

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202090920** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2020.09.28

(51) Int. Cl. *C07K 7/64* (2006.01)  
*A61K 38/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2018.11.12

---

(54) **ПЕПТИДОМИМЕТИКИ БЕТА-ШПИЛЕЧНОЙ СТРУКТУРЫ**

---

(31) 17020526.4

(32) 2017.11.10

(33) EP

(86) PCT/EP2018/025290

(87) WO 2019/091601 2019.05.16

(71) Заявитель:  
ПОЛИФОР АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Обрехт Даниэль (CH), Лютер Анатолий  
(DE), Бернардини Франческа (FR),  
Дэйл Гленн И. (CH), Дежонкер  
Николя, Брабе Эмили, Упер Григори  
(FR)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

---

(57) Пептидомиметики бета-шпилечной структуры, имеющие общую формулу (I), и их фармацевтически приемлемые соли, где P, X, Q и необязательный L представляют собой элементы, определенные в описании и формуле изобретения, обладают антимикробной активностью в отношении грамотрицательных бактерий, заключающейся, например, в ингибировании роста или уничтожении микроорганизмов, таких как *Klebsiella pneumoniae*, и/или *Acinetobacter baumannii*, и/или *Escherichia coli*, и/или *Pseudomonas aeruginosa*, и/или *Enterobacter cloacae*. Указанные соединения могут быть применены в качестве лекарственных средств для лечения или предотвращения инфекций или в качестве дезинфицирующих агентов для пищевых продуктов, косметических средств, лекарственных средств или других продуктов, содержащих питательные вещества. Указанные пептидомиметики могут быть получены способом, который основан на стратегии комбинированного твердофазного синтеза и синтеза в растворе.

---

**A1**

**202090920**

**202090920**

**A1**

## ПЕПТИДОМИМЕТИКИ БЕТА-ШПИЛЕЧНОЙ СТРУКТУРЫ

В настоящем изобретении предложены пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры, обладающие антимикробной активностью в отношении  
5 грамотрицательных бактерий.

Пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры согласно настоящему изобретению представляют собой соединения общей формулы (I), изображенные ниже, и их фармацевтически приемлемые соли, где P, X, Q и необязательно L представляют  
10 собой элементы, описанные в настоящей заявке ниже.

Кроме того, в настоящем изобретении предложен эффективный способ синтеза, согласно которому указанные соединения могут, если это желательно, быть получены в формате параллельных библиотек. Более того, пептидомиметики  $\beta$ -  
15 шпилечной структуры согласно настоящему изобретению демонстрируют улучшенную эффективность и желаемые фармакологические свойства, такие как, например, сниженный гемолиз эритроцитов.

Основной причиной смертности во всем мире и главной причиной смертности в  
20 развитых странах являются инфекционные заболевания. Причиной их появления является присутствие патогенных микробных агентов, включая патогенные вирусы и патогенные бактерии. Проблема резистентности бактерий к традиционным антибиотикам стимулировала интенсивный интерес к разработке новых антимикробных агентов с новыми механизмами действия (D. Obrecht, J.A.  
25 Robinson, F. Bernadini, C. Bisang, S.J. DeMarco, K. Moehle, F.O. Gombert, *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 42-65; H. Breithaupt, *Nat. Biotechnol.* **1999**, *17*, 1165-1169).

Возрастающей неудовлетворенной потребностью с точки зрения медицины является потребность борьбы с грамотрицательными бактериями, вызывающими  
30 60% внутрибольничных пневмоний (R. Frechette, *Ann. Rep. Med. Chem.*, Elsevier,

2007, 349-64). Грамотрицательные бактерии, продуцирующие бета-лактамазу расширенного спектра (БЛРС), также поставили под угрозу возможность применения большинства бета-лактамных лекарственных средств первой линии (S.J. Projan, P.A. Bradford, *Curr. Opin. Microbiol.*, **2007**, *10*, 441). Отсутствие  
5 подходящих новых соединений вынуждает врачей использовать антибиотики, от которых отказались ранее, такие как колистин, несмотря на хорошо известные проблемы, связанные с их токсичностью (M.E. Falagas, S.K. Kasiakou, *Crit. Care*, **2006**, *10*, R 27). Таким образом, необходимы новые подходы для лечения, среди прочего, резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia*  
10 *coli* (H.W. Boucher, G.H. Talbot, J.S. Bradley, J.E. Edwards Jr, D. Gilbert, L.B. Rice, M. Scheld, B. Spellberg, J. Bartlett, *IDSA Report on Development Pipeline, CID* **2009**, *48*, 1), а также *Pseudomonas aeruginosa* или *Enterobacter cloacae*.

Исследования по обнаружению антибиотиков за последние 20 лет были  
15 сосредоточены на разработке новых антибиотиков против грамположительных бактерий, в то время как обнаружение новых агентов против грамотрицательных патогенов происходило крайне редко. Существует неотложная потребность в новых классах антибиотиков с новыми механизмами действия, в частности против грамотрицательных возбудителей MDR ESKAPE (D. Obrecht, F. Bernardini, G. Dale, K.  
20 Dembowsky, *Ann. Repts Med. Chem.* **2011**, *46*, 245), ввиду появления резистентности против применяемых в крайних случаях антибиотиков, колистина и полимиксина В (M. Vaara, *Curr. Opin. Microbiol.* **2010**, *13*, 574). Грамотрицательные патогены ESKAPE включают *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter species* (L. B. Rice, *J. Infect. Dis.* **2008**, *197*, 1079).  
25 Грамотрицательные организмы особенно сложно уничтожить, поскольку они имеют внешнюю мембрану с высоким отрицательным зарядом, содержащую до 75% липополисахаридов, образующих существенный барьер для проникновения антибактериальных агентов (C. Alexander, E. T. Rietschel, *J. Endotox. Res.* **2001**, *7*, 167; D. S. Kabanov, I. R. Prokhorenko, *Biochemistry (Moscow)*, **2010**, *75*, 383).

Один перспективный класс антибиотиков содержит в своей основе природные катионные пептиды (T. Ganz, R.I. Lehrer, *Mol. Medicine Today* **1999**, *5*, 292-297; R.M. Erand, H.J. Vogel, *Biochim. Biophys. Acta* **1999**, *1462*, 11-28). Они включают пептиды с дисульфидными мостиками, имеющие  $\beta$ -шпилечную и  $\beta$ -складчатую структуру

5 (такие как протегрины [V.N. Kokryakov, S.S.L. Harwig, E.A. Panyutich, A.A. Shevchenko, G.M. Aleshina, O.V. Shamova, H.A. Korneva, R.I. Lehrer, *FEBS Lett.* **1993**, *327*, 231-236], тахиплезины [T. Nakamura, H. Furunaka, T. Miyata, F. Tokunaga, T. Muta, S. Iwanaga, M. Niwa, T. Takao, Y. Shimonishi, *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 16709-16713] и дефензины [R.I. Lehrer, A.K. Lichtenstein, T. Ganz, *Annu. Rev. Immunol.* **1993**, *11*, 105-128]),

10 амфипатические пептиды  $\alpha$ -спиральной структуры (например, цекропины, дермасептины, магайнины и меллитины [A. Tossi, L. Sandri, A. Giangaspero, *Biopolymers* **2000**, *55*, 4-30]), а также другие пептиды линейной и петлеобразной структуры. Несмотря на то, что механизмы действия антимикробных катионных пептидов еще не полностью изучены, их первичным местом взаимодействия

15 является мембрана микробной клетки (H.W. Huang, *Biochemistry* **2000**, *39*, 8347-8352). Под действием указанных агентов клеточная мембрана подвергается пермеабилзации, приводящей к быстрой гибели клеток. Однако более комплексные механизмы действия, например влияние опосредованной рецепторами передачи сигнала, до сих пор не могут быть исключены (M. Wu, E.

20 Maier, R. Benz, R.E. Hancock, *Biochemistry* **1999**, *38*, 7235-7242).

Соединения согласно настоящему изобретению, содержащие **модуль А** и **модуль В**, соединенные непосредственно или через **линкер L**, как описано ниже, проявляют антимикробную активность в отношении грамотрицательных бактерий,

25 в частности, против грамотрицательных патогенов, называемых патогенами ESKAPE (L.B. Rice, *J. Infect. Dis.* **2008**, *197*, 1079).

В модуле А  $\beta$ -шпилечные конформации миметиков катионных пептидов стабилизированы путем введения межцепочечных (между  $\beta$ -цепями) связей.

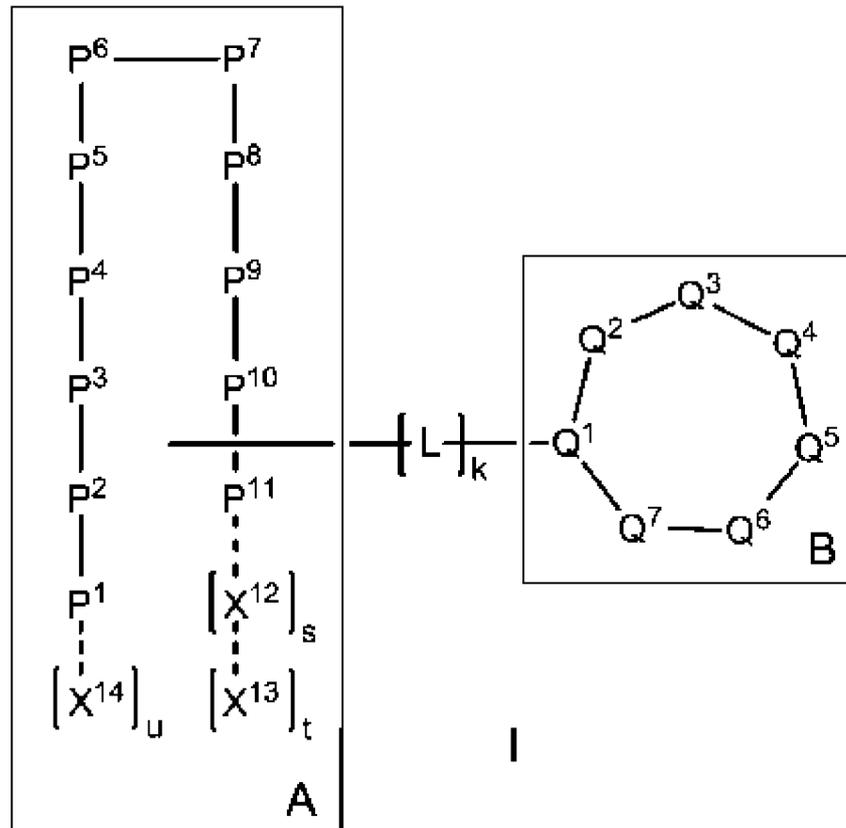
Кроме того, модуль В, представляющий собой циклической гептапептид,

30 полученный из семейства полимиксинов (T. Velkov, P. E. Thompson, R. L. Nation, J.

Li, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1898; T. Velkov, K. D. Roberts, R. L. Nation, J. Wang, P. E. Thompson, J. Li, *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 1172), ковалентно связан с модулем А, либо непосредственно, либо через пептидный линкер L, как описано ниже.

- 5 Связанные с матрицей миметики пептидов шпилечной структуры описаны в литературе (D. Obrecht, M. Altorfer, J.A. Robinson, *Adv. Med. Chem.* **1999**, *4*, 1-68; J.A. Robinson, *Syn. Lett.* **2000**, *4*, 429-441), и установлена возможность получения пептидомиметиков  $\beta$ -шпилечной структуры с применением способов комбинированного и параллельного синтеза (L. Jiang, K. Moehle, B. Dhanapal, D. Obrecht, J.A. Robinson, *Helv. Chim. Acta.* **2000**, *83*, 3097-3112). Антибактериальные связанные с матрицей пептидомиметики и способы их синтеза описаны в международных патентных заявках WO02/070547 A1, WO2004/018503 A1, WO2007/079605 A2, WO2012/016595 A1, WO2014/161781 A1 и WO2014/161782 A1. Молекулы, описанные в последних двух патентных заявках, демонстрируют
- 10 антимикробную активность в отношении грамотрицательных бактерий, причем в отношении *Klebsiella pneumoniae*, и/или *Acinetobacter baumannii*, и/или *Escherichia coli* показана высокая активность. Кроме того, пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры, описанные в WO2016/150576 A1, обладают активностью в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Помимо этого, соединения согласно настоящему
- 15 изобретению демонстрируют, среди прочего, высокую активность в отношении *Enterobacter cloacae*.

В первом **варианте реализации (1)** настоящее изобретение относится к новым пептидомиметикам  $\beta$ -шпилечной структуры, имеющим формулу (I):



содержащим **модуль А**, состоящий из отдельных элементов Р или Х, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (С=О) к азоту (N) следующего элемента

где

$s = 0, t = 0, \text{ и } u = 0$  или  $s = 1, t = 0, \text{ и } u = 0$  или  $s = 0, t = 0, \text{ и } u = 1$  или  $s = 1, t = 1, \text{ и } u = 0$  или  $s = 1, t = 0, \text{ и } u = 1$  или  $s = 1, t = 1, \text{ и } u = 1$ ;

если  $s = 1, t = 1, \text{ и } u = 1$ ; и

- 10  $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно, и/или  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно, и/или  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно, и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные сшивки  $\alpha$ -аминокислоты или неприродные образующие поперечные сшивки кислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют  $X^{14}$  и  $X^{13}$ ,
- 15 и/или  $P^1$  и  $X^{12}$ , и/или  $P^2$  и  $P^{11}$ , и/или  $P^4$  и  $P^9$  посредством ковалентного

взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то

- X<sup>14</sup> представляет собой pGlu; DpGlu; Ac-pGlu; Ac-DpGlu; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- P<sup>1</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую L- или D-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- P<sup>2</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

- Р<sup>3</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- Р<sup>4</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- Р<sup>5</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

- Р<sup>6</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **основную** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **алифатическую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- Р<sup>7</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- Р<sup>8</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- Р<sup>9</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей

сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты;

R<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

R<sup>11</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L-α-аминокислоту, содержащую в

общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты;

- 5 X<sup>12</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **алифатическую** L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

- X<sup>13</sup> представляет собой Glyol; или природную или неприродную **алифатическую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

при условии, что

- если P<sup>1</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то X<sup>12</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;  
5 то  $P^1$ ;  $P^{10}$  или  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и
- если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;  
10 и
- 15 - если  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и
- 20 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
  - положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;с дополнительным условием, что
- 25 - общее количество межцепочечных связей и солевых мостиков в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух;
  - если  $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- место присоединения карбонила ( $C=O$ )  $X^{13}$  и место присоединения азота (N)  $X^{14}$  являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых  $\alpha$ -аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные ( $C=O$ ) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

с дополнительным условием, что

- 10 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила ( $C=O$ )  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой природную или неприродную  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере
- 15 одну карбоксильную функциональную группу;

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

- $P^1$  и  $X^{12}$  совместно, и/или  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно, и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные шивки  $\alpha$ -аминокислоты,
- 20 каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют  $P^1$  и  $X^{12}$ , и/или  $P^2$  и  $P^{11}$ , и/или  $P^4$  и  $P^9$  посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то  $X^{14}$ ;  $P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$  и  $P^{11}$  являются такими, как определено выше
- 25 для модуля A, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

- $X^{12}$  представляет собой Glyol или природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей
- 30 сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой

цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную

5 группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминоспирт,

10 содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **основный** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную

15 группу или **спиртовой** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну **гидроксильную** функциональную группу;

при условии, что

- если R<sup>1</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то X<sup>12</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

25 - если R<sup>3</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в

30 одной боковой цепи;

то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в  
 5 общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую**  
 10 L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

15 - если  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

20 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

25 - если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

- место присоединения карбонила (C=O)  $X^{12}$  и место присоединения азота (N)  $X^{14}$  является соответственно насыщенными для образования  
 30 соответствующих природных или неприродных концевых α-аминокислот,

необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

10

если s = 1, t = 1, и u = 0; и

- P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно и/или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные шивки α-аминокислоты или неприродные образующие поперечные шивки кислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> и/или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то

- P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или природную или неприродную **алифатическую L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую L-α-гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую L-α-гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой

30

цепи; или **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

5  $R^2$  ;  $R^3$  ;  $R^4$  ;  $R^5$  ;  $R^6$  ;  $R^7$  ;  $R^8$  ;  $R^9$  ;  $R^{10}$  ;  $R^{11}$  и  $X^{12}$  являются такими, как определено выше для модуля A, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{13}$  представляет собой Glyol; или природную или неприродную **алифатическую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты или природную или неприродную L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну **карбоксамидную** функциональную группу;

20 при условии, что

- если  $R^1$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $R^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то P<sup>1</sup>; P<sup>10</sup> или X<sup>12</sup> представляет собой природную или неприродную  
 5 **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если P<sup>8</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то P<sup>10</sup> представляет собой природную  
 10 или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- если P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или  
 15 гетероатомов в одной боковой цепи; то X<sup>12</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

20 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно не образуют  
 25 межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

- место присоединения карбонила (C=O) X<sup>13</sup> и место присоединения азота (N) P<sup>1</sup> являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых α-аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O)  
 30 функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

если s = 0, t = 0, и u = 1; и

- 10 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно, и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные шивки α-аминокислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то

X<sup>14</sup>; P<sup>1</sup>; P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для модуля А, где s = 1, t = 1, и u = 1;

- P<sup>11</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную

группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты;

при условии, что

- если  $R^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

10 то  $R^1$  или  $R^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $R^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $R^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле  
20 А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- место присоединения карбонила (C=O)  $R^{11}$  и место присоединения азота (N)  $X^{14}$  являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых α-аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

если s = 1, t = 0, и u = 0; и

- P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно и/или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные сшивки α-аминокислоты или неприродные образующие поперечные сшивки кислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup>, и/или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup>, и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то

- P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или природную или неприродную **алифатическую L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую α-гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, или **ароматическую L-α-гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, или **спиртовую L-α-гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой

цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

$R^2$  ;  $R^3$  ;  $R^4$  ;  $R^5$  ;  $R^6$  ;  $R^7$  ;  $R^8$  ;  $R^9$  ;  $R^{10}$  и  $R^{11}$  являются такими, как определено выше для модуля А,

5 где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{12}$  представляет собой Glyol; или природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную

10 группу; или природную или неприродную **спиртовую** L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по

15 меньшей мере одну **карбоксиламидную** функциональную группу или **алифатический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **основной**

20 аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или **спиртовой** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий

25 по меньшей мере одну **гидроксильную** функциональную группу;

30

при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

5 то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

10 и

- если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту,  
15 содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или  $X^{12}$  представляет собой  
20 природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую**  
25 L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- если  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 10 с дополнительным условием, что
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
  - место присоединения карбонила (C=O)  $X^{12}$  и место присоединения азота (N)  $P^1$  соответственно являются насыщенными с образованием соответствующих природных или неприродных концевых  $\alpha$ -аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные и/или функциональные группы азота (N);
- с дополнительным условием, что
- 20 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой природную или неприродную  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные шивки  $\alpha$ -аминокислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой

цепи, которые совместно соединяют  $P^2$  и  $P^{11}$  и/или  $P^4$  и  $P^9$  посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то

- 5  $P^1$  представляет собой pGlu;  $D$ pGlu; Ac-pGlu; Ac- $D$ pGlu; или природную или неприродную **алифатическую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую  $\alpha$ -гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую L- $\alpha$ -гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **спиртовую L- $\alpha$ -гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую кислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

$P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля А,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

- 25  $P^{11}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую L- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную L- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или **гуанидиновую функциональную группу**; или природную или
- 30

неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты;

при условии, что

- если P<sup>3</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

15 то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если P<sup>8</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле  
25 А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- место присоединения карбонила (C=O) P<sup>11</sup> и место присоединения азота (N) P<sup>1</sup> являются соответственно насыщенными для образования  
30

соответствующих природных или неприродных концевых  $\alpha$ -аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

с дополнительным условием, что

- 5 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере  
10 одну карбоксильную функциональную группу;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и в качестве альтернативы

P<sup>11</sup> связан со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N) P<sup>2</sup>; то

- P<sup>1</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую L- или D-** $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L-** $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L-** $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую  $\alpha$ -**гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую L-** $\alpha$ -гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **спиртовую L-** $\alpha$ -гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

$P^2$  представляет собой природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу;

5  $P^3$  ;  $P^4$  ;  $P^5$  ;  $P^6$  ;  $P^7$  ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля А,  
где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну **амино**функциональную группу или **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты или природную или неприродную D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну **амидную** функциональную группу;

при условии, что

- если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в отдельной боковой цепи; и

- если P<sup>8</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

10 то P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле  
15 А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- место присоединения азота (N) P<sup>1</sup> является соответственно насыщенным с  
20 образованием соответствующей природной или неприродной концевой α-аминокислоты, необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место  
25 присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то

P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

и **модуль В**, состоящий из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> соединен с местом присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>, и где

5 Q<sup>1</sup> представляет собой природную или неприродную **основную L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу;

10 Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> независимо представляют собой природную или неприродную **основную L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу;

15 Q<sup>3</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

20 Q<sup>4</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

25 Q<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **алифатическую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой  
30 цепи;

и линкер **L**, состоящий из  $k = 0 - 3$  отдельных элементов **L**, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила ( $C=O$ ) к азоту (**N**) соединяющего элемента, и при этом

если  $k = 1$ ,

- 5  $L^1$  представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную **алифатическую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную **спиртовую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

если  $k = 2$ , дополнительный элемент

- 15  $L^2$  представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную **алифатическую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную **спиртовую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

если  $k = 3$ , дополнительный элемент

- 25  $L^3$  представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную **алифатическую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере
- 30

одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную спиртовую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; причем указанный линкер L соединен с модулем В от места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к  $\alpha$ -азоту (N) Q<sup>1</sup>; и, если k = 1 – 3, он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup> или, если k = 0, то Q<sup>1</sup> непосредственно соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к  $\alpha$ -азоту (N) Q<sup>1</sup>; или их таутомеру, или ротамеру, или их соли, или их фармацевтически приемлемой соли, или гидрату, или сольвату.

В предпочтительном варианте реализации (2) настоящее изобретение относится к новым пептидомиметикам  $\beta$ -шпилечной структуры формулы (I), в соответствии с вариантом реализации (1), содержащим модуль А, состоящий из отдельных элементов Р или Х, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента где s = 0, t = 0, и u = 0 или s = 1, t = 0, и u = 0 или s = 0, t = 0, и u = 1; если s = 0, t = 0, и u = 1; и P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные сшивки  $\alpha$ -аминокислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то X<sup>14</sup>; P<sup>1</sup>; P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для модуля А в варианте реализации 1, где s = 1, t = 1, и u = 1;

- $P^{11}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты;
- 15 при условии, что
- если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;  
или природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
  - то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и
  - 25 - если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;  
то  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- 30

и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в  
5 непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- место присоединения карбонила (C=O) P<sup>11</sup> и место присоединения азота (N) X<sup>14</sup> являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых α-аминокислот,  
10 необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то  
15 P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;
- 20 если s = 1, t = 0, и u = 0; и
- P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно и/или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные сшивки α-аминокислоты или неприродные образующие поперечные сшивки кислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной  
25 боковой цепи, которые совместно соединяют P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup>, и/или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup>, и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то
- P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или природную или неприродную **алифатическую L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в  
30 общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной

боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** α-гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую** L-α-гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **спиртовую** L-α-гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

$R^2$  ;  $R^3$  ;  $R^4$  ;  $R^5$  ;  $R^6$  ;  $R^7$  ;  $R^8$  ;  $R^9$  ;  $R^{10}$  и  $R^{11}$  являются такими, как определено выше для модуля А в варианте реализации 1, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{12}$  представляет собой Glyol или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по

меньшей мере одну **карбоксамидную** функциональную группу или **алифатический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **основный** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу или **спиртовой** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну **гидроксильную** функциональную группу;

при условии, что

- если  $R^1$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **спиртовую** L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- если  $R^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $R^1$  или  $R^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25

- углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25
- 5 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и
- если  $R^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
    - то  $R^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-
- 10  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- и
- если  $R^{10}$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или
- 15 гетероатомов в одной боковой цепи;
- то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 20 А не должно превышать двух; и
- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если  $R^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $R^2$  и  $R^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- 25
- место присоединения карбонила (C=O)  $X^{12}$  и место присоединения азота (N)  $R^1$  являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых  $\alpha$ -аминокислот,

необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

с дополнительным условием, что

- 5 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

10

если s = 0, t = 0, и u = 0; и

- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные сшивки α-аминокислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой
- 15 цепи, которые совместно соединяют P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то

- P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или природную или неприродную **алифатическую L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в
- 20 общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей
- 25 сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую α-гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой
- 30 цепи; или **ароматическую L-α-гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой
- цепи; или **спиртовую L-α-гидроксикислоту**, содержащую в общей

сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

$R^2$ ;  $R^3$ ;  $R^4$ ;  $R^5$ ;  $R^6$ ;  $R^7$ ;  $R^8$ ;  $R^9$  и  $R^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля

5 А в варианте реализации 1,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$R^{11}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных

и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или

10 неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой

цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или

неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой

15 цепи; или природную или неприродную L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой

цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой

20 кислоты;

при условии, что

- если  $R^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

25 или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $R^1$  или  $R^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25

30 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- место присоединения карбонила (C=O)  $P^{11}$  и место присоединения азота (N)  $P^1$  являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых  $\alpha$ -аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой природную или неприродную  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;
- если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и в качестве альтернативы  $P^{11}$  соединен с местом присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $P^2$ ; то  $P^1$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую L- или D-** $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей

сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** α-гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую** L-α-гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **спиртовую** L-α-гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

P<sup>2</sup> представляет собой природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу;

P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для модуля А в варианте реализации 1,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

P<sup>11</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или

гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную

5 группу фосфоновой кислоты или природную или неприродную D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну **амидную** функциональную группу;

при условии, что

10 - если  $R^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в

15 одной боковой цепи;

то  $R^1$  или  $R^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $R^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую**

20 L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $R^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

25 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- место присоединения азота (N)  $P^1$  является соответственно насыщенным с образованием природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты, необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- 5 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой природную или неприродную  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере
- 10 одну карбоксильную функциональную группу;
- и **модуль В**, состоящий из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего
- 15 элемента, при условии, что  $Q^7$  соединен с местом присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ , и где  $Q^1$  представляет собой природную или неприродную **основную L- или D-**аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере
- 20 одну функциональную аминогруппу;
- $Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой природную или неприродную **основную L-** $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную
- 25 аминогруппу;
- $Q^3$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую D-** $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую D-** $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей

сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

5 Q<sup>4</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

10 Q<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

15 и **линкер L**, состоящий из k = 0 - 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, и при этом

если k = 1,

20 L<sup>1</sup> представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную **алифатическую L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере  
25 одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную **спиртовую L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

если k = 2, дополнительный элемент

30 L<sup>2</sup> представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную **алифатическую L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей

5 сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную **спиртовую L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

если  $k = 3$ , дополнительный элемент

10  $L^3$  представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную **алифатическую L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную **спиртовую L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

причем указанный линкер L соединен с модулем B от места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к α-азоту (N)  $Q^1$  и,

20 если  $k = 1 - 3$ , он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$  или,

если  $k = 0$ , то

$Q^1$  непосредственно соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к α-азоту (N)  $Q^1$ ;

25 или их таутомеру, или ротамеру, или их соли, или их фармацевтически приемлемой соли, или гидрату, или сольвату.

В более предпочтительном **варианте реализации (3)** настоящее изобретение относится к новым пептидомиметикам β-шпилечной структуры формулы (I), в  
30 соответствии с вариантом реализации (1),

содержащим **модуль А**, состоящий из отдельных элементов Р или Х, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (С=О) к азоту (N) следующего элемента

где

5  $s = 1, t = 0, \text{ и } u = 0;$

$P^1$  и  $X^{12}$  совместно; и/или  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно; и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные шивки  $\alpha$ -аминокислоты или неприродные образующие поперечные шивки кислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют  $P^1$  и  $X^{12}$ ; и/или  $P^2$  и  $P^{11}$ ; и/или  $P^4$  и  $P^9$  посредством ковалентного взаимодействия (межцепочесной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика);

$P^1$  представляет собой pGlu;  $DpGlu$ ; Ac-pGlu; Ac- $DpGlu$ ; или природную или неприродную **алифатическую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую  $\alpha$ -гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую L- $\alpha$ -гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **спиртовую L- $\alpha$ -гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую кислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

$P^2$  ;  $P^3$  ;  $P^4$  ;  $P^5$  ;  $P^6$  ;  $P^7$  ;  $P^8$  ;  $P^9$  ;  $P^{10}$  и  $P^{11}$  являются такими, как определено выше для модуля А в варианте реализации 1,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{12}$  представляет собой Glycol или природную или неприродную **алифатическую** L-  
5  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту,  
10 содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну **функциональную аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных  
15 и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну **карбоксамидную** функциональную группу или **алифатический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25  
20 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **основной** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную  
25 группу или **спиртовой** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну **гидроксильную** функциональную группу;

при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

10 - если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- если  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или

гетероатомов в одной боковой цепи; то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле

5 А не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

10 - если  $R^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $R^2$  и  $R^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

15 - место присоединения карбонила (C=O)  $X^{12}$  и место присоединения азота (N)  $R^1$  являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых α-аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

с дополнительным условием, что

20 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $R^5$ ;  $R^6$  или  $R^7$ ; то  $R^5$ ;  $R^6$  или  $R^7$  представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

25 и **модуль В**, состоящий из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N)  $Q^1$ , и где

30  $Q^1$  представляет собой природную или неприродную **основную L- или D-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных

и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу;

Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> независимо представляют собой

5 природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу;

10 Q<sup>3</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

15 Q<sup>4</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

20 Q<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой  
25 цепи;

и **линкер L**, состоящий из k = 0 - 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, и при этом

если k = 1,

- L<sup>1</sup> представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную алифатическую L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную основную L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную спиртовую L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- 5
- 10 если k = 2, дополнительный элемент
- L<sup>2</sup> представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную алифатическую L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную основную L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную спиртовую L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- 15
- 20 если k = 3, дополнительный элемент
- L<sup>3</sup> представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную алифатическую L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную основную L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную спиртовую L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- 25

причем указанный линкер L соединен с модулем В от места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup>; и,

если k = 1 – 3, он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup> или,

5 если k = 0, то

Q<sup>1</sup> непосредственно соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup>;

или их таутомеру, или ротамеру, или их соли, или их фармацевтически приемлемой соли, или гидрату или сольвату.

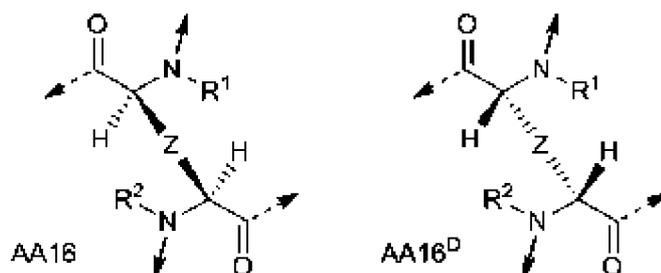
10

Дополнительный **вариант реализации (4)** согласно настоящему изобретению относится к соединениям формулы (I) в соответствии с вариантом реализации (1), содержащим **модуль А**, состоящий из отдельных элементов Р или Х, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N)

15 следующего элемента, где

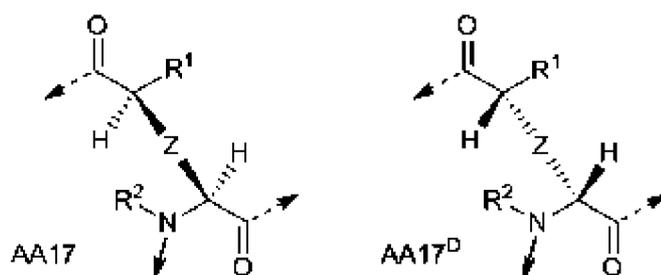
если s = 1, t = 1, и u = 1; и

X<sup>14</sup> и X<sup>13</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул

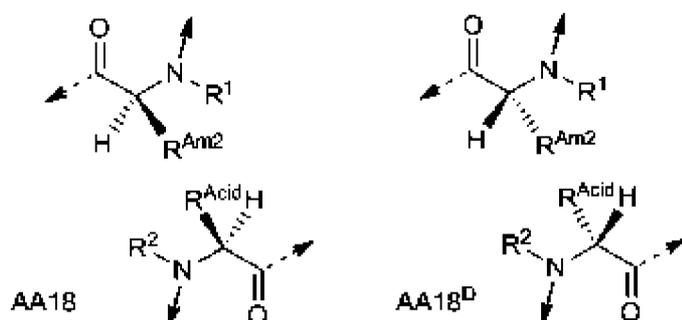


на основании связи двух α-аминокислотных остатков;

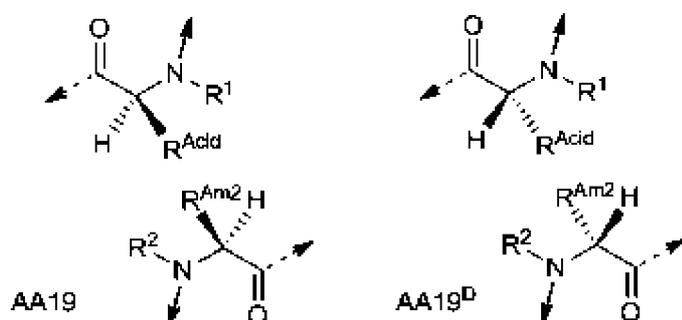
или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) согласно одной из формул



на основании связи  $\alpha$ -аминокислотного остатка и остатка кислоты;  
или солевой мостик согласно одной из формул



5



на основании электростатического взаимодействия между двумя  $\alpha$ -аминокислотными остатками, определенными в настоящем описании ниже; и/или

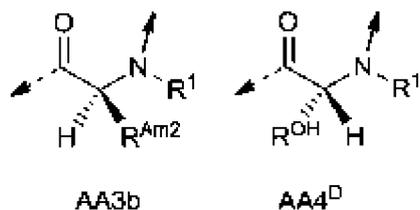
- 10  $R^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

$R^2$  и  $R^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно

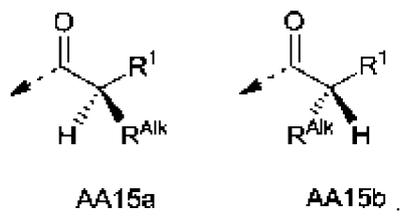
- 15 одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;

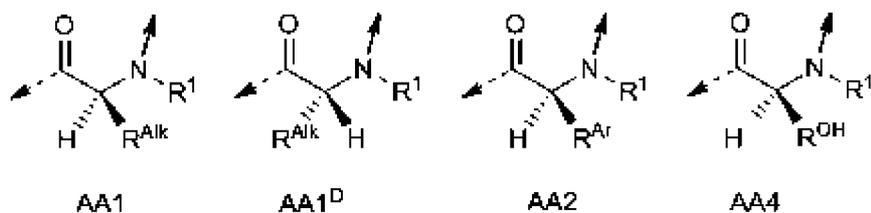
$X^{14}$  представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



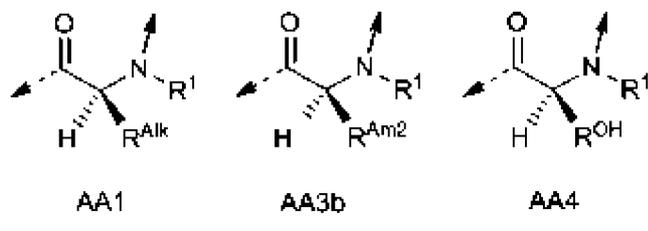
или кислотный остаток согласно одной из формул



10  $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

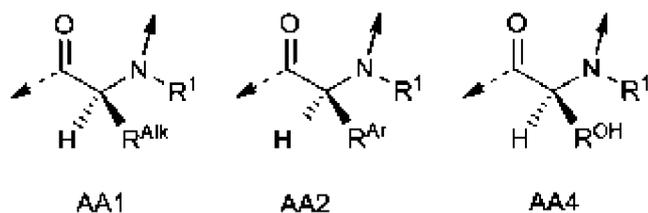


$P^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

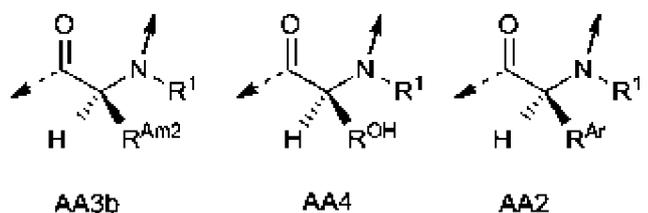


15

$P^3$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

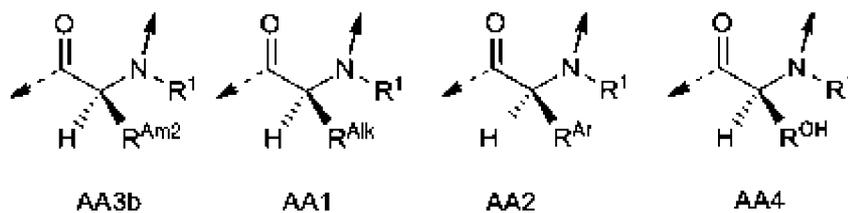


P<sup>4</sup> представляет собой Gly или L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул

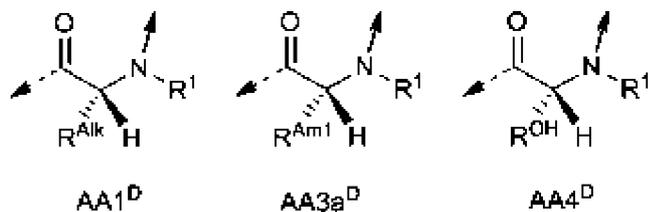


5

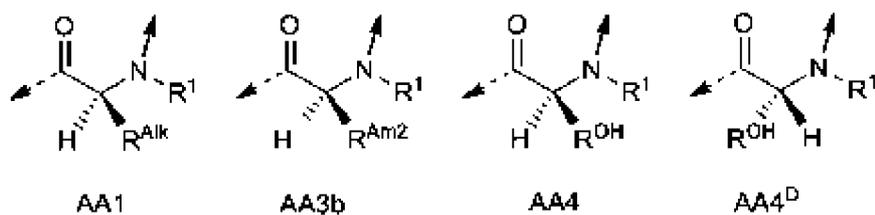
P<sup>5</sup> представляет собой Gly или L-α-аминокислотный остаток формулы



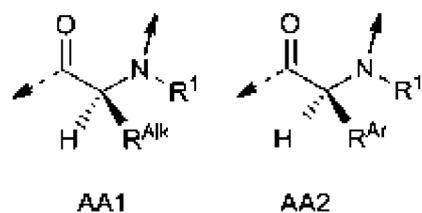
10 P<sup>6</sup> представляет собой Gly или D-α-аминокислотный остаток формулы



P<sup>7</sup> представляет собой Gly или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул

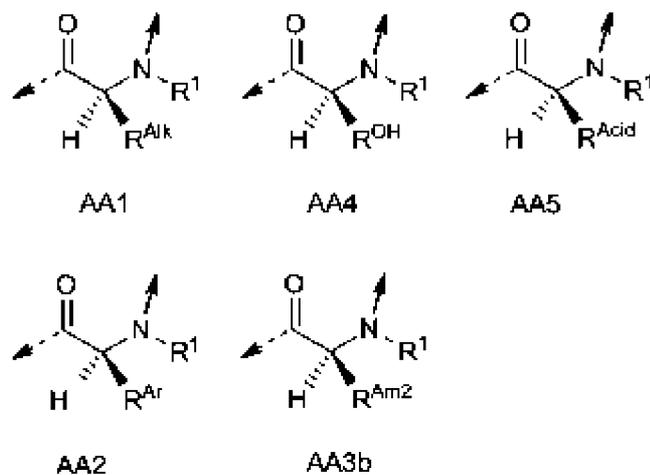


P<sup>8</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул

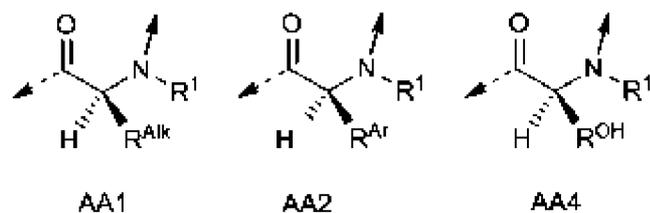


5

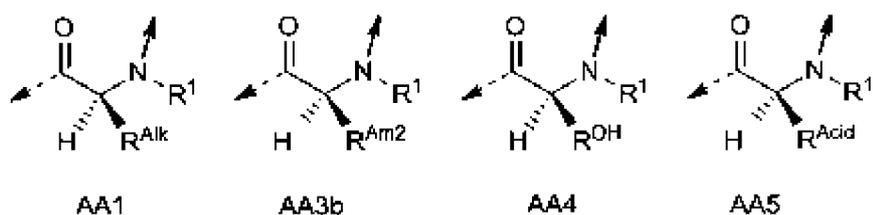
P<sup>9</sup> представляет собой Gly или L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул



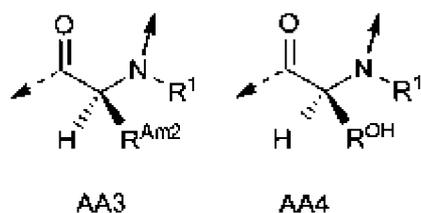
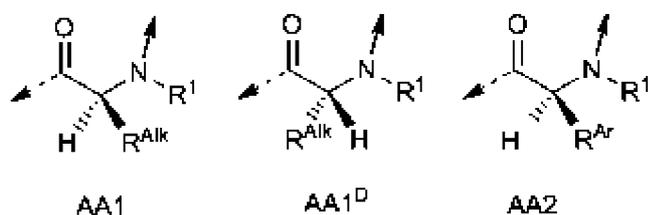
10 P<sup>10</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул



P<sup>11</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул

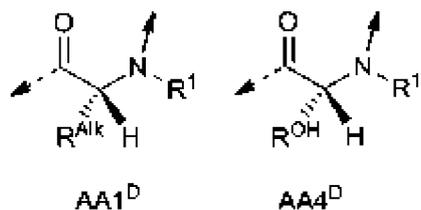


X<sup>12</sup> представляет собой Gly или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул



5

X<sup>13</sup> представляет собой Glyol или α-аминокислотный остаток одной из формул



10 при условии, что

- если P<sup>1</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA4;  
то X<sup>12</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA1 или AA1D; и

- если P<sup>3</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток одной из формул

15 AA1 или AA4;

то  $P^1$ ;  $P^{10}$  или  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и

- если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- 5 - если  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;

то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1 или AA1D; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 10 A не должно превышать двух; и
- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

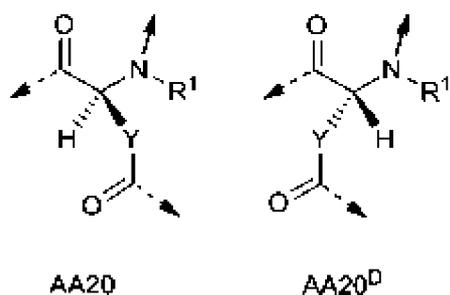
с дополнительным условием, что

- общее количество межцепочечных связей и солевых мостиков в
- 15 вышеуказанном модуле A не должно превышать двух;
- если  $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой
- 20 мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила ( $C=O$ ), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего
- 25 остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную ( $C=O$ ) функциональную группу;
- $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже
- 30 описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной

или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- 5 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



- 10 - если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

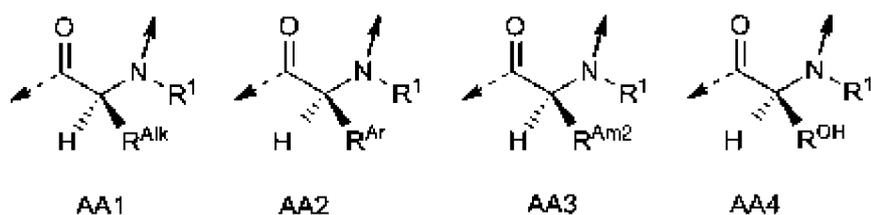
P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

- 15 - P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

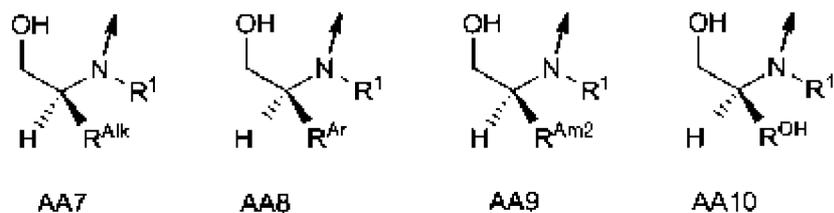
P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;

- 20 - X<sup>14</sup>; P<sup>1</sup>; P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup>; P<sup>10</sup> и P<sup>11</sup> являются такими, как определено выше для модуля A в указанном варианте реализации, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

X<sup>12</sup> представляет собой Glyol или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



или остаток аминспирта согласно одной из формул



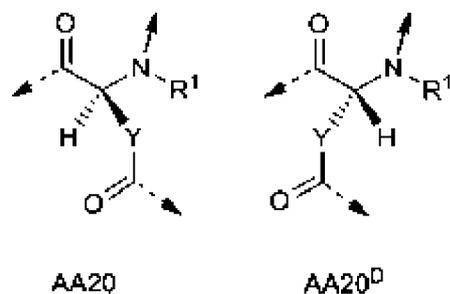
при условии, что

- 5 - если  $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4; то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4; то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- 10 или  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2 или остаток аминспирта формулы AA8; и
- если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- если  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4; то
- 15  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 20 с дополнительным условием, что
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

- $X^{12}$  характеризуется местом присоединения карбонила ( $C=O$ ), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или не природной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную ( $C=O$ ) функциональную группу;
- $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или не природной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила ( $C=O$ )  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



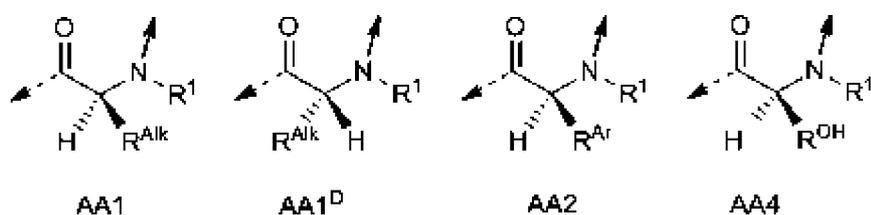
если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ; и

- 20  $R^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup>; или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) согласно одной из формул AA17 или AA17<sup>D</sup>; или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

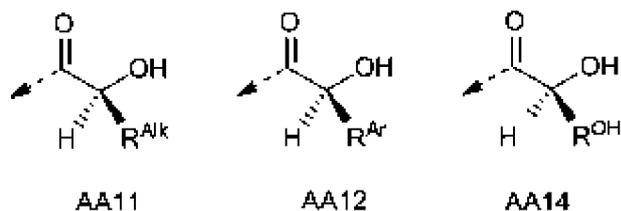
$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;

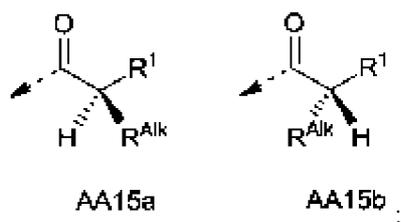
$P^1$  представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул



или остаток L-α-гидроксикислоты согласно одной из формул

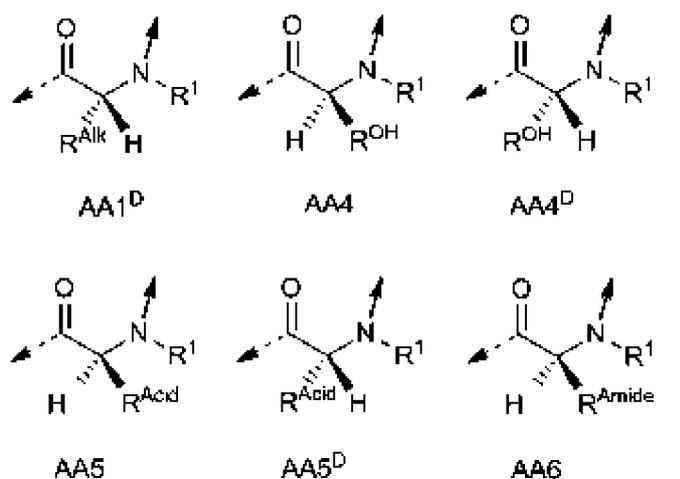


или остаток кислоты согласно одной из формул



$P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$ ;  $P^{11}$  и  $X^{12}$  являются такими, как определено выше для модуля A в указанном варианте реализации, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

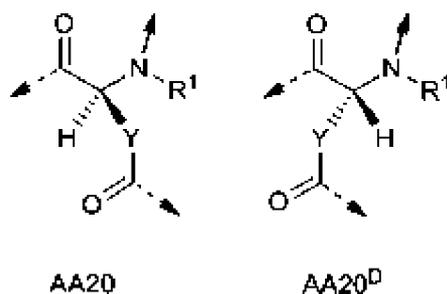
$X^{13}$  представляет собой Glyol или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул



при условии, что

- если P<sup>1</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA4;
- 5 то X<sup>12</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA1 или AA1D; и
- если P<sup>3</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- то P<sup>1</sup>; P<sup>10</sup> или X<sup>12</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы
- 10 AA2; и
- если P<sup>8</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA1;
- то P<sup>10</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA2; и
- если P<sup>10</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA4;
- то X<sup>12</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA1 или
- 15 AA1D; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 20 с дополнительным условием, что

- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила ( $C=O$ ), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную ( $C=O$ ) функциональную группу;
- 10 -  $P^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- 15 с дополнительным условием, что
  - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила ( $C=O$ )  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



20

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

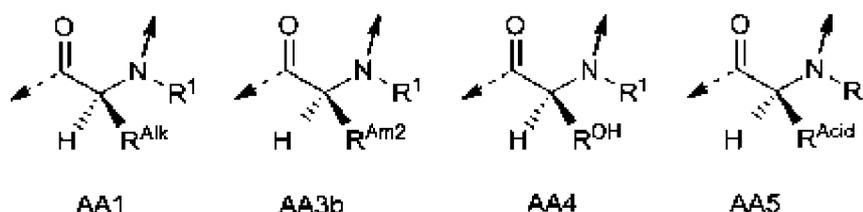
25

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;

$X^{14}$ ;  $P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше

5 для модуля A в указанном варианте реализации, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



при условии, что

- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;

и

- если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;

то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и

15 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

20 -  $P^{11}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с R<sup>30</sup> с образованием соответствующего остатка природной или не природной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;

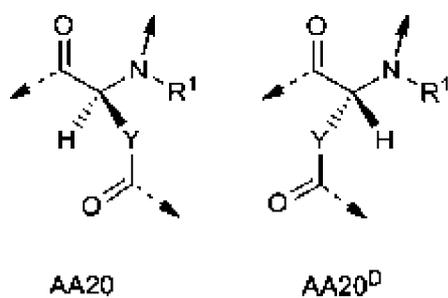
25

-  $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с R<sup>1</sup>, как уже

описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- 5 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



10

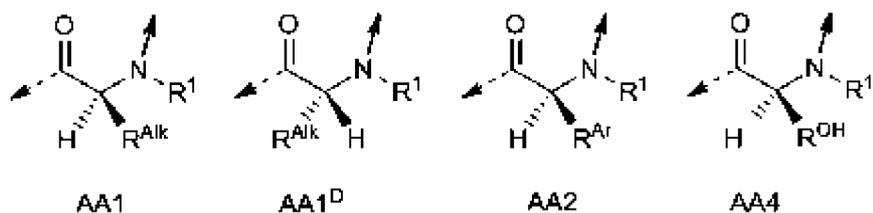
если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

- $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup>; или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) согласно одной из формул AA17 или AA17<sup>D</sup>; или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
- 15

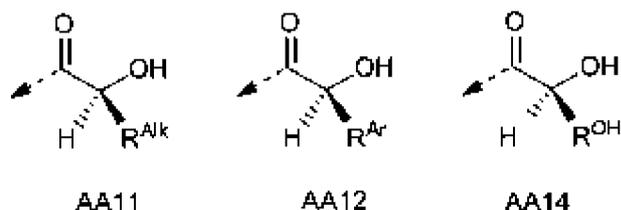
$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

- 20  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;

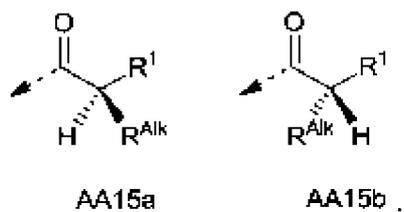
$P^1$  представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



или остаток L-α-гидроксикислоты согласно одной из формул



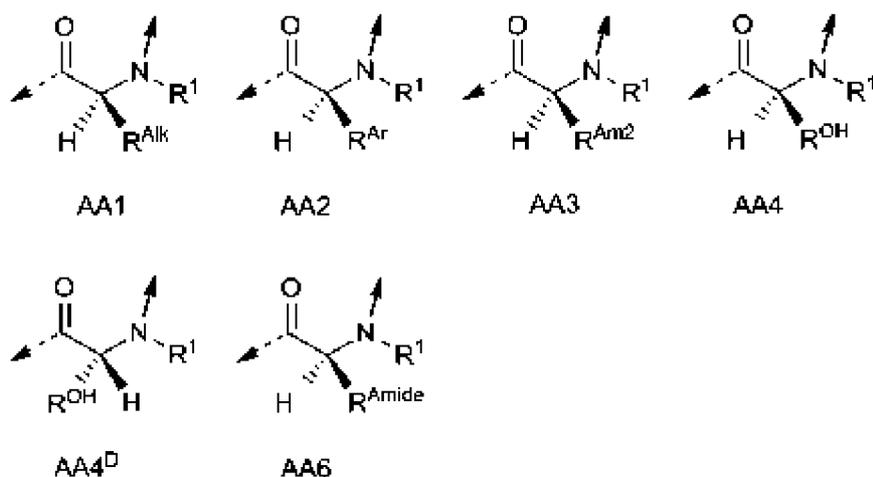
или остаток кислоты согласно одной из формул



5

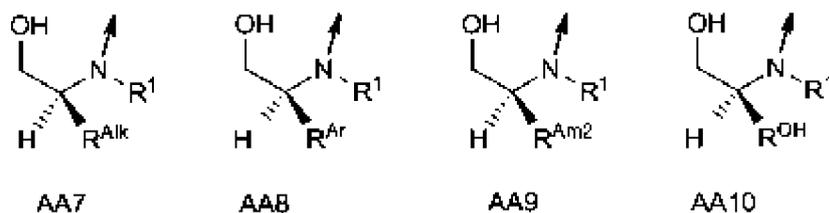
$p^2$  ;  $p^3$  ;  $p^4$  ;  $p^5$  ;  $p^6$  ;  $p^7$  ;  $p^8$  ;  $p^9$  ;  $p^{10}$  и  $p^{11}$  являются такими, как определено выше для модуля A в указанном варианте реализации, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{12}$  представляет собой Glyol или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул



10

или остаток аминспирта согласно одной из формул



при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;  
то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; AA4  
5 или AA4<sup>D</sup>; и
- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из  
формул AA1 или AA4;  
то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;  
или  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2 или остаток  
10 аминспирта формулы AA8; и
- если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;  
то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- если  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;
- 15 то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле  
A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в  
непосредственной близости;
- 20 с дополнительным условием, что
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой  
мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют  
межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- $X^{12}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не  
25 связанным, как указано выше, которое является соответственно  
насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего  
остатка природной или не природной концевой  $\alpha$ -аминокислоты;

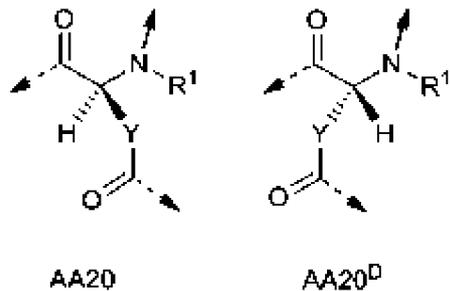
необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;

- $R^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

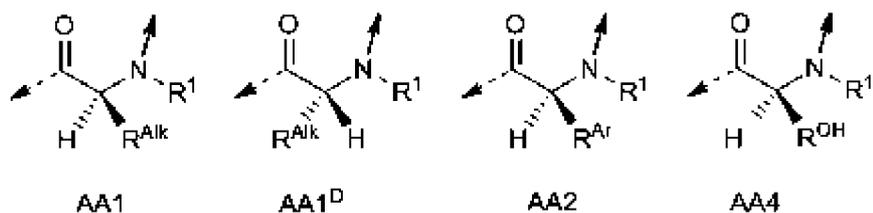


- 15 если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

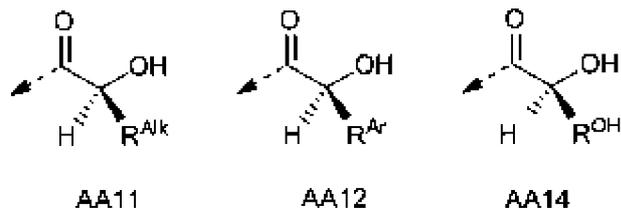
$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

- 20  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;

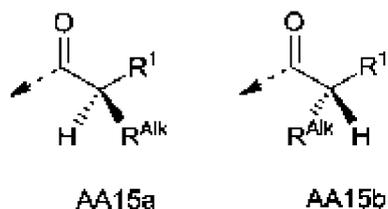
$P^1$  представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



или остаток L- $\alpha$ -гидроксикислоты согласно одной из формул



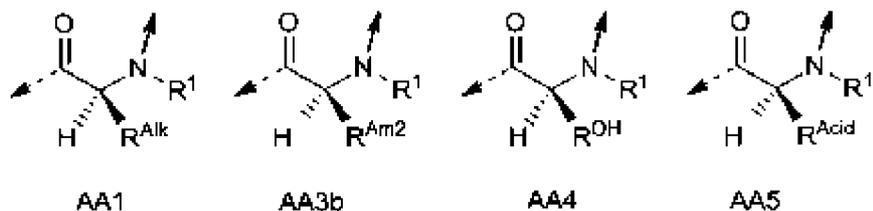
или остаток кислоты согласно одной из формул



5

$p^2$  ;  $p^3$  ;  $p^4$  ;  $p^5$  ;  $p^6$  ;  $p^7$  ;  $p^8$  ;  $p^9$  и  $p^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля A в указанном варианте реализации, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$p^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



10

при условии, что

- если  $p^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

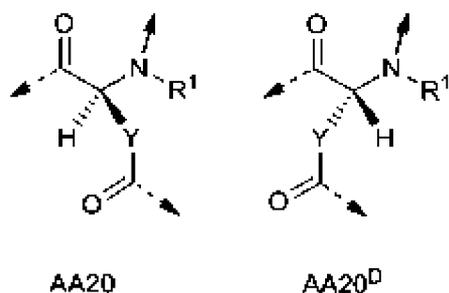
то  $p^1$  или  $p^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;

15 и

- если  $p^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;

то  $p^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и

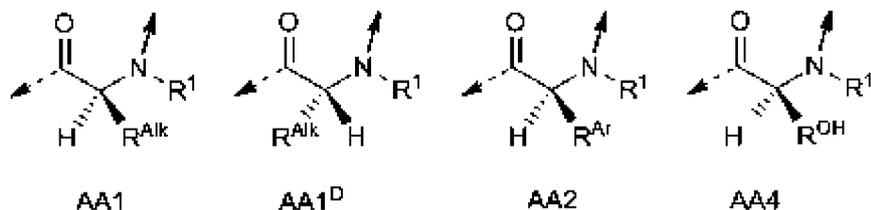
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- $R^{11}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты;
- 10 необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- $R^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной
- 15 или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то
- 20  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



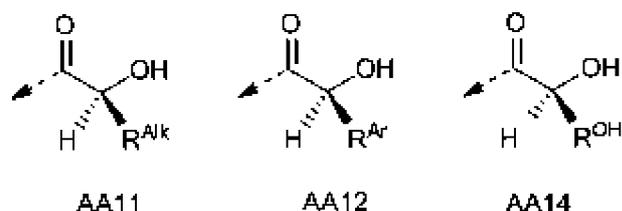
если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и в качестве альтернативы

- 25  $R^{11}$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $P^2$ ;

$P^1$  представляет собой pGlu или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

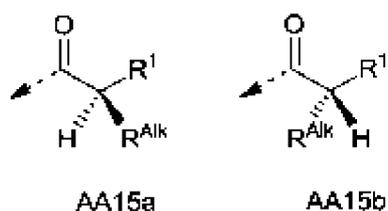


или остаток L- $\alpha$ -гидроксикислоты согласно одной из формул

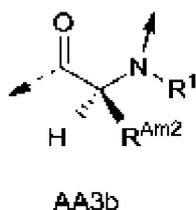


5

или остаток кислоты согласно одной из формул



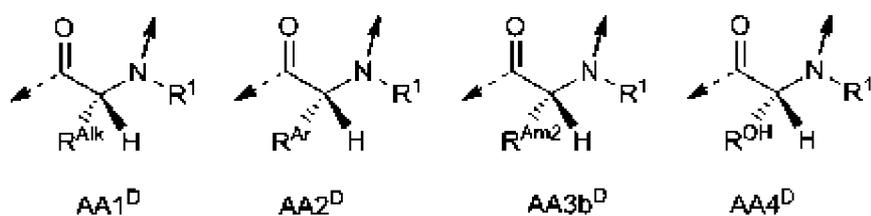
$P^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы



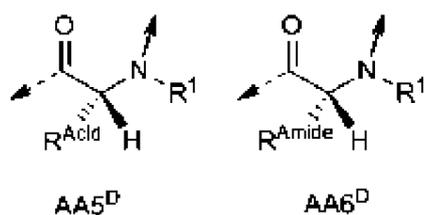
10

$P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля A в указанном варианте реализации, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

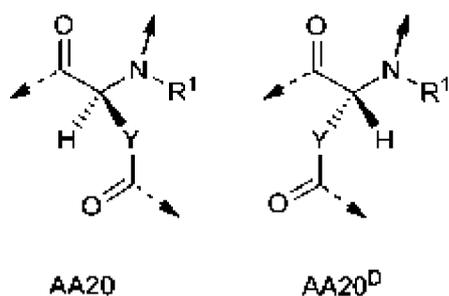


15



при условии, что

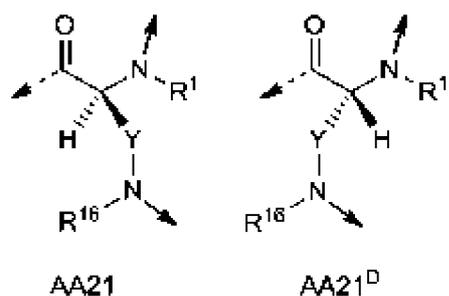
- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- 5        то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- и
- если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 10    A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что,
- $P^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который
- 15        является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- с дополнительным условием, что
- 20    - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то
- $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



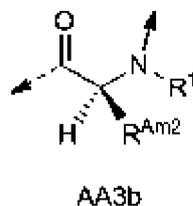
и **модуль В**, состоящий из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

5 элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>, и где

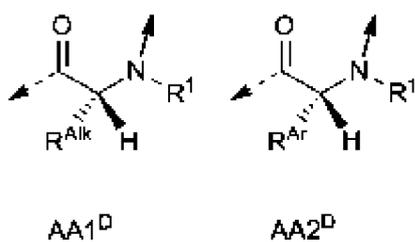
Q<sup>1</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул



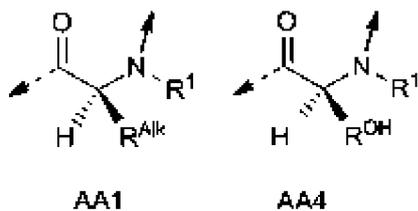
10 Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> независимо представляют собой L-α-аминокислотный остаток формулы



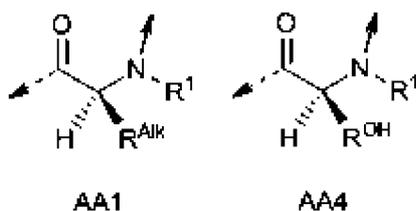
Q<sup>3</sup> представляет собой D-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул



Q<sup>4</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул



Q<sup>7</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул



5

и линкер **L**, состоящий из  $k = 0 - 3$  отдельных элементов **L**, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, и при этом

если  $k = 1$ ,

- 10 L<sup>1</sup> представляет собой Gly; Sar; Aib или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

если  $k = 2$ , дополнительный элемент

L<sup>2</sup> представляет собой Gly; Sar; Aib или α-аминокислотный остаток согласно одной

- 15 из формул

AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

если  $k = 3$ , дополнительный элемент

L<sup>3</sup> представляет собой Gly; Sar; Aib или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул

- 20 AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,

если k = 1 - 3, он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup> или,

5 если k = 0, то

Q<sup>1</sup> непосредственно соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup>;

R<sup>Alk</sup> представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или

10 гетероатомов,

C<sub>1-12</sub>-алкил; C<sub>2-12</sub>-алкенил; циклоалкил; циклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил или C<sub>1-6</sub>-алкокси-C<sub>1-6</sub>-алкил;

R<sup>Ar</sup> представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

15 -(CR<sup>1</sup>R<sup>4</sup>)<sub>n</sub>R<sup>19</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>19</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>19</sup> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>14</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>19</sup>;

R<sup>Am1</sup> представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

-(CR<sup>1</sup>R<sup>13</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=NR<sup>13</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(=NNR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>; -

(CR<sup>1</sup>R<sup>13</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>2</sup>C(=NR<sup>17</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CR<sup>1</sup>R<sup>13</sup>)<sub>q</sub>N=C(NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>; -

20 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=NR<sup>17</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=NNR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>1</sup>C(=NR<sup>17</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N=C(NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=NR<sup>17</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=NNR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>1</sup>C(=NR<sup>17</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N=C(NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>)NR<sup>17</sup>R<sup>18</sup> или

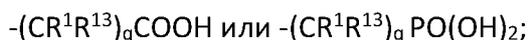
25 -(CR<sup>1</sup>R<sup>13</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>27</sup>;

R<sup>Am2</sup> представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

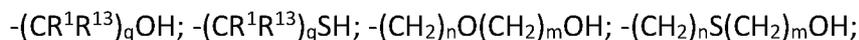
-(CR<sup>1</sup>R<sup>13</sup>)<sub>q</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>

R<sup>Acid</sup> представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или

30 гетероатомов,



$\text{R}^{\text{OH}}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,



- 5  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ; гидроксид- $\text{C}_{1-8}$ -алкил; гидроксид- $\text{C}_{2-8}$ -алкенил; гидроксид-циклоалкил или гидроксид-гетероциклоалкил;

$\text{R}^{\text{Amide}}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,



- 10  $\text{Y}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,



$\text{Z}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,

- 15  $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-S-}(\text{CH}_2)_m-$ ;  $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{-S-S-}(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH=CH}(\text{CH}_2)_m-$ ;  
 $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{CH=CH}(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероарил- $(\text{CH}_2)_m-$ ;  
 $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n$ -гетероарил- $(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^1(\text{CH}_2)_m-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{CO}(\text{CH}_2)_m-$ ;  
 $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{CONR}^1(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m-$ ;  $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{NR}^1\text{CO}(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m-$ ;  
 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{CONR}^2(\text{CH}_2)_m-$  или  $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{NR}^1\text{CONR}^2(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m-$ ;

- 20  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  независимо представляют собой

$\text{H}$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил или  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил;

$\text{R}^4$  представляет собой  $\text{H}$ ;  $\text{F}$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил; гетероциклоалкил; арил; гетероарил; арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{OR}^{15}$ ;  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{SR}^{15}$ ;

- 25  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^1\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  
 $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^1\text{COR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{COOR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{PO}(\text{OR}^1)_2$ ;  
 $-(\text{CHR}^{13})_o\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_o\text{R}^{19}$  или  
 $-(\text{CHR}^1)_n\text{O}(\text{CHR}^2)_m\text{R}^{23}$ ; или

$\text{R}^{13}$  представляет собой  $\text{H}$ ;  $\text{F}$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил;

- 30 гетероциклоалкил; циклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; арил;

гетероарил; арил-С<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-С<sub>1-6</sub>-алкил;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{OR}^{15}$ ;  $-\text{OCOR}^1$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_q\text{NR}^2\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_q\text{NR}^2\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-\text{COOR}^{15}$ ;  $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$  или  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$  или  $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;

$\text{R}^{14}$  представляет собой H;  $\text{CF}_3$ ; С<sub>1-8</sub>-алкил; С<sub>2-8</sub>-алкенил; циклоалкил;

- 5 гетероциклоалкил; циклоалкил-С<sub>1-6</sub>-алкил; гетероциклоалкил-С<sub>1-6</sub>-алкил; арил; гетероарил; арил-С<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-С<sub>1-6</sub>-алкил; циклоалкил-арил; гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил; гетероарил-гетероциклоалкил;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{OR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{SR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{COOR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$  или  $-(\text{CHR}^1)_o\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ;

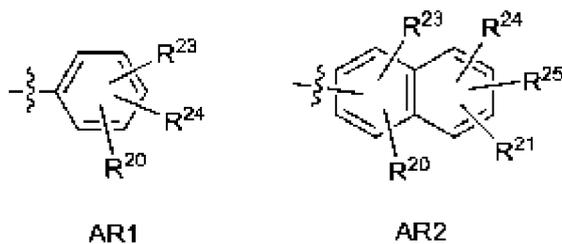
$\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$  и  $\text{R}^{18}$  независимо представляют собой

H; С<sub>1-8</sub>-алкил; С<sub>2-8</sub>-алкенил; С<sub>1-6</sub>-алкокси; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил-С<sub>1-6</sub>-алкил; гетероциклоалкил-С<sub>1-6</sub>-алкил; арил; гетероарил; арил-С<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-С<sub>1-6</sub>-алкил; циклоалкил-арил; гетероциклоалкил-арил;

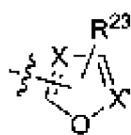
- 15 циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил или гетероарил-гетероциклоалкил; или структурные элементы  $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  и  $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  независимо могут образовывать:

гетероциклоалкил; арил-гетероциклоалкил или гетероарил-гетероциклоалкил;

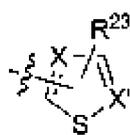
- 20  $\text{R}^{19}$  представляет собой арильную группу согласно одной из формул



или группу согласно одной из формул



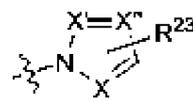
H1



H2



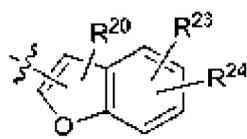
H3



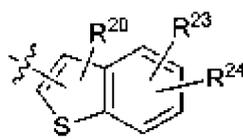
H4



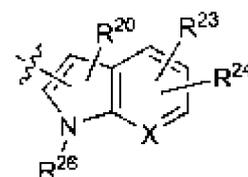
H5



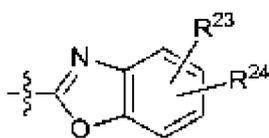
H6



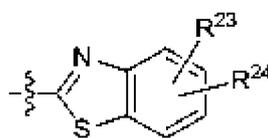
H7



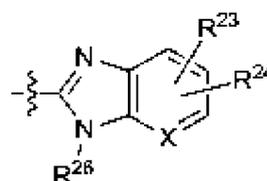
H8



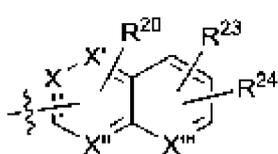
H9



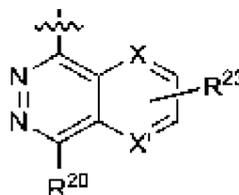
H10



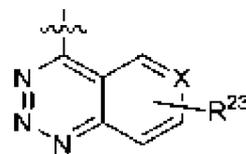
H11



H12



H13



H14

5 X, X', X'' и X''' независимо представляют собой

-CR<sup>20</sup> или N;

R<sup>20</sup> и R<sup>21</sup> независимо представляют собой

H; F; Cl; Br; I; OH; NH<sub>2</sub>; NO<sub>2</sub>; CN; CF<sub>3</sub>; OCHF<sub>2</sub>; OCF<sub>3</sub>; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил;

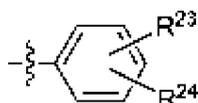
арил; гетероарил; арил-C<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-C<sub>1-6</sub>-алкил; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>R<sup>22</sup>; -

10 (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OR<sup>15</sup>; -O(CO)R<sup>15</sup>; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>R<sup>22</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SR<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -

(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OCONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>1</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>1</sup>COR<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>COOR<sup>15</sup>; -

(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>PO(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>COR<sup>15</sup>;

R<sup>22</sup> представляет собой арильную группу формулы



AR3

$R^{23}$ ,  $R^{24}$  и  $R^{25}$  независимо представляют собой

H; F; Cl; Br; I; OH; NH<sub>2</sub>; NO<sub>2</sub>; CN; CF<sub>3</sub>; OCHF<sub>2</sub>; OCF<sub>3</sub>; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил;  
 $-(CH_2)_oOR^{15}$ ;  $-O(CO)R^{15}$ ;  $-(CH_2)_oNR^{15}R^{15}$ ;  $-(CH_2)_oCOOR^{15}$ ;  $-(CH_2)_oCONR^{15}R^{15}$ ;

$R^{26}$  представляет собой H; Ac; C<sub>1-8</sub>-алкил или арил-C<sub>1-6</sub>-алкил;

5  $R^{27}$  представляет собой  $-CO(CR^{15}R^{13})_qR^{15}$ ;

$R^{28}$  и  $R^{29}$  независимо представляют собой

H; CF<sub>3</sub>; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил или арил-C<sub>1-6</sub>-алкил; циклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил или гетероциклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил;

$R^{30}$  представляет собой  $-OR^{14}$ ;  $-SR^{14}$  или  $-NR^{15}R^{16}$ ;

10  $R^{31}$  представляет собой H; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил; C<sub>1-6</sub>-алкокси; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил; гетероциклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил; арил; гетероарил; арил-C<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-C<sub>1-6</sub>-алкил; циклоалкил-арил; гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил; гетероарил-гетероциклоалкил;  $-COR^{15}$ ;  $-CONR^{15}R^{16}$ ;  $-C(=NR^{13})NR^{15}R^{16}$ ; или структурный элемент  $-NR^{15}R^{31}$  может образовывать:  $-N=C(NR^{15}R^{16})_2$ ; гетероциклоалкил; арил-гетероциклоалкил или гетероарил-гетероциклоалкил;

n и m независимо представляют собой целое число от 0 до 5, при условии, что  $n+m \leq 6$ ;

20 o равен 0-4; p равен 2-6; q равен 1-6; и r равен 1-3;

или их таутомер, или ротамер, или их соль, или фармацевтически приемлемую соль, или гидрат, или сольват.

Предпочтительный вариант реализации (5) согласно настоящему изобретению

25 относится к соединениям формулы (I) в соответствии с вариантом реализации (1), содержащим модуль А, состоящий из отдельных элементов Р или Х, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, где

$s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$  или  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$  или  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ;

30 если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;
- $\chi^{14}$ ;  $P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля A в варианте реализации 4, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- $P^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b; AA4 или AA5;
- при условии, что
- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4; то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
  - если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- $P^{11}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
  - $\chi^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже

описано выше, и R<sup>31</sup> с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой α-аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- 5 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA20 или AA20<sup>D</sup>;
- 10 если s = 1, t = 0, и u = 0; и P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup>; или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) согласно одной из формул AA17 или AA17<sup>D</sup>; или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
- 15 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
- 20 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;
- P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA1<sup>D</sup>; AA2 или AA4; или остаток L-α-гидроксикислоты согласно одной из формул AA11; AA12 или AA14; или
- 25 остаток кислоты согласно одной из формул AA15a или AA15b;
- P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup>; P<sup>10</sup> и P<sup>11</sup> являются такими, как определено выше для модуля A в варианте реализации 4, где s = 1, t = 1, и u = 1;
- X<sup>12</sup> представляет собой Glyol или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA2; AA3; AA4; AA4<sup>D</sup> или AA6 или остаток аминспирта согласно
- 30 одной из формул AA7; AA8; AA9 или AA10;

при условии, что

- если  $R^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;  
то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; AA4 или AA4<sup>D</sup>; и
- 5 - если  $R^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;  
то  $R^1$  или  $R^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; или  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2 или остаток аминспирта формулы AA8; и
- 10 - если  $R^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;  
то  $R^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- если  $R^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;  
то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 15 А не должно превышать двух; и
- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если  $R^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $R^2$  и  $R^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- 20 -  $X^{12}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты;
- 25 необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- $R^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной
- 30

или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- 5 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA20 или AA20<sup>D</sup>;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

- 10 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

- 15 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA1<sup>D</sup>; AA2 или AA4; или L- $\alpha$ -остаток гидроксикислоты согласно одной из формул AA11; AA12 или AA14; или остаток кислоты согласно одной из формул AA15a или AA15b;

- 20 P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для модуля A в варианте реализации 4, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

P<sup>11</sup> представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b; AA4 или AA5;

при условии, что

- 25 - если P<sup>3</sup> представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;

и

- 30 - если P<sup>8</sup> представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; то P<sup>10</sup> представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- $R^{11}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты;
- 10 необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- $R^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной
- 15 или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то
- 20  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA20 или AA20<sup>D</sup>;
- если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и в качестве альтернативы
- $R^{11}$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $P^2$ ;
- 25  $P^1$  представляет собой pGlu; или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA1<sup>D</sup>; AA2 или AA4; или остаток L- $\alpha$ -гидрокси кислоты согласно одной из формул AA11; AA12 или AA14; или остаток кислоты согласно одной из формул AA15a или AA15b;
- 30  $P^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

$P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля А в варианте реализации 4, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул  $AA1^D$ ;  $AA2^D$ ;  $AA3b^D$ ;  $AA4^D$ ;  $AA5^D$  или  $AA6^D$ ;

5 при условии, что

- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул  $AA1$  или  $AA4$ ;

то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы  $AA2$ ;

и

10 - если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы  $AA1$ ;

то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы  $AA2$ ; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле

А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в

15 непосредственной близости;

с дополнительным условием, что,

-  $P^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже

описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной

20 или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

25  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул  $AA20$  или  $AA20^D$ ;

и **модуль В**, состоящий из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила ( $C=O$ ) к  $\omega$ -азоту ( $N$ )  $Q^1$ , и где

$Q^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA21 или AA21<sup>D</sup>;

5  $Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

$Q^3$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA2<sup>D</sup>;

10  $Q^4$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

$Q^7$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

и линкер **L**, состоящий из  $k = 0 - 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила ( $C=O$ ) к азоту ( $N$ ) следующего элемента, и при этом

если  $k = 1$ ,

$L^1$  представляет собой Gly; Sar; Aib или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

20 AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

если  $k = 2$ , дополнительный элемент

$L^2$  представляет собой Gly; Sar; Aib или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

25 если  $k = 3$ , дополнительный элемент

$L^3$  представляет собой Gly; Sar; Aib или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила ( $C=O$ )  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту ( $N$ )  $Q^1$  и,

30

если  $k = 1 - 3$ , он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O)  $R^5$ ;  $R^6$  или  $R^7$  к азоту (N)  $L^1$  или,

если  $k = 0$ , то

$Q^1$  непосредственно соединен с модулем А от места присоединения карбонила  
5 (C=O)  $R^5$ ;  $R^6$  или  $R^7$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$ ;

$R^{Alk}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

$C_{1-12}$ -алкил;  $C_{2-12}$ -алкенил; циклоалкил; циклоалкил- $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -  
10 алкокси- $C_{1-6}$ -алкил;

$R^{Ar}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

$-(CR^1R^4)_nR^{19}$ ;  $-(CH_2)_nO(CH_2)_mR^{19}$ ;  $-(CH_2)_nS(CH_2)_mR^{19}$  или  $-(CH_2)_nNR^{14}(CH_2)_mR^{19}$ ;

$R^{Am1}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или  
15 гетероатомов,

$-(CR^1R^{13})_qNR^{15}R^{16}$ ;  $-(CH_2)_qC(=NR^{13})NR^{15}R^{16}$ ;  $-(CH_2)_qC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$ ; -

$(CR^1R^{13})_qNR^2C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$ ;  $-(CR^1R^{13})_qN=C(NR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$ ; -

$(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$ ;  $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$ ;

$-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$ ;  $-(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^1C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$ ;

20  $-(CH_2)_nO(CH_2)_mN=C(NR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$ ;  $-(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$ ;

$-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$ ;  $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$ ;

$-(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^1C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$ ;  $-(CH_2)_nS(CH_2)_mN=C(NR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$  или

$-(CR^1R^{13})_qNR^{14}R^{27}$ ;

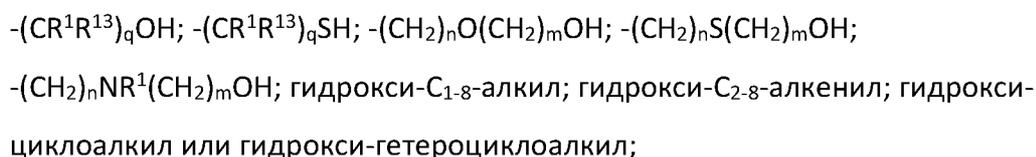
$R^{Am2}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или  
25 гетероатомов,

$-(CR^1R^{13})_qNR^{15}R^{16}$ ;  $-(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$  или  $-(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$

$R^{Acid}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

$-(CR^1R^{13})_qCOOH$  или  $-(CR^1R^{13})_qPO(OH)_2$ ;

$R^{OH}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,



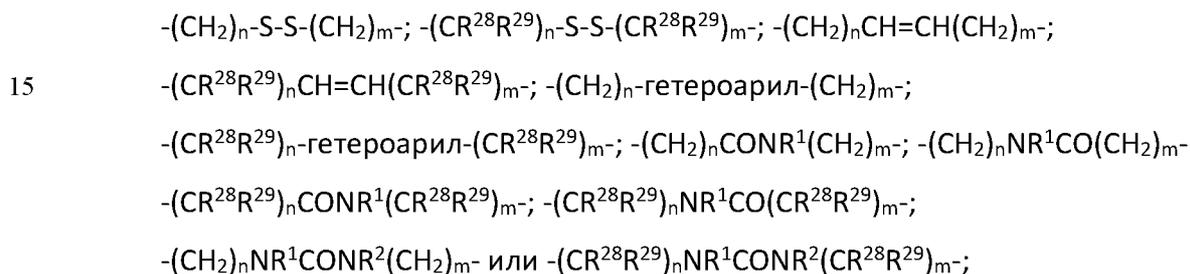
$R^{Amide}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,



$Y$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,



$Z$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,



$R^1$  и  $R^2$  независимо представляют собой

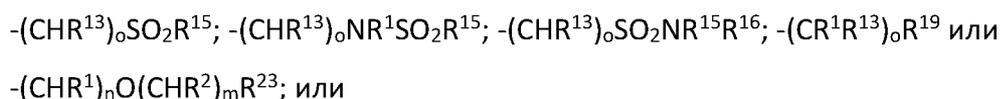
20 H;  $CF_3$ ;  $C_{1-8}$ -алкил или  $C_{2-8}$ -алкенил;

$R^4$  представляет собой H; F;  $CF_3$ ;  $C_{1-8}$ -алкил;  $C_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил;

гетероциклоалкил; арил; гетероарил; арил- $C_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $C_{1-6}$ -алкил;  $-(CHR^{13})_oOR^{15}; -O(CO)R^{15}; -(CHR^{13})_oSR^{15};$



25  $-(CHR^{13})_oNR^1COR^{15}; -(CHR^{13})_oCOOR^{15}; -(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}; -(CHR^{13})_oPO(OR^1)_2;$

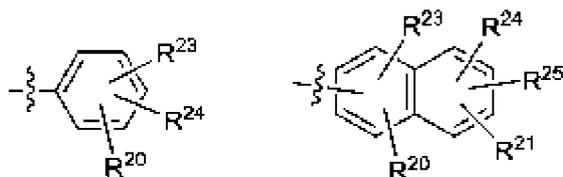


$R^{13}$  представляет собой H; F;  $CF_3$ ;  $C_{1-8}$ -алкил;  $C_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил;

гетероциклоалкил;

30 циклоалкил- $C_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $C_{1-6}$ -алкил; арил; гетероарил;

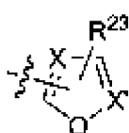
- арил-С<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-С<sub>1-6</sub>-алкил;  $-(CHR^1)_oOR^{15}$ ;  $-OCOR^1$ ;  $-(CHR^1)_oNR^{15}R^{16}$ ;
- $-(CHR^1)_qNR^2C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$ ;  $-(CHR^1)_qNR^2CONR^{15}R^{16}$ ;  $-COOR^{15}$ ;  $-CONR^{15}R^{16}$ ;  
или  $-SO_2R^{15}$  или  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ;
- 5 R<sup>14</sup> представляет собой H; CF<sub>3</sub>; С<sub>1-8</sub>-алкил; С<sub>2-8</sub>-алкенил; циклоалкил;  
гетероциклоалкил;
- циклоалкил-С<sub>1-6</sub>-алкил; гетероциклоалкил-С<sub>1-6</sub>-алкил; арил; гетероарил;  
арил-С<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-С<sub>1-6</sub>-алкил; циклоалкил-арил;  
гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-  
10 гетероарил; арил-циклоалкил;  
арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил; гетероарил-  
гетероциклоалкил;  
 $-(CHR^1)_oOR^{15}$ ;  $-(CHR^1)_oSR^{15}$ ;  $-(CHR^1)_oNR^{15}R^{16}$ ;  $-(CHR^1)_oCOOR^{15}$ ;  
 $-(CHR^1)_oCONR^{15}R^{16}$  или  $-(CHR^1)_oSO_2R^{15}$ ;
- 15 R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> и R<sup>18</sup> независимо представляют собой  
H; С<sub>1-8</sub>-алкил; С<sub>2-8</sub>-алкенил; С<sub>1-6</sub>-алкокси; циклоалкил; гетероциклоалкил;  
циклоалкил-С<sub>1-6</sub>-алкил; гетероциклоалкил-С<sub>1-6</sub>-алкил; арил; гетероарил;  
арил-С<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-С<sub>1-6</sub>-алкил; циклоалкил-арил;  
гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-  
20 гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-  
циклоалкил или гетероарил-гетероциклоалкил;  
или структурные элементы  $-NR^{15}R^{16}$  и  $-NR^{17}R^{18}$  могут независимо  
образовывать:  
гетероциклоалкил; арил-гетероциклоалкил или гетероарил-  
25 гетероциклоалкил;
- R<sup>19</sup> представляет собой арильную группу согласно одной из формул



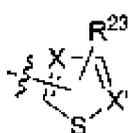
AR1

AR2

или группу согласно одной из формул



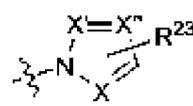
H1



H2



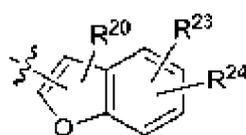
H3



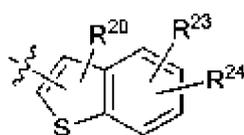
H4



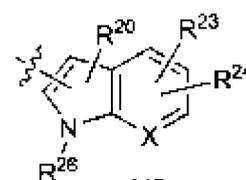
H5



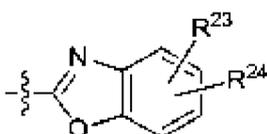
H6



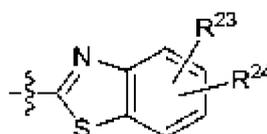
H7



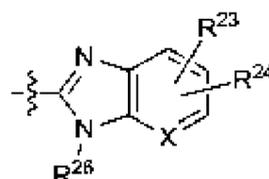
H8



H9

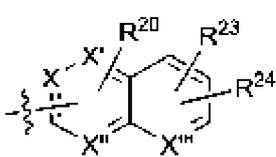


H10

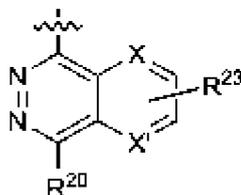


H11

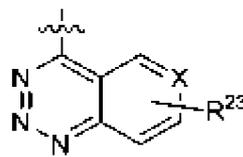
5



H12



H13



H14

X, X', X'' и X''' независимо представляют собой

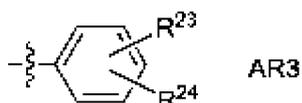
-CR<sup>20</sup> или N;

R<sup>20</sup> и R<sup>21</sup> независимо представляют собой

- 10 H; F; Cl; Br; I; OH; NH<sub>2</sub>; NO<sub>2</sub>; CN; CF<sub>3</sub>; OCHF<sub>2</sub>; OCF<sub>3</sub>; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил; арил; гетероарил; арил-C<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-C<sub>1-6</sub>-алкил; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>R<sup>22</sup>; -

$(\text{CH}_2)_o\text{OR}^{15}$ ;  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{15}$ ;  $-\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{R}^{22}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{SR}^{15}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ; -  
 $(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^1\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^1\text{COR}^{15}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{15}$ ; -  
 $(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{PO}(\text{OR}^1)_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{R}^{15}$  или  $-(\text{CH}_2)_o\text{COR}^{15}$ ;

$\text{R}^{22}$  представляет собой арильную группу формулы



5

$\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{24}$  и  $\text{R}^{25}$  независимо представляют собой

H; F; Cl; Br; I; OH;  $\text{NH}_2$ ;  $\text{NO}_2$ ; CN;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{OCHF}_2$ ;  $\text{OCF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил;  
 $-(\text{CH}_2)_o\text{OR}^{15}$ ;  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^1\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{15}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^1\text{R}^{15}$ ;

$\text{R}^{26}$  представляет собой H; Ac;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил или арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил;

10  $\text{R}^{27}$  представляет собой  $-\text{CO}(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{R}^{15}$ ;

$\text{R}^{28}$  и  $\text{R}^{29}$  независимо представляют собой

H;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил или арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; циклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил или  
 гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил;

$\text{R}^{30}$  представляет собой  $-\text{OR}^{14}$ ;  $-\text{SR}^{14}$  или  $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;

15  $\text{R}^{31}$  представляет собой H;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил;  $\text{C}_{1-6}$ -алкокси; циклоалкил;  
 гетероциклоалкил; циклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил;  
 арил; гетероарил; арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; циклоалкил-арил;  
 гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-  
 гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-  
 20 циклоалкил; гетероарил-гетероциклоалкил;  $-\text{COR}^{15}$ ;  $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ; -  
 $\text{C}(=\text{NR}^{13})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ; или структурный элемент  $-\text{NR}^1\text{R}^{31}$  может образовывать:  
 $-\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{15}\text{R}^{16})_2$ ; гетероциклоалкил; арил-гетероциклоалкил или гетероарил-  
 гетероциклоалкил;

25  $n$  и  $m$  независимо представляют собой целое число от 0 до 5, при условии,  
 что  $n+m \leq 6$ ;

о равен 0-4;  $p$  равен 2-6;  $q$  равен 1-6; и  $r$  равен 1-3;

или их таутомер, или ротамер, или их соль, или фармацевтически приемлемую соль, или гидрат, или сольват.

Более предпочтительный вариант реализации (6) согласно настоящему изобретению относится к соединениям формулы (I) в соответствии с вариантом реализации (1),

- 5 содержащим модуль А, состоящий из отдельных элементов Р или Х, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, где

$s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ;

- 10  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup>; или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) согласно одной из формул AA17 или AA17<sup>D</sup>; или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

- 15  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;

- 20  $P^1$  представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA1<sup>D</sup>; AA2 или AA4; или остаток L-α-гидроксикислоты согласно одной из формул AA11; AA12 или AA14; или остаток кислоты согласно одной из формул AA15a или AA15b;

- 25  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$  и  $P^{11}$  являются такими, как определено выше для модуля А в варианте реализации 4, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{12}$  представляет собой Glyol; или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA2; AA3; AA4; AA4<sup>D</sup> или AA6; или остаток аминспирта согласно одной из формул AA7; AA8; AA9 или AA10;

- 30 при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA4;

- то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; AA4 или AA4<sup>D</sup>; и
- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- 5 то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; или  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2 или остаток аминспирта формулы AA8; и
- если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- 10 - если  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4; то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в
- 15 непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- 20 -  $X^{12}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O)
- 25 функциональную группу;
- $P^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей
- 30 модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA20 или AA20<sup>D</sup>;

и **модуль В**, состоящий из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>, и где Q<sup>1</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA21 или AA21<sup>D</sup>;

Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> независимо представляют собой L-α-аминокислотный остаток формулы AA3b;

Q<sup>3</sup> представляет собой D-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA2<sup>D</sup>;

Q<sup>4</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

Q<sup>7</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

и **линкер L**, состоящий из k = 0 - 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, и при этом

- если k = 1, L<sup>1</sup> представляет собой Gly; Sar; Aib или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;
- если k = 2, дополнительный элемент

$L^2$  представляет собой Gly; Sar; Aib или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

если  $k = 3$ , дополнительный элемент

5  $L^3$  представляет собой Gly; Sar; Aib или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

причем указанный линкер  $L$  соединен с модулем  $B$  со стороны места присоединения карбонила ( $C=O$ )  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту ( $N$ )  $Q^1$  и,

10 если  $k = 1 - 3$ , он соединен с модулем  $A$  от места присоединения карбонила ( $C=O$ )  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту ( $N$ )  $L^1$  или,

если  $k = 0$ , то

$Q^1$  непосредственно соединен с модулем  $A$  от места присоединения карбонила ( $C=O$ )  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к  $\alpha$ -азоту ( $N$ )  $Q^1$ ;

15

$R^{Alk}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

$C_{1-12}$ -алкил;  $C_{2-12}$ -алкенил; циклоалкил; циклоалкил- $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -алкокси- $C_{1-6}$ -алкил;

20  $R^{Ar}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

$-(CR^1R^4)_nR^{19}$ ;  $-(CH_2)_nO(CH_2)_mR^{19}$ ;  $-(CH_2)_nS(CH_2)_mR^{19}$  или  $-(CH_2)_nNR^{14}(CH_2)_mR^{19}$ ;

$R^{Am1}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

25  $-(CR^1R^{13})_qNR^{15}R^{16}$ ;  $-(CH_2)_qC(=NR^{13})NR^{15}R^{16}$ ;  $-(CH_2)_qC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$ ; -

$(CR^1R^{13})_qNR^2C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$ ;  $-(CR^1R^{13})_qN=C(NR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$ ; -

$(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$ ;  $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$ ;

$-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$ ;  $-(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^1C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$ ;

$-(CH_2)_nO(CH_2)_mN=C(NR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$ ;  $-(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$ ;

30  $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$ ;  $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$ ;

$-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^1\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{15}\text{R}^{16})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  или  
 $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{NR}^{14}\text{R}^{27}$ ;

$\text{R}^{\text{Am}2}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных  
 и/или гетероатомов,

5  $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  или  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$

$\text{R}^{\text{Acid}}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или  
 гетероатомов,

$-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{COOH}$  или  $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{PO}(\text{OH})_2$ ;

$\text{R}^{\text{OH}}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных

10 и/или гетероатомов,

$-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{OH}$ ;  $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{SH}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ;

$-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ; гидроксид- $\text{C}_{1-8}$ -алкил; гидроксид- $\text{C}_{2-8}$ -алкенил; гидроксид-  
 циклоалкил или гидроксид-гетероциклоалкил;

$\text{R}^{\text{Амид}}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или  
 15 гетероатомов,

$-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;

$\text{Y}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или  
 гетероатомов,

$-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q^-$ ;

20  $\text{Z}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или  
 гетероатомов,

$-(\text{CH}_2)_n\text{-S-S-}(\text{CH}_2)_m^-$ ;  $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{-S-S-}(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m^-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_m^-$ ;

$-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{CH}=\text{CH}(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m^-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{-гетероарил-}(\text{CH}_2)_m^-$ ;

$-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{-гетероарил-}(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m^-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^1(\text{CH}_2)_m^-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{CO}(\text{CH}_2)_m^-$

25  $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{CONR}^1(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m^-$ ;  $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{NR}^1\text{CO}(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m^-$ ;

$-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{CONR}^2(\text{CH}_2)_m^-$  или  $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{NR}^1\text{CONR}^2(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m^-$ ;

$\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  независимо представляют собой

$\text{H}$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил или  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил;

$\text{R}^4$  представляет собой  $\text{H}$ ;  $\text{F}$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил;

30 гетероциклоалкил; арил; гетероарил; арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $\text{C}_{1-6}$ -

алкил;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{OR}^{15}$ ;  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{SR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^1\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^1\text{COR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{COOR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{PO}(\text{OR}^1)_2$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_o\text{R}^{19}$  или  $-(\text{CHR}^1)_n\text{O}(\text{CHR}^2)_m\text{R}^{23}$ ;

5 или

$\text{R}^{13}$  представляет собой H; F;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; арил; гетероарил; арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{OR}^{15}$ ;  $-\text{OCOR}^1$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_q\text{NR}^2\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_q\text{NR}^2\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-\text{COOR}^{15}$ ;  $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$  или  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$  или  $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;

10

$\text{R}^{14}$  представляет собой H;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; арил; гетероарил; арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; циклоалкил-арил; гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил; гетероарил-гетероциклоалкил;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{OR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{SR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{COOR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$  или  $-(\text{CHR}^1)_o\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ;

15

$\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$  и  $\text{R}^{18}$  независимо представляют собой

H;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил;  $\text{C}_{1-6}$ -алкокси; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; арил; гетероарил; арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; циклоалкил-арил; гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил или гетероарил-гетероциклоалкил;

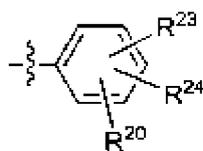
20

или структурные элементы  $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  и  $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  независимо могут образовывать:

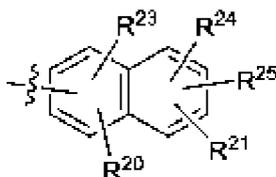
25

гетероциклоалкил; арил-гетероциклоалкил или гетероарил-гетероциклоалкил;

$\text{R}^{19}$  представляет собой арильную группу согласно одной из формул

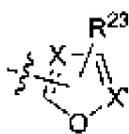


AR1

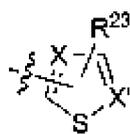


AR2

или группу согласно одной из формул



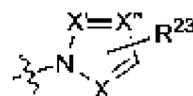
H1



H2



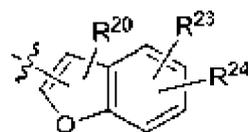
H3



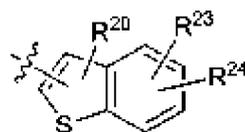
H4



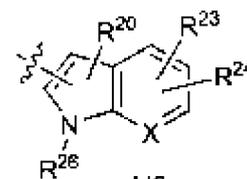
H5



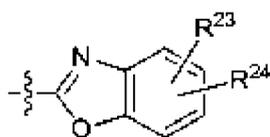
H6



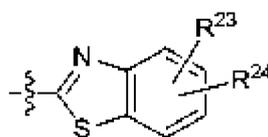
H7



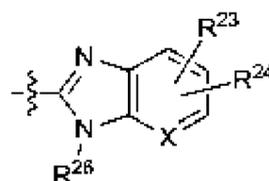
H8



H9

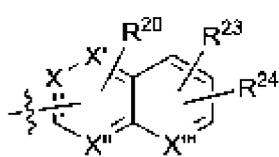


H10

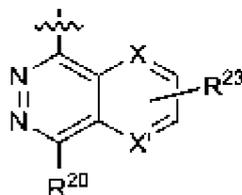


H11

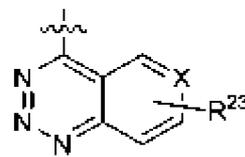
5



H12



H13



H14

;

X, X', X'' и X''' независимо представляют собой

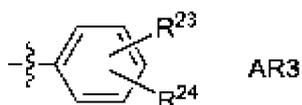
-CR<sup>20</sup> или N;

R<sup>20</sup> и R<sup>21</sup> независимо представляют собой

10 H; F; Cl; Br; I; OH; NH<sub>2</sub>; NO<sub>2</sub>; CN; CF<sub>3</sub>; OCHF<sub>2</sub>; OCF<sub>3</sub>; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил;  
арил; гетероарил; арил-C<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-C<sub>1-6</sub>-алкил; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>R<sup>22</sup>; -

$(\text{CH}_2)_o\text{OR}^{15}$ ;  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{15}$ ;  $-\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{R}^{22}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{SR}^{15}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ; -  
 $(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^1\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^1\text{COR}^{15}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{15}$ ; -  
 $(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{PO}(\text{OR}^1)_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{R}^{15}$  или  $-(\text{CH}_2)_o\text{COR}^{15}$ ;

$\text{R}^{22}$  представляет собой арильную группу формулы



5

$\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{24}$  и  $\text{R}^{25}$  независимо представляют собой

H; F; Cl; Br; I; OH;  $\text{NH}_2$ ;  $\text{NO}_2$ ; CN;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{OCHF}_2$ ;  $\text{OCF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил;  
 $-(\text{CH}_2)_o\text{OR}^{15}$ ;  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^1\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{15}$ ;  $-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^1\text{R}^{15}$ ;

$\text{R}^{26}$  представляет собой H; Ac;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил или арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил;

10  $\text{R}^{27}$  представляет собой  $-\text{CO}(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{R}^{15}$ ;

$\text{R}^{28}$  и  $\text{R}^{29}$  независимо представляют собой

H;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил или арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; циклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил или гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил;

$\text{R}^{30}$  представляет собой  $-\text{OR}^{14}$ ;  $-\text{SR}^{14}$  или  $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;

15  $\text{R}^{31}$  представляет собой H;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил;  $\text{C}_{1-6}$ -алкокси; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; арил; гетероарил; арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; циклоалкил-арил; гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил; гетероарил-гетероциклоалкил;  $-\text{COR}^{15}$ ;  $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ; -  
 $\text{C}(=\text{NR}^{13})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ; или структурный элемент  $-\text{NR}^1\text{R}^{31}$  может образовывать:  
 $-\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{15}\text{R}^{16})_2$ ; гетероциклоалкил; арил-гетероциклоалкил или гетероарил-гетероциклоалкил;

20  $n$  и  $m$  независимо представляют собой целое число от 0 до 5, при условии, что  $n+m \leq 6$ ;

о равен 0-4;  $p$  равен 2-6;  $q$  равен 1-6; и  $r$  равен 1-3;

или их таутомеру, или ротамеру, или их соли, или фармацевтически приемлемой соли, или гидрату, или сольвату.

Каждая отдельная группа «R<sup>x</sup>» с одним и тем же значением индекса x, где x = 1 – 31, независимо выбрана для каждой конкретной формулы, и поэтому они могут быть одинаковыми или различными.

5

В настоящем описании термин «алкил», отдельно или в комбинациях (то есть в виде части другой группы, такой как «арил-С<sub>1-6</sub>-алкил») означает насыщенные углеводородные радикалы с неразветвленной или разветвленной цепью, которые могут быть необязательно замещены. Термин «С<sub>x-y</sub>-алкил» (x и y каждый представляют собой целое число) относится к алкильной группе, определенной выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, С<sub>1-6</sub>-алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода. Иллюстративные примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, н-пентил, н-гексил и тому подобное.

15

Термин «алкенил», отдельно или в комбинациях, означает углеводородные радикалы с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащие по меньшей мере одну или, в зависимости от длины цепи, вплоть до четырех олефиновых двойных связей. Такие алкенильные фрагменты являются необязательно замещенными и могут независимо существовать в *E*- или *Z*- конфигурациях в отношении двойной связи, и все указанные варианты являются частью настоящего изобретения. Термин «С<sub>x-y</sub>-алкенил» (x и y каждый представляет собой целое число) относится к алкенильной группе, определенной ранее, содержащей от x до y атомов углерода.

25

Термин «циклоалкил», отдельно или в комбинациях, относится к насыщенному или частично ненасыщенному алициклическому фрагменту, содержащему от трех до десяти атомов углерода и может быть необязательно замещенным. Примеры указанного фрагмента включают, но не ограничиваются ими, циклогексил, норборнил, декалинил и тому подобное.

30

Термин «гетероциклоалкил», отдельно или в комбинациях, описывает насыщенный или частично ненасыщенный моно- или бициклический фрагмент, содержащий в кольце от трех до девяти атомов углерода и один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Указанный термин включает, например, морфолино, пиперазино, азетидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, октагидро-1*H*-индолил, 1,7-дiazаспиро[4.4]нонил и тому подобное. Указанное гетероциклоалкильное кольцо (кольца) может быть необязательно замещенным.

10

Термин «арил», отдельно или в комбинациях, означает ароматические карбоциклические углеводородные радикалы, содержащие одно или два шестичленных кольца, такие как фенил или нафтил, которые могут быть необязательно иметь вплоть до трех заместителей, таких как Br, Cl, F, CF<sub>3</sub>, OH, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил, фенил или фенокси.

Термин «гетероарил», отдельно или в комбинациях, означает ароматические гетероциклические радикалы, содержащие одно или два пяти- и/или шестичленных колец, по меньшей мере одно из которых содержит до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S и N, и при этом гетероарильные радикалы или их таутомерные формы могут быть присоединены через любой подходящий атом. Указанное гетероарильное кольцо (кольца) является необязательно замещенным, например, как показано выше для «арила».

Термин «арил-C<sub>x-y</sub>-алкил» в контексте настоящего описания относится к C<sub>x-y</sub>-алкильной группе, определенной выше, замещенной арильной группой, определенной выше. Иллюстративные примеры арил-C<sub>x-y</sub>-алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил, 2-фенилпропил и тому подобное.

30

Термин «гетероарил- $C_{x-y}$ -алкил» в контексте настоящего описания относится к  $C_{x-y}$ -алкильной группе, определенной выше, замещенной гетероарильной группой, как определено выше. Примеры гетероарил- $C_{x-y}$ -алкильных групп включают пиридин-3-илметил, (1*H*-пиррол-2-ил)этил и тому подобное.

5

Термин «арил-циклоалкил» в контексте настоящего описания относится к циклоалкильной группе, определенной выше, замещенной или аннелированной арильной группой, определенной выше. Примеры арил-циклоалкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, фенилциклопентил, 2,3-10 дигидро-1*H*-инденил, 1,2,3,4-тетрагидронафтalenил и тому подобное.

Термин «арил-гетероциклоалкил» в контексте настоящего описания относится к гетероциклоалкильной группе, определенной выше, замещенной или аннелированной арильной группой, определенной выше. Примеры арил-15 гетероциклоалкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, индолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил и тому подобное.

Термин «гетероарил-циклоалкил» в контексте настоящего описания относится к циклоалкильной группе, определенной выше, замещенной или аннелированной 20 гетероарильной группой, определенной выше. Примеры гетероарил-циклоалкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил и тому подобное.

Термин «гетероарил-гетероциклоалкил» в контексте настоящего описания 25 относится к гетероциклоалкильной группе, определенной выше, замещенной или аннелированной гетероарильной группой, как определено выше. Примеры гетероарил-гетероциклоалкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, 4-(тиазол-2-ил)пиперазинил, 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридинил и тому 30 подобное.

Термины «циклоалкил-арил», «гетероциклоалкил-арил», «циклоалкил-гетероарил» и «гетероциклоалкил-гетероарил» в контексте настоящего описания определены аналогично терминам «арил-циклоалкил», «арил-гетероциклоалкил», «гетероарил-циклоалкил» и «гетероарил-гетероциклоалкил»,  
5 определенным выше, но они имеют присоединение составных частей в обратном порядке, например, вместо 4-(тиазол-2-ил)пиперазина данный термин относится к 2-(пиперазин-1-ил)тиазолилу, и тому подобное.

Термины «гидрокси», «алкокси» и «арилокси», отдельно или в комбинациях,  
10 относится к группам -ОН, -О-алкил и -О-арил, соответственно, где алкильная группа или арильная группа является такой, как определено выше. Термин «C<sub>x-y</sub>-алкокси» (x и y каждый представляют собой целое число) относится к -О-алкильной группе, определенной ранее, которая содержит от x до y атомов углерода, присоединенных к атому кислорода. Иллюстративные примеры алкоксигрупп  
15 включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, *трет*-бутокси и тому подобное. Примеры арилокси включают например, фенокси. Во избежание сомнений, например, термин «гидрокси-C<sub>1-8</sub>-алкил» представляет собой, среди прочего, группы, такие как, например, гидроксиметил, 1-гидроксипропил, 2-гидроксипропил или 3-гидрокси-2,3-диметилбутил.

20

Предполагается, что термин «необязательно замещенный» означает, что группа, такая как, но не ограничиваясь ими, C<sub>x-y</sub>-алкил, C<sub>x-y</sub>-алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклоалкил, C<sub>x-y</sub>-алкокси и арилокси может быть замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из amino (-NH<sub>2</sub>),  
25 диметиламино, нитро (-NO<sub>2</sub>), галогена (F, Cl, Br, I), CF<sub>3</sub>, циано (-CN), гидрокси, метокси, этокси, фенилокси, бензилокси, ацетокси, оксо (=O), карбокси, карбоксамидо, метила, этила, фенила, бензила, сульфоновой кислоты, сульфата, фосфоновой кислоты, фосфатаили фосфоната.

В контексте настоящего изобретения термин «природная или неприродная  $\alpha$ -аминокислота», как правило, включает природную  $\alpha$ -аминокислоту, такую как протеиногенные аминокислоты (примеры приведены ниже), их природные или полусинтетические производные, а также  $\alpha$ -аминокислоты чисто синтетической природы. Данный термин также включает  $\alpha$ -аминокислоты, которые являются 5  
необязательно замещенными по  $\alpha$ -азоту аминокислоты, такие как, но не ограничиваясь ими, ацетилированные или алкилированные, например метилированные или бензилированные аминокислоты. Термин «аминоспирт», как правило, включает любой 1,2-аминоспирт, такой как аминоспирты, полученные 10  
из протеиногенных аминокислот путем превращения  $\alpha$ -карбоксильной функциональной группы в соответствующую спиртовую функциональную группу. Термин « $\alpha$ -гидроксикислота», как правило, включает любую 2-гидроксикислоту, такую как кислоты, полученные из протеиногенных аминокислот путем превращения функциональной  $\alpha$ -аминогруппы в соответствующую спиртовую 15  
функциональную группу. Термин «кислота», как правило, включает органические кислоты, необязательно замещенные с образованием «неприродной образующей поперечные шивки кислоты», как определено в настоящем описании ниже.

Следует отметить, что указанные выше возможные превращения  $\alpha$ -аминокислот, 20  
например в аминоспирты или  $\alpha$ -гидроксикислоты, не включают модификации боковых цепей находящихся в их основе  $\alpha$ -аминокислот. Таким образом, некоторые физико-химические свойства, например физико-химические свойства, обеспечиваемые или соотносимые с боковыми цепями, распространяются на структурно связанные  $\alpha$ -аминокислоты и 1,2-аминоспирты,  $\alpha$ -гидроксикислоты и 25  
кислоты, соответственно. Примерами такого структурного взаимоотношения являются  $\alpha$ -аминокислота Thr и 1,2-аминоспирт Throl, содержащие одну и ту же 2-гидроксиэтильную боковую цепь, или  $\alpha$ -аминокислота Val,  $\alpha$ -гидроксикислота HOVal и кислота, представляющая собой 3-метил-бутановую кислоту, содержащие одну и ту же 2-метилэтильную боковую цепь.

Термин «алифатическая  $\alpha$ -аминокислота» относится к  $\alpha$ -аминокислотам с алифатической боковой цепью, таким как, но не ограничиваясь ими, аланин, валин, лейцин, изолейцин, н-октилглицин и т. д.

5 Термин «ароматическая  $\alpha$ -аминокислота» относится к  $\alpha$ -аминокислотам с боковой цепью, содержащей ароматическую или гетероароматическую группу, такую как, но не ограничиваясь ими, фенилаланин, триптофан, гистидин, *O*-метилтирозин, 4-трифторметилфенилаланин, 3,4-дихлоргомофенилаланин и т. д.

10 Термин «основная  $\alpha$ -аминокислота» относится к  $\alpha$ -аминокислотам с боковой цепью, содержащей по меньшей мере одну аминогруппу, таким как, но не ограничиваясь ими, лизин, орнитин и т. д., и их дополнительно замещенным производным. Указанная аминогруппа может быть замещена амидиногруппами с образованием  $\alpha$ -аминокислот, таких как, но не ограничиваясь ими, аргинин,  
15 гомоаргинин и т. д., и их дополнительно замещенных производных, или диаминометиридиновыми группами.

Термин «спиртовая  $\alpha$ -аминокислота» относится к  $\alpha$ -аминокислотам с боковой цепью, содержащей спиртовую или тиоспиртовую группу, то есть гидроксильную или  
20 сульфгидрильную функциональную группу, такую как, но не ограничиваясь ими, серин, треонин и т. д.

Термин « $\alpha$ -аминокислоты с боковой цепью, содержащей по меньшей мере одну функциональную группу карбоновой кислоты» включает, но не ограничивается  
25 ими, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту и т. д.

Термин « $\alpha$ -аминокислоты с боковой цепью, содержащей по меньшей мере одну амидную функциональную группу» включает, но не ограничивается ими, аспарагин, глутамин и т. д.

Термин «образующая поперечные сшивки  $\alpha$ -аминокислота» относится к  $\alpha$ -аминокислотам с боковой цепью, содержащим функциональную группу, способную образовывать поперечную связь со второй  $\alpha$ -аминокислотой, посредством ковалентной связи, примерами являются, не ограничиваясь ими, цистеин, гомоцистеин и т. д.

Термин «неприродная образующая поперечные сшивки кислота» относится к органической кислоте с боковой цепью, содержащей функциональную группу, способную образовывать поперечную связь с  $\alpha$ -аминокислотой посредством ковалентной связи, примерами являются, не ограничиваясь ими, 3-меркаптопропановая кислота и т. д.

Во избежание сомнений термин «одна боковая цепь» в контексте  $\alpha$ -аминокислоты относится к структуре, в которой  $\alpha$ -углерод аминокислоты ковалентно связан с внутрицепочесными группами карбонила и азота (N), а также с одним водородом (H) и одной вариабельной боковой цепью, например, как определено выше.

Термин «одна боковая цепь» в контексте 1,2-аминоспирта относится к структуре, в которой  $\beta$ -углерод аминоспирта ковалентно связан с группой гидроксиметила ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ) и внутрицепочечной группой азота (N), а также одним водородом (H) и одной вариабельной боковой цепью, например, определенной выше.

Термин «одна боковая цепь» в контексте  $\alpha$ -гидроксикислоты относится к структуре, в которой  $\alpha$ -углерод гидроксикислоты ковалентно связан с группой гидроксила (OH) и внутрицепочечной группой карбонила ( $\text{C}=\text{O}$ ), а также с водородом (H) и одной вариабельной цепью, например, как определено выше.

Во избежание сомнений термин «гетероатом» относится к любому атому, который не является углеродом или водородом.

Обозначения L и, соответственно, D относятся к стереохимии в  $\alpha$ -положении  $\alpha$ -аминокислоты и  $\alpha$ -гидроксикислоты и к стереохимии в  $\beta$ -положении 1,2-аминоспирта и применяются согласно принципу Фишера-Розанова IUPAC.

- 5 Пептидомиметики согласно настоящему изобретению также могут представлять собой диастереомеры (например, эпимеры) соединений формулы (I), в описании не определена конкретная стереохимия хирального центра. Указанные стереоизомеры могут быть получены путем модификации способа, описанного ниже, в котором применяют соответствующие изомеры (например, 10 эпимеры/энантиомеры) хиральных исходных веществ. В случае неоднозначной стереохимии в указанном выше описании каждый отдельный эпимер является частью настоящего изобретения, а также их смесь.

- Другой вариант реализации настоящего изобретения может также включать 15 соединения, которые идентичны соединениям формулы (I), за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим массовое число или массу, отличную от массового числа или массы атомов, обычно встречающихся в природе, например соединения, обогащенные  $^2\text{H}$  (D),  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{127}\text{I}$  и т. д. Указанные изотопные аналоги и их фармацевтические соли и составы считаются 20 агентами, подходящими для применения в терапии и/или диагностике, например, не ограничиваясь ими, когда тонкая регулировка периода полувыведения *in vivo* может обеспечить оптимизацию режима введения.

- В конкретном варианте реализации (7) настоящего изобретения элементы 25 формулы (I) определены следующим образом:

для модуля A:

$s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ; и

$\text{X}^{14}$  и  $\text{X}^{13}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии,

- что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$  или  $-(CR^{28}R^{29})_nNR^1CO(CR^{28}R^{29})_m-$ ;
- или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) формулы AA17; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ; или
- 5 солевым мостиком согласно одной из формул AA18 или AA19; и/или
- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ;
- 10 или солевым мостиком одной из формул AA18;
- $X^{14}$  представляет собой pGlu;  $^D$ pGlu или D- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4<sup>D</sup>;
- $P^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- 15  $P^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;
- $P^3$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- $P^4$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA4;
- $P^6$  представляет собой Gly или D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из
- 20 формул AA1<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup> или AA3b<sup>D</sup>;
- $P^7$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;
- $P^8$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- $P^9$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из
- 25 формул AA1; AA4 или AA5;
- $P^{10}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- $P^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- $X^{12}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул
- 30 AA1 или AA4;

$X^{13}$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул  $AA1^D$  или  $AA4^D$ ;

при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы  $AA4$ ;
- 5 то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы  $AA1$ ; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

10 с дополнительным условием, что

- $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты;
- 15 необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной
- 20 или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то
- 25  $P^5$  представляет собой Glu;

для модуля B, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

30

$Q^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA21;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

$Q^3$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул  
5 AA1<sup>D</sup> или AA2<sup>D</sup>;

$Q^4$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

$Q^7$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

10

для **линкера L**, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, если  $k = 1$ ,

15  $L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

если  $k = 3$ ,

$L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

20  $L^2$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA4 или AA4<sup>D</sup>;

$L^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места  
25 присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и, если  $k = 1$  или 3, он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом конкретном **варианте реализации (8)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

$s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

- 5  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ; и/или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит
- 10 менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ;
- $X^{14}$  представляет собой pGlu;  $^D$ pGlu; или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b; или остаток кислоты одной из формул AA15a или AA15b;
- $P^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- 15  $P^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;
- $P^3$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- $P^4$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA4;
- $P^6$  представляет собой Gly или D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из
- 20 формул AA1<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup> или AA3b<sup>D</sup>;
- $P^7$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;
- $P^8$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- $P^9$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из
- 25 формул AA1 или AA4;
- $P^{10}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- $P^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- $X^{12}$  представляет собой Glyol или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4 или остаток аминспирта формулы AA10;
- 30 при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;  
то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- 5 - положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно
- 10 насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
  - $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который

15 является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

20 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то  $P^5$  представляет собой Glu;

для модуля B, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом

25 направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA21;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы

30 AA3b;

$Q^3$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул  $AA1^D$  или  $AA2^D$ ;

$Q^4$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул  $AA1$  или  $AA4$ ;

5  $Q^7$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул  $AA1$  или  $AA4$ ;

для **линкера L**, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N)

10 следующего элемента,

если  $k = 1$ ,

$L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул  $AA3b$  или  $AA3b^D$ ;

если  $k = 3$ ,

15  $L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул  $AA3b$  или  $AA3b^D$ ;

$L^2$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул  $AA4$  или  $AA4^D$ ;

20  $L^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул  $AA3b$  или  $AA3b^D$ ;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 1$  или 3, он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$ ;

25 или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом конкретном **варианте реализации (9)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля A:

30  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ; и

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ; и/или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ;
- $P^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1 или остаток L- $\alpha$ -гидроксикислоты формулы AA11;
- $P^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;
- $P^3$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- $P^4$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA4;
- $P^6$  представляет собой Gly или D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup> или AA3b<sup>D</sup>;
- $P^7$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;
- $P^8$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- $P^9$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- $P^{10}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- $P^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- $X^{12}$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2 или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA1<sup>D</sup>;
- $X^{13}$  представляет собой Glyol или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1 или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA4 или AA4<sup>D</sup> или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA5 или AA5<sup>D</sup> или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA6;
- при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- $\chi^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или не природной концевой  $\alpha$ -аминокислоты;
- 10 необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- $\chi^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной
- 15 или не природной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то
- 20  $P^5$  представляет собой Glu;

для модуля **В**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

25

$Q^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA21;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

$Q^3$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA2<sup>D</sup>;

30

$Q^4$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

$Q^7$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

5

для линкера L, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

если  $k = 1$ ,

10  $L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

если  $k = 3$ ,

$L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

15  $L^2$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA4 или AA4<sup>D</sup>;

$L^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места

20 присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 1$  или 3, он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

25 В особенно предпочтительном варианте реализации (10) настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля A:

$s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ; и/или
- 5  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ;
- $X^{14}$  представляет собой pGlu;  $^D$ pGlu или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;
- $P^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1
- 10 или AA4;
- $P^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;
- $P^3$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- $P^4$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA4;
- 15  $P^6$  представляет собой Gly или D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 $^D$ ; AA4 $^D$  или AA3b $^D$ ;
- $P^7$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;
- $P^8$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- 20  $P^9$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;
- $P^{10}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- $P^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA3b;
- при условии, что
- 25 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что

- $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила ( $C=O$ ), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или не природной концевой  $\alpha$ -аминокислоты;
 

5       необязательно содержащей модифицированную карбонильную ( $C=O$ ) функциональную группу;
  - $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной
 

10       или не природной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила ( $C=O$ )  $P^5$ ; то
 

15        $P^5$  представляет собой Glu;

для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила ( $C=O$ ) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила ( $C=O$ ) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

- $Q^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA21;
- $Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;
- $Q^3$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA2<sup>D</sup>;
- 25        $Q^4$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- $Q^7$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

для линкера L, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

если  $k = 1$ ,

- 5  $L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

если  $k = 3$ ,

$L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

- 10  $L^2$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA4 или AA4<sup>D</sup>;

$L^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места

- 15 присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и, если  $k = 1$  или 3, он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

- 20 В более предпочтительном конкретном варианте реализации (11) настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля A:

$s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

- 25  $R^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ; и/или

$R^2$  и  $R^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ; -

- 30  $(CR^{28}R^{29})_nCONR^1(CR^{28}R^{29})_m-$  или  $-(CR^{28}R^{29})_nNR^1CO(CR^{28}R^{29})_m-$ ; или

- солевой мостик согласно одной из формул AA18 или AA19; и/или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ; -
- 5  $(CR^{28}R^{29})_nCONR^1(CR^{28}R^{29})_m-$  или  $-(CR^{28}R^{29})_nNR^1CO(CR^{28}R^{29})_m-$ ; или
- солевой мостик согласно одной из формул AA18 или AA19;
- P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA1<sup>D</sup>; AA2 или AA4; или остаток L-α-гидроксикислоты формулы AA11; или остаток кислоты согласно одной из формул AA15a или AA15b;
- 10 P<sup>2</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;
- P<sup>3</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA2 или AA4;
- P<sup>4</sup> представляет собой Gly или L-α-аминокислотный остаток согласно одной из
- 15 формул AA3b или AA4 или AA2;
- P<sup>5</sup> представляет собой Gly или L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b; AA1; AA2 или AA4;
- P<sup>6</sup> представляет собой Gly или D-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup> или AA3a<sup>D</sup>;
- 20 P<sup>7</sup> представляет собой Gly или L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;
- P<sup>8</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA2;
- P<sup>9</sup> представляет собой Gly или L-α-аминокислотный остаток согласно одной из
- 25 формул AA1; AA2; AA3b; AA4 или AA5;
- P<sup>10</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA2;
- P<sup>11</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b; AA4 или AA5;

$X^{12}$  представляет собой Glyol или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA2; AA3b; AA6; AA4 или AA4<sup>D</sup> или остаток аминспирта согласно одной из формул AA8; AA10 или AA10<sup>D</sup>;

при условии, что

- 5 - если  $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4; то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; AA4 или AA4<sup>D</sup>; и
- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- 10 то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; или  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2 или остаток аминспирта формулы AA8; и
- если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- 15 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- 20 - если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенный посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- 25 -  $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже
- 30

описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место  
5 присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  
 $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;

для модуля B, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего  
10 элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA21;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

15  $Q^3$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 $^D$  или AA2 $^D$ ;

$Q^4$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

$Q^7$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1  
20 или AA4;

для линкера L, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

25 если  $k = 1$ ,

$L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b $^D$ ;

если  $k = 3$ ,

$L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b  
30 или AA3b $^D$ ;

$L^2$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA4 или AA4<sup>D</sup>;

$L^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

- 5 причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и, если  $k = 1$  или 3, он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$ ;
- или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

10

В особенно предпочтительном конкретном **варианте реализации (12)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля A:

$s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

- 15  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ; и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит
- 20 менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ;

$P^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1 или остаток L- $\alpha$ -гидроксикислоты формулы AA11;

$P^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;

$P^3$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;

- 25  $P^4$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA4;

$P^6$  представляет собой Gly или D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup> или AA3b<sup>D</sup>;

$P^7$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из

30 формул AA1; AA3b или AA4;

$R^8$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;

$R^9$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

$R^{10}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;

5  $R^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

10 - положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

-  $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;

15

-  $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

20

с дополнительным условием, что

25 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $R^5$ ; то

$R^5$  представляет собой Glu;

для модуля B, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

30

элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила ( $C=O$ ) к  $\omega$ -азоту ( $N$ )  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA21;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы

5 AA3b;

$Q^3$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA1<sup>D</sup> или AA2<sup>D</sup>;

$Q^4$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1

или AA4;

10  $Q^7$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1

или AA4;

для **линкера L**, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила ( $C=O$ ) к азоту ( $N$ ) следующего элемента,

15 если  $k = 1$ ,

$L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b

или AA3b<sup>D</sup>;

если  $k = 3$ ,

$L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b

20 или AA3b<sup>D</sup>;

$L^2$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA4

или AA4<sup>D</sup>;

$L^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b

или AA3b<sup>D</sup>;

25 причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила ( $C=O$ )  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту ( $N$ )  $Q^1$  и,

если  $k = 1$  или 3, он соединен с модулем A от места присоединения карбонила ( $C=O$ )  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту ( $N$ )  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В особенно предпочтительном **варианте реализации (13)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

$s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

- 5  $R^{11}$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $R^2$ ;  
 $R^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA2 или остаток L- $\alpha$ -гидроксикислоты формулы AA11;  
 $R^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;  
 $R^3$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- 10  $R^4$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA4;  
 $R^6$  представляет собой Gly или D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup> или AA3b<sup>D</sup>;  
 $R^7$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из
- 15 формул AA1; AA3b или AA4;  
 $R^8$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;  
 $R^9$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;  
 $R^{10}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- 20  $R^{11}$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup>; AA2<sup>D</sup>; AA3b<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup>; AA5<sup>D</sup> или AA6<sup>D</sup>;  
при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле **A** не должно превышать двух; и
- 25 - положения **P** аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- $\chi^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно
- 30 насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего

остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;

- 5 -  $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- 10 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то  $P^5$  представляет собой Glu;

- 15 для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA21;

- 20  $Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

$Q^3$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA2<sup>D</sup>;

$Q^4$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

- 25  $Q^7$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

- 30 для линкера L, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

если  $k = 1$ ,

$L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

если  $k = 3$ ,

5  $L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

$L^2$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA4 или AA4<sup>D</sup>;

10  $L^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 1$  или 3, он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$ ;

15 или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом варианте реализации **(14)** настоящего изобретения элементы формулы **(I)** определены следующим образом:

для модуля **A**:

20 если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ; и

$X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков или аминокислотного остатка и остатка кислоты; после присоединения боковой цепи

25 Cys; Pen; Hcy; Ac-Cys; Ac-Pen; Ac-Hcy или ЗМРА к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Ac-Dab; Ac-Dap; Dab или Dap при  $X^{14}$  к боковой цепи Glu-NH<sub>2</sub>; Asp-NH<sub>2</sub>; Glu или Asp при  $X^{13}$  или боковой цепи Ac-Glu; Ac-Asp; Glu или Asp при  $X^{14}$  к боковой цепи Dab-NH<sub>2</sub>; Dap-NH<sub>2</sub>; Dab или Dap при  $X^{13}$  посредством лактамной связи; или

- $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Ac-Dab; Ac-Dap; Ac-Lys; Dab; Dap или Lys при  $X^{14}$  и боковой цепью Glu-NH<sub>2</sub>; Asp-NH<sub>2</sub>; Glu или Asp при  $X^{13}$  или боковой цепью Ac-Glu; Ac-Asp; Glu или Asp при  $X^{14}$  и боковой цепью Dab-NH<sub>2</sub>; Dap-NH<sub>2</sub>; Lys-NH<sub>2</sub>; Dab;
- 5 Dap или Lys при  $X^{13}$ ; и/или
- $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи; и/или
- 10  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- 15 присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dap при  $P^2$  к боковой цепи Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепи Glu или Asp при  $P^2$  к боковой цепи Dab или Dap при  $P^{11}$  посредством лактамной связи; или
- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dap или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab;
- 20 Dap или Lys при  $P^{11}$ ; и/или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- 25 присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dap посредством лактамной связи; или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dap или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^9$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^4$  и боковой цепью Dab; Dap
- 30 или Lys при  $P^9$ ;

- X<sup>14</sup> представляет собой <sup>D</sup>Ser; pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-Dab; Dab; 6MeHeptA; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu или Ac-<sup>D</sup>Ser;
- P<sup>1</sup> представляет собой Val; NMeVal; <sup>D</sup>Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH или Nva;
- 5 P<sup>2</sup> представляет собой Thr; Dap; Ala; Val tBuGly или Dab;
- P<sup>3</sup> представляет собой Tyr; Val; Ser или Thr;
- P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser; His или Gly;
- P<sup>5</sup> представляет собой Gly; Ala; Val; Abu; His; Thr или Orn;
- P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Arg; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;
- 10 P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Dap; Ala или Gly;
- P<sup>8</sup> представляет собой Trp или Val;
- P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; *allo*Thr; Dab; His; Glu; Ala или Gly;
- P<sup>10</sup> представляет собой Val; tBuGly; Tyr; Trp; Ser; Nva или Ile;
- P<sup>11</sup> представляет собой Ala; Ser; Thr; Dab или Glu;
- 15 X<sup>12</sup> представляет собой Val; Ser; Thr; Dab; <sup>D</sup>Ala; Gly или Tyr;
- X<sup>13</sup> представляет собой <sup>D</sup>Ala; <sup>D</sup>Ala-NH<sub>2</sub>; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Ser-NH<sub>2</sub> или Glyol;
- при условии, что
- если P<sup>1</sup> представляет собой Ser или Leu(3R)OH; то X<sup>12</sup> представляет собой Val или <sup>D</sup>Ala; и
- 20 - если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup>; P<sup>10</sup> или X<sup>12</sup> представляет собой Tyr; и
- если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и
  - если P<sup>10</sup> представляет собой Ser; то X<sup>12</sup> представляет собой Val или <sup>D</sup>Ala; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 25 А не должно превышать двух; и
- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- общее количество межцепочечных связей и солевых мостиков в
- 30 вышеуказанном модуле А не должно превышать двух;

- если  $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

- $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи; и/или

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

- присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^{11}$ ; и/или

- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью

5 Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>9</sup>;

X<sup>14</sup>; P<sup>1</sup>; P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup>; P<sup>10</sup> и P<sup>11</sup> являются такими, как определено выше для модуля А в указанном варианте реализации, где s = 1, t = 1, и u = 1;

X<sup>12</sup> представляет собой Val; Ser; Thr; Dab; Tyr; Serol; Throl; <sup>D</sup>Throl; Tyrol; Glyol; Val-  
10 NH<sub>2</sub>; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>; Dab-NH<sub>2</sub>; Tyr-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- если P<sup>1</sup> представляет собой Ser или Leu(3R)OH; то X<sup>12</sup> представляет собой Val или Val-NH<sub>2</sub>; и

- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет  
15 собой Tyr или X<sup>12</sup> представляет собой Tyr; Tyrol; или Tyr-NH<sub>2</sub>; и

- если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и

- если P<sup>10</sup> представляет собой Ser; то X<sup>12</sup> представляет собой Val или Val-NH<sub>2</sub>;  
и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле  
20 А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют межцепочечную связь, как определено  
25 выше; то P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место  
присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то  
30 P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ; и

$P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Ac-Cys; Ac-Pen или Ac-Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи; и/или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^{11}$ ; и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^9$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^4$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^9$ ;

$P^1$  представляет собой Val; NMeVal;  $D$ Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac- $D$ Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;

$P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$ ;  $P^{11}$  и  $X^{12}$  являются такими, как определено выше для модуля А в указанном варианте реализации, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{13}$  представляет собой  $^DAla$ ;  $^DAla-NH_2$ ;  $^DSer$ ;  $^DSer-NH_2$ ;  $^DThr$ ;  $^DAsp$ ; Ser; Asp; Asn или Glyol;

5 при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой Ser; Ac-Ser; Leu(3R)OH или Ac-Leu(3R)OH; то  $X^{12}$  представляет собой Val; и

- если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или  $P^{10}$  или  $X^{12}$  представляет собой Tyr; и

10 - если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и

- если  $P^{10}$  представляет собой Ser; то  $X^{12}$  представляет собой Val или  $^DAla$ ; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в

15 непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

20 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^DGlu$ ;

25 если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или

- присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dar при P<sup>2</sup> к боковой цепи Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепи Glu или Asp при P<sup>2</sup> к боковой цепи Dab; Dar; Dab-NH<sub>2</sub> или Dar-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> посредством лактамной связи; или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического
- 5 взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dar; Lys; Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub> или Lys-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup>; и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения
- 10 боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического
- 15 взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>9</sup>;
- χ<sup>14</sup> ; P<sup>1</sup> ; P<sup>2</sup> ; P<sup>3</sup> ; P<sup>4</sup> ; P<sup>5</sup> ; P<sup>6</sup> ; P<sup>7</sup> ; P<sup>8</sup> ; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для модуля A в указанном варианте реализации, где s = 1, t = 1, и u = 1;
- 20 P<sup>11</sup> представляет собой Ala; Ser; Thr; Dab; Glu; Ser-NH<sub>2</sub>; Dab-NH<sub>2</sub>; Ala-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub> или Glu-NH<sub>2</sub>;
- при условии, что
- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr; и
  - 25 - если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
  - положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 30 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;
- 5 если s = 1, t = 0, и u = 0; и P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Ac-Cys; Ac-Pen или Ac-Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи; и/или
  - 10 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dar к боковой цепи Glu или Asp
  - 15 посредством лактамной связи; или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>11</sup>; и/или
  - 20 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar
  - 25 посредством лактамной связи; или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>9</sup>;

- $P^1$  представляет собой Val; NMeVal;  $^D$ Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac- $^D$ Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;
- $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$  и  $P^{11}$  являются такими, как определено выше для
- 5 модуля A в указанном варианте реализации, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- $X^{12}$  представляет собой Val; Ser; Thr; Dab; Tyr; Serol; Throl;  $^D$ Throl; Tyrol; Glyol; Val-NH<sub>2</sub>; Ser-NH<sub>2</sub>;
- Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>; Leu(3R)OH; Asn; Dab-NH<sub>2</sub> или Tyr-NH<sub>2</sub>;
- при условии, что
- 10 - если  $P^1$  представляет собой Ser; Ac-Ser; Leu(3R)OH или Ac-Leu(3R)OH; то  $X^{12}$  представляет собой Val; Val-NH<sub>2</sub>;
- Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub> или Leu(3R)OH; и
- если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или  $P^{10}$  представляет собой Tyr или  $X^{12}$  представляет собой Tyr; Tyrol или
- 15 Tyr-NH<sub>2</sub>; и
- если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и
- если  $P^{10}$  представляет собой Ser; то  $X^{12}$  представляет собой Val или Val-NH<sub>2</sub>;
- и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 20 A не должно превышать двух; и
- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь, как определено
- 25 выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то
- 30  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy;
- 5 Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dar при  $P^2$  к боковой цепи Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  или боковой цепи Glu или Asp при  $P^2$  к боковой цепи Dab; Dar; Dab-NH<sub>2</sub> или Dar-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  посредством лактамной связи; или
- 10  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dar; Lys; Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub> или Lys-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$ ; и/или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- 15 присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или
- 20  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^9$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^4$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^9$ ;
- $P^1$  представляет собой Val; NMeVal; <sup>D</sup>Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac-<sup>D</sup>Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;
- 25  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля
- A в указанном варианте реализации, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- $P^{11}$  представляет собой Ala; Ser; Thr; Dab; Glu; Ser-NH<sub>2</sub>; Dab-NH<sub>2</sub>; Ala-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub>
- 30 или Glu-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr; и
  - если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и
  - 5 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
  - положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что

- 10 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если s = 0, t = 0, и u = 0; и в качестве альтернативы

- 15 P<sup>11</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила к ω-азоту (N) P<sup>2</sup>; P<sup>1</sup> представляет собой Val; NMeVal; <sup>D</sup>Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac-<sup>D</sup>Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA; P<sup>2</sup> представляет собой Orn или Dab;
  - 20 P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для модуля A в указанном варианте реализации, где s = 1, t = 1, и u = 1; P<sup>11</sup> представляет собой <sup>D</sup>Thr; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Asn; <sup>D</sup>Gln; <sup>D</sup>Glu; <sup>D</sup>Val; <sup>D</sup>Tyr; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Orn или <sup>D</sup>Lys;
- при условии, что
- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Tyr
  - 25 или Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr; и
  - если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
  - положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в
  - 30 непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

5

для модуля **В**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>,

- 10 Q<sup>1</sup> представляет собой Dab;
- Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> представляют собой Dab;
- Q<sup>3</sup> представляет собой <sup>D</sup>Leu или <sup>D</sup>Phe;
- Q<sup>4</sup> представляет собой Leu; Ile; Leu(3R)OH; Abu; Nva; Thr или *allo*Thr;
- Q<sup>7</sup> представляет собой Thr или Leu;

15

для **линкера L**, состоящего из k = 1 или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

если k = 1,

- 20 L<sup>1</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab;
- если k = 3,
- L<sup>1</sup> представляет собой Dab; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Dap или NMeDab;
- L<sup>2</sup> представляет собой Thr; Hse или Ser;
- L<sup>3</sup> представляет собой Dap; Dab; <sup>D</sup>Dab или <sup>D</sup>Dap;

- 25 причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,

если k = 1 или 3, он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;

- 30 или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В предпочтительном **варианте реализации (15)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

5  $s = 0, t = 0, \text{ и } u = 0$ ; или  $s = 1, t = 0, \text{ и } u = 0$ ; или  $s = 0, t = 0, \text{ и } u = 1$ ;

если  $s = 0, t = 0, \text{ и } u = 1$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или

10 Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dar при  $P^2$  к боковой цепи Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  или боковой цепи Glu или Asp при  $P^2$  к боковой цепи Dab; Dar; Dab-NH<sub>2</sub> или Dar-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  посредством лактамной связи; или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического

15 взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dar; Lys; Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub> или Lys-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$ ; и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

20 боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического

25 взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^9$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^4$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^9$ ;

$\chi^{14}$ ;  $p^1$ ;  $p^2$ ;  $p^3$ ;  $p^4$ ;  $p^5$ ;  $p^6$ ;  $p^7$ ;  $p^8$ ;  $p^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для

модуля A в варианте реализации 14, где  $s = 1, t = 1, \text{ и } u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой Ala; Ser; Thr; Dab; Glu; Ser-NH<sub>2</sub>; Dab-NH<sub>2</sub>; Ala-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub> или Glu-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой Trp; и

- если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

15

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Ac-Cys; Ac-Pen или Ac-Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи; и/или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^{11}$ ; и/или

30

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

5 присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar

10 или Lys при P<sup>9</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой Val; NMeVal; <sup>D</sup>Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac-<sup>D</sup>Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;

P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup>; P<sup>10</sup> и P<sup>11</sup> являются такими, как определено выше для

15 модуля A в варианте реализации 14, где s = 1, t = 1, и u = 1;

X<sup>12</sup> представляет собой Val; Ser; Thr; Dab; Tyr; Serol; Throl; <sup>D</sup>Throl; Tyrol; Glyol; Val-NH<sub>2</sub>; Ser-NH<sub>2</sub>;

Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>; Leu(3R)OH; Asn; Dab-NH<sub>2</sub> или Tyr-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

20 - если P<sup>1</sup> представляет собой Ser; Ac-Ser; Leu(3R)OH или Ac-Leu(3R)OH; то X<sup>12</sup> представляет собой Val; Val-NH<sub>2</sub>;

Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub> или Leu(3R)OH; и

- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr или X<sup>12</sup> представляет собой Tyr; Tyrol или

25 Tyr-NH<sub>2</sub>; и

- если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и

- если P<sup>10</sup> представляет собой Ser; то X<sup>12</sup> представляет собой Val или Val-NH<sub>2</sub>;

и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле

30 A не должно превышать двух; и

- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

5 - если P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют межцепочечную связь, как определено выше; то P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

с дополнительным условием, что

10 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если s = 0, t = 0, и u = 0; и

15 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy;

Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub>; посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dar при P<sup>2</sup> к боковой цепи Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепи Glu или Asp при P<sup>2</sup> к боковой цепи Dab; Dar; Dab-NH<sub>2</sub> или Dar-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> посредством лактамной связи; или

20 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dar; Lys; Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub> или Lys-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup>; и/или

25 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^9$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^4$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^9$ ;
- 5  $P^1$  представляет собой Val; NMeVal;  $^D$ Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac- $^D$ Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;
- $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля А в варианте реализации 14, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- 10  $P^{11}$  представляет собой Ala; Ser; Thr; Dab; Glu; Ser-NH<sub>2</sub>; Dab-NH<sub>2</sub>; Ala-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub> или Glu-NH<sub>2</sub>;
- при условии, что
- если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или  $P^{10}$  представляет собой Tyr; и
- 15 - если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 20 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;
- 25 если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и в качестве альтернативы  $P^{11}$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $P^2$ ;
- $P^1$  представляет собой Val; NMeVal;  $^D$ Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac- $^D$ Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;
- 30  $P^2$  представляет собой Orn или Dab;

$P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля А в варианте реализации 14, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой  $^D\text{Thr}$ ;  $^D\text{Hse}$ ;  $^D\text{Asn}$ ;  $^D\text{Gln}$ ;  $^D\text{Glu}$ ;  $^D\text{Val}$ ;  $^D\text{Tyr}$ ;  $^D\text{Dab}$ ;  $^D\text{Orn}$  или  $^D\text{Lys}$ ; при условии, что

- 5 - если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или  $P^{10}$  представляет собой Tyr; и
- если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
- 10 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то
- 15  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D\text{Glu}$ ;

для модуля **В**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -

20 карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой Dab;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

$Q^3$  представляет собой  $^D\text{Leu}$  или  $^D\text{Phe}$ ;

$Q^4$  представляет собой Leu; Ile; Leu(3R)OH; Abu; Nva; Thr или *allo*Thr;

25  $Q^7$  представляет собой Thr или Leu;

для линкера **L**, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

30 если  $k = 1$ ,

$L^1$  представляет собой  $^D\text{Dab}$ ;

Если  $k = 3$ ,

$L^1$  представляет собой  $\text{Dab}$ ;  $^D\text{Dab}$ ;  $^D\text{Dap}$  или  $N\text{MeDab}$ ;

$L^2$  представляет собой  $\text{Thr}$ ;  $\text{Hse}$  или  $\text{Ser}$ ;

5  $L^3$  представляет собой  $\text{Dap}$ ;  $\text{Dab}$ ;  $^D\text{Dab}$  или  $^D\text{Dap}$ ;

причем указанный линкер  $L$  соединен с модулем  $B$  со стороны места присоединения карбонила ( $\text{C}=\text{O}$ )  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту ( $\text{N}$ )  $Q^1$  и,

если  $k = 1$  или  $3$ , он соединен с модулем  $A$  от места присоединения карбонила ( $\text{C}=\text{O}$ )

10  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту ( $\text{N}$ )  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В более предпочтительном **варианте реализации (16)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

15 для модуля **A**:

$s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ;

$P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи  $\text{Cys}$ ;  $\text{Pen}$ ;  $\text{Hcy}$ ;  $\text{Ac-Cys}$ ;  $\text{Ac-Pen}$  или  $\text{Ac-Hcy}$  к боковой цепи  $\text{Cys}$ ;  $\text{Pen}$ ;  $\text{Hcy}$ ;

20  $\text{Cys-NH}_2$ ;  $\text{Pen-NH}_2$  или  $\text{Hcy-NH}_2$  посредством дисульфидной связи; и/или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи  $\text{Cys}$ ;  $\text{Pen}$  или  $\text{Hcy}$  к боковой цепи  $\text{Cys}$ ;  $\text{Pen}$  или  $\text{Hcy}$  посредством дисульфидной связи или

25 присоединения боковой цепи  $\text{Dab}$ ;  $\text{Dab(Me)}$  или  $\text{Dap}$  к боковой цепи  $\text{Glu}$  или  $\text{Asp}$  посредством лактамной связи; или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью  $\text{Dab}$ ;  $\text{Dap}$  или  $\text{Lys}$  при  $P^2$  и боковой цепью  $\text{Glu}$  или  $\text{Asp}$  при  $P^{11}$  или боковой цепью  $\text{Glu}$  или  $\text{Asp}$  при  $P^2$  и боковой цепью  $\text{Dab}$ ;

30  $\text{Dap}$  или  $\text{Lys}$  при  $P^{11}$ ; и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

5 присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar

10 или Lys при P<sup>9</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой Val; NMeVal; <sup>D</sup>Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac-<sup>D</sup>Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;

P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup>; P<sup>10</sup> и P<sup>11</sup> являются такими, как определено выше для

15 модуля A в варианте реализации 14, где s = 1, t = 1, и u = 1;

X<sup>12</sup> представляет собой Val; Ser; Thr; Dab; Tyr; Serol; Throl; <sup>D</sup>Throl; Tyrol; Glyol; Val-NH<sub>2</sub>; Ser-NH<sub>2</sub>;

Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>; Leu(3R)OH; Asn; Dab-NH<sub>2</sub> или Tyr-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

20 - если P<sup>1</sup> представляет собой Ser; Ac-Ser; Leu(3R)OH или Ac-Leu(3R)OH; то X<sup>12</sup> представляет собой Val; Val-NH<sub>2</sub>;

Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub> или Leu(3R)OH; и

- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr; или X<sup>12</sup> представляет собой Tyr; Tyrol

25 или Tyr-NH<sub>2</sub>; и

- если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и

- если P<sup>10</sup> представляет собой Ser; то X<sup>12</sup> представляет собой Val или Val-NH<sub>2</sub>;

и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле

30 A не должно превышать двух; и

- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

5 - если P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют межцепочечную связь, как определено выше; то P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

с дополнительным условием, что

10 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

для модуля B, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>,

Q<sup>1</sup> представляет собой Dab;

Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> представляют собой Dab;

Q<sup>3</sup> представляет собой <sup>D</sup>Leu или <sup>D</sup>Phe;

Q<sup>4</sup> представляет собой Leu; Ile; Leu(3R)OH; Abu; Nva; Thr или *allo*Thr;

20 Q<sup>7</sup> представляет собой Thr или Leu;

для линкера L, состоящего из k = 1 или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

если k = 1,

25 L<sup>1</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab;

Если k = 3,

L<sup>1</sup> представляет собой Dab; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Dap или NMeDab;

L<sup>2</sup> представляет собой Thr; Hse или Ser;

L<sup>3</sup> представляет собой Dap; Dab; <sup>D</sup>Dab или <sup>D</sup>Dap;

причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,

- если k = 1 или 3, он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;
- или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом варианте реализации (17) настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

- 10 для модуля А:

если s = 1, t = 1, и u = 1; и

- X<sup>14</sup> и X<sup>13</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Ac-Cys или ЗМРА к боковой цепи Cys-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или
- 15 присоединения боковой цепи Ac-Dab при X<sup>14</sup> к боковой цепи Glu-NH<sub>2</sub> при X<sup>13</sup> посредством лактамной связи; или

- X<sup>14</sup> и X<sup>13</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Ac-Dab при X<sup>14</sup> и боковой цепью Glu-NH<sub>2</sub> при X<sup>13</sup> или боковой цепью Ac-Glu при X<sup>14</sup> и боковой цепью Dab-NH<sub>2</sub> при X<sup>13</sup>; и/или
- 20 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; или
- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu при P<sup>11</sup>;

- X<sup>14</sup> представляет собой D-Ser; pGlu или DpGlu;
- P<sup>1</sup> представляет собой Val; Leu или Leu(3R)OH;
- P<sup>2</sup> представляет собой Thr;
- P<sup>3</sup> представляет собой Tyr;
- 30 P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser или Gly;

- P<sup>6</sup> представляет собой D<sup>D</sup>Dab; D<sup>D</sup>Ser; D<sup>D</sup>Hse; D<sup>D</sup>Ala или Gly;
- P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;
- P<sup>8</sup> представляет собой Trp;
- P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Glu; Ala или Gly;
- 5 P<sup>10</sup> представляет собой Val или tBuGly; Ile или Nva;
- P<sup>11</sup> представляет собой Ala или Ser;
- X<sup>12</sup> представляет собой Val; Ser или Thr;
- X<sup>13</sup> представляет собой D<sup>D</sup>Ala; D<sup>D</sup>Ser; D<sup>D</sup>Ala-NH<sub>2</sub> или D<sup>D</sup>Ser-NH<sub>2</sub>;
- при условии, что
- 10 если P<sup>1</sup> представляет собой Leu(3R)OH; то X<sup>12</sup> представляет собой Val; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 15 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; то P<sup>5</sup> представляет собой Glu;
- если s = 1, t = 0, и u = 1; и
- 20 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения
- 25 боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;
- X<sup>14</sup> представляет собой pGu; D<sup>D</sup>pGlu; Ac-Dab или 6MeHeptA;
- P<sup>1</sup> представляет собой Val; Leu или Leu(3R)OH;
- P<sup>2</sup> представляет собой Thr;
- P<sup>3</sup> представляет собой Tyr;
- 30 P<sup>4</sup> представляет собой Dap; Dab; Ser или Gly;

- P<sup>6</sup> представляет собой Dab; Ser; Hse; Ala или Gly;
- P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Thr; Dab; Hse; Ala или Gly;
- P<sup>8</sup> представляет собой Trp;
- P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;
- 5 P<sup>10</sup> представляет собой Val; tBuGly; Ile или Nva;
- P<sup>11</sup> представляет собой Ala;
- X<sup>12</sup> представляет собой Val-NH<sub>2</sub>; Ser-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl; Glyol; Val; Ser или Thr;
- при условии, что
- если P<sup>1</sup> представляет собой Leu(3R)OH; то X<sup>12</sup> представляет собой Val или
- 10 Val-NH<sub>2</sub>; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 15 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; то P<sup>5</sup> представляет собой Glu;
- 20 если s = 1, t = 1, и u = 0; и
- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- 25 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;
- P<sup>1</sup> представляет собой Val; HOVal или Ac-Val;
- P<sup>2</sup> представляет собой Thr;
- P<sup>3</sup> представляет собой Val; Ser или Thr;
- 30 P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser или Gly;

- P<sup>6</sup> представляет собой D<sup>1</sup>Dab; D<sup>1</sup>Ser; D<sup>1</sup>Hse; D<sup>1</sup>Ala или Gly;
- P<sup>7</sup> представляет собой Hse; Ser; Thr; Dab; Ala или Gly;
- P<sup>8</sup> представляет собой Trp;
- P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;
- 5 P<sup>10</sup> представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;
- P<sup>11</sup> представляет собой Ala или Ser;
- X<sup>12</sup> представляет собой Tyr; Ala; Gly или D<sup>1</sup>Ala;
- X<sup>13</sup> представляет собой Glyol; D<sup>1</sup>Ala; D<sup>1</sup>Ser; D<sup>1</sup>Thr; D<sup>1</sup>Asp; D<sup>1</sup>Ala-NH<sub>2</sub>; D<sup>1</sup>Ser-NH<sub>2</sub>; Asp или Asn;
- при условии, что
- 10 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- 15 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; то
- P<sup>5</sup> представляет собой Glu;
- если s = 0, t = 0, и u = 1; и
- 20 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения
- 25 боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;
- X<sup>14</sup> представляет собой Ac-Dab; pGlu или D<sup>1</sup>pGlu;
- P<sup>1</sup> представляет собой Val; Leu или Leu(3R)OH;
- P<sup>2</sup> представляет собой Thr;
- P<sup>3</sup> представляет собой Tyr;
- 30 P<sup>4</sup> представляет собой Dap; Dab; Ser или Gly;

- P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;
- P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;
- P<sup>8</sup> представляет собой Trp;
- P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;
- 5 P<sup>10</sup> представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;
- P<sup>11</sup> представляет собой Dab-NH<sub>2</sub>; Ala-NH<sub>2</sub>; Dab или Ala;
- при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
- 10 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; то
- 15 P<sup>5</sup> представляет собой Glu;
- если s = 1, t = 0, и u = 0; и
- P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения
- 20 боковой цепи Ac-Pen к боковой цепи Cys-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи; и/или
- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; hCys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством
- 25 дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Dab или Dab(Me) к боковой цепи Asp или Glu посредством лактамной связи или
- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Asp или Glu при P<sup>2</sup> и боковой цепью Lys или

Dab при P<sup>11</sup> или боковой цепью Dab при P<sup>2</sup> и боковой цепью Asp или Glu при P<sup>11</sup>;  
и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)  
на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения  
5 боковой цепи Cys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной  
связи или

присоединения боковой цепи Dab к боковой цепи Asp посредством лактамной  
связи; или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического  
10 взаимодействия между боковой цепью Glu при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dap при P<sup>9</sup> или  
боковой цепью Dab или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Asp или Glu при P<sup>9</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Ac-<sup>D</sup>Val; Prop-Val; Leu; Nle; Ac-  
Nle; Tyr; Ac-Tyr;

Ser; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; pGlu; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;

15 P<sup>2</sup> представляет собой Ala; Val; *t*BuGly; Dab; Dap или Thr;

P<sup>3</sup> представляет собой Val; Ser; Thr или Tyr;

P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr; His или Gly

P<sup>5</sup> представляет собой Gly; Ala; Val; Abu; His; Thr или Orn;

P<sup>6</sup> представляет собой Gly; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или <sup>D</sup>Arg;

20 P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Dap; Ala или Gly;

P<sup>8</sup> представляет собой Trp или Val;

P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Thr; Hse; Glu; Ala; His; Dab; *allo*Thr или Gly;

P<sup>10</sup> представляет собой *t*BuGly; Val; Ile; Nva; Tyr или Trp;

P<sup>11</sup> представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;

25 X<sup>12</sup> представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>;  
Leu(3R)OH; Asn;

Throl; <sup>D</sup>Throl; Val-NH<sub>2</sub>; Tyr-NH<sub>2</sub>; Tyrol или Dab-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- если P<sup>1</sup> представляет собой Ser; Ac-Leu(3R)OH или Ac-Ser; то X<sup>12</sup>

30 представляет собой Val-NH<sub>2</sub> или Leu(3R)OH; и

- если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или  $P^{10}$  представляет собой Tyr; или  $X^{12}$  представляет собой Tyr-NH<sub>2</sub> или Tyrol; и
- если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и
- 5 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- 10 - если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место
- 15 присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то;
- $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;
  
- если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и
- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- 20 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;
- и/или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения
- 25 боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;
- $P^1$  представляет собой Ac-Val; NMeVal; HOVal или Val;
- $P^2$  представляет собой Thr;
- $P^3$  представляет собой Tyr;
- $P^4$  представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr или Gly;
- 30  $P^6$  представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;

- P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;
- P<sup>8</sup> представляет собой Trp;
- P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;
- P<sup>10</sup> представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;
- 5 P<sup>11</sup> представляет собой Ser-NH<sub>2</sub>; Ser; Ala или Ala-NH<sub>2</sub>;  
при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в
- 10 непосредственной близости;  
с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> то P<sup>5</sup> представляет собой Glu;
- 15 если s = 0, t = 0, и u = 0; и в качестве альтернативы P<sup>11</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила к ω-азоту (N) P<sup>2</sup>;
- P<sup>1</sup> представляет собой Ac-Val; HOVal; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Nle или Ac-Phe; Val; Leu; Ile; Nle или Phe;
- 20 P<sup>2</sup> представляет собой Orn или Dab;
- P<sup>3</sup> представляет собой Tyr;
- P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr или Gly;
- P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;
- P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;
- 25 P<sup>8</sup> представляет собой Trp;
- P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;
- P<sup>10</sup> представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;
- P<sup>11</sup> представляет собой <sup>D</sup>Thr; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Asn; <sup>D</sup>Gln; <sup>D</sup>Glu; <sup>D</sup>Val; <sup>D</sup>Tyr; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Orn или <sup>D</sup>Lys;
- при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) R<sup>5</sup> то R<sup>5</sup> представляет собой Glu;
- или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.
- 10 В предпочтительном **варианте реализации (18)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:
- для модуля А:
- s = 0, t = 0, и u = 0; или s = 1, t = 0, и u = 0; или s = 0, t = 0, и u = 1;
- 15 если s = 0, t = 0, и u = 1; и
- R<sup>2</sup> и R<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или R<sup>4</sup> и R<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- 20 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;
- X<sup>14</sup> представляет собой Ac-Dab; pGlu или <sup>D</sup>pGlu;
- R<sup>1</sup> представляет собой Val; Leu или Leu(3R)OH;
- R<sup>2</sup> представляет собой Thr;
- 25 R<sup>3</sup> представляет собой Tyr;
- R<sup>4</sup> представляет собой Dap; Dab; Ser или Gly;
- R<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;
- R<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;
- R<sup>8</sup> представляет собой Trp;
- 30 R<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;

P<sup>10</sup> представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;

P<sup>11</sup> представляет собой Dab-NH<sub>2</sub>; Ala-NH<sub>2</sub>; Dab или Ala;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле

5 А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место

10 присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; то

P<sup>5</sup> представляет собой Glu;

если s = 1, t = 0, и u = 0; и

P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

15 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Ac-Pen к боковой цепи Cys-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи; и/или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; hCys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab или Dab(Me) к боковой цепи Asp или Glu посредством лактамной связи или

25 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Asp или Glu при P<sup>2</sup> и боковой цепью Lys или Dab при P<sup>11</sup> или боковой цепью Dab при P<sup>2</sup> и боковой цепью Asp или Glu при P<sup>11</sup>; и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

боковой цепи Cys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab к боковой цепи Asp посредством лактамной связи; или

- 5 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Glu при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dap при P<sup>9</sup> или боковой цепью Dab или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Asp или Glu при P<sup>9</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Ac-DVal; Prop-Val; Leu; Nle; Ac-Nle; Tyr; Ac-Tyr;

- 10 Ser; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; pGlu; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;

P<sup>2</sup> представляет собой Ala; Val; tBuGly; Dab; Dap или Thr;

P<sup>3</sup> представляет собой Val; Ser; Thr или Tyr;

P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr; His или Gly

P<sup>5</sup> представляет собой Gly; Ala; Val; Abu; His; Thr или Orn;

- 15 P<sup>6</sup> представляет собой Gly; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или <sup>D</sup>Arg;

P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Dap; Ala или Gly;

P<sup>8</sup> представляет собой Trp или Val;

P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Thr; Hse; Glu; Ala; His; Dab; *allo*Thr или Gly;

P<sup>10</sup> представляет собой tBuGly; Val; Ile; Nva; Tyr или Trp;

- 20 P<sup>11</sup> представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;

X<sup>12</sup> представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>; Leu(3R)OH; Asn;

Throl; <sup>D</sup>Throl; Val-NH<sub>2</sub>; Tyr-NH<sub>2</sub>; Tyrol или Dab-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- 25 - если P<sup>1</sup> представляет собой Ser; Ac-Leu(3R)OH или Ac-Ser; то X<sup>12</sup> представляет собой Val-NH<sub>2</sub> или Leu(3R)OH; и

- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr; или X<sup>12</sup> представляет собой Tyr-NH<sub>2</sub> или Tyrol; и

- 30 - если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- если Р<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то Р<sup>2</sup> и Р<sup>11</sup> совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- с дополнительным условием, что
- 10 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) Р<sup>5</sup>; Р<sup>6</sup> или Р<sup>7</sup>; то;  
Р<sup>5</sup>; Р<sup>6</sup> или Р<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;
- если s = 0, t = 0, и u = 0; и
- 15 Р<sup>2</sup> и Р<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;  
и/или  
Р<sup>4</sup> и Р<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- 20 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;
- Р<sup>1</sup> представляет собой Ac-Val; NMeVal; HOVal или Val;  
Р<sup>2</sup> представляет собой Thr;  
Р<sup>3</sup> представляет собой Tyr;
- 25 Р<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr или Gly;  
Р<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;  
Р<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;  
Р<sup>8</sup> представляет собой Trp;  
Р<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;
- 30 Р<sup>10</sup> представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;

P<sup>11</sup> представляет собой Ser-NH<sub>2</sub>; Ser; Ala или Ala-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

5 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> то

10 P<sup>5</sup> представляет собой Glu;

если s = 0, t = 0, и u = 0; и в качестве альтернативы

P<sup>11</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила к ω-азоту (N) P<sup>2</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой Ac-Val; HOVal; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Nle или Ac-Phe; Val; Leu; Ile; Nle или Phe;

15 P<sup>2</sup> представляет собой Orn или Dab;

P<sup>3</sup> представляет собой Tyr;

P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr или Gly;

P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;

P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;

20 P<sup>8</sup> представляет собой Trp;

P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;

P<sup>10</sup> представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;

P<sup>11</sup> представляет собой <sup>D</sup>Thr; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Asn; <sup>D</sup>Gln; <sup>D</sup>Glu; <sup>D</sup>Val; <sup>D</sup>Tyr; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Orn или <sup>D</sup>Lys;

при условии, что

25 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> то

P<sup>5</sup> представляет собой Glu;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

5

В более предпочтительном **варианте реализации (19)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

s = 1, t = 0, и u = 0;

10 P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Ac-Pen к боковой цепи Cys-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи; и/или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

15 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; hCys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab или Dab(Me) к боковой цепи Asp или Glu посредством лактамной связи или

20 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Asp или Glu при P<sup>2</sup> и боковой цепью Lys или Dab при P<sup>11</sup> или боковой цепью Dab при P<sup>2</sup> и боковой цепью Asp или Glu при P<sup>11</sup>; и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

25 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab к боковой цепи Asp посредством лактамной связи; или

- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Glu при  $P^4$  и боковой цепью Dap при  $P^9$  или боковой цепью Dab или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Asp или Glu при  $P^9$ ;
- $P^1$  представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Ac-<sup>D</sup>Val; Prop-Val; Leu; Nle; Ac-  
 5 Nle; Tyr; Ac-Tyr;  
     Ser; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; pGlu; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;
- $P^2$  представляет собой Ala; Val; tBuGly; Dab; Dap или Thr;
- $P^3$  представляет собой Val; Ser; Thr или Tyr;
- $P^4$  представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr; His или Gly
- 10  $P^5$  представляет собой Gly; Ala; Val; Abu; His; Thr или Orn;
- $P^6$  представляет собой Gly; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или <sup>D</sup>Arg;
- $P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Dap; Ala или Gly;
- $P^8$  представляет собой Trp или Val;
- $P^9$  представляет собой Ser; Thr; Hse; Glu; Ala; His; Dab; alloThr или Gly;
- 15  $P^{10}$  представляет собой tBuGly; Val; Ile; Nva; Tyr или Trp;
- $P^{11}$  представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;
- $X^{12}$  представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>;  
     Leu(3R)OH; Asn;  
     Throl; <sup>D</sup>Throl; Val-NH<sub>2</sub>; Tyr-NH<sub>2</sub>; Tyrol или Dab-NH<sub>2</sub>;
- 20 при условии, что
- если  $P^1$  представляет собой Ser; Ac-Leu(3R)OH или Ac-Ser; то  $X^{12}$  представляет собой Val-NH<sub>2</sub> или Leu(3R)OH; и
  - если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или  $P^{10}$  представляет собой Tyr; или  $X^{12}$  представляет собой Tyr-NH<sub>2</sub> или
- 25 Tyrol; и
- если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
  - положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в
- 30 непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

5 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то;

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

10

В предпочтительном **варианте реализации (20)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

15 элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой Dab;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

$Q^3$  представляет собой  $^D$ Leu или  $^D$ Phe;

20  $Q^4$  представляет собой Leu; Ile; Leu(3R)OH; Abu; Nva; Thr или *allo*Thr;

$Q^7$  представляет собой Thr или Leu;

или предложена их фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительном **варианте реализации (21)** настоящего изобретения

25 элементы формулы (I) определены следующим образом:

для **линкера L**, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

если  $k = 1$ ,

30  $L^1$  представляет собой  $^D$ Dab;

Если  $k = 3$ ,

$L^1$  представляет собой Dab;  $^D$ Dab;  $^D$ Dap или NMeDab;

$L^2$  представляет собой Thr; Hse или Ser;

$L^3$  представляет собой Dap; Dab;  $^D$ Dab или  $^D$ Dap;

- 5 причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и, если  $k = 1$  или 3, он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$ ; или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

10

В другом конкретном варианте реализации (22) настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля A:

$s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ; и

- 15  $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Ac-Cys или ЗМРА к боковой цепи Cys-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Ac-Dab при  $X^{14}$  к боковой цепи Glu-NH<sub>2</sub> при  $X^{13}$  посредством лактамной связи; или
- 20  $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Ac-Dab при  $X^{14}$  и боковой цепью Glu-NH<sub>2</sub> при  $X^{13}$  или боковой цепью Ac-Glu при  $X^{14}$  и боковой цепью Dab-NH<sub>2</sub> при  $X^{13}$ ; и/или  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения
- 25 боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; или  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab при  $P^2$  и боковой цепью Glu при  $P^{11}$ ;
- $X^{14}$  представляет собой  $^D$ Ser;
- $P^1$  представляет собой Val;
- 30  $P^2$  представляет собой Thr;

- $P^3$  представляет собой Tyr;  
 $P^4$  представляет собой Ala; Dab; Dap или Ser;  
 $P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;  
 $P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr или Dab;  
 5  $P^8$  представляет собой Trp;  
 $P^9$  представляет собой Ser или Glu;  
 $P^{10}$  представляет собой Val или tBuGly;  
 $P^{11}$  представляет собой Ala или Ser;  
 $X^{12}$  представляет собой Val; Ser или Thr;  
 10  $X^{13}$  представляет собой  $^D$ Ala или  $^D$ Ser;  
 при условии, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то  $P^5$  представляет собой Glu;
- 15
- для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,
- 20  $Q^1$  представляет собой Dab;  
 $Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;  
 $Q^3$  представляет собой  $^D$ Leu;  
 $Q^4$  представляет собой Leu;  
 $Q^7$  представляет собой Thr;
- 25
- для **линкера L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,
- $L^1$  представляет собой Dab;
- 30  $L^2$  представляет собой Thr;

L<sup>3</sup> представляет собой Dab или Dap;  
 причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места  
 присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,  
 если k = 3, он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> к  
 5 азоту (N) L<sup>1</sup>;  
 или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом конкретном **варианте реализации (23)** настоящего изобретения  
 элементы формулы (I) определены следующим образом:

10 s = 1, t = 0, и u = 1; и

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)  
 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения  
 боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)  
 15 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения  
 боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

X<sup>14</sup> представляет собой pGu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-Dab или 6MeHeptA;

P<sup>1</sup> представляет собой Val; Leu или Leu(3R)OH;

P<sup>2</sup> представляет собой Thr;

20 P<sup>3</sup> представляет собой Tyr;

P<sup>4</sup> представляет собой Dap;

P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab;

P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Thr; Dab;

P<sup>8</sup> представляет собой Trp;

25 P<sup>9</sup> представляет собой Ser;

P<sup>10</sup> представляет собой Val или tBuGly;

P<sup>11</sup> представляет собой Ala;

X<sup>12</sup> представляет собой Val-NH<sub>2</sub>; Ser-NH<sub>2</sub> или Throl;

при условии, что

30 - если P<sup>1</sup> представляет собой Leu(3R)OH; то X<sup>12</sup> представляет собой Val-NH<sub>2</sub>;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; то P<sup>5</sup> представляет собой Glu;

5

для **модуля В**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>,

- 10 Q<sup>1</sup> представляет собой Dab;
- Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> представляют собой Dab;
- Q<sup>3</sup> представляет собой <sup>D</sup>Leu;
- Q<sup>4</sup> представляет собой Leu;
- Q<sup>7</sup> представляет собой Thr;

15

для **линкера L**, состоящего из k = 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

- L<sup>1</sup> представляет собой Dab;
  - 20 L<sup>2</sup> представляет собой Thr;
  - L<sup>3</sup> представляет собой Dap;
- причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и, если k = 3, он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;

25

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом конкретном **варианте реализации (24)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

- 30 для модуля А:

$s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или

5  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

$P^1$  представляет собой HOVal или Ac-Val;

$P^2$  представляет собой Thr;

10  $P^3$  представляет собой Val; Ser или Thr;

$P^4$  представляет собой Dab;

$P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;

$P^7$  представляет собой Hse;

$P^8$  представляет собой Trp;

15  $P^9$  представляет собой Ser;

$P^{10}$  представляет собой tBuGly;

$P^{11}$  представляет собой Ala;

$X^{12}$  представляет собой Tyr; Ala; Gly или  $^D$ Ala;

$X^{13}$  представляет собой Glyol;  $^D$ Ala;  $^D$ Ser;  $^D$ Thr;  $^D$ Asp;  $^D$ Ala-NH<sub>2</sub>;  $^D$ Ser-NH<sub>2</sub>; Asp или Asn;

20 при условии, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то

$P^5$  представляет собой Glu;

25 для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой Dab;

30  $Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

Q<sup>3</sup> представляет собой <sup>D</sup>Leu;

Q<sup>4</sup> представляет собой Leu;

Q<sup>7</sup> представляет собой Thr;

5 для **линкера L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

L<sup>1</sup> представляет собой Dab;

L<sup>2</sup> представляет собой Thr;

10 L<sup>3</sup> представляет собой Dab;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к  $\alpha$ -азоту (N) Q<sup>1</sup> и,

если  $k = 3$ , он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;

15 или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В особенно предпочтительном **варианте реализации (25)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

20  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

25 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

X<sup>14</sup> представляет собой Ac-Dab;

P<sup>1</sup> представляет собой Val;

P<sup>2</sup> представляет собой Thr;

30 P<sup>3</sup> представляет собой Tyr;

$P^4$  представляет собой Dap;

$P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;

$P^7$  представляет собой Ser или Dab;

$P^8$  представляет собой Trp;

5  $P^9$  представляет собой Ser;

$P^{10}$  представляет собой *t*BuGly;

$P^{11}$  представляет собой Dab-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место
- 10 присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то
- $P^5$  представляет собой Glu;

для модуля **В**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

- 15 элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой Dab;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

$Q^3$  представляет собой  $^D$ Leu;

20  $Q^4$  представляет собой Leu;

$Q^7$  представляет собой Thr;

для **линкера L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

- 25 элемента,

$L^1$  представляет собой Dab;

$L^2$  представляет собой Thr;

$L^3$  представляет собой Dap;

- причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места
- 30 присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 3$ , он соединен с модулем А от места присоединения карбонила ( $C=O$ )  $P^5$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

5 В еще более предпочтительном варианте реализации (26) настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля А:

$s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

10 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Ac-Pen к боковой цепи Cys-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи; и/или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

15 боковой цепи Cys; hCys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Dab или Dab(Me) к боковой цепи Asp или Glu посредством лактамной связи или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Asp или Glu при  $P^2$  и боковой цепью Lys или

20 Dab при  $P^{11}$  или боковой цепью Dab при  $P^2$  и боковой цепью Asp или Glu при  $P^{11}$ ; и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

25 боковой цепи Cys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Dab или Dar к боковой цепи Asp или Glu посредством лактамной связи; или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Glu при  $P^4$  и боковой цепью Dar при  $P^9$  или

боковой цепью Dab или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Asp или Glu при  $P^9$ ;

- P<sup>1</sup> представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Ac-DVal; Prop-Val; Nle; Ac-Nle; Tyr; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; pGlu; 3MeButA или 2MePropA;
- P<sup>2</sup> представляет собой Ala; Val; tBuGly; Dab; Dap или Thr;
- P<sup>3</sup> представляет собой Val; Ser; Thr или Tyr;
- 5 P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr или His;
- P<sup>5</sup> представляет собой Gly; Ala; Val; Abu; His; Thr или Orn;
- P<sup>6</sup> представляет собой Gly; <sup>D</sup>Dab или <sup>D</sup>Arg;
- P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dap или Dab;
- P<sup>8</sup> представляет собой Trp; Val;
- 10 P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Thr; *allo*Thr; Hse; Glu; His; Dab или Gly;
- P<sup>10</sup> представляет собой tBuGly; Val; Ile; Nva; Tyr или Trp;
- P<sup>11</sup> представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;
- X<sup>12</sup> представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>; Leu(3R)OH; Throl;
- 15 <sup>D</sup>Throl; Asn; Val-NH<sub>2</sub>; Tyr-NH<sub>2</sub>; Tyrol или Dab-NH<sub>2</sub>;
- при условии, что
- если P<sup>1</sup> представляет собой Ac-Ser или Ac-Leu(3R)OH; то X<sup>12</sup> представляет собой Val-NH<sub>2</sub> или Leu(3R)OH; и
  - если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr; или X<sup>12</sup> представляет собой Tyr-NH<sub>2</sub> или Tyrol;
- 20 и
- если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
- 25 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно не образуют
- 30 межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то;
- 5 P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

- для модуля **В**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-
- 10 карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>,
- Q<sup>1</sup> представляет собой Dab;
- Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> представляют собой Dab;
- Q<sup>3</sup> представляет собой <sup>D</sup>Leu или <sup>D</sup>Phe;
- Q<sup>4</sup> представляет собой Leu; Ile; Leu(3R)OH; Abu; Nva; Thr или *allo*Thr;
- 15 Q<sup>7</sup> представляет собой Thr или Leu;

- для **линкера L**, состоящего из k = 1 или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,
- 20 если k = 1,
- L<sup>1</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab;
- если k = 3,
- L<sup>1</sup> представляет собой Dab; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Dap или NMeDab;
- L<sup>2</sup> представляет собой Thr; Hse или Ser;
- 25 L<sup>3</sup> представляет собой Dap; Dab; <sup>D</sup>Dab или <sup>D</sup>Dap;
- причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,
- если k = 1 или 3, он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;
- 30 или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В особенно предпочтительном конкретном **варианте реализации (27)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

5  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;  
и/или

10  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

$P^1$  представляет собой Ac-Val; NMeVal или HOVal;

$P^2$  представляет собой Thr;

15  $P^3$  представляет собой Tyr;

$P^4$  представляет собой Dab или Dap;

$P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;

$P^7$  представляет собой Ser; Hse или Dab;

$P^8$  представляет собой Trp;

20  $P^9$  представляет собой Ser или Hse;

$P^{10}$  представляет собой tBuGly или Val;

$P^{11}$  представляет собой Ser-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место  
25 присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  то

$P^5$  представляет собой Glu;

для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой Dab;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

5  $Q^3$  представляет собой  $^D$ Leu;

$Q^4$  представляет собой Leu;

$Q^7$  представляет собой Thr;

для линкера **L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом

10 направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

$L^1$  представляет собой Dab;

$L^2$  представляет собой Thr;

$L^3$  представляет собой Dap или Dab;

15 причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 3$ , он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

20

В особенно предпочтительном конкретном **варианте реализации (28)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

$s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

25  $P^{11}$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $P^2$ ;

$P^1$  представляет собой Ac-Val; HOVal; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Nle или Ac-Phe;

$P^2$  представляет собой Orn или Dab;

$P^3$  представляет собой Tyr;

$P^4$  представляет собой Dab; Dap; Ser или Thr;

30  $P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;

$P^7$  представляет собой Ser; Hse или Dab;

$P^8$  представляет собой Trp;

$P^9$  представляет собой Ser;

$P^{10}$  представляет собой tBuGly или Val;

5  $P^{11}$  представляет собой  $^D$ Thr;  $^D$ Hse;  $^D$ Asn;  $^D$ Gln;  $^D$ Glu;  $^D$ Val;  $^D$ Tyr;  $^D$ Dab;  $^D$ Orn или  $^D$ Lys;

при условии, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  то  $P^5$  представляет собой Glu;

10

для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

15  $Q^1$  представляет собой Dab;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

$Q^3$  представляет собой  $^D$ Leu;

$Q^4$  представляет собой Leu;

$Q^7$  представляет собой Thr;

20

для линкера **L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

$L^1$  представляет собой Dab;

25  $L^2$  представляет собой Thr;

$L^3$  представляет собой Dap или Dab;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 3$ , он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  к

30 азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом варианте реализации **(29)** настоящего изобретения элементы формулы **(I)** определены следующим образом:

5 для модуля **A**:

если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ; и

- $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков или
- 10 аминокислотного остатка и остатка кислоты после присоединения боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Ac-Cys; Ac-Pen; Ac-Hcy или ЗМРА к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Ac-Dab; Ac-Dap; Dab или Dap при  $X^{14}$  к боковой цепи Glu-NH<sub>2</sub>; Asp-NH<sub>2</sub>; Glu или Asp при  $X^{13}$  или боковой цепью Ac-Glu; Ac-Asp; Glu или Asp при  $X^{14}$  к боковой
- 15 цепи Dab-NH<sub>2</sub>; Dap-NH<sub>2</sub>; Dab или Dap при  $X^{13}$  посредством лактамной связи; или  $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Ac-Dab; Ac-Dap; Ac-Lys; Dab; Dap или Lys при  $X^{14}$  и боковой цепью Glu-NH<sub>2</sub>; Asp-NH<sub>2</sub>; Glu или Asp при  $X^{13}$  или боковой цепью Ac-Glu; Ac-Asp; Glu или Asp при  $X^{14}$  и боковой цепью Dab-NH<sub>2</sub>; Dap-NH<sub>2</sub>; Lys-NH<sub>2</sub>; Dab;
- 20 Dap или Lys при  $X^{13}$ ; и/или  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- 25 присоединения боковой цепи Dab или Dap при  $P^2$  к боковой цепи Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепи Glu или Asp при  $P^2$  к боковой цепи Dab или Dap при  $P^{11}$  посредством лактамной связи; или  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dap или Lys при  $P^2$  и боковой цепью

- Glu или Asp при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dap или Lys при P<sup>11</sup>;
- X<sup>14</sup> представляет собой <sup>D</sup>Ser;
- P<sup>1</sup> представляет собой Val;
- 5 P<sup>2</sup> представляет собой Thr;
- P<sup>3</sup> представляет собой Tyr;
- P<sup>4</sup> представляет собой Ser; Dap; Dap или Gly;
- P<sup>5</sup> представляет собой Orn; His или Gly;
- P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;
- 10 P<sup>7</sup> представляет собой Dab; Thr; Ser; Hse; Ala или Gly;
- P<sup>8</sup> представляет собой Trp;
- P<sup>9</sup> представляет собой Glu; Ala; Dab; Ser или Hse;
- P<sup>10</sup> представляет собой tBuGly; Val или Ile
- P<sup>11</sup> представляет собой Ala или Ser;
- 15 X<sup>12</sup> представляет собой Thr;
- X<sup>13</sup> представляет собой <sup>D</sup>Ala или <sup>D</sup>Ser;
- при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
- 20 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то
- 25 P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если s = 1, t = 0, и u = 1; и

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

- боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Dab или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или
- 5 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>11</sup>; и/или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- 10 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или
- 15 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>9</sup>;
- X<sup>14</sup> представляет собой pGu или DpGlu;
- 20 P<sup>1</sup> ; P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup> ;P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup> ; P<sup>9</sup>; P<sup>10</sup> и P<sup>11</sup> являются такими, как определено выше для модуля A в указанном варианте реализации, где s = 1, t = 1, и u = 1;
- X<sup>12</sup> представляет собой Throl; Thr-NH<sub>2</sub> или Thr;
- при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 25 A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место
- 30 присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D\text{Glu}$ ;

если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

5 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

10  $P^1$  представляет собой Val; HOVal или Ac-Val;

$P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$ ;  $P^{11}$  и  $X^{12}$  являются такими, как определено выше для

модуля А в указанном варианте реализации, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{13}$  представляет собой Glyol;

при условии, что

15 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

20 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D\text{Glu}$ ;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

25  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или

- присоединения боковой цепи Dab или Dar при P<sup>2</sup> к боковой цепи Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепи Glu или Asp при P<sup>2</sup> к боковой цепи Dab; Dar; Dab-NH<sub>2</sub> или Dar-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> посредством лактамной связи; или
- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического
- 5 взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dar; Lys; Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub> или Lys-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup>; и/или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения
- 10 боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического
- 15 взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>9</sup>;
- X<sup>14</sup> представляет собой Ac-Dab;
- R<sup>1</sup> ; R<sup>2</sup>; R<sup>3</sup>; R<sup>4</sup>; R<sup>5</sup>; R<sup>6</sup>; R<sup>7</sup>; R<sup>8</sup>; R<sup>9</sup> и R<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для
- 20 модуля А в указанном варианте реализации, где s = 1, t = 1, и u = 1;
- R<sup>11</sup> представляет собой Dab-NH<sub>2</sub> или Dab;
- при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - 25 - положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то
  - 30 P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^{11}$ ; и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^9$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^4$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^9$ ;

$P^1$  представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Nle или Tyr;

$P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$ ; являются такими, как определено выше для модуля

A в указанном варианте реализации, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;

$X^{12}$  представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Thr; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl; Val-NH<sub>2</sub> или Tyrol;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;
- если s = 0, t = 0, и u = 0; и
- 10 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;
- и/или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- 15 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;
- P<sup>1</sup> представляет собой Ac-Val; NMeVal; HOVal или Val;
- P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для модуля
- А в указанном варианте реализации, где s = 1, t = 1, и u = 1;
- 20 P<sup>11</sup> представляет собой Ser-NH<sub>2</sub> или Ser;
- при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 25 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и в качестве альтернативы

$P^{11}$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $P^2$ ;

$P^1$  представляет собой Ac-Val; HOVal; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Nle; Ac-Phe; Val; Leu; Nle; Ile или Phe;

5  $P^2$  представляет собой Orn или Dab;

$P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля A в указанном варианте реализации,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой  $^D$ Thr;  $^D$ Hse;  $^D$ Asn;  $^D$ Gln;  $^D$ Glu;  $^D$ Val;  $^D$ Tyr;  $^D$ Dab;  $^D$ Orn или  $^D$ Lys;

10 при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

15 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;

20 для модуля B, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой Dab;

25  $Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

$Q^3$  представляет собой  $^D$ Leu;

$Q^4$  представляет собой Leu;

$Q^7$  представляет собой Thr;

для линкера **L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов **L**, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

$L^1$  представляет собой Dab или  $^D$ Dab;

5  $L^2$  представляет собой Thr;

$L^3$  представляет собой Dar или Dab;

причем указанный линкер **L** соединен с модулем **B** со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 3$ , он соединен с модулем **A** от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В предпочтительном **варианте реализации (30)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

15 для модуля **A**:

$s = 0, t = 0, \text{ и } u = 0$ ; или  $s = 1, t = 0, \text{ и } u = 0$ ; или  $s = 0, t = 0, \text{ и } u = 1$ ;

если  $s = 0, t = 0, \text{ и } u = 1$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или

20 присоединения боковой цепи Dab или Dar при  $P^2$  к боковой цепи Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  или боковой цепи Glu или Asp при  $P^2$  к боковой цепи Dab; Dar; Dab-NH<sub>2</sub> или Dar-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  посредством лактамной связи; или

25  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dar; Lys; Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub> или Lys-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$ ; и/или

30  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

- боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или
- 5 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>9</sup>;
- X<sup>14</sup> представляет собой Ac-Dab;
- 10 P<sup>1</sup> ; P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для модуля А в варианте реализации 29,
- где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- P<sup>11</sup> представляет собой Dab-NH<sub>2</sub> или Dab;
- при условии, что
- 15 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- 20 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то
- P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;
- если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и
- 25 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Dab или Dar к боковой цепи Glu или Asp
- 30 посредством лактамной связи; или

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^{11}$ ; и/или
- 5  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- 10 присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^9$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^4$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^9$ ;
- 15  $P^1$  представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Nle или Tyr;
- $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$ ; являются такими, как определено выше для модуля
- A в варианте реализации 29, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- $P^{11}$  представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;
- 20  $X^{12}$  представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Thr; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl; Val-NH<sub>2</sub> или Tyrol;
- при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- 25 - положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то
- 30  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

5 боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

10  $P^1$  представляет собой Ac-Val; NMeVal; HOVal или Val;

$P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля

A в варианте реализации 29,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой Ser-NH<sub>2</sub> или Ser;

15 при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

20 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

25 если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и в качестве альтернативы

$P^{11}$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $P^2$ ;

$P^1$  представляет собой Ac-Val; HOVal; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Nle; Ac-Phe; Val; Leu; Nle; Ile или Phe;

$P^2$  представляет собой Orn или Dab;

$P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля А в варианте реализации 29,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой  $^D\text{Thr}$ ;  $^D\text{Hse}$ ;  $^D\text{Asn}$ ;  $^D\text{Gln}$ ;  $^D\text{Glu}$ ;  $^D\text{Val}$ ;  $^D\text{Tyr}$ ;  $^D\text{Dab}$ ;  $^D\text{Orn}$  или  $^D\text{Lys}$ ;

5 при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

10 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D\text{Glu}$ ;

15 для модуля В, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой Dab;

20  $Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

$Q^3$  представляет собой  $^D\text{Leu}$ ;

$Q^4$  представляет собой Leu;

$Q^7$  представляет собой Thr;

для линкера L, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

$L^1$  представляет собой Dab или  $^D\text{Dab}$ ;

$L^2$  представляет собой Thr;

$L^3$  представляет собой Dap или Dab;

причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и, если k = 3, он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;

5 или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В более предпочтительном **варианте реализации (31)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля А:

10 s = 1, t = 0, и u = 0;

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

15 присоединения боковой цепи Dab или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab;

20 Dar или Lys при P<sup>11</sup>; и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

25 присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar

30 или Lys при P<sup>9</sup>;

$P^1$  представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Nle или Tyr;

$P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля

А в варианте реализации 29, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

5  $P^{11}$  представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;

$X^{12}$  представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Thr; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl; Val-NH<sub>2</sub> или Tyrol;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле

10 А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место

15 присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

для модуля В, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

20 элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой Dab;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

$Q^3$  представляет собой <sup>D</sup>Leu;

25  $Q^4$  представляет собой Leu;

$Q^7$  представляет собой Thr;

для линкера L, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

30  $L^1$  представляет собой Dab или <sup>D</sup>Dab;

$L^2$  представляет собой Thr;

$L^3$  представляет собой Dap или Dab;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

5 если  $k = 3$ , он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом конкретном варианте реализации (32) настоящего изобретения  
10 элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля A:

$s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ; и

$X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после  
15 присоединения боковой цепи Ac-Cys или ЗМРА к боковой цепи Cys-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Ac-Dab при  $X^{14}$  к боковой цепи Glu-NH<sub>2</sub> при  $X^{13}$  посредством лактамной связи; или

$X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического  
20 взаимодействия между боковой цепью Ac-Dab при  $X^{14}$  и боковой цепью Glu-NH<sub>2</sub> при  $X^{13}$  или боковой цепью Ac-Glu при  $X^{14}$  и боковой цепью Dab-NH<sub>2</sub> при  $X^{13}$ ; и/или  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; или

25  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab при  $P^2$  и боковой цепью Glu при  $P^{11}$ ;

$X^{14}$  представляет собой <sup>D</sup>Ser;

$P^1$  представляет собой Val;

$P^2$  представляет собой Thr;

30  $P^3$  представляет собой Tyr;

- $P^4$  представляет собой Ser;  
 $P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;  
 $P^7$  представляет собой Dab;  
 $P^8$  представляет собой Trp;  
 5  $P^9$  представляет собой Glu;  
 $P^{10}$  представляет собой *t*BuGly;  
 $P^{11}$  представляет собой Ala;  
 $X^{12}$  представляет собой Thr;  
 $X^{13}$  представляет собой  $^D$ Ala или  $^D$ Ser;
- 10 при условии, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то  $P^5$  представляет собой Glu;
- 15 для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,
- $Q^1$  представляет собой Dab;
- 20  $Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;  
 $Q^3$  представляет собой  $^D$ Leu;  
 $Q^4$  представляет собой Leu;  
 $Q^7$  представляет собой Thr;
- 25 для **линкера L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,
- $L^1$  представляет собой Dab;  
 $L^2$  представляет собой Thr;
- 30  $L^3$  представляет собой Dap;

причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и, если k = 3, он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;

5 или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом конкретном **варианте реализации (33)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

s = 1, t = 0, и u = 1; и

10 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

15 боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

X<sup>14</sup> представляет собой pGu или <sup>D</sup>pGlu;

P<sup>1</sup> представляет собой Val;

P<sup>2</sup> представляет собой Thr;

P<sup>3</sup> представляет собой Tyr;

20 P<sup>4</sup> представляет собой Dap;

P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab;

P<sup>7</sup> представляет собой Thr;

P<sup>8</sup> представляет собой Trp;

P<sup>9</sup> представляет собой Ser;

25 P<sup>10</sup> представляет собой tBuGly;

P<sup>11</sup> представляет собой Ala;

X<sup>12</sup> представляет собой Throl;

при условии, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место

30 присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; то

$P^5$  представляет собой Glu;

для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего  
 5 элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой Dab;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

$Q^3$  представляет собой  $^D$ Leu;

10  $Q^4$  представляет собой Leu;

$Q^7$  представляет собой Thr;

для **линкера L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего  
 15 элемента,

$L^1$  представляет собой Dab;

$L^2$  представляет собой Thr;

$L^3$  представляет собой Dap;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места  
 20 присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 3$ , он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

25 В особенно предпочтительном **варианте реализации (34)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

$s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи; и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

$X^{14}$  представляет собой Ac-Dab;

$P^1$  представляет собой Val;

$P^2$  представляет собой Thr;

10  $P^3$  представляет собой Tyr;

$P^4$  представляет собой Dap;

$P^6$  представляет собой <sup>D</sup>Dab;

$P^7$  представляет собой Dab;

$P^8$  представляет собой Trp;

15  $P^9$  представляет собой Ser;

$P^{10}$  представляет собой tBuGly;

$P^{11}$  представляет собой Dab-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то

$P^5$  представляет собой Glu;

для **модуля В**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой Dab;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

$Q^3$  представляет собой <sup>D</sup>Leu;

30  $Q^4$  представляет собой Leu;

$Q^7$  представляет собой Thr;

для линкера **L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

5 элемента,

$L^1$  представляет собой Dab;

$L^2$  представляет собой Thr;

$L^3$  представляет собой Dap;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места

10 присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 3$ , он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

15 В более частном предпочтительном конкретном **варианте реализации (35)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

$s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

20 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys или Pen к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab к боковой цепи Asp или Glu посредством лактамной связи; и/или

25  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab к боковой цепи Asp посредством лактамной

30 связи; или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu при  $P^9$ ;

$P^1$  представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Prop-Val; Ac-Nle или Ac-Tyr;

5  $P^2$  представляет собой Ala; Val или Thr;

$P^3$  представляет собой Val или Tyr;

$P^4$  представляет собой Dab; Dap или Ser;

$P^5$  представляет собой Gly; His или Orn;

$P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;

10  $P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr или Dab;

$P^8$  представляет собой Trp;

$P^9$  представляет собой Ser; Hse; Dab или Glu;

$P^{10}$  представляет собой tBuGly; Val или Ile;

$P^{11}$  представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;

15  $X^{12}$  представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl; Val-NH<sub>2</sub> или Tyrol;

при условии, что

- если  $P^3$  представляет собой Val; то  $P^1$  представляет собой Ac-Tyr или  $X^{12}$  представляет собой Tyrol;

20 с дополнительным условием, что

- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

с дополнительным условием, что

25 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то;

$P^5$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $P^6$  представляет собой  $^D$ Glu;

для модуля B, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом

30 направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой Dab;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

5  $Q^3$  представляет собой  $^D$ Leu;

$Q^4$  представляет собой Leu; Ile; Leu(3R)OH; Abu; Nva; Thr или *allo*Thr;

$Q^7$  представляет собой Thr;

для линкера **L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом

10 направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

$L^1$  представляет собой Dab или  $^D$ Dab;

$L^2$  представляет собой Thr или Ser;

$L^3$  представляет собой Dap или Dab;

15 причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 3$ , он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

20

В еще более предпочтительном конкретном варианте реализации (36) настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

$s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

25  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

30 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

боковой цепи Cys к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи;  
или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu при P<sup>9</sup>;

5 P<sup>1</sup> представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Ac-Nle или Ac-Tyr;

P<sup>2</sup> представляет собой Thr;

P<sup>3</sup> представляет собой Val; Ser или Tyr;

P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Thr или Ser;

P<sup>5</sup> представляет собой Orn; Ala; Val; Abu; His или Thr;

10 P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser или <sup>D</sup>Hse;

P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr или Dab;

P<sup>8</sup> представляет собой Trp;

P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; *allo*Thr; Dab или Glu;

P<sup>10</sup> представляет собой *t*BuGly; Val или Ile;

15 P<sup>11</sup> представляет собой Ala;

X<sup>12</sup> представляет собой Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl; Tyr-NH<sub>2</sub>; Asn или Tyrol;

при условии, что

- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Ac-Tyr или

X<sup>12</sup> представляет собой Tyr-NH<sub>2</sub> или Tyrol;

20 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> или P<sup>6</sup>; то;

P<sup>5</sup> представляет собой Glu или P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Glu;

25 для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>,

Q<sup>1</sup> представляет собой Dab;

30 Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> представляют собой Dab;

Q<sup>3</sup> представляет собой <sup>D</sup>Leu;

Q<sup>4</sup> представляет собой Leu; Ile; Abu или Thr;

Q<sup>7</sup> представляет собой Thr;

5 для **линкера L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

L<sup>1</sup> представляет собой Dab или <sup>D</sup>Dab;

L<sup>2</sup> представляет собой Thr или Ser;

10 L<sup>3</sup> представляет собой Dap; Dab или <sup>D</sup>Dab;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к  $\alpha$ -азоту (N) Q<sup>1</sup> и,

если  $k = 3$ , он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> или P<sup>6</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;

15 или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В дополнительном варианте реализации **(37)** настоящего изобретения элементы формулы **(I)** определены для модуля **A**, как определено в варианте реализации **(17)**, для модуля **B**, как определено в варианте реализации **(20)** и для **линкера L**,

20 как определено в варианте реализации **(21)**, или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В предпочтительном варианте реализации **(38)** настоящего изобретения элементы формулы **(I)** определены для модуля **A**, как определено в варианте реализации **(18)**, для модуля **B**, как определено в варианте реализации **(20)** и для **линкера L**,

25 как определено в варианте реализации **(21)**, или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В более предпочтительном варианте реализации **(39)** настоящего изобретения

30 элементы формулы **(I)** определены для модуля **A**, как определено в варианте

**реализации (19)**, для модуля **B**, как определено в варианте **реализации (20)** и для **линкера L**, как определено в варианте **реализации (21)**, или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

- 5 Для вариантов реализации 2, 5, 15, 38, 30 порядок предпочтительности составляет  $30 > 38 > 15 > 5 > 2$ , где вариант реализации 30 является наиболее предпочтительным относительно указанных вариантов реализации.

- Для вариантов реализации 3, 6, 16, 39, 31 порядок предпочтительности составляет  
10  $31 > 39 > 16 > 6 > 3$ , где вариант реализации 31 является наиболее предпочтительным относительно указанных вариантов реализации.

- Для вариантов реализации 8, 23, 33 порядок предпочтительности составляет  $33 > 23 > 8$ , где вариант реализации 33 является наиболее предпочтительным  
15 относительно указанных вариантов реализации.

- Для вариантов реализации 10, 25, 34 порядок предпочтительности составляет  $34 > 25 > 10$ , где вариант реализации 34 является наиболее предпочтительным относительно указанных вариантов реализации.

20

Для вариантов реализации 11, 26, 35, 36 порядок предпочтительности составляет  $36 > 35 > 26 > 11$ , где вариант реализации 36 является наиболее предпочтительным относительно указанных вариантов реализации.

- 25 Для вариантов реализации 12 и 27 порядок предпочтительности составляет  $27 > 12$ , где вариант реализации 27 является наиболее предпочтительным относительно указанных вариантов реализации.

Для вариантов реализации 13 и 28 порядок предпочтительности составляет 28 > 13, где вариант реализации 28 является наиболее предпочтительным относительно указанных вариантов реализации.

- 5 В еще более особенно предпочтительном **варианте реализации (40)** настоящего изобретения элементы формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

$s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

- 10 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

- 15 боковой цепи Cys к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи; или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab при  $P^4$  и боковой цепью Glu при  $P^9$ ;

$P^1$  представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Ac-Ile или Ac-Tyr;

- 20  $P^2$  представляет собой Thr;

$P^3$  представляет собой Val; Ser или Tyr;

$P^4$  представляет собой Dab или Ser;

$P^5$  представляет собой Orn;

$P^6$  представляет собой  $^D$ Dab или  $^D$ Ser;

- 25  $P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr или Dab;

$P^8$  представляет собой Trp;

$P^9$  представляет собой Ser; Hse; *allo*Thr; Dab или Glu;

$P^{10}$  представляет собой Val или Ile;

$P^{11}$  представляет собой Ala;

- 30  $X^{12}$  представляет собой Ser; Ser-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub>; Tyrol или Tyr-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- если  $P^3$  представляет собой Ser или Val; то  $P^1$  представляет собой Ac-Tyr или  $X^{12}$  представляет собой Tyr $\alpha$ 1 или Tyr-NH $_2$ ;

с дополнительным условием, что

5 - если  $P^7$  представляет собой Dab; то  $P^4$  представляет собой Ser и  $Q^4$  модуля В представляет собой Abu или Thr;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  или  $P^6$ ; то;

10  $P^5$  представляет собой Glu или  $P^6$  представляет собой  $^D$ Glu;

для модуля **В**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

15  $Q^1$  представляет собой Dab;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

$Q^3$  представляет собой  $^D$ Leu;

$Q^4$  представляет собой Leu; Ile; Abu или Thr;

$Q^7$  представляет собой Thr;

20

для линкера **L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

$L^1$  представляет собой Dab или  $^D$ Dab;

25  $L^2$  представляет собой Thr или Ser;

$L^3$  представляет собой Dap; Dab или  $^D$ Dab;

причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 3$ , он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$

30 или  $P^6$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом варианте реализации (41) настоящее изобретение относится к новым пептидомиметикам  $\beta$ -спилечной структуры формулы (I),

- 5 содержащим **модуль А**, состоящий из отдельных элементов Р или Х, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента

где

$s = 0, t = 0, \text{ и } u = 0$  или  $s = 1, t = 0, \text{ и } u = 0$  или  $s = 0, t = 0, \text{ и } u = 1$  или  $s = 1, t = 1, \text{ и } u = 0$

- 10 или  $s = 1, t = 0, \text{ и } u = 1$  или  $s = 1, t = 1, \text{ и } u = 1$ ;

если  $s = 1, t = 1, \text{ и } u = 1$ ; и

$X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно и/или  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно и/или  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно и/или  $P^4$  и  $P^9$

совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные сшивки  $\alpha$ -аминокислоты или неприродные образующие поперечные сшивки

- 15 кислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют  $X^{14}$  и  $X^{13}$  и/или  $P^1$  и  $X^{12}$  и/или  $P^2$  и  $P^{11}$  и/или  $P^4$  и  $P^9$  посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); при этом

- 20  $X^{14}$  представляет собой pGlu; DpGlu; Ac-pGlu; Ac-DpGlu; или природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или
- 25 неприродную **спиртовую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

- $P^1$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую L- или D- $\alpha$ -**
- 30 аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных

и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

5 P<sup>2</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

10 P<sup>3</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

20 P<sup>4</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-

$\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

5 P<sup>5</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **основную** L-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу;

10 P<sup>6</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **основную** D-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или  
15 неприродную **алифатическую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

20 P<sup>7</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **алифатическую** L-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или  
25 неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

30 P<sup>8</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или

неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

5 P<sup>9</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L-α-аминокислоту, содержащую в  
10 общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты;

15 P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных  
20 и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

25 P<sup>11</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей  
30 сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой

цепи; или природную или неприродную L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты;

5

X<sup>12</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

10

15

X<sup>13</sup> представляет собой Glyol или природную или неприродную **алифатическую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

20

при условии, что

25

- если P<sup>1</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то X<sup>12</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

30

и

- если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

5 или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $P^1$ ;  $P^{10}$  или  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L

10 α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $P^{10}$  представляет собой природную или

15 неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- если  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

25 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- общее количество межцепочечных связей и солевых мостиков в вышеприведенном модуле А не должно превышать двух;

- если  $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- место присоединения карбонила (C=O)  $X^{13}$  и место присоединения азота (N)  $X^{14}$  являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых  $\alpha$ -аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой природную или неприродную  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

20 если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

$P^1$  и  $X^{12}$  совместно и/или  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные шивки  $\alpha$ -аминокислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют  $P^1$  и  $X^{12}$  и/или  $P^2$  и  $P^{11}$  и/или  $P^4$  и  $P^9$  посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то  $X^{14}$ ;  $P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$  и  $P^{11}$  являются такими, как определено выше для модуля A, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{12}$  представляет собой Glyol; или природную или неприродную алифатическую L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных

и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **основной** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу или **спиртовой** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну **гидроксильную** функциональную группу;

при условии, что

- если R<sup>1</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

25 то X<sup>12</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- если P<sup>3</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту,  
5 содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или X<sup>12</sup> представляет собой  
10 природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- и
- 15 - если P<sup>8</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- 20 и
- если P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то X<sup>12</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности  
25 от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 30 с дополнительным условием, что

- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- место присоединения карбонила (C=O)  $X^{12}$  и место присоединения азота (N)  $X^{14}$  являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых  $\alpha$ -аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

с дополнительным условием, что

- 10 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой природную или неприродную  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ; и

- $P^1$  и  $X^{12}$  совместно и/или  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные шивки  $\alpha$ -аминокислоты или неприродные образующие поперечные шивки кислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют  $P^1$  и  $X^{12}$  и/или  $P^2$  и  $P^{11}$  и/или  $P^4$  и  $P^9$  посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то
- 25  $P^1$  представляет собой pGlu;  $^D$ pGlu; Ac-pGlu; Ac- $^D$ pGlu; или природную или неприродную **алифатическую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или

30

неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** L- $\alpha$ -гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую** L- $\alpha$ -гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

$R^2$ ;  $R^3$ ;  $R^4$ ;  $R^5$ ;  $R^6$ ;  $R^7$ ;  $R^8$ ;  $R^9$ ;  $R^{10}$ ;  $R^{11}$ ; и  $X^{12}$  являются такими, как определено выше для модуля A, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{13}$  представляет собой Glyol или природную или неприродную **алифатическую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

при условии, что

- если  $R^1$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- если  $R^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то R<sup>1</sup>; R<sup>10</sup> или X<sup>12</sup> представляет собой природную или неприродную

5 **ароматическую** L

α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если R<sup>8</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то R<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- если R<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то X<sup>12</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 20 А не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если R<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то R<sup>2</sup> и R<sup>11</sup> совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
  - место присоединения карбонила (C=O) X<sup>13</sup> и место присоединения азота (N) R<sup>1</sup> являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых α-аминокислот,
- 25

необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

10

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные сшивки  $\alpha$ -аминокислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то

15  $\chi^{14}$ ; P<sup>1</sup>; P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для модуля A, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

- 20 P<sup>11</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной

30

боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты;

при условии, что

- 5 - если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

10 то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- 20 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- 25 - место присоединения карбонила (C=O)  $P^{11}$  и место присоединения азота (N)  $X^{14}$  являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых α-аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

30 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

если s = 1, t = 0, и u = 0; и

- P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно и/или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные сшивки α-аминокислоты или неприродные образующие поперечные сшивки кислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> и/или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то

- P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; DpGlu; Ac-pGlu; Ac-DpGlu; или природную или неприродную **алифатическую L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую α-гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую L-α-гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **спиртовую L-α-гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой

цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

$R^2$  ;  $R^3$  ;  $R^4$  ;  $R^5$  ;  $R^6$  ;  $R^7$  ;  $R^8$  ;  $R^9$  ;  $R^{10}$  и  $R^{11}$  являются такими, как определено выше для модуля А,

5 где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{12}$  представляет собой Glyol или природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную

10 группу; или природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминоспирт,

20 содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **основной** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную

25 группу или **спиртовой** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну **гидроксильную** функциональную группу;

при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
  - то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- и
- если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и
- если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- и
- если  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $X^{12}$  представляет собой природную или

неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

5 - положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если R<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то R<sup>2</sup> и R<sup>11</sup> совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

10

- место присоединения карбонила (C=O) X<sup>12</sup> и место присоединения азота (N) R<sup>1</sup> являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых α-аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

15

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) R<sup>5</sup>; R<sup>6</sup> или R<sup>7</sup>; то

20

R<sup>5</sup>; R<sup>6</sup> или R<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

если s = 0, t = 0, и u = 0; и

25 R<sup>2</sup> и R<sup>11</sup> совместно и/или R<sup>4</sup> и R<sup>9</sup> совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные шивки α-аминокислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют R<sup>2</sup> и R<sup>11</sup> и/или R<sup>4</sup> и R<sup>9</sup> посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то

30

$R^1$  представляет собой pGlu;  $D$ pGlu; Ac-pGlu; Ac- $D$ pGlu; или природную или  
 неприродную **алифатическую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в  
 общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной  
 боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L- $\alpha$ -**  
 5 **аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных  
 и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или  
 неприродную **спиртовую L- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей  
 сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой  
 10 **цепи**; или **алифатическую  $\alpha$ -гидроксикислоту**, содержащую в общей  
 сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой  
**цепи**; или **ароматическую L- $\alpha$ -гидроксикислоту**, содержащую в общей  
 сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой  
**цепи**; или **спиртовую L- $\alpha$ -гидроксикислоту**, содержащую в общей  
 сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой  
 15 **цепи**; или **алифатическую кислоту**, содержащую в общей сложности от 1  
 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

$R^2$ ;  $R^3$ ;  $R^4$ ;  $R^5$ ;  $R^6$ ;  $R^7$ ;  $R^8$ ;  $R^9$  и  $R^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля

A,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

20  $R^{11}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую L- $\alpha$ -**  
**аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных  
 и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или  
 неприродную **основную L- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей  
 сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой  
 25 **цепи**, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу  
 или **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или  
 неприродную **спиртовую L- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей  
 сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой  
**цепи**; или природную или неприродную L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в  
 30 **общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной**

боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты;

при условии, что

- 5 - если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

10 то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- 20 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- 25 - место присоединения карбонила (C=O)  $P^{11}$  и место присоединения азота (N)  $P^1$  являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых α-аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

30 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

если s = 0, t = 0, и u = 0; и

- P<sup>11</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила к ω-азоту (N) P<sup>2</sup>; то
- 10 P<sup>1</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую L- или D-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой
- 15 цепи; или природную или неприродную **спиртовую L-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую α**-гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую L-α**-
- 20 гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **спиртовую L-α**-гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или
- 25 гетероатомов в одной боковой цепи;
- P<sup>2</sup> представляет собой природную или неприродную **основную L-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу;

$P^3$  ;  $P^4$  ;  $P^5$  ;  $P^6$  ;  $P^7$  ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля

A,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты или природную или неприродную D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну **амидную** функциональную группу;

при условии, что

- если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$  аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- 10 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что

- 15 - место присоединения азота (N)  $P^1$  является соответственно насыщенным с образованием соответствующей природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты, необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- 20 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой природную или неприродную  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере
- 25 одну карбоксильную функциональную группу;

и **модуль В**, состоящий из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ , и где

- Q<sup>1</sup> представляет собой природную или неприродную **основную L- или D-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу;
- 5 Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> независимо представляют собой природную или неприродную **основную L-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу;
- 10 Q<sup>3</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую D-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую D-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой
- 15 цепи;
- Q<sup>4</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую L-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L-α**-аминокислоту, содержащую в общей
- 20 сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- Q<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую L-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой
- 25 неприродную **алифатическую L-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- и **линкер L**, состоящий из k = 0 - 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего
- 30 элемента, и при этом

если  $k = 1$ ,

$L^1$  представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную алифатическую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную основную L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную спиртовую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

если  $k = 2$ , дополнительный элемент

$L^2$  представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную алифатическую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную основную L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную спиртовую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

если  $k = 3$ , дополнительный элемент

$L^3$  представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную алифатическую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную основную L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну аминфункциональную группу; или природную или неприродную спиртовую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,

если k = 1 – 3, он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup> или,

5 если k = 0, то

Q<sup>1</sup> непосредственно соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup>;

или их таутомер, или ротамер, или их соль, или фармацевтически приемлемую соль, или гидрат, или сольват.

10

Другой вариант реализации **(42)** согласно настоящему изобретению относится к соединениям общей формулы (I) в соответствии с вариантом реализации (1),

содержащим **модуль А**, состоящий из отдельных элементов Р или Х, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N)

15 следующего элемента, где

если s = 1, t = 1, и u = 1; и

X<sup>14</sup> и X<sup>13</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> на основании связи двух α-аминокислотных остатков;

20

или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) согласно одной из формул AA17 или AA17<sup>D</sup> на основании связи α-аминокислотного остатка и остатка кислоты;

или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>, AA19 или

25

AA19<sup>D</sup>; на основании электростатического взаимодействия между двумя α-аминокислотными остатками, как определено в настоящем описании ниже; и/или

P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно

30

одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;
- $X^{14}$  представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA4<sup>D</sup>;
- или остаток кислоты согласно одной из формул AA15a или AA15b;
- $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA1<sup>D</sup>; AA2 или AA4;
- $P^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;
- $P^3$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA2 или AA4;
- $P^4$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA4;
- $P^5$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;
- $P^6$  представляет собой Gly или D- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1<sup>D</sup>; AA3a<sup>D</sup> или AA4<sup>D</sup>;
- $P^7$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;
- $P^8$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA2;
- $P^9$  представляет собой Gly, или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA4 или AA5;
- $P^{10}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA2 или AA4;
- $P^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b; AA4 или AA5;

$X^{12}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA2; AA3 или AA4;

$X^{13}$  представляет собой Glyol или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA4<sup>D</sup>;

5 при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4; то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

10 то  $P^1$ ;  $P^{10}$  или  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и

- если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- если  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;

15

то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в

20 непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- общее количество межцепочечных связей и солевых мостиков в вышеприведенном модуле A не должно превышать двух;
- если  $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

25

- $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила ( $C=O$ ), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или не природной концевой  $\alpha$ -аминокислоты;
 

5     необязательно содержащей модифицированную карбонильную ( $C=O$ ) функциональную группу;
  - $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной
 

10     или не природной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила ( $C=O$ )  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то
 

15      $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA20 или AA20<sup>D</sup>;
- если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и
- $R^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
 

20     согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
  - $R^2$  и  $R^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
 

согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
  - $R^4$  и  $R^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
 

25     согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;
- $X^{14}$ ;  $R^1$ ;  $R^2$ ;  $R^3$ ;  $R^4$ ;  $R^5$ ;  $R^6$ ;  $R^7$ ;  $R^8$ ;  $R^9$ ;  $R^{10}$  и  $R^{11}$  являются такими, как определено выше для модуля A, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{12}$  представляет собой Glyol или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA2; AA3 или AA4 или остаток аминспирта согласно одной из формул AA7; AA8; AA9 или AA10;

при условии, что

- 5 - если  $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4; то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4; то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- 10 или  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2 или остаток аминспирта формулы AA8; и
- если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- если  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;
- 15 то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 20 с дополнительным условием, что
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- $X^{12}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно
- 25 насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или не природной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;

- $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- 5
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно
- 10
- одной из формул AA20 или AA20<sup>D</sup>;
- если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ; и
- $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup>; или структуру с межцепочечной
- 15
- связью (аминокислота)-(кислота) согласно одной из формул AA17 или AA17<sup>D</sup>; или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно
- 20
- одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;
- $P^1$  представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или  $\alpha$ -аминокислотный
- 25
- остаток согласно одной из формул AA1; AA1<sup>D</sup>; AA2 или AA4; или остаток L- $\alpha$ -гидроксикислоты согласно одной из формул AA11; AA12 или AA14; или остаток кислоты согласно одной из формул AA15a или AA15b;
- $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$ ;  $P^{11}$  и  $X^{12}$  являются такими, как определено выше
- 30
- для модуля A, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{13}$  представляет собой Glyol или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA4<sup>D</sup>;

при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;
- 5 - то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- то  $P^1$ ;  $P^{10}$  или  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- 10 - если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- если  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;
- то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
- 15 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- 20 - если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно
- 25 насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- $P^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который
- 30 является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже

описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- 5 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA20 или AA20<sup>D</sup>;
- 10 если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;
- 15  $\chi^{14}$ ;  $P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля A, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- $P^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул
- 20 AA1; AA3b; AA4 или AA5;
- при условии, что
- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- 25 и
- если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- R<sup>11</sup> характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с R<sup>30</sup> с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой α-аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- 5
- 10 - X<sup>14</sup> характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с R<sup>1</sup>, как уже описано выше, и R<sup>31</sup> с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой α-аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- 15 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA20 или AA20<sup>D</sup>;
- 20
- если s = 1, t = 0, и u = 0; и
- R<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup>; или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) согласно одной из формул AA17 или
- 25 AA17<sup>D</sup>; или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
- R<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;

$P^1$  представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA1<sup>D</sup>; AA2; AA4; или остаток L- $\alpha$ -гидроксикислоты согласно одной из формул AA11; AA12 или AA14 или остаток кислоты согласно одной из формул AA15a или AA15b;

$P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$  и  $P^{11}$  являются такими, как определено выше для модуля A, где

$s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{12}$  представляет собой Glyol или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA2; AA3 или AA4 или остаток аминспирта согласно одной из формул AA7; AA8; AA9 или AA10;

при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4; то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и  
- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; или  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2 или остаток аминспирта формулы AA8; и

- если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и  
- если  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;

то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- $X^{12}$  характеризуется местом присоединения карбонила ( $C=O$ ), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную ( $C=O$ ) функциональную группу;
- 5 -  $P^1$  характеризуется азотом ( $N$ ), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота ( $N$ );
- 10 - с дополнительным условием, что
  - если линкер  $L$ , определенный ниже, соединен с модулем  $A$  через место присоединения карбонила ( $C=O$ )  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA20 или AA20<sup>D</sup>;
- 15 - если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
- 20 -  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;
- 25 -  $P^1$  представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA1<sup>D</sup>; AA2 или AA4; или остаток L- $\alpha$ -

- гидроксикислоты согласно одной из формул AA11; AA12 или AA14; или остаток кислоты согласно одной из формул AA15a или AA15b;
- $R^2$ ;  $R^3$ ;  $R^4$ ;  $R^5$ ;  $R^6$ ;  $R^7$ ;  $R^8$ ;  $R^9$  и  $R^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля А, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- 5  $R^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b; AA4 или AA5;
- при условии, что
- если  $R^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- 10 то  $R^1$  или  $R^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- и
- если  $R^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; то  $R^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 15 А не должно превышать двух; и
- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- $R^{11}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не
- 20 связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- 25 -  $R^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- 30 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA20 или AA20<sup>D</sup>;
- 5
- если s = 0, t = 0, и u = 0; и P<sup>11</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила к ω-азоту (N) P<sup>2</sup>; P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA1<sup>D</sup>; AA2 или AA4; или остаток L-α-гидроксикислоты согласно
- 10 одной из формул AA11; AA12 или AA14; или остаток кислоты согласно одной из формул AA15a или AA15b;
- P<sup>2</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток формулы AA3b;
- P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для модуля A,
- 15 где s = 1, t = 1, и u = 1;
- P<sup>11</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup>; AA2<sup>D</sup>; AA3b<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup>; AA5<sup>D</sup> или AA6<sup>D</sup>;
- при условии, что
- если P<sup>3</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из
- 20 формул AA1 или AA4;
- то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA2;
- и
- если P<sup>8</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA1;
  - то P<sup>10</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA2; и
- 25 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что,

- $R^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей

5 модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то
- $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно
- 10 одной из формул AA20 или AA20<sup>D</sup>;

и **модуль В**, состоящий из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -

15 карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ , и где

$Q^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA21 или AA21<sup>D</sup>;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы

AA3b;

20  $Q^3$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA2<sup>D</sup>;

$Q^4$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA1 или AA4;

$Q^7$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

25 AA1 или AA4;

и **линкер L**, состоящий из  $k = 0 - 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, и при этом

30 если  $k = 1$ ,

$L^1$  представляет собой Gly; Sar; Aib или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

если  $k = 2$ , дополнительный элемент

5  $L^2$  представляет собой Gly; Sar; Aib или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

если  $k = 3$ , дополнительный элемент

$L^3$  представляет собой Gly; Sar; Aib или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 1 - 3$ , он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)

15  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$  или,

если  $k = 0$ , то

$Q^1$  непосредственно соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$ ;

20  $R^{Alk}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

$C_{1-12}$ -алкил;  $C_{2-12}$ -алкенил; циклоалкил; циклоалкил- $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -алкокси- $C_{1-6}$ -алкил;

$R^{Ar}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или

25 гетероатомов,

$-(CR^1R^4)_nR^{19}$ ;  $-(CH_2)_nO(CH_2)_mR^{19}$ ;  $-(CH_2)_nS(CH_2)_mR^{19}$  или  $-(CH_2)_nNR^{14}(CH_2)_mR^{19}$ ;

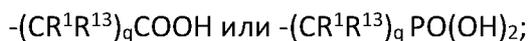
$R^{Am1}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

- $-(CR^1R^{13})_qNR^{15R^{16}}; -(CH_2)_qC(=NR^{13})NR^{15R^{16}}; -(CH_2)_qC(=NNR^{15R^{16}})NR^{17R^{18}}; -$   
 $(CR^1R^{13})_qNR^2C(=NR^{17})NR^{15R^{16}}; -(CR^1R^{13})_qN=C(NR^{15R^{16}})NR^{17R^{18}}; -$   
 $(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^{15R^{16}}; -(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NR^{17})NR^{15R^{16}};$   
 $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NNR^{15R^{16}})NR^{17R^{18}}; -(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^1C(=NR^{17})NR^{15R^{16}};$   
 5  $-(CH_2)_nO(CH_2)_mN=C(NR^{15R^{16}})NR^{17R^{18}}; -(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^{15R^{16}};$   
 $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NR^{17})NR^{15R^{16}}; -(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NNR^{15R^{16}})NR^{17R^{18}};$   
 $-(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^1C(=NR^{17})NR^{15R^{16}}; -(CH_2)_nS(CH_2)_mN=C(NR^{15R^{16}})NR^{17R^{18}}$  или  
 $-(CR^1R^{13})_qNR^{14R^{27}};$

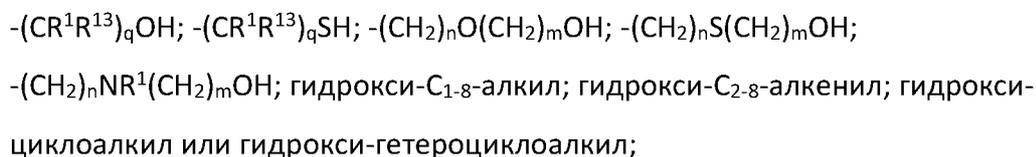
10  $R^{Am2}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,



$R^{Acid}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,



15  $R^{OH}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,



20  $R^{Амид}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

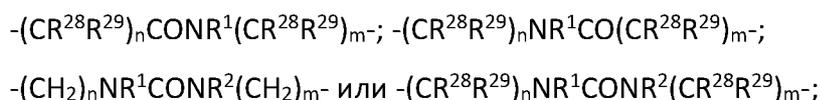


$Y$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,

25  $-(CR^1R^{13})_{q-};$

$Z$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,

- $-(CH_2)_n-S-S-(CH_2)_m-; -(CR^{28R^{29}})_n-S-S-(CR^{28R^{29}})_m-; -(CH_2)_nCH=CH(CH_2)_m-;$   
 $-(CR^{28R^{29}})_nCH=CH(CR^{28R^{29}})_m-; -(CH_2)_n\text{-гетероарил-}(CH_2)_m-;$   
 30  $-(CR^{28R^{29}})_n\text{-гетероарил-}(CR^{28R^{29}})_m-; -(CH_2)_nCONR^1(CH_2)_m-; -(CH_2)_nNR^1CO(CH_2)_m-$



$\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  независимо представляют собой

$\text{H}$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил или  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил;

- 5  $\text{R}^4$  представляет собой  $\text{H}$ ;  $\text{F}$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил; гетероциклоалкил; арил; гетероарил; арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{OR}^{15}$ ;  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{SR}^{15}$ ;  
 $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^1\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  
 $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^1\text{COR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{COOR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{PO}(\text{OR}^1)_2$ ;  
 10  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_o\text{R}^{19}$  или  $-(\text{CHR}^1)_n\text{O}(\text{CHR}^2)_m\text{R}^{23}$ ; или

$\text{R}^{13}$  представляет собой  $\text{H}$ ;  $\text{F}$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил;

гетероциклоалкил; циклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; арил;

гетероарил; арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{OR}^{15}$ ;  $-\text{OCOR}^1$ ;  $-$

- 15  $(\text{CHR}^1)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_q\text{NR}^2\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_q\text{NR}^2\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-\text{COOR}^{15}$ ;  $-$   
 $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ; или  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ , или  $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;

$\text{R}^{14}$  представляет собой  $\text{H}$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил;

гетероциклоалкил;

циклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; арил; гетероарил;

- 20 арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; циклоалкил-арил;  
 гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-  
 гетероарил; арил-циклоалкил;  
 арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил; гетероарил-  
 гетероциклоалкил;

- 25  $-(\text{CHR}^1)_o\text{OR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{SR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{COOR}^{15}$ ;  
 $-(\text{CHR}^1)_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$  или  $-(\text{CHR}^1)_o\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ;

$\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$  и  $\text{R}^{18}$  независимо представляют собой

$\text{H}$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил;  $\text{C}_{1-6}$ -алкокси; циклоалкил; гетероциклоалкил;

циклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; арил; гетероарил;

арил- $C_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $C_{1-6}$ -алкил; циклоалкил-арил;  
гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-  
гетероарил; арил-циклоалкил;

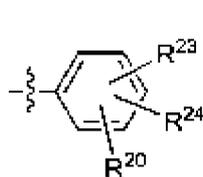
5

арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил или гетероарил-  
гетероциклоалкил;

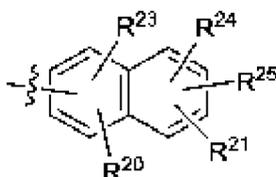
или структурные элементы  $-NR^{15}R^{16}$  и  $-NR^{17}R^{18}$  независимо могут  
образовывать:

гетероциклоалкил; арил-гетероциклоалкил или гетероарил-  
гетероциклоалкил;

10  $R^{19}$  представляет собой арильную группу согласно одной из формул

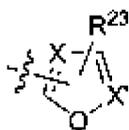


AR1

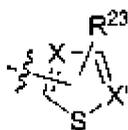


AR2

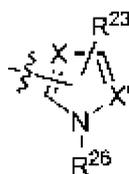
или группу согласно одной из формул



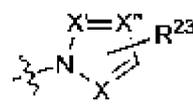
H1



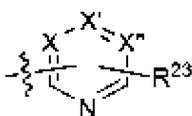
H2



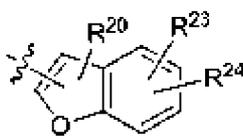
H3



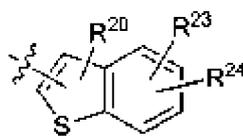
H4



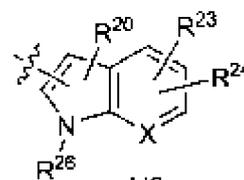
H5



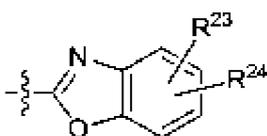
H6



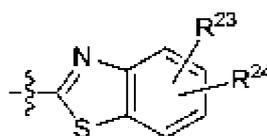
H7



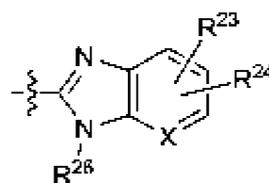
H8



H9

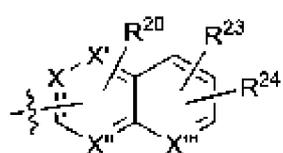


H10

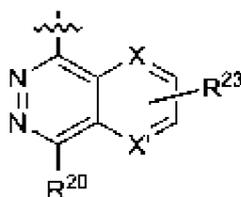


H11

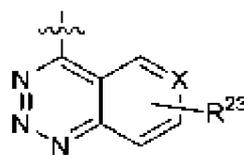
15



H12



H13



H14

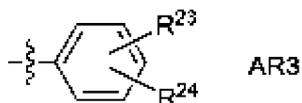
X, X', X'' и X''' независимо представляют собой

-CR<sup>20</sup> или N;

R<sup>20</sup> и R<sup>21</sup> независимо представляют собой

- 5 H; F; Cl; Br; I; OH; NH<sub>2</sub>; NO<sub>2</sub>; CN; CF<sub>3</sub>; OCHF<sub>2</sub>; OCF<sub>3</sub>; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил; арил; гетероарил; арил-C<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-C<sub>1-6</sub>-алкил; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>R<sup>22</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OR<sup>15</sup>; -O(CO)R<sup>15</sup>; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>R<sup>22</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SR<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OCONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>1</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>1</sup>COR<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>COOR<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>;
- 10 -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>PO(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>COR<sup>15</sup>;

R<sup>22</sup> представляет собой арильную группу формулы



AR3

R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> и R<sup>25</sup> независимо представляют собой

- H; F; Cl; Br; I; OH; NH<sub>2</sub>; NO<sub>2</sub>; CN; CF<sub>3</sub>; OCHF<sub>2</sub>; OCF<sub>3</sub>; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил;
- 15 -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OR<sup>15</sup>; -O(CO)R<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>COOR<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CONR<sup>1</sup>R<sup>15</sup>;

R<sup>26</sup> представляет собой H; Ac; C<sub>1-8</sub>-алкил или арил-C<sub>1-6</sub>-алкил;

R<sup>27</sup> представляет собой -CO(CR<sup>1</sup>R<sup>13</sup>)<sub>q</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>28</sup> и R<sup>29</sup> независимо представляют собой

- H; CF<sub>3</sub>; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил или арил-C<sub>1-6</sub>-алкил; циклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил или
- 20 гетероциклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил;

R<sup>30</sup> представляет собой -OR<sup>14</sup>; -SR<sup>14</sup> или -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>;

R<sup>31</sup> представляет собой H; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил; C<sub>1-6</sub>-алкокси; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил; гетероциклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил; арил; гетероарил; арил-C<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-C<sub>1-6</sub>-алкил; циклоалкил-арил;

гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил; гетероарил-гетероциклоалкил; -COR<sup>15</sup>; -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -C(=NR<sup>13</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; или структурный элемент -NR<sup>1</sup>R<sup>31</sup> может образовывать: -N=C(NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>; гетероциклоалкил; арил-гетероциклоалкил или гетероарил-гетероциклоалкил;

n и m независимо представляют собой целое число от 0 до 5, при условии, что n+m ≤ 6;

о равен 0-4; p равен 2-6; q равен 1-6; и r равен 1-3;

или их таутомер, или ротамер, или их соль, или фармацевтически приемлемую соль, или гидрат, или сольват.

В другом конкретном варианте реализации (43) настоящего изобретения элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

для модуля A:

если s = 1, t = 1, и u = 1; и

X<sup>14</sup> и X<sup>13</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью

бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов, -(CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>)<sub>n</sub>-S-S-(CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>)<sub>m</sub>- или -(CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup>CO(CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>)<sub>m</sub>-;

или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) формулы AA17; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов, -(CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>)<sub>n</sub>-S-S-(CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>)<sub>m</sub>-; или солевой мостик согласно одной из формул AA18 или AA19; и/или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов, -(CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>)<sub>n</sub>-S-S-(CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>)<sub>m</sub>-; солевой мостик одной формулы AA18;

X<sup>14</sup> представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu или D-α-аминокислотный остаток формулы AA4<sup>D</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

- $P^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;
- $P^3$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- $P^4$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA4;
- 5  $P^6$  представляет собой Gly или D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup> или AA3b<sup>D</sup>;
- $P^7$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;
- $P^8$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- 10  $P^9$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA4 или AA5;
- $P^{10}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- $P^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- 15  $X^{12}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- $X^{13}$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA4<sup>D</sup>;
- при условии, что
- 20 - если  $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4; то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в
- 25 непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с R<sup>30</sup> с образованием соответствующего
- 30 остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты;

необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;

- $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то  $P^5$  представляет собой Glu;

для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

$Q^3$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA2<sup>D</sup>;

$Q^4$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

$Q^7$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

для линкера **L**, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

если  $k = 1$ ,

- $L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;
- если  $k = 3$ ,
- $L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;
- $L^2$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA4 или AA4<sup>D</sup>;
- $L^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;
- 10 причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и, если  $k = 1$  или 3, он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$ ;
- или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.
- 15 В другом конкретном варианте реализации (44) настоящего изобретения элементы общей формулы (I) определены следующим образом:
- для модуля A:
- если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и
- 20  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ; и/или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит
- 25 менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ;
- $X^{14}$  представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b; или остаток кислоты согласно одной из формул AA15a или AA15b;
- $P^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- 30  $P^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;

- $P^3$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- $P^4$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA4;
- $P^6$  представляет собой Gly или D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup> или AA3b<sup>D</sup>;
- $P^7$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;
- $P^8$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- $P^9$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- $P^{10}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- $P^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- $X^{12}$  представляет собой Glyol или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4 или остаток аминспирта формулы AA10;
- при условии, что
- если  $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4; то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
  - $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже

описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- 5 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то  $P^5$  представляет собой Glu;

10 для модуля B, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

15  $Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

$Q^3$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA2<sup>D</sup>;

$Q^4$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

20  $Q^7$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

25 для линкера L, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

если  $k = 1$ ,

$L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

если  $k = 3$ ,

L<sup>1</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

L<sup>2</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA4 или AA4<sup>D</sup>;

5 L<sup>3</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,

если k = 1 или 3, он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)

10 P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом конкретном **варианте реализации (45)** настоящего изобретения элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

15 для модуля A:

если s = 1, t = 1, и u = 0; и

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов, -(CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>)<sub>n</sub>-S-S-(CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>)<sub>m</sub>-; и/или

20 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов, -(CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>)<sub>n</sub>-S-S-(CR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>)<sub>m</sub>-;

P<sup>1</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток формулы AA1 или остаток L-α-гидроксикислоты формулы AA11;

25 P<sup>2</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток формулы AA4;

P<sup>3</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

P<sup>4</sup> представляет собой Gly или L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA4;

- $R^6$  представляет собой Gly или D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup> или AA3b<sup>D</sup>;
- $R^7$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;
- 5  $R^8$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- $R^9$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- $R^{10}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- $R^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул
- 10 AA1 или AA4;
- $X^{12}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA2;
- $X^{13}$  представляет собой GlyoL- или D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA4<sup>D</sup>;
- 15 при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
  - положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 20 с дополнительным условием, что
- $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты;
- 25 необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной

или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; то
- 5 P<sup>5</sup> представляет собой Glu;

для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

10 элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N) Q<sup>1</sup>,

Q<sup>1</sup> представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

- 15 Q<sup>3</sup> представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA2<sup>D</sup>;

Q<sup>4</sup> представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

- 20 Q<sup>7</sup> представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

для линкера **L**, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

- 25 если  $k = 1$ ,

L<sup>1</sup> представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

если  $k = 3$ ,

- 30 L<sup>1</sup> представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

$L^2$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA4 или AA4<sup>D</sup>;

$L^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

- 5 причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и, если  $k = 1$  или  $3$ , он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$ ;
- или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

10

В другом конкретном **варианте реализации (46)** настоящего изобретения элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

для модуля A:

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

- 15  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ; и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит
- 20 менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ;

$X^{14}$  представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

$P^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

- 25  $P^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;

$P^3$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;

$P^4$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA4;

- $P^6$  представляет собой Gly или D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из
- 30 формул AA1<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup> или AA3b<sup>D</sup>;

- $R^7$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;
- $R^8$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- $R^9$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;
- 5  $R^{10}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- $R^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA3b;
- при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 10 А не должно превышать двух; и
- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не
- 15 связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- 20 -  $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- 25 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $R^5$ ; то  $R^5$  представляет собой Glu;

для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>,

- 5 Q<sup>1</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток формулы AA3b;  
 Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> независимо представляют собой L-α-аминокислотный остаток формулы AA3b;  
 Q<sup>3</sup> представляет собой D-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA2<sup>D</sup>;
- 10 Q<sup>4</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;  
 Q<sup>7</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- 15 для линкера **L**, состоящего из k = 1 или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,  
 если k = 1,  
 L<sup>1</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b  
 20 или AA3b<sup>D</sup>;
- если k = 3,  
 L<sup>1</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b  
 или AA3b<sup>D</sup>;  
 L<sup>2</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA4  
 25 или AA4<sup>D</sup>;
- L<sup>3</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b  
 или AA3b<sup>D</sup>;
- причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,

если  $k = 1$  или  $3$ , он соединен с модулем А от места присоединения карбонила ( $C=O$ )  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту ( $N$ )  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

5 В другом конкретном варианте реализации (47) настоящего изобретения элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

для модуля А:

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит  
10 менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ; и/или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит  
15 менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ;  $-(CR^{28}R^{29})_nCONR^1(CR^{28}R^{29})_m-$  или  $-(CR^{28}R^{29})_nNR^1CO(CR^{28}R^{29})_m-$ ; или  
солевой мостик согласно одной из формул AA18 или AA19; и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит  
20 менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ;  $-(CR^{28}R^{29})_nCONR^1(CR^{28}R^{29})_m-$  или  $-(CR^{28}R^{29})_nNR^1CO(CR^{28}R^{29})_m-$ ; или  
солевой мостик согласно одной из формул AA18 или AA19;

$P^1$  представляет собой  $pGlu$ ; или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA1<sup>D</sup>; AA2 или AA4; или остаток L- $\alpha$ -гидроксикислоты; формулы AA11; или остаток кислоты согласно одной из формул AA15a или AA15b;

25  $P^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;

$P^3$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток одной формулы AA1; AA2 или AA4;

$P^4$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA4;

30

- P<sup>5</sup> представляет собой Gly или L-α-аминокислотный остаток формулы AA3b;
- P<sup>6</sup> представляет собой Gly или D-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup> или AA3a<sup>D</sup>;
- P<sup>7</sup> представляет собой Gly или L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;
- 5 P<sup>8</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA2;
- P<sup>9</sup> представляет собой Gly или L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA4 или AA5;
- 10 P<sup>10</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA2;
- P<sup>11</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b; AA4 или AA5;
- X<sup>12</sup> представляет собой Glyol или L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA2; AA3b или AA4 или остаток аминспирта согласно одной из формул AA8; AA10 или AA10<sup>D</sup>;
- 15 при условии, что
- если P<sup>1</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA4; то X<sup>12</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA1; и
  - 20 - если P<sup>3</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4; то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA2; или X<sup>12</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA2 или остаток аминспирта формулы AA8; и
  - 25 - если P<sup>8</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA1; то P<sup>10</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA2; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
  - положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в
  - 30 непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если  $R^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $R^2$  и  $R^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- 5 -  $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила ( $C=O$ ), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную ( $C=O$ ) функциональную группу;
- 10 -  $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- 15 если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила ( $C=O$ )  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;
- 20 для модуля B, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила ( $C=O$ ) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила ( $C=O$ ) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,  $Q^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;
- 25  $Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;
- $Q^3$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 $^D$  или AA2 $^D$ ;
- $Q^4$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул
- 30 AA1 или AA4;

$Q^7$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

для линкера L, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

если  $k = 1$ ,

$L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

10 если  $k = 3$ ,

$L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

$L^2$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA4 или AA4<sup>D</sup>;

15  $L^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 1$  или 3, он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)

20  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом конкретном варианте реализации (48) настоящего изобретения элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

25 для модуля A:

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ; и/или

- $R^4$  и  $R^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) формулы AA16; где Z представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,  $-(CR^{28}R^{29})_n-S-S-(CR^{28}R^{29})_m-$ ;
- $R^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1 или остаток L- $\alpha$ -гидроксикислоты формулы AA11;
- $R^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;
- $R^3$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- $R^4$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA4;
- 10  $R^6$  представляет собой Gly или D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup> или AA3b<sup>D</sup>;
- $R^7$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;
- $R^8$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- 15  $R^9$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- $R^{10}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- $R^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- 20 при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
  - положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 25 с дополнительным условием, что
- $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты;

необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;

- $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или не природной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то  $P^5$  представляет собой Glu;

для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

$Q^3$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA2<sup>D</sup>;

$Q^4$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

$Q^7$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

для линкера **L**, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, если  $k = 1$ ,

$L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

если  $k = 3$ ,

5  $L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

$L^2$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA4 или AA4<sup>D</sup>;

$L^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA3b<sup>D</sup>;

10 причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и, если  $k = 1$  или 3, он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

15

В другом конкретном **варианте реализации (49)** настоящего изобретения элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

для модуля A:

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

20  $P^{11}$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $P^2$ ;

$P^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA2 или остаток L- $\alpha$ -гидроксикислоты остаток формулы AA11;

$P^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

$P^3$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;

25  $P^4$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b или AA4;

$P^6$  представляет собой Gly или D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup> или AA3b<sup>D</sup>;

30  $P^7$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b или AA4;

$R^8$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;

$R^9$  представляет собой Gly или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

$R^{10}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;

5  $R^{11}$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup>; AA2<sup>D</sup>; AA3b<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup>; AA5<sup>D</sup> или AA6<sup>D</sup>;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

10 - положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

-  $\chi^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;

15

-  $\chi^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  с образованием соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

20

с дополнительным условием, что

25 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $R^5$ ; то

$R^5$  представляет собой Glu;

для модуля B, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила ( $C=O$ ) к  $\omega$ -азоту ( $N$ )  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы

5 AA3b;

$Q^3$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA1<sup>D</sup> или AA2<sup>D</sup>;

$Q^4$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1

или AA4;

10  $Q^7$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1

или AA4;

для **линкера L**, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила ( $C=O$ ) к азоту ( $N$ ) следующего элемента,

15 если  $k = 1$ ,

$L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b

или AA3b<sup>D</sup>;

если  $k = 3$ ,

$L^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b

20 или AA3b<sup>D</sup>;

$L^2$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA4

или AA4<sup>D</sup>;

$L^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA3b

или AA3b<sup>D</sup>;

25 причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила ( $C=O$ )  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту ( $N$ )  $Q^1$  и,

если  $k = 1$  или 3, он соединен с модулем A от места присоединения карбонила ( $C=O$ )  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту ( $N$ )  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом конкретном варианте реализации (50) настоящего изобретения элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

для модуля А:

если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ; и

- 5  $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков, или аминокислотного остатка и остатка кислоты после присоединения боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Ac-Cys; Ac-Pen; Ac-Hcy или ЗМРА к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-
- 10  $NH_2$ ; Pen- $NH_2$  или Hcy- $NH_2$  посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Ac-Dab; Ac-Dap; Dab или Dap при  $X^{14}$  к боковой цепи Glu- $NH_2$ ; Asp- $NH_2$ ; Glu или Asp при  $X^{13}$  или боковой цепью Ac-Glu; Ac-Asp; Glu или Asp при  $X^{14}$  к боковой цепи Dab- $NH_2$ ; Dap- $NH_2$ ; Dab или Dap при  $X^{13}$  посредством лактамной связи; или  $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического
- 15 взаимодействия между боковой цепью Ac-Dab; Ac-Dap; Ac-Lys; Dab; Dap или Lys при  $X^{14}$  и боковой цепью Glu- $NH_2$ ; Asp- $NH_2$ ; Glu или Asp при  $X^{13}$  или боковой цепью Ac-Glu; Ac-Asp; Glu или Asp при  $X^{14}$  и боковой цепью Dab- $NH_2$ ; Dap- $NH_2$ ; Lys- $NH_2$ ; Dab; Dap или Lys при  $X^{13}$ ; и/или
- $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- 20 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи; и/или
- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения
- 25 боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Dab или Dap при  $P^2$  к боковой цепи Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепи Glu или Asp при  $P^2$  к боковой цепи Dab или Dap при  $P^{11}$  посредством лактамной связи; или

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dap или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dap или Lys при  $P^{11}$ ; и/или
- 5  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- 10 присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dap посредством лактамной связи; или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dap или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^9$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^4$  и боковой цепью Dab; Dap или Lys при  $P^9$ ;
- 15  $X^{14}$  представляет собой  $^D$ Ser;  $p$ Glu;  $^D$ pGlu; Ac-Dab; Dab; 6MeHeptA; Ac- $p$ Glu; Ac- $^D$ pGlu или Ac- $^D$ Ser;
- $P^1$  представляет собой Val; NMeVal;  $^D$ Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH или Nva;
- $P^2$  представляет собой Thr; Dap; Ala; Val tBuGly или Dab;
- 20  $P^3$  представляет собой Tyr; Val; Ser или Thr;
- $P^4$  представляет собой Dab; Dap; Ser или Gly;
- $P^5$  представляет собой Gly или Orn;
- $P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;  $^D$ Arg;  $^D$ Ser;  $^D$ Hse;  $^D$ Ala или Gly;
- $P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;
- 25  $P^8$  представляет собой Trp или Val;
- $P^9$  представляет собой Ser; Hse; Thr; Glu; Ala или Gly;
- $P^{10}$  представляет собой Val; tBuGly; Tyr; Trp; Ser; Nva или Ile;
- $P^{11}$  представляет собой Ala; Ser; Thr; Dab или Glu;
- $X^{12}$  представляет собой Val; Ser; Thr; Dab или Tyr;
- 30  $X^{13}$  представляет собой  $^D$ Ala;  $^D$ Ala-NH<sub>2</sub>;  $^D$ Ser;  $^D$ Ser-NH<sub>2</sub> или Glyol;

при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой Ser или Leu(3R)OH; то  $X^{12}$  представляет собой Val; и
  - если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$ ;  $P^{10}$  или  $X^{12}$  представляет собой Tyr; и
  - если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и
  - если  $P^{10}$  представляет собой Ser; то  $X^{12}$  представляет собой Val; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
- 10 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- общее количество межцепочечных связей и солевых мостиков в вышеприведенном модуле А не должно превышать двух;
- 15 - если  $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют
- 20 межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;
- 25
- если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и
- $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или
- 30 Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи; и/или

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- 5 присоединения боковой цепи Dab или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или
- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab;
- 10 Dar или Lys при  $P^{11}$ ; и/или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- 15 присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^9$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^4$  и боковой цепью Dab; Dar
- 20 или Lys при  $P^9$ ;
- $X^{14}$ ;  $P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$  и  $P^{11}$  являются такими, как определено выше для модуля A, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- $X^{12}$  представляет собой Val; Ser; Thr; Dab; Tyr; Serol; Throl;  $^D$ Throl; Tyrol; Glyol; Val-NH<sub>2</sub>; Ser-NH<sub>2</sub>;
- 25 Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>; Dab-NH<sub>2</sub>; Tyr-NH<sub>2</sub>;
- при условии, что
- если  $P^1$  представляет собой Ser или Leu(3R)OH; то  $X^{12}$  представляет собой Val или Val-NH<sub>2</sub>; и

- если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой Tyr или  $X^{12}$  представляет собой Tyr; Tyrol; или Tyr-NH<sub>2</sub>; и
- если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и
- 5 - если  $P^{10}$  представляет собой Ser; то  $X^{12}$  представляет собой Val или Val-NH<sub>2</sub>; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в  
10 непосредственной близости;  
с дополнительным условием, что
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- 15 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  
 $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;  
если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ; и
- 20  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Ac-Cys; Ac-Pen или Ac-Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи; и/или  
 $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- 25 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Dab или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или  
 $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического
- 30 взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью

- Glu или Asp при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dap или Lys при P<sup>11</sup>; и/или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- 5 присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dap посредством лактамной связи; или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dap или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dap или Lys при P<sup>9</sup>;
- 10 P<sup>1</sup> представляет собой Val; NMeVal; <sup>D</sup>Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac-<sup>D</sup>Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;
- P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup>; P<sup>10</sup>; P<sup>11</sup>; и X<sup>12</sup> являются такими, как определено выше для модуля A, где s = 1, t = 1, и u = 1;
- X<sup>13</sup> представляет собой <sup>D</sup>Ala; <sup>D</sup>Ala-NH<sub>2</sub>; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Ser-NH<sub>2</sub> или Glyol; при условии, что
- 20 - если P<sup>1</sup> представляет собой Ser; Ac-Ser; Leu(3R)OH или Ac-Leu(3R)OH; то X<sup>12</sup> представляет собой Val; и
- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> или X<sup>12</sup> представляет собой Tyr; и
- если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и
- 25 - если P<sup>10</sup> представляет собой Ser; то X<sup>12</sup> представляет собой Val; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 30 с дополнительным условием, что

- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

с дополнительным условием, что

- 5 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

- 10  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Dab или Dar при  $P^2$  к боковой цепи Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  или боковой цепи Glu или Asp при  $P^2$  к боковой цепи Dab; Dar; Dab-NH<sub>2</sub> или Dar-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  посредством лактамной связи; или  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dar; Lys; Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub> или Lys-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$ ; и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^9$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^4$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^9$ ;
- 25
- 30

$X^{14}$ ;  $P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля А, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой Ala; Ser; Thr; Dab; Glu; Ser-NH<sub>2</sub>; Dab-NH<sub>2</sub>; Ala-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub> или Glu-NH<sub>2</sub>;

5 при условии, что

- если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой Tyr; и

- если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле

10 А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место

15 присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

20 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Ac-Cys; Ac-Pen или Ac-Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи; и/или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического

30 взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью

- Glu или Asp при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dap или Lys при P<sup>11</sup>; и/или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- 5 присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dap посредством лактамной связи; или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dap или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dap или Lys при P<sup>9</sup>;
- 10 P<sup>1</sup> представляет собой Val; NMeVal; <sup>D</sup>Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac-<sup>D</sup>Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;
- 15 P<sup>2</sup> ; P<sup>3</sup> ; P<sup>4</sup> ; P<sup>5</sup> ; P<sup>6</sup> ; P<sup>7</sup> ; P<sup>8</sup> ; P<sup>9</sup> ; P<sup>10</sup> и P<sup>11</sup> являются такими, как определено выше для модуля A,
- где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- X<sup>12</sup> представляет собой Val; Ser; Thr; Dab; Tyr; Serol; Throl; <sup>D</sup>Throl; Tyrol; Glyol; Val-NH<sub>2</sub>; Ser-NH<sub>2</sub>;
- 20 Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>; Dab-NH<sub>2</sub> или Tyr-NH<sub>2</sub>;
- при условии, что
- если P<sup>1</sup> представляет собой Ser; Ac-Ser; Leu(3R)OH или Ac-Leu(3R)OH; то X<sup>12</sup> представляет собой Val или Val-NH<sub>2</sub>; и
  - 25 - если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr; или X<sup>12</sup> представляет собой Tyr; Tyrol или Tyr-NH<sub>2</sub>; и
  - если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и
  - если P<sup>10</sup> представляет собой Ser; то X<sup>12</sup> представляет собой Val или Val-NH<sub>2</sub>;
- 30 и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- если P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют межцепочечную связь, как определено выше; то P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- с дополнительным условием, что
- 10 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;
- если s = 0, t = 0, и u = 0; и
- 15 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub>; посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Dab или Dar при P<sup>2</sup> к боковой цепи Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub>
- 20 или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепи Glu или Asp при P<sup>2</sup> к боковой цепи Dab; Dar; Dab-NH<sub>2</sub> или Dar-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> посредством лактамной связи; или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и
- 25 боковой цепью Dab; Dar; Lys; Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub> или Lys-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup>; и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>9</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой Val; NMeVal; <sup>D</sup>Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac-<sup>D</sup>Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;

- 10 P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для модуля

A,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

P<sup>11</sup> представляет собой Ala; Ser; Thr; Dab; Glu; Ser-NH<sub>2</sub>; Dab-NH<sub>2</sub>; Ala-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub> или Glu-NH<sub>2</sub>;

- 15 при условии, что

- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr; и
- если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле

- 20 A не должно превышать двух; и

- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

P<sup>11</sup> присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N) P<sup>2</sup>;

$P^1$  представляет собой Val; NMeVal;  $^D$ Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac- $^D$ Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;

$P^2$  представляет собой Orn или Dab;

5  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля А, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой  $^D$ Thr;  $^D$ Hse;  $^D$ Asn;  $^D$ Gln;  $^D$ Glu;  $^D$ Val;  $^D$ Tyr;  $^D$ Dab;  $^D$ Orn или  $^D$ Lys; при условии, что

- если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  представляет собой Tyr  
10 или Ac-Tyr; или  $P^{10}$  представляет собой Tyr; и

- если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в  
15 непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;

20

для модуля В, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

25  $Q^1$  представляет собой Dab;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

$Q^3$  представляет собой  $^D$ Leu или  $^D$ Phe;

$Q^4$  представляет собой Leu; Ile; Leu(3R)OH; Abu; Nva; Thr или *allo*Thr;

$Q^7$  представляет собой Thr или Leu;

30

для линкера **L**, состоящего из  $k = 1$  или 3 отдельных элементов **L**, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

если  $k = 1$ ,

5  $L^1$  представляет собой  $^0\text{Dab}$ ;

Если  $k = 3$ ,

$L^1$  представляет собой  $\text{Dab}$  или  $N\text{MeDab}$ ;

$L^2$  представляет собой  $\text{Thr}$  или  $\text{Ser}$ ;

$L^3$  представляет собой  $\text{Dap}$  или  $\text{Dab}$ ;

10 причем указанный линкер **L** соединен с модулем **B** со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 1$  или 3, он соединен с модулем **A** от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$ ;

15 или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом конкретном варианте реализации (51) настоящего изобретения элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

20 если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ; и

$X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Ac-Cys или ZMPA к боковой цепи Cys-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или

25 присоединения боковой цепи Ac-Dab при  $X^{14}$  к боковой цепи Glu-NH<sub>2</sub> при  $X^{13}$  посредством лактамной связи; или

$X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Ac-Dab при  $X^{14}$  и боковой цепью Glu-NH<sub>2</sub> при  $X^{13}$  или боковой цепью Ac-Glu при  $X^{14}$  и боковой цепью Dab-NH<sub>2</sub> при  $X^{13}$ ; и/или

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; или  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab при  $P^2$  и боковой цепью Glu при  $P^{11}$ ;
- $X^{14}$  представляет собой  $^D$ Ser; pGlu или  $^D$ pGlu;
- $P^1$  представляет собой Val; Leu или Leu(3R)OH;
- $P^2$  представляет собой Thr;
- $P^3$  представляет собой Tyr;
- 10  $P^4$  представляет собой Dab; Dap; Ser или Gly;
- $P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;  $^D$ Ser;  $^D$ Hse;  $^D$ Ala или Gly;
- $P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;
- $P^8$  представляет собой Trp;
- $P^9$  представляет собой Ser; Hse; Glu; Ala или Gly;
- 15  $P^{10}$  представляет собой Val или tBuGly; Ile или Nva;
- $P^{11}$  представляет собой Ala или Ser;
- $X^{12}$  представляет собой Val; Ser или Thr;
- $X^{13}$  представляет собой  $^D$ Ala;  $^D$ Ser;  $^D$ Ala-NH<sub>2</sub> или  $^D$ Ser-NH<sub>2</sub>;
- при условии, что
- 20 если  $P^1$  представляет собой Leu(3R)OH; то  $X^{12}$  представляет собой Val; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 25 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то  $P^5$  представляет собой Glu;
- 30 если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;
- 5  $X^{14}$  представляет собой pGu;  $^D$ pGlu; Ac-Dab или 6MeHeptA;
- $P^1$  представляет собой Val; Leu или Leu(3R)OH;
- $P^2$  представляет собой Thr;
- 10  $P^3$  представляет собой Tyr;
- $P^4$  представляет собой Dap; Dab; Ser или Gly;
- $P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;  $^D$ Ser;  $^D$ Hse;  $^D$ Ala или Gly;
- $P^7$  представляет собой Ser; Thr; Dab; Hse; Ala или Gly;
- $P^8$  представляет собой Trp;
- 15  $P^9$  представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;
- $P^{10}$  представляет собой Val; tBuGly; Ile или Nva;
- $P^{11}$  представляет собой Ala;
- $X^{12}$  представляет собой Val-NH<sub>2</sub>; Ser-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl; Glyol; Val; Ser или Thr; при условии, что
- 20 - если  $P^1$  представляет собой Leu(3R)OH; то  $X^{12}$  представляет собой Val или Val-NH<sub>2</sub>; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в
- 25 непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то
- $P^5$  представляет собой Glu;

если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или

5  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

$P^1$  представляет собой Val; HOVal или Ac-Val;

$P^2$  представляет собой Thr;

10  $P^3$  представляет собой Val; Ser или Thr;

$P^4$  представляет собой Dab; Dap; Ser или Gly;

$P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;  $^D$ Ser;  $^D$ Hse;  $^D$ Ala или Gly;

$P^7$  представляет собой Hse; Ser; Thr; Dab; Ala или Gly;

$P^8$  представляет собой Trp;

15  $P^9$  представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;

$P^{10}$  представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;

$P^{11}$  представляет собой Ala или Ser;

$X^{12}$  представляет собой Tyr;

$X^{13}$  представляет собой Glyol;  $^D$ Ala;  $^D$ Ser;  $^D$ Ala-NH<sub>2</sub> или  $^D$ Ser-NH<sub>2</sub>;

20 при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

25 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то

$P^5$  представляет собой Glu;

30 если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;
- 5  $X^{14}$  представляет собой Ac-Dab; pGlu или  $^D$ pGlu;
- $P^1$  представляет собой Val; Leu или Leu(3R)OH;
- $P^2$  представляет собой Thr;
- 10  $P^3$  представляет собой Tyr;
- $P^4$  представляет собой Dap; Dab; Ser или Gly;
- $P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;  $^D$ Ser;  $^D$ Hse;  $^D$ Ala или Gly;
- $P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;
- $P^8$  представляет собой Trp;
- 15  $P^9$  представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;
- $P^{10}$  представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;
- $P^{11}$  представляет собой Dab-NH<sub>2</sub>; Ala-NH<sub>2</sub>; Dab или Ala;
- при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 20 А не должно превышать двух; и
- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место
- 25 присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то
- $P^5$  представляет собой Glu;
- если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и
- $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- 30 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

боковой цепи Ac-Pen к боковой цепи Cys-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи;  
и/или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)  
на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения  
5 боковой цепи Cys; hCys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством  
дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab к боковой цепи Asp или Glu посредством  
лактамной связи или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического  
10 взаимодействия между боковой цепью Asp или Glu при P<sup>2</sup> и боковой цепью Lys или  
Dab при P<sup>11</sup> или боковой цепью Dab при P<sup>2</sup> и боковой цепью Asp или Glu при P<sup>11</sup>;  
и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)  
на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения  
15 боковой цепи Cys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной  
связи или

присоединения боковой цепи Dab к боковой цепи Asp посредством лактамной  
связи; или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического  
20 взаимодействия между боковой цепью Glu при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dap при P<sup>9</sup> или  
боковой цепью Dab или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Asp или Glu при P<sup>9</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Ac-<sup>D</sup>Val; Prop-Val; Leu; Nle; Ac-  
Nle; Tyr; Ac-Tyr;

Ser; Ac-Ser; pGlu; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;

25 P<sup>2</sup> представляет собой Ala; Val; tBuGly; Dab; Dap или Thr;

P<sup>3</sup> представляет собой Val; Ser; Thr или Tyr;

P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr или Gly

P<sup>5</sup> представляет собой Gly или Orn;

P<sup>6</sup> представляет собой Gly; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или <sup>D</sup>Arg;

30 P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;

P<sup>8</sup> представляет собой Trp; Val;

P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Thr; Hse; Glu; Ala или Gly;

P<sup>10</sup> представляет собой *t*BuGly; Val; Ile; Nva; Tyr или Trp;

P<sup>11</sup> представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;

5 X<sup>12</sup> представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl;  
<sup>D</sup>Throl;

Val-NH<sub>2</sub>; Tyr-NH<sub>2</sub>; Tyrol или Dab-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- если P<sup>1</sup> представляет собой Ser или Ac-Ser; то X<sup>12</sup> представляет собой Val-  
 10 NH<sub>2</sub>; и

- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Tyr  
 или Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr; или X<sup>12</sup> представляет собой Tyr-NH<sub>2</sub> или  
 Tyrol; и

- если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и

15 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле  
 A не должно превышать двух; и

- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в  
 непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

20 - если P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют межцепочечную связь или солевой  
 мостик, как определено выше; то P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно не образуют  
 межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место  
 25 присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то;

P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если s = 0, t = 0, и u = 0; и

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)  
 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения  
 30 боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

- 5 P<sup>1</sup> представляет собой Ac-Val; NMeVal; HOVal или Val;  
 P<sup>2</sup> представляет собой Thr;  
 P<sup>3</sup> представляет собой Tyr;  
 P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser или Gly;  
 P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;
- 10 P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;  
 P<sup>8</sup> представляет собой Trp;  
 P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;  
 P<sup>10</sup> представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;  
 P<sup>11</sup> представляет собой Ser-NH<sub>2</sub>; Ser; Ala или Ala-NH<sub>2</sub>;
- 15 при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 20 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> то P<sup>5</sup> представляет собой Glu;
- если s = 0, t = 0, и u = 0; и
- 25 P<sup>11</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила к ω-азоту (N) P<sup>2</sup>;
- P<sup>1</sup> представляет собой Ac-Val; HOVal; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Nle или Ac-Phe; Val; Leu; Ile; Nle или Phe;
- P<sup>2</sup> представляет собой Orn или Dab;
- P<sup>3</sup> представляет собой Tyr;
- 30 P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr или Gly;

- P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;  
 P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;  
 P<sup>8</sup> представляет собой Trp;  
 P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;  
 5 P<sup>10</sup> представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;  
 P<sup>11</sup> представляет собой <sup>D</sup>Thr; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Asn; <sup>D</sup>Gln; <sup>D</sup>Glu; <sup>D</sup>Val; <sup>D</sup>Tyr; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Orn или <sup>D</sup>Lys;  
 при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
- 10 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;  
 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> то
- 15 P<sup>5</sup> представляет собой Glu;  
 или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом конкретном **варианте реализации (52)** настоящего изобретения элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

- 20 для **линкера L**, состоящего из k = 1 или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,  
 если k = 1,  
 L<sup>1</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab;
- 25 Если k = 3,  
 L<sup>1</sup> представляет собой Dab или NMeDab;  
 L<sup>2</sup> представляет собой Thr или Ser;  
 L<sup>3</sup> представляет собой Dap или Dab;  
 причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места  
 30 присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,

если  $k = 1$  или  $3$ , он соединен с модулем А от места присоединения карбонила ( $C=O$ )  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

5 В другом конкретном **варианте реализации (53)** настоящего изобретения элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

для модуля А:

если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

10 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

15  $P^1$  представляет собой HOVal или Ac-Val;

$P^2$  представляет собой Thr;

$P^3$  представляет собой Val; Ser или Thr;

$P^4$  представляет собой Dab;

$P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;

20  $P^7$  представляет собой Hse;

$P^8$  представляет собой Trp;

$P^9$  представляет собой Ser;

$P^{10}$  представляет собой *t*BuGly;

$P^{11}$  представляет собой Ala;

25  $X^{12}$  представляет собой Tyr;

$X^{13}$  представляет собой Glyol;

при условии, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила ( $C=O$ )  $P^5$ ; то

30  $P^5$  представляет собой Glu;

- для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-
- 5 карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>,
- Q<sup>1</sup> представляет собой Dab;
- Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> представляют собой Dab;
- Q<sup>3</sup> представляет собой <sup>D</sup>Leu;
- Q<sup>4</sup> представляет собой Leu;
- 10 Q<sup>7</sup> представляет собой Thr;

- для линкера **L**, состоящего из k = 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,
- 15 L<sup>1</sup> представляет собой Dab;
- L<sup>2</sup> представляет собой Thr;
- L<sup>3</sup> представляет собой Dab;
- причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,
- 20 если k = 3, он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;
- или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

- В другом конкретном варианте реализации (54) настоящего изобретения
- 25 элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

если s = 1, t = 0, и u = 0; и

R<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют структуру с межпочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

боковой цепи Ac-Pen к боковой цепи Cys-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи;  
и/или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)  
на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения  
5 боковой цепи Cys; hCys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством  
дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Dab к боковой цепи Asp или  
Glu посредством лактамной связи или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического  
взаимодействия между боковой цепью Asp или Glu при P<sup>2</sup> и боковой цепью Lys или  
10 Dab при P<sup>11</sup> или боковой цепью Dab при P<sup>2</sup> и боковой цепью Asp или Glu при P<sup>11</sup>;  
и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)  
на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения  
боковой цепи Cys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной  
15 связи или присоединения боковой цепи Dab к боковой цепи Asp посредством  
лактамной связи; или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического  
взаимодействия между боковой цепью Glu при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dap при P<sup>9</sup> или  
боковой цепью Dab или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Asp или Glu при P<sup>9</sup>;

20 P<sup>1</sup> представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Ac-<sup>D</sup>Val; Prop-Val; Nle; Ac-Nle;  
Tyr; Ac-Tyr;

Ser-NH<sub>2</sub>; pGlu; 3MeButA или 2MePropA;

P<sup>2</sup> представляет собой Ala; Val; tBuGly; Dab; Dap или Thr;

P<sup>3</sup> представляет собой Val; Ser; Thr или Tyr;

25 P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser или Thr;

P<sup>5</sup> представляет собой Gly или Orn;

P<sup>6</sup> представляет собой Gly; <sup>D</sup>Dab или <sup>D</sup>Arg;

P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr или Dab;

P<sup>8</sup> представляет собой Trp; Val;

30 P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Thr; Hse; Glu или Gly;

$P^{10}$  представляет собой *t*BuGly; Val; Ile; Nva; Tyr или Trp;

$P^{11}$  представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;

$X^{12}$  представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl;  
<sup>D</sup>Throl;

5 Val-NH<sub>2</sub>; Tyr-NH<sub>2</sub>; Tyrol или Dab-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой Ser-NH<sub>2</sub>; то  $X^{12}$  представляет собой Val-NH<sub>2</sub>; и
- если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  представляет собой Ac-Tyr; или  $P^{10}$  представляет собой Tyr; или  $X^{12}$  представляет собой Tyr-NH<sub>2</sub> или Tyrol;

10 и

- если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в  
 15 непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

20 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то;  
 $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

25 для модуля **В**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой Dab;

30  $Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

Q<sup>3</sup> представляет собой <sup>D</sup>Leu или <sup>D</sup>Phe;

Q<sup>4</sup> представляет собой Leu; Ile; Leu(3R)OH; Abu; Nva; Thr или *allo*Thr;

Q<sup>7</sup> представляет собой Thr или Leu;

5 для **линкера L**, состоящего из k = 1 или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

если k = 1,

L<sup>1</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab;

10 если k = 3,

L<sup>1</sup> представляет собой Dab или NMeDab;

L<sup>2</sup> представляет собой Thr или Ser;

L<sup>3</sup> представляет собой Dar или Dab;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места

15 присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,

если k = 1 или 3, он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

20 В другом конкретном **варианте реализации (55)** настоящего изобретения элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

если s = 1, t = 1, и u = 1; и

X<sup>14</sup> и X<sup>13</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью

25 бис(аминокислота) или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков или аминокислотного остатка и остатка кислоты после присоединения боковой цепи

Cys; Pen; Hcy; Ac-Cys; Ac-Pen; Ac-Hcy или ЗМРА к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub> Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или присоединения

30 боковой цепи Ac-Dab; Ac-Dar; Dab или Dar при X<sup>14</sup> к боковой цепи Glu-NH<sub>2</sub>; Asp-NH<sub>2</sub>;

- Glu или Asp при  $X^{13}$  или боковой цепью Ac-Glu; Ac-Asp; Glu или Asp; при  $X^{14}$  к боковой цепи Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub>; Dab или Dar при  $X^{13}$  посредством лактамной связи; или
- $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Ac-Dab; Ac-Dar; Ac-Lys; Dab; Dar или Lys при  $X^{14}$  и боковой цепью Glu-NH<sub>2</sub>; Asp-NH<sub>2</sub>; Glu или Asp при  $X^{13}$  или боковой цепью Ac-Glu; Ac-Asp; Glu или Asp при  $X^{14}$  и боковой цепью Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub>; Lys-NH<sub>2</sub>; Dab; Dar или Lys при  $X^{13}$ ; и/или
- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Dab или Dar при  $P^2$  к боковой цепи Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепи Glu или Asp при  $P^2$  к боковой цепи Dab или Dar при  $P^{11}$  посредством лактамной связи; или
- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^{11}$ ;
- 20  $X^{14}$  представляет собой <sup>D</sup>Ser;
- $P^1$  представляет собой Val;
- $P^2$  представляет собой Thr;
- $P^3$  представляет собой Tyr;
- $P^4$  представляет собой Ser; Dar; Dar или Gly;
- 25  $P^5$  представляет собой Orn или Gly;
- $P^6$  представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;
- $P^7$  представляет собой Dab; Thr; Ser; Hse; Ala или Gly;
- $P^8$  представляет собой Trp;
- $P^9$  представляет собой Glu; Ala; Ser или Hse;
- 30  $P^{10}$  представляет собой tBuGly; Val или Ile

$P^{11}$  представляет собой Ala или Ser;

$X^{12}$  представляет собой Thr;

$X^{13}$  представляет собой  $^D$ Ala или  $^D$ Ser;

при условии, что

- 5 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- 10 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;
- если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- 15 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Dab или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или
- 20  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^{11}$ ; и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- 25 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^9$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^4$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^9$ ;

5  $X^{14}$  представляет собой pGlu или  $^DpGlu$ ;

$P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ , и  $P^{10}$  и  $P^{11}$  являются такими, как определено выше

для модуля A, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{12}$  представляет собой Throl; Thr-NH<sub>2</sub> или Thr;

при условии, что

10 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

15 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^DpGlu$ ;

если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ; и

20  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

25 боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

$P^1$  представляет собой Val; HOVal или Ac-Val;

$P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$ ;  $P^{11}$  и  $X^{12}$  являются такими, как определено выше

для модуля A, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{13}$  представляет собой Glyol;

30 при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;
- 10 если s = 0, t = 0, и u = 1; и
- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или
- 15 присоединения боковой цепи Dab или Dar при P<sup>2</sup> к боковой цепи Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепи Glu или Asp при P<sup>2</sup> к боковой цепи Dab; Dar; Dab-NH<sub>2</sub> или Dar-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> посредством лактамной связи; или
- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью
- 20 Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dar; Lys; Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub> или Lys-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup>; и/или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством
- 25 дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью

Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>9</sup>;

X<sup>14</sup> представляет собой Ac-Dab;

P<sup>1</sup> ; P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup> ; P<sup>4</sup> ; P<sup>5</sup> ; P<sup>6</sup> ; P<sup>7</sup> ; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для

5 модуля А,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

P<sup>11</sup> представляет собой Dab-NH<sub>2</sub> или Dab;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле

10 А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место

15 присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то

P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

20 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или

25 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>11</sup>; и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

30 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

- 5 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>9</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Nle или

- 10 Tyr;

P<sup>2</sup> ; P<sup>3</sup> ; P<sup>4</sup> ; P<sup>5</sup> ; P<sup>6</sup> ; P<sup>7</sup> ; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup>; являются такими, как определено выше для модуля А,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

P<sup>11</sup> представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;

- 15 X<sup>12</sup> представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Thr; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl; Val-NH<sub>2</sub> или Tyrol;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- 20 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то

- 25 P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

- 30 боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

5  $P^1$  представляет собой Ac-Val; NMeVal; HOVal или Val;

$P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля

A,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой Ser-NH<sub>2</sub> или Ser;

10 при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

15 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

20 если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$P^{11}$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $P^2$ ;

$P^1$  представляет собой Ac-Val; HOVal; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Nle; Ac-Phe; Val; Leu; Nle; Ile или Phe;

$P^2$  представляет собой Orn или Dab;

25  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля

A,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой <sup>D</sup>Thr; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Asn; <sup>D</sup>Gln; <sup>D</sup>Glu; <sup>D</sup>Val; <sup>D</sup>Tyr; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Orn или <sup>D</sup>Lys;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;
- 10 для модуля **В**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>,  
Q<sup>1</sup> представляет собой Dab;
- 15 Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> представляют собой Dab;  
Q<sup>3</sup> представляет собой <sup>D</sup>Leu;  
Q<sup>4</sup> представляет собой Leu;  
Q<sup>7</sup> представляет собой Thr;
- 20 для **линкера L**, состоящего из k = 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,  
L<sup>1</sup> представляет собой Dab;  
L<sup>2</sup> представляет собой Thr;
- 25 L<sup>3</sup> представляет собой Dap или Dab;  
причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,  
если k = 3, он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;
- 30 или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом конкретном **варианте реализации (56)** настоящего изобретения элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

- 5 если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ; и
- $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Ac-Cys или ЗМРА к боковой цепи Cys-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или
- 10 присоединения боковой цепи Ac-Dab при  $X^{14}$  к боковой цепи Glu-NH<sub>2</sub> при  $X^{13}$  посредством лактамной связи; или
- $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Ac-Dab при  $X^{14}$  и боковой цепью Glu-NH<sub>2</sub> при  $X^{13}$  или боковой цепью Ac-Glu при  $X^{14}$  и боковой цепью Dab-NH<sub>2</sub> при  $X^{13}$ ; и/или
- 15  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; или
- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab при  $P^2$  и боковой цепью Glu при  $P^{11}$ ;
- 20  $X^{14}$  представляет собой <sup>D</sup>Ser;
- $P^1$  представляет собой Val;
- $P^2$  представляет собой Thr;
- $P^3$  представляет собой Tyr;
- $P^4$  представляет собой Ser;
- 25  $P^6$  представляет собой <sup>D</sup>Dab;
- $P^7$  представляет собой Dab;
- $P^8$  представляет собой Trp;
- $P^9$  представляет собой Glu;
- $P^{10}$  представляет собой *t*BuGly;
- 30  $P^{11}$  представляет собой Ala;

X<sup>12</sup> представляет собой Thr;

X<sup>13</sup> представляет собой <sup>D</sup>Ala или <sup>D</sup>Ser;

при условии, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место
- 5 присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; то
- P<sup>5</sup> представляет собой Glu;

для модуля **В**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

10 элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>,

Q<sup>1</sup> представляет собой Dab;

Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> представляют собой Dab;

Q<sup>3</sup> представляет собой <sup>D</sup>Leu;

15 Q<sup>4</sup> представляет собой Leu;

Q<sup>7</sup> представляет собой Thr;

для **линкера L**, состоящего из k = 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

20 элемента,

L<sup>1</sup> представляет собой Dab;

L<sup>2</sup> представляет собой Thr;

L<sup>3</sup> представляет собой Dap;

причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места

25 присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,

если k = 3, он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом конкретном **варианте реализации (57)** настоящего изобретения

30 элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

для модуля **A**:

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys или Pen к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи
- 5 или присоединения боковой цепи Dab к боковой цепи Asp или Glu посредством лактамной связи; и/или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи
- 10 или присоединения боковой цепи Dab к боковой цепи Asp посредством лактамной связи; или
- 15  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu при  $P^9$ ;
- $P^1$  представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Prop-Val; Ac-Nle или Ac-Tyr;
- $P^2$  представляет собой Ala; Val или Thr;
- 20  $P^3$  представляет собой Val или Tyr;
- $P^4$  представляет собой Dab; Dap или Ser;
- $P^5$  представляет собой Gly или Orn;
- $P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;
- $P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr или Dab;
- 25  $P^8$  представляет собой Trp;
- $P^9$  представляет собой Ser; Hse или Glu;
- $P^{10}$  представляет собой tBuGly; Val или Ile;
- $P^{11}$  представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;
- $X^{12}$  представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl; Val-NH<sub>2</sub>
- 30 или Tyrol;

при условии, что

- если  $P^3$  представляет собой Val; то  $P^1$  представляет собой Ac-Tyr или  $X^{12}$  представляет собой Tyrol;

с дополнительным условием, что

5 - если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

с дополнительным условием, что

10 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то;  
 $P^5$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $P^6$  представляет собой  $^D$ Glu;

для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

15 элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой Dab;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

$Q^3$  представляет собой  $^D$ Leu;

20  $Q^4$  представляет собой Leu; Ile; Leu(3R)OH; Abu; Nva; Thr или *allo*Thr;

$Q^7$  представляет собой Thr;

для линкера **L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

25 элемента,

$L^1$  представляет собой Dab;

$L^2$  представляет собой Thr или Ser;

$L^3$  представляет собой Dap или Dab;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места

30 присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 3$ , он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом конкретном варианте реализации (58) настоящего изобретения

5 элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

для модуля А:

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

10 боковой цепи  $Cys$  к боковой цепи  $Cys$  посредством дисульфидной связи;

или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи  $Cys$  к боковой цепи  $Cys$  или  $Pen$  посредством дисульфидной связи;

15 или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью  $Dab$  при  $P^4$  и боковой цепью  $Glu$  при  $P^9$ ;

$P^1$  представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Ac-Nle или Ac-Tyr;

$P^2$  представляет собой Thr;

20  $P^3$  представляет собой Val; Ser или Tyr;

$P^4$  представляет собой Dab; Dap; Thr или Ser;

$P^5$  представляет собой Orn;

$P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;

$P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr или Dab;

25  $P^8$  представляет собой Trp;

$P^9$  представляет собой Ser; Hse или Glu;

$P^{10}$  представляет собой tBuGly; Val или Ile;

$P^{11}$  представляет собой Ala;

$X^{12}$  представляет собой Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl; Tyr-NH<sub>2</sub> или Tyrol;

30 при условии, что

- если  $P^3$  представляет собой Ser или Val; то  $P^1$  представляет собой Ac-Tyr или  $X^{12}$  представляет собой Tyr-NH<sub>2</sub> или Tyrol;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место  
5 присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  или  $P^6$ ; то;  
 $P^5$  представляет собой Glu или  $P^6$  представляет собой <sup>D</sup>Glu;

для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего  
10 элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой Dab;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

$Q^3$  представляет собой <sup>D</sup>Leu;

- 15  $Q^4$  представляет собой Leu; Ile; Abu или Thr;

$Q^7$  представляет собой Thr;

для линкера **L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего  
20 элемента,

$L^1$  представляет собой Dab;

$L^2$  представляет собой Thr или Ser;

$L^3$  представляет собой Dap или Dab;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места  
25 присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 3$ , он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  или  $P^6$  к азоту (N)  $L^1$ ;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В другом конкретном варианте реализации (59) настоящего изобретения элементы общей формулы (I) определены следующим образом:

для модуля А:

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

- 5  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;
- или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- 10 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи;
- или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab при  $P^4$  и боковой цепью Glu при  $P^9$ ;
- 15  $P^1$  представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Ac-Nle или Ac-Tyr;
- $P^2$  представляет собой Thr;
- $P^3$  представляет собой Val; Ser или Tyr;
- $P^4$  представляет собой Dab или Ser;
- $P^5$  представляет собой Orn;
- 20  $P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;
- $P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr или Dab;
- $P^8$  представляет собой Trp;
- $P^9$  представляет собой Ser; Hse или Glu;
- $P^{10}$  представляет собой Val или Ile;
- 25  $P^{11}$  представляет собой Ala;
- $X^{12}$  представляет собой Ser; Ser-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub>; Tyrol или Tyr-NH<sub>2</sub>;
- при условии, что
- если  $P^3$  представляет собой Ser или Val; то  $P^1$  представляет собой Ac-Tyr или
- $X^{12}$  представляет собой Tyrol или Tyr-NH<sub>2</sub>;
- 30 с дополнительным условием, что

- если  $P^7$  представляет собой Dab; то  $P^4$  представляет собой Ser и  $Q^4$  модуля В представляет собой Abu или Thr;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  или  $P^6$ ; то;
- 5  $P^5$  представляет собой Glu или  $P^6$  представляет собой  $^D$ Glu;
- для модуля **В**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -
- 10 карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,
- $Q^1$  представляет собой Dab;
- $Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;
- $Q^3$  представляет собой  $^D$ Leu;
- $Q^4$  представляет собой Leu; Ile; Abu или Thr;
- 15  $Q^7$  представляет собой Thr;
- для **линкера L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,
- 20  $L^1$  представляет собой Dab;
- $L^2$  представляет собой Thr или Ser;
- $L^3$  представляет собой Dap или Dab;
- причем указанный линкер L соединен с модулем В со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,
- 25 если  $k = 3$ , он соединен с модулем А от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  или  $P^6$  к азоту (N)  $L^1$ ;
- или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

Далее следует список соответствующих общепринятой обычной практике

30 сокращений аминокислот, аминоспиртов, гидроксикислот и кислот, которые, или

остатки которых, являются подходящими для целей настоящего изобретения и упоминаются в настоящей заявке.

Вместо конкретного определения аминокислот, аминокспиртов, гидроксикислот и кислот, следует отметить, что для специалиста в данной области техники очевидно, что производные указанных аминокислот, аминокспиртов, гидроксикислот и кислот, обладающих сходными структурными и физико-химическими свойствами, обеспечивают функциональные аналоги с аналогичной биологической активностью и, таким образом, также являются частью истинной сущности настоящего изобретения.

10	Ala	L-Аланин
	Arg	L-Аргинин
	Asn	L-Аспарагин
	Asp	L-Аспарагиновая кислота
	Cit	L-Цитруллин
15	Cys	L-Цистеин
	Gln	L-Глутамин
	Glu	L-Глутаминовая кислота
	Gly	Глицин
	His	L-Гистидин
20	Ile	L-Изолейцин
	Leu	L-Лейцин
	Lys	L-Лизин
	Met	L-Метионин
	Orn	L-Орнитин
25	Phe	L-Фенилаланин
	Ser	L-Серин
	Thr	L-Треонин
	Trp	L-Триптофан
	Tyr	L-Тирозин
30	Val	L-Валин

	Abu	(S)-2-аминобутановая кислота
	Abu(4N <sub>3</sub> )	(S)-2-амино-4-азидобутановая кислота
	Agp	(S)-2-амино-3-гуанидинопропановая кислота
	Ala( <i>t</i> Bu)	(S)-2-амино-4,4-диметилпентановая кислота
5	Ala(4butoxyPhUr)	(S)-2-амино-3-(3-(4-бутоксифенил)уреидо)пропановая кислота
	Ala( <i>c</i> Hex)	(S)-2-амино-3-циклогексилпропановая кислота
	Ala( <i>c</i> Pr)	(S)-2-амино-3-циклопропилпропановая кислота
	Ala( <i>i</i> PrUr)	(S)-2-амино-3-(3-изопропилуреидо)пропановая кислота
10	Ala(2ClPhUr)	(S)-2-амино-3-(3-(2-хлорфенил)уреидо)пропановая кислота
	Ala(4ClPhUr)	(S)-2-амино-3-(3-(4-хлорфенил)уреидо)пропановая кислота
	Ala(2Furyl)	(S)-2-амино-3-(фуран-2-ил)пропановая кислота
	Ala(3Furyl)	(S)-2-амино-3-(фуран-3-ил)пропановая кислота
	Ala(1Im)	(S)-2-амино-3-(1H-имидазол-1-ил)пропановая кислота
15	Ala(2Im)	(S)-2-амино-3-(1H-имидазол-2-ил)пропановая кислота
	Ala(Ppz)	(S)-2-амино-3-(пиперазин-1-ил)пропановая кислота
	Ala( <i>c</i> Pr)	(S)-2-амино-3-циклопропилпропановая кислота
	Ala(Pyrazinyl)	(S)-2-амино-3-(пиразин-2-ил)пропановая кислота
	Ala(1Pyrazolyl)	(S)-2-амино-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота
20	Ala(3Pyrazolyl)	(S)-2-амино-3-(1H-пиразол-3-ил)пропановая кислота
	Ala(2Pyrimidin)	(S)-2-амино-3-(пиримидин-2-ил)пропановая кислота
	Ala(4Pyrimidin)	(S)-2-амино-3-(пиримидин-4-ил)пропановая кислота
	Ala(5Pyrimidin)	(S)-2-амино-3-(пиримидин-5-ил)пропановая кислота
	Ala(3PyrMeUr)	(S)-2-амино-3-(3-(пиридин-3-илметил)уреидо)пропановая кислота
25	Ala(2Quin)	(S)-2-амино-3-(хиолин-2-ил)пропановая кислота
	Ala(3Quin)	(S)-2-амино-3-(хиолин-3-ил)пропановая кислота
	Ala(4Quin)	(S)-2-амино-3-(хиолин-4-ил)пропановая кислота
	Alb	(S)-2-амино-3-уреидопропановая кислота
	<i>t</i> BuGly	(S)-2-амино-3,3-диметилбутановая кислота
30	Bbta	(S)-2-амино-3-(1-бензотиорphen-3-ил)пропановая кислота

	Вip	(S)-2-амино-3-(4-бифенил)пропановая кислота
	Сра	(S)-2-амино-3-циклопентилпропановая кислота
	Cha	(S)-2-амино-3-циклогексилпропановая кислота
	Срг	(S)-2-амино-2-циклопентилуксусную кислоту
5	Chg	(S)-2-амино-2-циклогексилуксусную кислоту
	Dab	(S)-2,4-диаминобутановая кислота
	Dab(Ac)	(S)-4-ацетамино-2-аминобутановая кислота
	Dab(cPr)	(S)-2-амино-4-(циклопропиламино)бутановая кислота
	Dab(iPr)	(S)-2-амино-4-(изопропиламино)бутановая кислота
10	Dab(Me)	(S)-2-амино-4-(метиламино)бутановая кислота
	Dab(2PyrMe)	(S)-2-амино-4-(пиридин-2-илметиламино)бутановая кислота
	Dab(Arg)	(S)-2-амино-4-((S)-2-амино-5-гуанидинопентанамидо)бутановая кислота
	Dap	(S)-2,3-диаминопропановая кислота
15	Dap(Ac)	(S)-3-ацетамино-2-аминопропановая кислота
	Dap(AcThr)	(S)-3-((2S,3R)-2-ацетамино-3-гидроксибутанамидо)-2-аминопропановая кислота
	Dap(cPr)	(S)-2-амино-3-(циклопропиламино)пропановая кислота
	Dap(iPr)	(S)-2-амино-3-(изопропиламино)пропановая кислота
20	Dap(MeSO <sub>2</sub> )	(S)-2-амино-3-(метилсульфонамидо)пропановая кислота
	Dap(2,3-OHpropionyl)	(2S)-2-амино-3-(2,3-дигидроксипропанамидо)пропановая кислота
	Dap(Thr)	(S)-2-амино-3-((2S,3R)-2-амино-3-гидроксибутанамидо)-пропановая кислота
25	Dap(Glu)	(S)-4-амино-5-((S)-2-амино-2-карбоксиэтиламино)-5-оксопентановая кислота
	Dab(Trp)	(S)-2-амино-4-((2S)-2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропанамидо)-бутановая кислота
	Gly(cPr)	(S)-2-амино-2-циклопропилуксусная кислота
30	hAla(1Im)	(S)-2-амино-3-(1H-имидазол-1-ил)-бутановая кислота

	hAla(2Im)	(S)-2-амино-3-(1H-имидазол-2-ил)-бутановая кислота
	hArg	(S)-2-амино-6-гуанидиногексановая кислота
	hCha	(S)-2-амино-4-циклогексилбутановая кислота
	hCys, hCy, Hcy	(S)-2-амино-4-меркаптобутановая кислота
5	hGlu	(S)-2-амино-гександиовая кислота
	hHis	(S)-2-амино-4-(1H-имидазол-5-ил)бутановая кислота
	hLeu	(S)-2-амино-5-метилгексановая кислота
	hLys	(S)-2,7-диаминогептановая кислота
	h2Pal	(S)-2-амино-4-(пиридин-2-ил)-бутановая кислота
10	h3Pal	(S)-2-амино-4-(пиридин-3-ил)-бутановая кислота
	h4Pal	(S)-2-амино-4-(пиридин-4-ил)-бутановая кислота
	hSer, Hse	(S)-2-амино-4-гидроксибутановая кислота
	hTrp	(S)-2-амино-4-(1H-индол-3-ил)бутановая кислота
	hTyr	(S)-2-амино-4-(4-гидроксифенил)бутановая кислота
15	His(Me)	(S)-2-амино-3-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)пропановая кислота
	His(Bn)	(S)-2-амино-3-(1-бензил-1H-имидазол-5-ил)пропановая кислота
	Leu(3R)OH	(2S, 3R)-2-амино-3-гидрокси-4-метилпентановая кислота
	Lys(Bz)	(S)-2-амино-6-бензамидогексановая кислота
	Lys(Me)	(S)-2-амино-6-(метиламино)гексановая кислота
20	Lys(Nic)	(S)-2-амино-6-(никотинамидо)гексановая кислота
	Met(O <sub>2</sub> )	(S)-2-амино-4-(метилсульфонил)бутановая кислота
	1 NaI	(S)-2-амино-3-нафтален-1-илпропановая кислота
	2 NaI	(S)-2-амино-3-нафтален-2-илпропановая кислота
	Nle	(S)-2-аминогексановая кислота
25	Nle(6OBn)	(S)-2-амино-6-(бензилокси)гексановая кислота
	NMeGly	N-Метилглицин
	NMeAla	L-N-Метилаланин
	NMeAbu	N-Метил-(S)-2-аминобутановая кислота
	NMeAsp	L-N-Метиласпарагиновая кислота
30	NMeDap	(S)-2-метиламино-3-аминопропановая кислота

	NMeGlu	L-N-Метилглутаминовая кислота
	NMehGlu	(S)-2-метиламиногександиовая кислота
	NMeVal	L-N-Метилвалин
	NMeNva	L-N-Норвалин
5	NMeLeu	L-N-Метиллейцин
	NMelle	L-N-Метилизолейцин
	NMeNle	L-N-Метилнорлейцин
	NMeAla	L-N-Метилаланин
	NMeAbu	(S)-2-метиламинобутановая кислота
10	NMeTrp	L-N-Метилтриптофан
	NMeTyr	L-N-Метилтирозин
	NMePhe	L-N-Метилфенилаланин
	NMeCys	L-N-Метилцистеин
	NMehCy	(S)-2-метиламино-4-меркаптобутановая кислота
15	NMePen	(S)-2-метиламино-3-метил-3-сульфанилбутановая кислота
	NMeDab	(S)-2-метиламино-4-аминобутановая кислота
	NMeOrn	L-N-Метилорнитин
	NMeLys	L-N-Метиллизин
	Nva	(S)-2-аминопентановая кислота
20	OctG	(S)-2-аминодекановая кислота
	Orn(Ac)	(S)-5-ацетиамидо-2-аминопентановая кислота
	Orn(cPr)	(S)-2-амино-5-(циклопропиламино)пентановая кислота
	Orn(iPr)	(S)-2-амино-5-(изопропиламино)пентановая кислота
	2Pal	(S)-2-амино-3-(пиридин-2-ил)пропионовая кислота
25	3Pal	(S)-2-амино-3-(пиридин-3-ил)пропионовая кислота
	4Pal	(S)-2-амино-3-(пиридин-4-ил)пропионовая кислота
	Pen	(R)-2-амино-3-метил-3-сульфанилбутановая кислота
	pGlu	L-пироглутаминовая кислота, (S)-2-пирролидон-5-карбоновая кислота
30	Phe(2Cl)	(S)-2-амино-3-(2-хлорфенил)пропановая кислота

	Phe(3Cl)	(S)-2-амино-3-(3-хлорфенил)пропановая кислота
	Phe(4Cl)	(S)-2-амино-3-(4-хлорфенил)пропановая кислота
	Phe(3,4Cl <sub>2</sub> )	(S)-2-амино-3-(3,4-дихлорфенил)пропановая кислота
	Phe(2F)	(S)-2-амино-3-(2-фторфенил)пропановая кислота
5	Phe(3F)	(S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропановая кислота
	Phe(4F)	(S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропановая кислота
	Phe(3,4F <sub>2</sub> )	(S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропановая кислота
	Phe(3CN)	(S)-2-амино-3-(3-цианофенил)пропановая кислота
	Phe(4CN)	(S)-2-амино-3-(4-цианофенил)пропановая кислота
10	Phe(2CF <sub>3</sub> )	(S)-2-амино-3-(2-(трифторметил)фенил)пропановая кислота
	Phe(3CF <sub>3</sub> )	(S)-2-амино-3-(3-(трифторметил)фенил)пропановая кислота
	Phe(4CF <sub>3</sub> )	(S)-2-амино-3-(4-(трифторметил)фенил)пропановая кислота
	Phe(3,4(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	(S)-2-амино-3-(3,4-бис(трифторметил)фенил)пропановая кислота
	Phe(4COOMe)	(S)-2-амино-3-(4-(метоксикарбонил)фенил)пропановая кислота
15	Phe(4NH <sub>2</sub> )	(S)-2-амино-3-(4-аминофенил)пропановая кислота
	Phe(3OH)	(S)-2-амино-3-(3-гидроксифенил)пропановая кислота
	Phg	(S)-2-амино-2-фенилуксусная кислота
	Pip	4-аминопиперидин-4-карбоновая кислота
	Pra	L-пропаргилглицин
20	Sar; NMeGly	N-Метилглицин
	Ser(Bn)	(S)-2-амино-3-(бензилокси)пропановая кислота
	Ser(Me)	(S)-2-амино-3-метокси-пропановая кислота
	Thi	(S)-2-амино-3-(тиорphen-2-ил)пропановая кислота
	<i>allo</i> Thr	(2S,3S)-2-амино-3-гидроксибутановая кислота
25	Thr(Bn)	(2S,3R)-2-амино-3-(бензилокси)бутановая кислота
	Thr(Me)	(2S,3R)-2-амино-3-(метилокси)бутановая кислота
	Trp(7Aza)	(S)-2-амино-3-(1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i> ]пиридин-3-ил)пропановая кислота
	Trp(5Br)	(S)-2-амино-3-(5-бром-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пропановая кислота
30	Trp(6Br)	(S)-2-амино-3-(6-бром-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пропановая кислота

	Trp(6CF <sub>3</sub> )	(S)-2-амино-3-(6-(трифторметил)-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пропановая кислота
	Trp(5Cl)	(S)-2-амино-3-(5-хлор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пропановая кислота
	Trp(6Cl)	(S)-2-амино-3-(6-хлор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пропановая кислота
5	Trp(5,6Cl)	(S)-2-амино-3-(5,6-дихлор-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пропановая кислота
	Trp(5OH)	(S)-2-амино-3-(5-гидрокси-1 <i>H</i> -индол-3-ил)пропановая кислота
	Tyr(Bn)	(S)-2-амино-3-(4-(бензилокси)фенил)пропановая кислота
	Tyr(Me)	(S)-2-амино-3-(4-метоксифенил)пропановая кислота
	Tyr(Ph)	(S)-2-амино-3-(4-феноксифенил)пропановая кислота
10	Tyr(4OHPh)	(S)-2-амино-3-[4-(4-гидроксифеноксифенил)]пропановая кислота
	Tyr(3F)	(S)-2-амино-3-(3-фтор-4-гидроксифенил)пропановая кислота
	Tza	(S)-2-амино-3-(тиазол-4-ил)пропановая кислота
	Glyol	2-аминоэтанол
15	Serol	2-аминопропан-1,3-диол
	Throl	(2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> )-2-аминобутан-1,3-диол
	Tyrol	(2 <i>S</i> )-2-амино-3-(4-гидроксифенил)-пропан-1-ол
	HOVal	(S)-2-гидрокси-3-метилбутановая кислота
20	3MPA	3-меркаптопропановая кислота
	3MeButA	3-метилбутановая кислота
	2MePropA	2-метилпропановая кислота
	6MeHeptA	6-метилгептановая кислота
25	Сокращение D-изомеров, например <sup>D</sup> Lys, соответствует эписмеру в положении 2 соответствующей аминокислоты, описанной выше. Это же относится к общим описаниям аминокислот, например AA1, для которых соответствующим α-эписмером является AA1 <sup>D</sup> .	

Сокращение “Ac-“, после которого приведено сокращение аминокислоты или аминокислотного остатка, указанное выше, соответствует N-ацетилированной аминокислоте или аминокислотному остатку, как, например:

- Ac-Trp            *N*-ацетил-L-триптофан  
 5                    ((*S*)-2-ацетиламино-3-(1*H*-индол-3-ил)пропановая кислота.

Сокращение “Prop-“, после которого приведено сокращение аминокислоты или аминокислотного остатка, указанное выше, соответствует N-ацетилированной аминокислоте или аминокислотному остатку, как, например:

- 10 Prop-Val        *N*-пропаноил-L-валин  
                       (*S*)-2-пропаноиламино-3-метилбутановая кислота.

Сокращение аминокислоты или аминокислотного остатка, указанное выше, после которого приведено “-NH<sub>2</sub>“, соответствует C-концевой амидированной аминокислоте, или аминокислотному остатку, как, например:

- 15 Cys-NH<sub>2</sub>        (*R*)-2-амино-3-меркаптопропанамид.

Сокращение аминокислоты или аминокислотного остатка, указанное выше, после которого приведено “-NHMe“, соответствует C-концевой амидированной аминокислоте, или аминокислотному остатку, как, например:

- 20 Ser-NHMe        (*S*)-2-амино-3-гидрокси-N-метилпропанамид  
                       (*S*)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты метиламид.

Сокращение аминокислоты или аминокислотного остатка, указанное выше, после которого приведено “-OiPr“, соответствует C-концевому сложному эфиру аминокислоты, или аминокислотного остатка, как, например:

- 25 Ser-OiPr         (*S*)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты изопропиловый эфир  
                       (*S*)-изопропил-2-амино-3-гидроксипропаноат

В предпочтительном **варианте реализации (60)** настоящего изобретения пептидомиметики структуры  $\beta$ -шпилечной формулы **(I)** выбраны из группы, состоящей из

**Пр. 1-385**, последовательности которых представлены в таблице 1;

5 или их фармацевтически приемлемых солей.

В более предпочтительном **варианте реализации (61)** настоящего изобретения пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры формулы **(I)** выбраны из группы, состоящей из

10 **Пр. 3, 41, 72, 73, 79, 84, 88, 92, 96, 99, 100, 103 – 117, 119, 120, 126, 128, 129, 132 – 145, 147, 148, 150, 151, 153, 154, 156, 159, 161, 166, 168, 172, 185, 193, 199, 201 – 204, 206, 219, 221 – 226, 232, 233, 250, 276, 281, 282, 289, 297, 310, 334, 340, 341, 350, 351, 359, 365, 375, 379**, последовательности которых представлены в таблице 1;

15 или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом еще более предпочтительном **варианте реализации (62)** настоящего изобретения пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры формулы **(I)** выбраны из группы, состоящей из

20 **Пр. 39, 41 – 43, 58, 65, 92, 96, 100, 113 – 116, 128, 132, 137, 139, 143, 150, 161, 188, 215, 219, 257 – 261, 266, 270, 274 – 284, 289, 293 – 300, 306, 309 – 311, 331 – 341, 343 – 345, 350, 351, 358, 359, 361 – 365, 370, 375, 376, 379, 380 – 383**, последовательности которых представлены в таблице 1;

или их фармацевтически приемлемых солей.

25

В особенно предпочтительном **варианте реализации (63)** настоящего изобретения пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры формулы **(I)** выбраны из группы, состоящей из

**Пр. 1 – 39, 41 – 68, 72 – 231, 251 – 366, 384 и 385**, последовательности которых

30 представлены в таблице 1;

или их фармацевтически приемлемых солей.

В еще более предпочтительном варианте реализации (64) настоящего изобретения пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры формулы (I) выбраны из группы, состоящей из

**Пр. 1 – 5, 39, 41 – 56, 58 – 68, 72 – 124, 127 – 217, 219 – 231, 251 – 365, 366 и 385,**

последовательности которых представлены в таблице 1;

или их фармацевтически приемлемых солей.

10 In a most particular preferred варианте реализации (65) согласно настоящему изобретению the пептидомиметикам  $\beta$ -шпилечной структуры формулы (I) are выбранный из группы, состоящей из

**Пр. 39, 100, 113, 114, 115, 128, 132, 137, 260, 276 – 279, 281, 282, 289, 293, 297,**

**306, 310, 334, 340, 341, 350, и 351,** the sequences из которых are shown в таблице

15 1;

или предложена фармацевтически приемлемая соль указанных соединений.

В предпочтительном варианте реализации (66) настоящего изобретения пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры общей формулы (I) выбраны из группы, состоящей из

**Пр. 1-266,** последовательности которых представлены в таблице 1;

или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом предпочтительном варианте реализации (67) настоящего изобретения пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры общей формулы (I) выбраны из группы, состоящей из

**Пр. 3, 41, 72, 73, 79, 84, 88, 92, 96, 99, 100, 103 – 117, 119, 120, 126, 128, 129, 132 –**

**145, 147, 148, 150, 151, 153, 154, 156, 159, 161, 166, 168, 172, 185, 193, 199, 201 –**

**204, 206, 219, 221 – 226, 232, 233 и 250,** последовательности которых представлены

30 в таблице 1;

или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом предпочтительном **варианте реализации (68)** настоящего изобретения пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры общей формулы **(I)** выбраны из группы,  
5 состоящей из

**Пр. 39, 41 – 43, 58, 65, 92, 96, 100, 113 – 116, 128, 132, 137, 139, 143, 150, 161, 188, 215, 219, 257 – 261 и 266**, последовательности которых представлены в таблице 1; или их фармацевтически приемлемых солей.

10 В другом предпочтительном **варианте реализации (69)** настоящего изобретения пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры общей формулы **(I)** выбраны из группы, состоящей из

**Пр. 39, 100, 113, 114, 115, 128 и 132**, последовательности которых представлены в таблице 1;

15 или их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с настоящим изобретением указанные пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры могут быть получены способом, описанным в настоящей  
20 заявке ниже.

Описанный способ основан на стратегии присоединения фрагментов на смоле и включает:

25 **(I)** получение полностью защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L), содержащего аминокислотные остатки модуля В и линкера L, как определено выше,  
если присоединение (coupling) к твердой подложке аминокислотного остатка в положении Q<sup>7</sup> модуля В, как определено выше, проводят по гидроксильной  
30 группе указанного аминокислотного остатка,

путем проведения стадий, включающих:

- 5 (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $Q^7$  модуля В, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 10 (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного на стадии (a);
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответствующего N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте соответствует  $Q^6$ , при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом
- 15 соответственно защищенной;
- (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного
- 20 или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;
- (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b)-(d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте
- 25 находятся в положениях  $Q^5 - Q^1$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (f) если это желательно или необходимо, селективное удаление N-защитной
- 30 группы в положении  $Q^1$  и карбоксилзащитной группы в положении  $Q^7$ ; и

обеспечение образования макролактамного цикла, как определено выше, путем обеспечения образования амидной связи между высвобожденной таким образом карбоксильной группой в положении Q<sup>7</sup> и аминогруппой в положении Q<sup>1</sup> модуля В;

- 5 (g) если L присутствует ( $k = 1, 2$  или  $3$ ), как определено выше, проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях L<sup>k</sup> - L<sup>1</sup>, при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в
- 10 указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно или необходимо, после присоединения селективное удаление N-защитной группы в положении Q<sup>1</sup> и карбоксилзащитной группы в положении Q<sup>7</sup>; и получение макролактамного цикла, как
- 15 определено выше, путем обеспечения образования амидной связи между высвобожденной таким образом карбоксильной группой в положении Q<sup>7</sup> и аминогруппой в положении Q<sup>1</sup> модуля В;
- (h) если L присутствует и если это желательно, удаление N-защитной группы в положении L<sup>1</sup>;
- 20 (i) если L не присутствует и если это желательно, удаление N-защитной группы в положении Q<sup>1</sup>;
- (j) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- (k) если это желательно, селективное удаление высвобожденной таким образом гидроксильной группы в положении Q<sup>7</sup>;
- 25 (l) если L присутствует, и если это необходимо, удаление N-защитной группы в положении L<sup>1</sup>; и
- (m) если L не присутствует, и если это необходимо, удаление N-защитной группы в положении Q<sup>1</sup>;

если присоединение к твердой подложке аминокислотного остатка в положении Q<sup>7</sup> модуля В, как определено выше, проводят по карбоксильной группе указанного аминокислотного остатка, путем проведения стадий, включающих:

- 5 (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении Q<sup>7</sup> модуля В, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-
- 10 N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного на стадии (a);
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом
- 15 конечном продукте соответствует Q<sup>6</sup>, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких
- 20 защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;
- 25 (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях Q<sup>5</sup> - Q<sup>1</sup>, при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных

производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;

- (f) если L присутствует ( $k = 1, 2$  или  $3$ ), как определено выше, проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $L^k - L^1$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 5
- (g) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в положении  $Q^1$ ;
- 10
- (h) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- (i) если это желательно и необходимо, селективное удаление N-защитной группы в положении  $Q^1$ ;
- 15
- (j) получение макролактамого цикла, как определено выше, путем обеспечения образования амидной связи между высвобожденной карбоксильной группой в положении  $Q^7$  и аминогруппой в положении  $Q^1$  модуля B;
- (k) если L присутствует, удаление N-защитной группы в положении  $L^1$ ; и
- 20
- (l) если L не присутствует, удаление N-защитной группы в положении  $Q^1$ ;
- (II) получение пептида (модуль A, модуль B и линкер L), содержащего остатки модуля A, модуля B и линкера L, как определено выше, если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- 25
- путем проведения стадий, включающих:
- (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты или, если это желательно, соответственно N-защищенного производного такого аминок спирта, которые в желаемом конечном
- 30
- продукте находятся в положении  $X^{13}$  модуля A, как определено выше, при

этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты или указанном N-защищенном производном аминспирта, является аналогичным образом соответственно защищенной;

- 5 (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $X^{12}$ , при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-
- 10 защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы
- 15 (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;
- (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных
- 20 производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{11} - P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ), при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 25 (f) селективное удаление карбоксилзащитной группы в положении  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) и присоединение защищенного пептидного фрагмента (модуль В и линкер L) путем обеспечения образования амидной связи между свободной функциональной аминогруппой в пептидном фрагменте, полученном в процедуре (I), и высвобожденной карбоксильной
- 30 функциональной группой при  $P^n$ ;

- (g) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{n-1}$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) -  $P^1$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения аминокислоты селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (h) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенного производного аминокислоты или, если это желательно, соответственно защищенного производного кислоты, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении  $X^{14}$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты или производном кислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (i) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в положении  $X^{14}$ , и химическое превращение полученной таким образом функциональной аминогруппы;
- (j) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле;

- (k) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- (l) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием, например, межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- 5
- (m) если это желательно, селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- 10
- (n) удаление любой защитной группы, присутствующей на функциональной группе любого из членов цепи остатков и, если это желательно, любой защитной группы (групп), которая может также присутствовать в указанной молекуле;
- 15
- (o) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более реакционноспособных групп, присутствующих в молекуле;
- (p) если это желательно и необходимо, осуществление дополнительных химических превращений двух или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше; и
- 20
- (q) если это желательно, превращение полученного таким образом продукта в фармацевтически приемлемую соль или превращение полученной таким образом фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли в соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую фармацевтически приемлемую соль;
- 25
- если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ;
- путем проведения стадий, включающих:
- (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой
- 30

- аминокислоты или, если это желательно, соответствующего N-защищенного производного такого аминспирта, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении  $X^{12}$  модуля А, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты или N-защищенном производном аминспирта, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 5
- (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $P^{11}$ , при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 10
- (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;
- 15
- 20
- (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{10}$  -  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ), при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 25
- (f) селективное удаление карбоксилзащитной группы в положении  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) и присоединение защищенного пептидного фрагмента (модуль В и линкер L) путем обеспечения образования амидной связи между
- 30

свободной функциональной аминогруппой в пептидном фрагменте, полученном в процедуре (l), и высвобожденной карбоксильной функциональной группой при  $R^n$ ;

- 5 (g) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $R^{n-1}$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) -  $R^1$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является
- 10 аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения аминокислоты селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием
- 15 межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (h) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенного производного аминокислоты или, если это желательно, соответственно
- 20 защищенного производного кислоты, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении  $X^{14}$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанном N-
- защищенном производном аминокислоты или производном кислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это
- 25 желательно, после присоединения селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;

- (i) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в положении X<sup>14</sup>, и химическое превращение полученной таким образом функциональной аминогруппы;
- 5 (j) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле;
- (k) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- (l) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием, например, межцепочечной связи (связей), как определено
- 10 выше;
- (m) если это желательно, селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной
- 15 связи (связей), как определено выше;
- (n) удаление любой защитной группы, присутствующей на функциональной группе любого из членов цепи остатков и, если это желательно, любой защитной группы (групп), которая может также присутствовать в указанной молекуле;
- 20 (o) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более реакционноспособных групп, присутствующих в молекуле;
- (p) если это желательно и необходимо, осуществление дополнительных химических превращений двух или более групп, присутствующих в
- 25 молекуле, с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше; и
- (q) если это желательно, превращение полученного таким образом продукта в фармацевтически приемлемую соль или превращение полученной таким образом фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли в

соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую фармацевтически приемлемую соль;

если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ;

5 путем проведения стадий, включающих:

- (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты или, если это желательно, соответственно N-защищенного производного такого аминспирта, которые в желаемом конечном
- 10 продукте находятся в положении  $X^{13}$  модуля А, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты или N-защищенном производном аминспирта, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 15 (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $X^{12}$ , при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-
- 20 защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы
- 25 (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;
- (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных
- 30 производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте

находятся в положениях  $P^{11}$  -  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ), при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;

- 5 (f) селективное удаление карбоксилзащитной группы в положении  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) и присоединение защищенного пептидного фрагмента (модуль В и линкер L) путем обеспечения образования амидной связи между свободной функциональной аминогруппой в пептидном фрагменте, полученном в процедуре (l), и высвобожденной карбоксильной функциональной группой при  $P^n$ ;
- 10 (g) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{n-1}$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) -  $P^2$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в
- 15 указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения аминокислоты селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп,
- 20 присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (h) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенного производного аминокислоты или, если это желательно, соответственно
- 25 защищенного производного гидроксикислоты или, если это желательно, соответственно защищенного производного кислоты, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении  $P^1$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в
- 30 указанном N-защищенном производном аминокислоты, производном

- гидроксикислоты или производном кислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- 5
- (i) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в положении  $R^1$  и химическое превращение полученной таким образом функциональной аминогруппы;
- 10
- (j) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле;
- (k) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- (l) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием, например, межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- 15
- (m) если это желательно, селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- 20
- (n) удаление любой защитной группы, присутствующей на функциональной группе любого из членов цепи остатков и, если это желательно, любой защитной группы (групп), которая может также присутствовать в указанной молекуле;
- 25
- (o) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более реакционноспособных групп, присутствующих в молекуле;

- (p) если это желательно и необходимо, осуществление дополнительных химических превращений двух или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше; и
- 5 (q) если это желательно, превращение полученного таким образом продукта в фармацевтически приемлемую соль или превращение полученной таким образом фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли в соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую фармацевтически приемлемую соль;
- 10
- если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ;
- путем проведения стадий, включающих:
- (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой
- 15 аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $R^{11}$  модуля A, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 20 (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом
- конечном продукте находится в положении  $R^{10}$ , при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-
- 25 защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы
- 30 (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного

или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;

- 5 (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^9 - P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ), при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 10 (f) селективное удаление карбоксилзащитной группы в положении  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) и присоединение защищенного пептидного фрагмента (модуль B и линкер L) путем обеспечения образования амидной связи между свободной функциональной аминогруппой в пептидном фрагменте, полученном в процедуре (l), и высвобожденной карбоксильной функциональной группой при  $P^n$ ;
- 15 (g) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{n-1}$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) -  $P^1$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения аминокислоты селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп,
- 20 присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межпочечной связи (связей), как определено выше;
- 25 (h) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенного производного аминокислоты или, если это желательно, соответственно
- 30

- защищенного производного кислоты, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении  $X^{14}$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты или производном кислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (i) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в положении  $X^{14}$ , и химическое превращение полученной таким образом функциональной аминогруппы;
- (j) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле;
- (k) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- (l) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием, например, межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (m) если это желательно, селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (n) удаление любой защитной группы, присутствующей на функциональной группе любого из членов цепи остатков и, если это желательно, любой защитной группы (групп), которая может также присутствовать в указанной молекуле;

- (o) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более реакционноспособных групп, присутствующих в молекуле;
- 5 (p) если это желательно и необходимо, осуществление дополнительных химических превращений двух или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше; и
- 10 (q) если это желательно, превращение полученного таким образом продукта в фармацевтически приемлемую соль или превращение полученной таким образом фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли в соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую фармацевтически приемлемую соль;

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ;

15 путем проведения стадий, включающих:

- (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты или, если это желательно, соответственно N-защищенного производного такого аминспирта, которые в желаемом конечном
- 20 продукте находятся в положении  $X^{12}$  модуля А, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты или N-защищенном производном аминспирта, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 25 (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $R^{11}$ , при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-

защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;

- 5 (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;
- 10 (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{10} - P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ), при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является
- 15 аналогичным образом соответственно защищенной;
- (f) селективное удаление карбоксилзащитной группы в положении  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) и присоединение защищенного пептидного фрагмента (модуль B и линкер L) путем обеспечения образования амидной связи между
- 20 свободной функциональной аминогруппой в пептидном фрагменте, полученном в процедуре (l), и высвобожденной карбоксильной функциональной группой при  $P^n$ ;
- 25 (g) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{n-1}$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) -  $P^2$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является
- 30 аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения аминокислоты селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп,

присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;

- 5 (h) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенного производного аминокислоты или, если это желательно, соответственно защищенного производного гидроксикислоты или, если это желательно, соответственно защищенного производного кислоты, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении R<sup>1</sup> при этом любая
- 10 функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, производном гидроксикислоты или производном кислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения селективное снятие защиты с одной или нескольких
- 15 защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (i) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в
- 20 положении R<sup>1</sup> и химическое превращение полученной таким образом функциональной аминогруппы;
- (j) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле;
- (k) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- 25 (l) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием, например, межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (m) если это желательно, селективное снятие защиты с одной или нескольких
- 30 защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и

химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;

5 (n) удаление любой защитной группы, присутствующей на функциональной группе любого из членов цепи остатков и, если это желательно, любой защитной группы (групп), которая может также присутствовать в указанной молекуле;

10 (o) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более реакционноспособных групп, присутствующих в молекуле;

(p) если это желательно и необходимо, осуществление дополнительных химических превращений двух или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше; и

15 (q) если это желательно, превращение полученного таким образом продукта в фармацевтически приемлемую соль или превращение полученной таким образом фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли в соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую фармацевтически приемлемую соль;

20

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и  $R^{11}$  не присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $R^2$ ;

путем проведения стадий, включающих:

25 (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $R^{11}$  модуля A, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным  
30 образом соответственно защищенной;

- (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $P^{10}$ , при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;
- (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^9 - P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ), при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (f) селективное удаление карбоксилзащитной группы в положении  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) и присоединение защищенного пептидного фрагмента (модуль В и линкер L) путем обеспечения образования амидной связи между свободной функциональной аминогруппой в пептидном фрагменте, полученном в процедуре (l), и высвобожденной карбоксильной функциональной группой при  $P^n$ ;
- (g) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{n-1}$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) -  $P^2$ , при этом любая

- функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения аминокислоты селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- 5
- (h) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенного производного аминокислоты или, если это желательно, соответственно защищенного производного гидроксикислоты или, если это желательно, соответственно защищенного производного кислоты, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении R<sup>1</sup> при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, производном гидроксикислоты или производном кислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- 10
- 15
- 20
- (i) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в положении R<sup>1</sup> и химическое превращение полученной таким образом функциональной аминогруппы;
- 25
- (j) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле;
- (k) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;

- (l) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием, например, межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- 5 (m) если это желательно, селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- 10 (n) удаление любой защитной группы, присутствующей на функциональной группе любого из членов цепи остатков и, если это желательно, любой защитной группы (групп), которая может также присутствовать в указанной молекуле;
- (o) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более реакционноспособных групп, присутствующих в молекуле;
- 15 (p) если это желательно и необходимо, осуществление дополнительных химических превращений двух или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше; и
- 20 (q) если это желательно, превращение полученного таким образом продукта в фармацевтически приемлемую соль или превращение полученной таким образом фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли в соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую
- 25 фармацевтически приемлемую соль;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и  $P^{11}$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $P^2$ ;

путем проведения стадий, включающих:

- (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $P^{11}$  модуля А, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответствующего N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $P^{10}$ , при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;
- (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^9 - P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ), при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является соответственно защищенной;
- (f) селективное удаление карбоксилзащитной группы в положении  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) и присоединение защищенного пептидного фрагмента (модуль В и линкер L) путем обеспечения образования амидной связи между

свободной функциональной аминогруппой в пептидном фрагменте, полученном в процедуре (l), и высвобожденной карбоксильной функциональной группой при  $P^n$ ;

- 5 (g) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{n-1}$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) -  $P^2$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является
- 10 соответственно защищенной;
- (h) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенного производного аминокислоты или, если это желательно, соответственно защищенного производного гидроксикислоты или, если это желательно,
- 15 соответственно защищенного производного кислоты, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении  $P^1$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, производном гидроксикислоты или производном кислоты, является аналогичным
- 20 образом соответственно защищенной;
- (i) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в положении  $P^1$  и химическое превращение полученной таким образом функциональной аминогруппы;
- (j) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле;
- 25 (k) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в положении  $P^2$ ;
- (l) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- (m) если это желательно, обеспечение образования межцепочечной связи,
- 30 как определено выше, путем обеспечения образования амидной связи

между высвобожденной таким образом карбоксильной группой в положении  $P^{11}$  и аминогруппой в положении  $P^2$ ;

- 5 (n) если это желательно и необходимо, селективное удаление N-защитной группы в положении  $P^2$ ; и обеспечение образования межцепочечной связи, как определено выше, путем обеспечения образования амидной связи между карбоксильной группой в положении  $P^{11}$  и высвобожденной таким образом аминогруппой в положении  $P^2$ ;
- 10 (o) удаление любой защитной группы, присутствующей на функциональной группе любого из членов цепи остатков и, если это желательно, любой защитной группы (групп), которая может также присутствовать в указанной молекуле;
- (p) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более реакционноспособных групп, присутствующих в молекуле; и
- 15 (q) если это желательно, превращение полученного таким образом продукта в фармацевтически приемлемую соль или превращение полученной таким образом фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли в соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую фармацевтически приемлемую соль.

20

Энантиомеры соединений, определенных в настоящем описании ранее, также образуют часть настоящего изобретения. Указанные энантиомеры могут быть получены путем модификации указанного выше способа, в котором используют энантиомеры всех хиральных исходных веществ.

25

Пептидомиметики  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению могут быть получены путем применения способа, описанного в настоящей заявке выше, а его основные стадии более подробно описаны в следующих разделах.

Способ согласно настоящему изобретению может быть предпочтительно осуществлен путем параллельного матричного синтеза с получением библиотек пептидомиметиков  $\beta$ -шпилечной структуры согласно настоящему изобретению. Такие параллельные синтезы позволяют получать многочисленные группы  
5 (обычно от 12 до 576, как правило, 96) соединений, описанных выше, с выходами от умеренных до высоких, имеющих определенную степень чистоты, что сводит к минимуму образование димерных и полимерных побочных продуктов. Таким образом, правильный выбор функционализированной твердой подложки (то есть твердой подложки с линкерной молекулой) играет ключевую роль.

10

Функционализированную твердую подложку обычно получают из полистирола, перекрестно сшитого с предпочтительно 1-5% дивинилбензола; полистирола, покрытого спейсерами из полиэтиленгликоля (Tentagel™); и полиакриламидных смол (см. также D. Obrecht, J.-M. Villalgordo, "Solid-Supported Combinatorial and  
15 Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries", *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Vol. 17, Pergamon, Elsevier Science, **1998**).

Твердую подложку функционализируют с помощью линкера, то есть бифункциональной спейсерной молекулы, которая содержит на одном конце  
20 якорную группу для прикрепления к твердой подложке, а на другом конце избирательно расщепляемую функциональную группу, используемую для последующих химических превращений и процессов расщепления. Для целей настоящего изобретения применяют два типа линкеров:

25 Линкеры типа 1 выполнены с возможностью высвобождения амидной группы в кислой среде (H. Rink, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3783-3790). Линкеры этого типа образуют амиды карбоксильной группы аминокислот; примеры смол, функционализированных такими линкерными структурами, включают 4-[[[(2,4-диметоксифенил)-Fmoc-аминометил]-феноксиацетида]-аминометил]-ПС  
30 смолу, 4-[[[(2,4-диметоксифенил)-Fmoc-аминометил]-феноксиацетида]-

аминометил]-4-метил-бензгидриламин-ПС смолу (Rink amide MBHA PS Resin) и 4-[(((2,4-диметоксифенил)-Fmoc-аминометил)-феноксиацетидами)-аминометил]-бензгидриламин-ПС смолу (Rink amide BHA PS resin). Предпочтительно подложку получают из полистирола, перекрестно сшитого с наиболее предпочтительно 1-5% дивинилбензола и функционализированного с помощью линкера 4-(((2,4-диметоксифенил)-Fmoc-аминометил)-феноксиацетидами).

Линкеры типа 2 выполнены с возможностью высвобождения карбоксильной группы в кислой среде при определенных условиях. Линкеры этого типа образуют кислотонеустойчивые сложные эфиры с карбоксильной группой аминокислот, как правило, кислотонеустойчивые бензиловые, бензгидриловые и тритиловые сложные эфиры; примеры таких линкерных структур включают 2-метокси-4-гидроксиметилфенокси (линкер Sasrin™), 4-(2,4-диметоксифенилгидроксиметил)-фенокси (линкер Ринка (Rink)), 4-(4-гидроксиметил-3-метоксифенокси)-масляную кислоту (линкер HMPB), тритил и 2-хлортритил. Предпочтительно подложку получают из полистирола, перекрестно сшитого с наиболее предпочтительно 1-5% дивинилбензола и функционализированного с помощью 2-хлортритильного линкера.

При осуществлении в виде параллельного группового синтеза способ согласно настоящему изобретению может быть эффективно выполнен согласно описанному ниже в настоящем описании, однако специалистам в данной области техники будет очевидно, каким образом следует модифицировать указанные методики в случае, если желательно синтезировать одно отдельное соединение согласно настоящему изобретению.

25

В реакционные сосуды, взятые в количестве (составляющем обычно от 12 до 576, как правило, 96), равном общему количеству соединений, которые надлежит синтезировать с применением параллельного способа, помещают от 25 до 1000 мг, предпочтительно 60 мг, подходящей функционализированной твердой подложки,

предпочтительно полистирола, содержащего от 1 до 5% перекрестных сшивок, или смолы Tentagel.

Применяемый растворитель должен быть способен обеспечивать набухание смолы, и включает, но не ограничивается перечисленными, дихлорметан (ДХМ), диметилформаид (ДМФА), N-метилпирролидон (NMP), диоксан, толуол, тетрагидрофуран (ТГФ), этанол (EtOH), трифторэтанол (ТФЭ), изопропиловый спирт и тому подобное. Смеси растворителей, содержащие в качестве по меньшей мере одного из компонентов полярный растворитель (например, 20% ТФЭ/ДХМ, 35% ТГФ/NMP), эффективны для обеспечения высокой реакционной способности и сольватации связанных со смолой пептидных цепей (G.B. Fields, C.G. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4202-4207).

С разработкой различных линкеров, которые высвобождают С-концевую группу карбоновой кислоты в мягких условиях в кислой среде, не оказывая влияния на кислотонеустойчивые группы, защищающие функциональные группы в боковой цепи (цепях), были достигнуты существенные успехи в синтезе защищенных фрагментов пептидов. Линкер, являющийся производным 2-метокси-4-гидроксibenзилового спирта (линкер Sasrin<sup>TM</sup>, Mergler et al., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* 4005-4008), расщепляется разбавленной трифторуксусной кислотой (0,5-1% ТФУ в ДХМ) и устойчив к условиям удаления защитной группы Fmoc в процессе синтеза пептида, при этом дополнительные защитные группы на основе Boc/tBu совместимы с этой схемой защиты. Другие линкеры, подходящие для осуществления способа согласно настоящему изобретению, включают неустойчивый к действию суперкислот линкер 4-(2,4-диметоксифенилгидроксиметил)-фенокси (линкер Ринка, H. Rink, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3787-3790), где для удаления пептида требуется 10% уксусная кислота в ДХМ или 0,2% трифторуксусная кислота в ДХМ; линкер, являющийся производным 4-(4-гидроксиметил-3-метоксифенокси)-масляной кислоты (HMPB-линкер, Flörsheimer & Riniker, **1991**, *Peptides 1990: Proceedings of the Twenty-First European*

Peptide Symposium, 131), который также расщепляется 1% ТФУ/ДХМ с получением фрагмента пептида, содержащего все кислотонеустойчивые защитные группы боковой цепи; и, помимо этого, 2-хлортритилхлоридный линкер (Barlos et al., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3943-3946), который позволяет отделить пептид путем

5 применения смеси ледяной уксусной кислоты/трифторэтанола/ДХМ (1:2:7) в течение 30 мин. Присоединение к линкеру через спиртовую группу обеспечивает альтернативные стратегии синтеза пептидов с использованием, например, 2-хлортритилхлоридного линкера (L. Rizzi et al., *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2808-2811).

10 Подходящими защитными группами для аминокислот и, соответственно, для их остатков являются, например,

- для аминогруппы (которая присутствует, например, также в боковой цепи лизина):

15

Cbz бензилоксикарбонил

Woc *трет*-бутилоксикарбонил

Fmoc 9-флуоренилметоксикарбонил

Alloc аллилоксикарбонил

20 Teoc триметилсилилэтоксикарбонил

Tcc трихлорэтоксикарбонил

Nps *о*-нитрофенилсульфонил

Trt трифенилметил, или тритил

ivDde 1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогекс-1-илиден)-3-метилбутил;

25

- для карбоксильной группы (которая присутствует, например, также в боковой цепи аспарагиновой и глутаминовой кислот), путем превращения в сложные эфиры со спиртовыми компонентами:

30 tBu *трет*-бутил

	Bn	бензил
	Me	метил
	Ph	фенил
	Pac	фенацил
5		аллил
	Tse	триметилсилилэтил
	Tce	трихлорэтил
	Dmab	4-N-(1-[диметил-2,6-диоксоциклогексалиден]-3-метилбутил)-аминобензил
10	2-PhiPr	2-фенилизопропил;
	-	для группы гуанидино (которая присутствует, например, в боковой цепи аргинина):
	Pmc	2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонил
15	Ts	тозил (то есть <i>p</i> -толуолсульфонил)
	Cbz	бензилоксикарбонил
	Pbf	пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил;
	-	и для гидроксигруппы (которая присутствует, например, в боковой цепи треонина и серина):
20	tBu	<i>tert</i> -бутил
	Bn	бензил
	Trt	тритил
	Alloc	аллилоксикарбонил.

25

Защищенные группой 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc) производные аминокислот предпочтительно используют в качестве структурных блоков для конструирования пептидомиметиков  $\beta$ -шпилечной структуры согласно настоящему изобретению. Для удаления защитной группы, то есть отщепления

группы Fmoc, могут быть применены 20% пиперидин в ДМФА или 2% DBU/2% пиперидин в ДМФА, а также 25% гексафторизопропанол в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Количество реагента, то есть производного аминокислоты, обычно составляет от 1 до 20 эквивалентов (экв.) в расчете на количество миллиэквивалентов на грамм (мэкв./г) загруженной функционализированной твердой подложки (как правило, от 0,1 до 2,85 мэкв./г для полистирольных смол), первоначально отвешиваемой в реакционную пробирку. При необходимости могут быть применены дополнительные эквиваленты реагентов, чтобы довести реакцию до завершения за необходимый период времени. Предпочтительными рабочими установками (однако не ограничиваясь перечисленными) являются CombiChem station от LabSource, Symphony от Protein Technologies и Syro synthesizer от MultiSyn Tech, последний дополнительно оснащен переносным устройством и коллекторной емкостью в процессе отсоединения полностью защищенного линейного пептида от твердой подложки. Все синтезаторы способны обеспечить контролируемые условия внешней среды, например, реакции могут быть выполнены при температурах, отличных от комнатной температуры, а также, при необходимости, в атмосфере инертного газа.

Получение амидной связи требует активации карбоксильной группы для проведения стадии ацилирования. В случае, если эту активацию выполняют с помощью обычно используемых карбодиимидов, таких как дициклогексилкарбодиимид (ДЦК, Sheehan & Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067-1068) или диизопропилкарбодиимид (ДИК, Sarantakis et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1976**, *73*, 336-342), полученная дициклогексилмочевина и, соответственно, диизопропилмочевина является нерастворимой и, соответственно, растворимой в используемых растворителях. В одном из вариантов карбодиимидного способа 1-гидроксибензотриазол (HOBT, König & Geiger, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788-798) включен в смесь для присоединения в качестве добавки. HOBT предотвращает дегидратацию, подавляет рацемизацию

активированных аминокислот и действует в качестве катализатора для улучшения протекания медленных реакций присоединения (coupling).

Этил(гидроксиимино)цианоацетат (Охума Pure) является альтернативой HOBT в опосредованных карбодиимидом реакциях присоединения (M. Itoh, *Bull. Chem.*

5 *Soc. Jpn* **1973**, 46, 2219-2221; J. Izdebski, *Pol. J. Chem.* **1979**, 53, 1049-1057).

В качестве реагентов для прямого присоединения (direct coupling) применяли некоторые фосфониевые реагенты, такие как бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)-фосфония гексафторфосфат (BOP, Castro et al., *Tetrahedron Lett.* **1975**, 14, 1219-1222; *Synthesis* **1976**, 751-752), или бензотриазол-1-илокситрис-

10 пирролидино-фосфония гексафторфосфат (Py-BOP, Coste et al., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 205-208), или 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (TBTU) или гексафторфосфат (HBTU, Knorr et al., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1927-1930); эти фосфониевые реагенты также являются подходящими для

15 получения *in situ* сложных эфиров HOBT с защищенными производными аминокислот. Позднее в качестве реагентов для присоединения также применяли дифеноксифосфорилазид (DPPA), или O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат (TATU), или O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU)/7-аза-1-гидроксибензотриазол (HOAt, Carpino et al., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2279-2281),

20 или O-(6-хлор-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (TCTU) или гексафторфосфат (HCTU, Marder, Shivo and Albericio: HCTU and TCTU: New Coupling Reagents: Development and Industrial Applications, Poster Presentation, Gordon Conference February 2002), а также 1,1,3,3-бис(тетраметилен)хлорурония гексафторфосфат (PyCIU) специально для

25 присоединения N-метилированных аминокислот (J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, B. Castro, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1967), или пентафторфенилдифенилфосфинат (FDPP, S. Chen, J. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6711).

Поскольку необходимым является протекание реакций присоединения с выходом, близким к количественному, желательно иметь экспериментальное

30 подтверждение завершения указанных реакций. Нингидриновая реакция (Kaiser et

al., *Anal. Biochemistry* **1970**, *34*, 595), где положительный колориметрический ответ на аликвоту связанного со смолой пептида или пептида качественно указывает на присутствие первичного амина, может быть легко и быстро проведена после каждой стадии присоединения. Химические свойства Fmoc позволяют проводить  
5 спектрофотометрическое определение хромофора Fmoc при его высвобождении совместно с основанием (Meienhofer et al., *Int. J. Peptide Protein Res.* **1979**, *13*, 35-42).

Связанное со смолой промежуточное соединение в каждом реакционном сосуде отмывают от избытка оставшихся реагентов, растворителей и побочных продуктов  
10 путем многократного воздействия чистого растворителя (растворителей).

Процедуры промывки повторяют до примерно 30 раз (предпочтительно примерно 5 раз), отслеживая эффективность удаления реагента, растворителя и побочного продукта такими методами, как ТСХ, ГХ, ЖХ-МС или контроль промывочных  
15 фракций.

Описанную выше процедуру осуществления взаимодействия связанного со смолой соединения с реагентами в реакционных сосудах с последующим удалением избытка реагентов, побочных продуктов и растворителей повторяют с  
каждым последующим превращением до получения конечного связанного со  
20 смолой полностью защищенного линейного пептида.

До того, как полностью защищенный линейный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) или полностью защищенный пептид (модуль В, модуль А и линкер L) будут отделены от твердой подложки, существует возможность при  
25 необходимости либо химически модифицировать одну или более групп, присутствующих в молекуле, например, путем получения дисульфидного мостика, начиная с остающихся защищенными тритильной группой остатков Cys, как описано ниже, либо избирательно удалить защитные группы с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и  
30 химически модифицировать высвобождаемую таким образом

реакционноспособную группу (группы) с получением межцепочечной связи (связей), определенной выше, либо избирательно удалить защитные группы с двух защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химически модифицировать высвобождаемые таким образом реакционноспособные группы с получением макролактамого цикла (модуль В), определенного выше. Для этого рассматриваемая функциональная группа (группы) первоначально должна быть защищена защитной группой, которая может быть избирательно удалена без воздействия на остальные присутствующие защитные группы. Alloc (аллилоксикарбонил) является примером такой аминозащитной группы, которая может быть избирательно удалена, например, с помощью Pd<sup>0</sup> и фенилсилана в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, без воздействия на остальные защитные группы, такие как Fmoc, присутствующие в молекуле. Высвобождаемая таким образом реакционноспособная группа затем может быть обработана агентом, подходящим для введения желаемого заместителя. Так, например, аминогруппа может быть ацилирована с помощью ацилирующего агента, соответствующего вводимому ацильному заместителю. Другими хорошо известными ортогональными защитными группами, которые могут быть избирательно удалены, являются аллил, dmb или 2-PhiPr, примеры защитных групп для карбоксильной группы, или ivdDe, дополнительная аминозащитная группа. Избирательное удаление аллильной защитной группы с помощью, например, Pd<sup>0</sup> и фенилсилана в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, может быть применено, например, в ходе получения макролактама модуля В (как описано выше, на твердой подложке или в ходе присоединения защищенного фрагмента пептида [модуль В и линкер L]), тогда как стадия удаления защитной группы ivdDe с аминогруппы, выполняемая, например, с помощью 5 % гидразина в ДМФА (об./об.), в то время как полностью защищенный пептид остается прикрепленным к твердой подложке, может, например, играть ключевую роль в процессе получения межцепочечной лактамной связи.

После отсоединения полностью защищенного пептида от твердой подложки (отщепления) отдельные растворы/экстракты затем обрабатывают необходимым

образом для выделения полностью защищенных пептидов. Типичные способы обработки включают, но не ограничиваются перечисленными, упаривание, концентрирование, жидкостную экстракцию, подкисление, подщелачивание, нейтрализацию или дополнительные реакции в растворе.

- 5 Растворы, содержащие полностью защищенные производные пептидов, отщепленные от твердой подложки и нейтрализованные основанием, упаривают. Затем осуществляют получение макролактама модуля В, описанного выше, или, при необходимости, получение межцепочечной связи (связей), описанной выше, в растворе с использованием таких растворителей, как ДХМ, ДМФА, диоксан, ТГФ и
- 10 тому подобное. Различные реагенты для присоединения, которые были упомянуты ранее в качестве активаторов для получения амидной связи, могут быть применены для циклизации. Продолжительность циклизации составляет примерно 6-48 часов, предпочтительно примерно 16 часов. Ход реакции отслеживают, например, с помощью ОФ-ВЭЖХ (обращенно-фазовой
- 15 высокоэффективной жидкостной хроматографии). Затем растворитель удаляют путем упаривания, полностью защищенное циклическое производное пептида растворяют в растворителе, который не смешивается с водой, таком как ДХМ, и проводят экстракцию полученного раствора водой или смесью смешивающихся с водой растворителей, чтобы удалить любой избыток реагента для присоединения.

20

- Наконец, полностью защищенное производное пептида (модуль А, модуль В и линкер L) обрабатывают 95% ТФУ, 2,5% H<sub>2</sub>O, 2,5% TIS, или 87,5% ТФУ, 2,5% DODT, 5% тиоанизола, 5% H<sub>2</sub>O или другой комбинацией скавенджеров для осуществления отщепления защитных групп. Время реакции расщепления обычно составляет от
- 25 30 минут до 12 часов, предпочтительно примерно 2,5 часа. Летучие вещества упаривают до сухого состояния, и неочищенный пептид растворяют в 20% AcOH в воде и экстрагируют изопропиловым эфиром или другими подходящими растворителями. Водный слой собирают и упаривают до сухого состояния, и получают полностью лишенный защитных групп пептид. В качестве альтернативы
- 30 лишенный защитных групп пептид может быть осажден и промыт с

использованием холодного Et<sub>2</sub>O. Затем при необходимости осуществляют получение межцепочечной связи (связей), например, получение дисульфидного мостика (мостиков), описанного выше.

Для некоторых соединений согласно настоящему изобретению в соответствии с 5 общей формулой (I) требуются дополнительные стадии синтеза. Эти модификации могут быть применены либо к полностью защищенному, либо к частично лишенному защитных групп пептиду, прикрепленному к твердой подложке или уже отсоединенному от нее, либо к конечной молекуле, лишенной защитных групп.

10

Известны различные способы получения межцепочечных связей, в том числе способы, описанные в источниках: J.P. Tam et al., *Synthesis* **1979**, 955-957; J.M. Stewart et al., *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2d Ed., Pierce Chemical Company, Rockford, IL, **1984**; A.K. Ahmed et al., *J. Biol. Chem.* **1975**, 250, 8477-8482; и M.W. Pennington et 15 al., *Peptides*, pages 164-166, Giralt and Andreu, Eds., ESCOM Leiden, The Netherlands, **1990**; C.E. Schafmeister et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5891. Наиболее широко известной связью является дисульфидный мостик, образованный, например, цистеинами и гомоцистеинами, расположенными в противоположных положениях β-цепи.

20 Например, получение дисульфидного мостика може быть выполнено после сборки линейного пептида на смоле путем применения, например, к защищенным тритильной группой аминокислотным остаткам цистеина 10 экв. раствора иода в ДМФА в течение 1,5 ч и повторения стадии окисления со свежим раствором иода в течение еще 3 ч. В качестве альтернативы, получение дисульфидного мостика 25 може быть выполнено в растворе до удаления защитной группы пептида путем применения, например, к защищенным тритильной группой аминокислотным остаткам цистеина 2 экв. раствора иода в смеси гексафторизопропанола/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в течение 1 ч с последующим добавлением 1М водного раствора аскорбиновой кислоты для прекращения реакции окисления. Другая возможность получения 30 дисульфидных мостиков остается после удаления защитных групп с пептида

(модуль А, модуль В и линкер L), например, в смеси ДМСО и ацетата аммония после доведения рН до 8 с помощью раствора гидроксида аммония путем перемешивания в течение 24 ч, или в воде после доведения рН до 8 с помощью раствора гидроксида аммония путем перемешивания в течение 24 ч.

5

Другой хорошо известной межцепочечной связью является лактамный мостик, образованный, например, путем связывания содержащих аминокислот боковых цепей орнитина и лизина, соответственно, с несущими карбоксильную группу боковыми цепями остатков глутаминовой и аспарагиновой кислот, расположенными в противоположных положениях  $\beta$ -цепи, посредством образования амидной связи. Предпочтительной защитной группой для аминокислот боковой цепи орнитина и лизина является аллилоксикарбонил (Alloc), и для карбоксильных групп боковой цепи аспарагиновой и глутаминовой кислот - аллиловые сложные эфиры (аллил).

15 Например, получение лактамного мостика может быть выполнено после сборки линейного пептида на смоле с применением 0,2 экв. тетраакис(трифенилфосфин)палладия (0) (10 мМ) в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 10 экв. фенилсилана для избирательного удаления Alloc- и аллильной защитных групп с аминокислотных функциональных групп боковых цепей аминокислотных остатков, подлежащих связыванию. После повторения указанной выше процедуры получают лактамный мостик путем добавления 4 экв. DIPEA в ДМФА и последующего добавления 2 экв. HATU в ДМФА.

При применении подходящей стратегии использования ортогональных защитных групп лактамные мостики также могут быть получены на более поздней стадии синтеза, например, после отсоединения полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В, линкер L) от твердой подложки (отщепления).

Межцепочечные связи также могут быть получены путем связывания аминокислот боковых цепей аминокислотных остатков, таких как, например, L-1,3-диаминопропионовой кислоты и орнитина, расположенных в противоположных

30

положениях  $\beta$ -цепи, с такими реагентами, как *N,N*-карбонилимидазол или ди(*N*-сукцинимидил)карбонат, с получением циклических производных мочевины. В качестве ортогональной защитной группы для аминогрупп предпочтительно может быть применен аллилоксикарбонил (Alloc).

- 5 Например, получение мочевинового мостика может быть осуществлено в растворе до полного удаления защитных групп с пептида с применением 30 экв. фенилсилана, а также раствора 0,2 экв. тетракис(трифенилфосфин)-палладия (0) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . После удаления защитных групп Alloc и осаждения избирательно лишённого защитных групп пептида получают мочевиновый мостик путем
- 10 добавления 6 экв. DIPEA, растворённого в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и последующего добавления по каплям 1,2 экв. ди(*N*-сукцинимидил)карбоната в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Недавно был введен другой тип межцепочечных связей на основе 1,4-дизамещённых 1,2,3-триазолсодержащих алкандиильных групп. Указанные связи

15 получают посредством реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между  $\omega$ -иновой группой боковой цепи аминокислотного остатка, такого как, например, L-пропаргилглицин, и  $\omega$ -азидогруппой боковой цепи аминокислотного остатка, такого как, например, (*S*)-2-амино-4-азидобутановая кислота, при этом оба остатка расположены в противоположных положениях  $\beta$ -цепи.

- 20 Например, получение такого триазолсодержащего мостика выполняют путем перемешивания очищенного полностью лишённого защитных групп пептида (модуль A, модуль B и линкер L) в смеси  $\text{H}_2\text{O}/t\text{BuOH}$ , 4,4 экв.  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  и 6,6 экв. аскорбиновой кислоты в течение 12 ч.

- В зависимости от чистоты конечный продукт, полученный в соответствии с
- 25 описанными выше методиками, может быть либо непосредственно применен для биологических исследований, либо его необходимо подвергнуть дальнейшей очистке, например, посредством препаративной ВЭЖХ.

- Как было указано ранее, после этого существует возможность при необходимости
- 30 превратить полученный таким образом полностью лишённый защитных групп

продукт в фармацевтически приемлемую соль, или превратить полученную таким образом фармацевтически приемлемую или неприемлемую соль в соответствующую свободную форму или в другую фармацевтически приемлемую соль. Любая из этих операций может быть выполнена с применением способов, 5 хорошо известных в данной области техники.

Структурные блоки для пептидомиметиков согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы в соответствии опубликованными способами, которые известны специалисту в данной области техники, или являются коммерчески 10 доступными. Все прочие соответствующие аминокислоты и аминокислоты были описаны либо в виде незащищенных, либо в виде защищенных защитными группами Boc- или Fmoc- рацематов, (D)- или (L)-изомеров. Следует понимать, что структурные блоки незащищенных аминокислот и аминокислот могут быть легко превращены в соответствующие структурные блоки защищенных защитной 15 группой Fmoc аминокислот и аминокислот, необходимых для осуществления настоящего изобретения, с помощью стандартных методик работы с защитными группами. Обзоры, в которых описаны способы синтеза  $\alpha$ -аминокислот, включают: R. Duthaler, *Tetrahedron (Report)* **1994**, 349, 1540-1650; R.M. Williams, "Synthesis of optically active  $\alpha$ -amino acids", *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Vol.7, J.E. 20 Baldwin, P.D. Magnus (Eds.), Pergamon Press., Oxford **1989**. В частности, пригодный для применения способ синтеза оптически активных  $\alpha$ -аминокислот, применимый для осуществления настоящего изобретения, включает кинетическое разделение рацематов с применением гидролитических ферментов (M.A. Verhovskaya, I.A. Yamskov, *Russian Chem. Rev.* **1991**, 60, 1163-1179; R.M. Williams, "Synthesis of optically 25 active  $\alpha$ -amino acids", *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Vol.7, J.E. Baldwin, P.D. Magnus (Eds.), Pergamon Press., Oxford **1989**, Chapter 7, p.257-279). Кинетическое разделение рацематов с применением гидролитических ферментов включает гидролиз амидов и нитрилов под действием аминокислотаз или нитрилиз, расщепление N-ацильных групп под действием ацилаз, а также гидролиз сложных 30 эфиров под действием липаз или протеаз. Документально подтверждено, что

применение определенных ферментов специфично обуславливает получение чистых (L)-энантиомеров, в то время как применение других ферментов обеспечивает получение соответствующих (D)-энантиомеров (например: R. Duthaler, *Tetrahedron Report* **1994**, 349, 1540-1650; R.M. Williams, "Synthesis of optically active  $\alpha$ -amino acids", *Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Vol.7, J.E. Baldwin, P.D. Magnus (Eds.), Pergamon Press., Oxford **1989**).

Специалистом в данной области техники легко могут быть осуществлены альтернативные способы, например, способ, включающий присоединение полностью защищенного фрагмента пептида (модуль А и линкер L) к полностью защищенному фрагменту пептида (модуль В), которая может быть выполнена в растворе в соответствии со способами, известными в данной области техники (см., например, W.C. Chan, P.D. White "Fmoc solid phase peptide synthesis: A practical approach", Oxford University Press Inc., New York, **2000**, reprinted 2003, chapter 9, section 4.1, page 223f).

Наконец, специалистам в данной области техники будет очевидно, каким образом следует модифицировать или адаптировать описанный выше способ или стадии указанного способа для получения пептидомиметиков  $\beta$ -шпилечной структуры согласно настоящему изобретению.

Пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры согласно настоящему изобретению могут быть применены в широком спектре областей для подавления роста или уничтожения микроорганизмов, что приводит к желаемому терапевтическому эффекту у человека или, вследствие схожей этиологии, у других млекопитающих. В частности, они могут быть применены для подавления роста или уничтожения грамотрицательных бактерий, таких как *Klebsiella pneumoniae*, и/или *Acinetobacter baumannii*, и/или *Escherichia coli*, и/или *Pseudomonas aeruginosa*, и/или *Enterobacter cloacae*.

Они могут быть применены, например, в качестве дезинфицирующих агентов или в качестве консервантов для таких продуктов, как продукты питания, косметические средства, лекарственные средства и другие содержащие биогенные вещества продукты.

- 5 Пептидомиметики  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению также могут быть применены для лечения или предотвращения связанных с микробной инфекцией заболеваний растений и животных.

Для применения в качестве дезинфицирующих агентов или консервантов пептидомиметики  $\beta$ -спилечной структуры могут быть добавлены к целевому  
10 продукту отдельно, в виде смесей нескольких пептидомиметиков  $\beta$ -спилечной структуры или в комбинации с другими противомикробными агентами.

Пептидомиметики  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению могут быть применены для лечения или предотвращения инфекций или  
15 заболеваний, связанных с такими инфекциями, в частности, госпитальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, связанных с такими заболеваниями, как вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), вентилятор-ассоциированная бактериальная пневмония (ВАБП), внутрибольничная пневмония (ВБП), внутрибольничная бактериальная пневмония (ВББП), пневмония, связанная  
20 с оказанием медицинской помощи (healthcare-associated pneumonia, HCAP); катетер-ассоциированные инфекции и некатетер-ассоциированные инфекции, такие как инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) или инфекции кровотока (ИК); инфекции, связанные с респираторными заболеваниями, такими как муковисцидоз, эмфизема, астма или пневмония; инфекции, связанные с  
25 заболеваниями кожи или мягких тканей, такими как операционные раны, травматические раны или ожоги; инфекции, связанные с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, такими как эпидемическая диарея, некротизирующий энтероколит, тифлит, гастроэнтерит или панкреатит; инфекции, связанные с заболеваниями глаз, такими как кератит и эндофтальмит; инфекции,  
30 связанные с заболеваниями уха, такими как отит; инфекции, связанные с

заболеваниями ЦНС, такими как абсцесс головного мозга и менингит или энцефалит; инфекции, связанные с заболеваниями костей, такими как остеохондрит и остеомиелит; инфекции, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как эндокардит и перикардит; инфекции, связанные с заболеваниями мочеполовой системы, такими как эпидидимит, простатит и уретрит, или вызванный инфекцией сепсис. Они могут быть введены отдельно, в виде смесей нескольких пептидомиметиков  $\beta$ -шпилечной структуры, в комбинации с другими противомикробными или антибиотическими агентами, или противораковыми агентами, или противовирусными агентами (например, агентами против ВИЧ), или в комбинации с другими фармацевтически активными агентами.

Пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры могут быть введены в чистом виде или в виде фармацевтических композиций.

Пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры согласно настоящему изобретению могут быть введены в чистом виде или могут быть применены в виде подходящего состава совместно с носителями, разбавителями или вспомогательными веществами, хорошо известными в данной области техники.

Фармацевтические композиции, содержащие пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры согласно настоящему изобретению, могут быть получены с помощью обычных способов смешивания, растворения, гранулирования, получения таблеток с покрытием, растирания, эмульгирования, инкапсулирования, включения или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены обычным образом с применением одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, разбавителей, вспомогательных веществ или вспомогательных средств, которые облегчают обработку активных пептидомиметиков  $\beta$ -шпилечной структуры для получения препаратов, которые могут быть фармацевтически применены. Подходящий состав зависит от выбранного способа введения.

Для местного применения пептидомиметики  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и так далее, которые хорошо известны в данной области техники.

5

Составы для системного введения включают составы, выполненные с возможностью введения путем инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или внутрибрюшинной инъекции, а также составы, выполненные с возможностью чрескожного, трансмукозального,

10 перорального или легочного введения.

Для инъекций пептидомиметики  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде подходящих растворов, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнкса, раствор Рингера или физиологический солевой буферный раствор.

15 Растворы могут содержать вспомогательные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В качестве альтернативы, пептидомиметики  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в форме порошка для объединения с подходящим носителем, например, стерильной апиrogenной водой, перед применением.

20 Для трансмукозального введения в составе применяют обеспечивающие проникновение вещества, подходящие для барьера, через который следует обеспечить проникновение, известные в данной области техники.

Для перорального введения соединения могут быть легко приготовлены путем объединения активных пептидомиметиков  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области техники. Такие носители позволяют приготовить пептидомиметики  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, паст, суспензий и тому подобного для перорального приема пациентом, подлежащим лечению. В

30 случае составов для перорального введения, таких как, например, порошки,

капсулы и таблетки, подходящие вспомогательные вещества включают наполнители, такие как сахара, такие как лактоза, сахароза, маннитол и сорбитол; препараты целлюлозы, такие как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и/или поливинилпирролидон (ПВП); гранулирующие агенты и связующие агенты. При необходимости могут быть добавлены дезинтегрирующие агенты, такие как поперечно сшитые поливинилпирролидоны, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. При необходимости твердые лекарственные формы могут быть покрыты сахарной или кишечнорастворимой оболочкой с применением стандартных методик.

В случае жидких препаратов для перорального введения, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы, подходящие носители, вспомогательные вещества или разбавители включают воду, гликоли, масла, спирты и так далее. Помимо этого, могут быть добавлены ароматизирующие агенты, консерванты, окрашивающие агенты и тому подобное.

Для буккального введения композиция может иметь форму таблеток, таблеток для рассасывания и так далее, приготовленных обычным образом.

Для введения путем ингаляции пептидомиметики  $\beta$ -шпилечной структуры согласно настоящему изобретению в целях удобства вводят в форме распыляемого аэрозоля из упаковок под давлением или небулайзера с применением подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением величина отдельной дозы может быть определена путем установки клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи, например, из желатина, для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть приготовлены содержащими порошковую смесь пептидомиметиков  $\beta$ -шпилечной

структуры согласно настоящему изобретению и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

Соединения также могут быть введены в состав композиций для ректального или вагинального введения, таких как суппозитории, совместно с подходящими  
5 суппозиторными основами, такими как масло какао или другие глицериды.

Помимо составов, описанных выше, пептидомиметики  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению также могут быть приготовлены в виде препаратов-депо. Такие составы длительного действия могут быть введены путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной  
10 инъекции. Для получения таких препаратов-депо пептидомиметики  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены совместно с подходящими полимерными или гидрофобными веществами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых солей.

15 Помимо этого, могут быть применены другие фармацевтические системы доставки, такие как липосомы и эмульсии, хорошо известные в данной области техники. Также могут быть использованы некоторые органические растворители, такие как диметилсульфоксид. Помимо этого, пептидомиметики  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению могут быть доставлены с помощью  
20 системы замедленного высвобождения, такой как полупроницаемые матрицы из твердых полимеров, содержащие терапевтический агент (например, для стентов с покрытием). Различные замедляющие высвобождение вещества разработаны и хорошо известны специалистам в данной области техники. Капсулы с замедленным высвобождением могут, в зависимости от их химической природы,  
25 высвобождать соединения в течение периода длительностью от нескольких недель до более чем 100 дней. В зависимости от химической природы и биологической стабильности терапевтического агента могут быть применены дополнительные стратегии стабилизации белка.

Поскольку пептидомиметики  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему  
30 изобретению могут содержать заряженные остатки, они могут быть включены в

любой из описанных выше составов в исходной форме или в виде фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли, как правило, являются более растворимыми в водных и других протонных растворителях, чем соответствующие свободные формы.

- 5 Пептидомиметики  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению или их композиции применяют в количестве, эффективном для достижения заданной цели. Следует понимать, что применяемое количество будет зависеть от конкретного применения.

Например, для применения в качестве дезинфицирующего агента или консерванта

10 эффективное для проявления противомикробного действия количество пептидомиметика  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению или его композиции наносят или добавляют к продукту, подлежащему дезинфекции или консервированию. Под эффективным для проявления противомикробного действия количеством подразумевают количество пептидомиметика  $\beta$ -спилечной

15 структуры согласно настоящему изобретению или его композиции, которое подавляет рост или является летальным для целевой популяции микроорганизмов. Несмотря на то, что эффективное для проявления противомикробного действия количество будет зависеть от конкретного применения, для применения в качестве дезинфицирующих агентов или

20 консервантов пептидомиметики  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению или их композиции обычно добавляют или наносят на продукт, подлежащий дезинфекции или консервированию, в относительно малых количествах. Как правило, пептидомиметики  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению составляют менее примерно 5% по массе раствора

25 дезинфицирующего агента или продукта, подлежащего консервированию, предпочтительно менее 1% по массе, и более предпочтительно менее 0,1% по массе. Специалист сможет определить эффективные для проявления противомикробного действия количества конкретных пептидомиметиков  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению для конкретных

применений без проведения дополнительных экспериментов, с использованием, например, результатов экспериментов *in vitro*, представленных в примерах.

В случае применения для лечения или предотвращения микробных инфекций или заболеваний, связанных с такими инфекциями, пептидомиметика β-спилечной структуры согласно настоящему изобретению или их композиции вводят или наносят в терапевтически эффективном количестве. Под терапевтически эффективным количеством подразумевают количество, эффективное для ослабления симптомов или улучшения течения, лечения или предотвращения микробных инфекций или заболеваний, связанных с ними. Определение терапевтически эффективного количества находится в пределах компетенции специалистов в данной области техники, особенно с учетом подробного раскрытия, представленного в настоящем описании.

Как и в случае дезинфицирующих агентов и консервантов, в случае местного применения для лечения или предотвращения бактериальных инфекций и/или вирусных инфекций терапевтически эффективная доза может быть определена с использованием, например, результатов экспериментов *in vitro*, представленных в примерах. Лечение может быть применено при наличии видимых проявлений инфекции или даже при отсутствии видимых проявлений. Специалист сможет определить терапевтически эффективные количества для лечения местных инфекций без проведения дополнительных экспериментов.

В случае системного введения терапевтически эффективная доза первоначально может быть оценена на основании экспериментов *in vitro*. Например, доза может быть приготовлена таким образом, чтобы при применении в моделях у животных был достигнут диапазон концентраций пептидомиметика β-спилечной структуры в кровотоке, включающий  $IC_{50}$ , определенную в культуре клеток (то есть концентрацию исследуемого соединения, которая является летальной для 50% клеток в культуре). Такая информация может быть использована для более точного определения применимых у людей доз.

Начальные дозы также могут быть определены на основании данных, полученных *in vivo*, например, при применении в моделях у животных, с применением методик, хорошо известных в данной области техники. Введение людям может быть легко оптимизировано специалистом в данной области техники на основании  
5 данных, полученных у животных.

Величины доз для применения в качестве противоинфекционных агентов могут быть подобраны индивидуально для обеспечения концентраций пептидомиметиков  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению в  
10 плазме, достаточных для поддержания терапевтического эффекта. Терапевтически эффективные концентрации в сыворотке могут быть достигнуты путем введения нескольких доз ежедневно.

В случаях местного применения или избирательного всасывания локальная эффективная концентрация пептидомиметиков  $\beta$ -спилечной структуры согласно  
15 настоящему изобретению может не быть связана с концентрацией в плазме. Терапевтически эффективные дозы для местного применения могут быть оптимизированы специалистом в данной области техники без проведения дополнительных экспериментов.

20 Вводимое количество пептидомиметиков  $\beta$ -спилечной структуры будет, безусловно, зависеть от субъекта, подлежащего лечению, от массы тела субъекта, тяжести поражения, способа введения и решения назначающего их врача.

Противомикробная терапия может проводиться повторно с определенной периодичностью, пока обнаруживаются признаки инфекций, или даже когда они  
25 не обнаруживаются. Терапия может осуществляться отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, такими как, например, агенты против ВИЧ, или противораковые агенты, или другие противомикробные агенты.

Как правило, терапевтически эффективная доза пептидомиметиков  $\beta$ -спилечной структуры, описанных в настоящем описании, будет обеспечивать  
30 терапевтическую пользу, не оказывая существенного токсического действия.

Токсичность пептидомиметиков  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению может быть определена с помощью стандартных фармацевтических методик на культурах клеток или экспериментальных животных, например, путем определения LD<sub>50</sub> (доза, летальная для 50% популяции) или LD<sub>100</sub> (доза, летальная для 100% популяции). Отношение дозы, вызывающей терапевтический эффект, к дозе, вызывающей токсический эффект, представляет собой терапевтический индекс. Соединения, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Данные, полученные при проведении этих экспериментов на культурах клеток и исследований на животных, могут быть применены при определении диапазона доз, которые не являются токсичными при применении у людей. Доза пептидомиметиков  $\beta$ -спилечной структуры согласно настоящему изобретению предпочтительно находится в диапазоне концентраций в кровотоке, который включает эффективную дозу с минимальной токсичностью или без нее. Доза может меняться в пределах указанного диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого пути введения. Точный состав, путь введения и доза могут быть выбраны лечащим врачом с учетом состояния пациента (см., например, Fingl et al. 1975, In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ch.1, p.1).

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение, но не должны рассматриваться как каким-либо образом ограничивающие его объем.

Сокращения:

Ac	Ацетил;
BSA	Бычий сывороточный альбумин;
25 Boc	<i>tert</i> -Бутилоксикарбонил;
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Дихлорметан;
DCHA	Дициклогексилламин;
DEAD	Диэтилазодикарбоксилат;
DIC	<i>N,N'</i> -Диизопропилкарбодиимид;
30 DIPEA	Диизопропилэтиламин;

	DMEM	Среда Дульбекко, модифицированная средой Игла;
	DMФА	Диметилформаид;
	DMCO	Диметилсульфоксид;
	Et <sub>2</sub> O	Диэтиловый эфир;
5	экв.	Эквивалент;
	FCS	Фетальная телячья сыворотка;
	FDPP	Пентафторфенилдифенилфосфинат;
	Fmoc	Фторенилметилоксикарбонил;
10	HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат;
	HBSS	Сбалансированный солевой раствор Хэнкса;
	HBTU	O-(Бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат;
15	HCTU	O-(6-Хлорбензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат;
	Hepes	4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновую кислоту;
	HFIP	Гексафторизопропанол;
	iPrOH	Изопропанол;
	iPr <sub>2</sub> O	Диизопропиловый эфир;
20	HOAt	1-Гидрокси-7-азабензотриазол;
	IMDM	Среда Дульбекко, модифицированная по способу Исков;
	MeOH	Метанол;
	NMM	N-Метилморфолин;
	NMP	N-Метил-2-пирролидон;
25	Охута Pure	Этил(гидроксиимино)цианоацетат;
	PyVop <sup>®</sup>	(Бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат;
	ТФУ	Трифторуксусная кислота;
	ТГФ	Тетрагидрофуран;
30	TIS	Триизопропилсилан;

TRP	Трифенилфосфин;
RPMI	Среда Roswell Park Memorial Institute;
к. т.	Комнатная температура.

## Примеры

### 1. Синтез пептида

#### 5 1.1 Методики синтеза

Способ синтеза пептидомиметиков согласно настоящему изобретению продемонстрирован следующим образом. Он представлен для демонстрации общей концепции и не ограничивает настоящее изобретение каким-либо образом. Специалист в данной области техники может с легкостью модифицировать  
 10 указанные методики, в частности, но не ограничиваясь ими, выбрав другую стратегию обеспечения образования дисульфидной межцепочечной связи и другую стратегию присоединения фрагментов для получения тех же заявленных циклических соединений-пептидомиметиков согласно настоящему изобретению.

#### 15 1.1.1 Присоединение первого защищенного остатка к смоле

##### 1.1.1.1 Присоединение Fmoc-защищенной аминокислоты к смоле через гидроксильную группу боковой цепи

В высушенную колбу помещали для набухания 2-хлортритилхлорид-смолу (полистирол, 1% поперечных сшивок; емкость: 1,4 ммоль/г) в сухом 1,2-  
 20 дихлорэтано в течение 30 мин (4,5 мл 1,2 дихлорэтана на г смолы). Добавляли суспензию 3,2 экв. Fmoc-защищенной аминокислоты и 2 экв. NMM в сухом 1,2-дихлорэтано (10 мл на г смолы). После перемешивания с обратным холодильником в течение 1-2 ч смолу отфильтровывали и промывали 1,2-дихлорэтаном (3x) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . К полученному раствору добавляли сухой  
 25  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{DIPЭА}$  (17:2:1, об./об./об.) (10 мл на г смолы). После встряхивания в течение 3 x 30 мин смолу отфильтровывали в предварительно взвешенной воронке с фильтром из спеченного стекла и последовательно промывали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ДМФА,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x) и  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x). Смолу сушили под высоким вакуумом в течение ночи. Рассчитывали конечную массу смолы и  
 30 проводили количественный контроль.

Емкость, как правило, составляла 0,2 – 0,3 ммоль/г.

Получали следующую предварительно нагруженную смолу: Fmoc-Thr(-2-  
5 хлортритил-смола)-аллил.

#### **1.1.1.2 Присоединение Fmoc-защищенного аминок спирта к смоле через гидроксильную группу**

В высушенную колбу помещали для набухания 2-хлортритилхлорид-смолу  
10 (полистирол, 1% поперечных шивок; емкость: 1,4 ммоль/г) в сухом 1,2-  
дихлорэтано в течение 30 мин (4,5 мл 1,2-дихлорэтана на г смолы). Добавляли  
суспензию 3,2 экв. Fmoc-защищенного аминок спирта и 2 экв. NMM в сухом 1,2-  
дихлорэтано (10 мл на г смолы). После перемешивания с обратным  
холодильником в течение 1-2 ч смолу отфильтровывали и промывали 1,2-  
15 дихлорэтаном (3x) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . К полученному раствору добавляли сухой  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{DIPЭА}$  (17:2:1, об./об./об.) (10 мл на г смолы). После встряхивания в  
течение 3 x 30 мин смолу отфильтровывали в предварительно взвешенной воронке  
с фильтром из спеченного стекла и последовательно промывали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  
ДМФА,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x) и  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x). Полученную смолу  
20 сушили под высоким вакуумом в течение ночи. Рассчитывали конечную массу  
смолы и проводили количественный контроль.

Загрузка, как правило, составляла 0,2 – 0,3 ммоль/г.

25 Получали следующие предварительно нагруженные смолы: Fmoc-Glyol-2-  
хлортритил-смола, Fmoc-Serol(tBu)-2-хлортритил-смола, Fmoc-Throl(tBu)-2-  
хлортритил-смола, Fmoc-<sup>D</sup>Throl(tBu)-2-хлортритил-смола и Fmoc-Tyrol(tBu)-2-  
хлортритил-смола.

### **1.1.1.3 Присоединение Fmoc-защищенной аминокислоты к смоле через карбоксильную группу**

В высушенную колбу помещали для набухания 2-хлортритилхлорид-смолу (полистирол, 1% поперечных сшивок; емкость: 1,4 ммоль/г) в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в течение 5 30 мин (7 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  на г смолы). Добавляли раствор 0,8 экв. Fmoc-защищенной аминокислоты и 6 экв. DIPЭА в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ДМФА (4/1, об./об.) (10 мл на г смолы). После перемешивания в течение 2-4 ч при комнатной температуре смолу отфильтровывали и последовательно промывали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ДМФА,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ДМФА и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Затем добавляли раствор сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH/DIPЭА (17:2:1, 10 об./об./об.) (10 мл на г смолы). После перемешивания в течение 3 x 30 мин смолу отфильтровывали в предварительно взвешенной воронке с фильтром из спеченного стекла и последовательно промывали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ДМФА,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x) и  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x). Полученную смолу сушили под высоким вакуумом в течение ночи. Рассчитывали конечную массу смолы и проводили 15 количественный контроль.

Емкость, как правило, составляла 0,6 – 0,7 ммоль/г.

Получали следующие предварительно нагруженные смолы: Fmoc-<sup>D</sup>Ala-2-хлортритил-смола, Fmoc-<sup>D</sup>Asn(тритил)-2-хлортритил-смола, Fmoc-Cys(Тритил)-2-хлортритил-смола, Fmoc-<sup>D</sup>Dab(Boc)-2-хлортритил-смола, Fmoc-<sup>D</sup>Gln(Тритил)-2-хлортритил-смола, Fmoc-<sup>D</sup>Glu(tBu)-2-хлортритил-смола, Fmoc-<sup>D</sup>Hse(tBu)-2-хлортритил-смола, Fmoc-Leu(3R)OtBu-2-хлортритил-смола, Fmoc-<sup>D</sup>Lys(Boc)-2-хлортритил-смола, Fmoc-Ser(tBu)-2-хлортритил-смола, Fmoc-<sup>D</sup>Ser(tBu)-2-хлортритил-смола, Fmoc-Thr(tBu)-2-хлортритил-смола, Fmoc-<sup>D</sup>Thr(tBu)-2-хлортритил-смола, Fmoc-<sup>D</sup>Val-2-хлортритил-смола и Fmoc-<sup>D</sup>Tyr(tBu)-2-хлортритил-смола.

**1.1.2 Способы синтеза на твердой подложке полностью защищенного пептида и полностью защищенного фрагмента пептида для присоединения фрагментов**

Синтез проводили на синтезаторе пептидов Syro peptide synthesizer (MultiSynTech GmbH) с использованием 24 - 96 реакционных сосудов. Если не указано иное, в каждый сосуд помещали 0,05 ммоль смолы, полученной в соответствии с методиками 1.1.1.1, 1.1.1.2 или 1.1.1.3, описанными выше, или 0,05 ммоль смолы Зибера для синтеза амидов (Sieber amide resin), описанной ниже, и оставляли смолу для набухания в течение 15 мин в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и ДМФА, соответственно.

Следующие реакционные циклы программировали и выполняли в соответствии со способами А - К, описанными ниже в настоящем описании:

10

Стадия	Реагент	Время
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывка и набухание (вручную)	1 x 3 мин
2	ДМФА, промывка и набухание	2 x 30 мин
15 3	20% пиперидин/ДМФА	1 x 5 мин и 1 x 15 мин
4	ДМФА, промывка	5 x 1 мин
5 <sup>a)</sup>	3,6 экв. подходящим образом защищенной аминокислоты и 3,6 экв. HOAt в ДМФА или NMP + 3,6 экв. ДИК в ДМФА	1 x 40 мин
20 6	3,6 экв. подходящим образом защищенной аминокислоты и 3,6 экв. HOAt в ДМФА или NMP + 3,6 экв. HATU + 7,2 экв. DIPEA в NMP	1 x 40 мин
7	ДМФА, промывка	5 x 1 мин
25 8	20% пиперидин/ДМФА	1 x 5 мин и 1 x 15 мин или 2 x 2 мин <sup>b)</sup>
9	ДМФА, промывка	5 x 1 мин
10	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывка (по окончании синтеза)	3 x 1 мин

- a) В цикле присоединения, следующем за присоединением остатка *N*-алкиламиноокислоты, и для присоединения первого защищенного аминокислотного остатка к смоле Зибера для синтеза амидов стадию **5** пропускали, и вместо этого дважды выполняли стадию **6**.
- 5 b) Для удаления защитной группы Fmoc с аминокислотного остатка, имеющего карбоксильную группу, защищенную путем получения аллилового сложного эфира, а также для стадии удаления защитной группы Fmoc следующего цикла присоединения использовали сокращенное время.
- 10 Термин «макролактамыный цикл», используемый в контексте настоящего описания ниже, относится к циклическому фрагменту пептида, который получают путем обеспечения образования амидной связи между двумя аминокислотными остатками модуля В с участием  $\alpha$ -карбоксильной группы и аминогруппы боковой цепи.
- 15 Термин «межцепочечная лактамная связь» в контексте настоящего описания относится к связыванию двух аминокислотных остатков модуля А амидной связью с участием карбоксильной группы боковой цепи и аминогруппы боковой цепи; или  $\alpha$ -карбоксильной группы и аминогруппы боковой цепи.
- 20 **1.1.2.1 Способ А**
- Реакционные циклы, описанные выше в настоящем описании, применяли для сборки полностью защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) с использованием 0,05 ммоль смолы, полученной в соответствии с методикой 1.1.1.1, и структурных блоков подходящим образом защищенных Fmoc-
- 25 аминокислот.
- В первой части получали полностью защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В. Стадии **5 - 9** повторяют для добавления каждого аминокислотного остатка модуля В, исключением является последний аминокислотный остаток этого фрагмента пептида, который добавляли
- 30 с помощью стадий **5 - 7**. Затем осуществляли удаление аллильной и

аллилоксикарбонильной (Alloc) защитных групп (модуль В) и получение макролактаманного цикла (модуль В), как описано ниже в соответствующем разделе методики А в настоящем описании, затем выполняли стадии **8 - 9** для удаления защитной группы Fmoc и промывки.

- 5 Затем продолжали сборку полностью защищенного фрагмента пептида. Стадии **5 - 9** повторяли для добавления каждого аминокислотного остатка линкера L.

### **1.1.2.2 Способ В**

Реакционные циклы, описанные выше в настоящем описании, применяли для  
10 сборки полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) с использованием 0,05 ммоль смолы, полученной в соответствии с методикой 1.1.1.2, и структурных блоков подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот, исключением являются присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) и последняя стадия присоединения, описанные  
15 ниже в настоящем описании. В последнем случае использовали структурный блок подходящим образом защищенной Boc-аминокислоты.

В первой части стадии **5 - 9** повторяют для добавления каждого аминокислотного остатка модуля А, исключением является случай, когда несущую карбоксильную группу боковую цепь добавленного аминокислотного остатка модуля А  
20 присоединяют к аминокислотному остатку в положении L<sup>1</sup> линкера L. В этом случае после присоединения содержащей аллильную защитную группу Fmoc-аминокислоты с помощью стадий **5 - 7** осуществляли удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L), как ниже описано в соответствующих разделах методики А в настоящем  
25 описании. Затем осуществляли стадии **8 - 9** для введения защитной группы Fmoc и промывки.

Затем продолжали сборку полностью защищенного пептида. Стадии **5 - 9** повторяли для добавления каждого оставшегося аминокислотного остатка модуля А, исключением является последний аминокислотный остаток, который добавляли  
30 с помощью стадий **5 - 7** с последующим выполнением стадии **10**.

### **1.1.2.3 Способ С**

Реакционные циклы, описанные выше в настоящем описании, применяли для сборки полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) с использованием 0,05 ммоль смолы, полученной в соответствии с методикой 5 1.1.1.2, и структурных блоков подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот, исключением является присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L), описанное ниже в настоящем описании.

В первой части стадии 5 - 9 повторяют для добавления каждого аминокислотного остатка модуля А, исключением является случай, когда несущую карбоксильную 10 группу боковую цепь добавленного аминокислотного остатка модуля А присоединяют к аминокислотному остатку в положении L<sup>1</sup> линкера L. В этом случае после присоединения содержащей аллильную защитную группу Fmoc-аминокислоты с помощью стадий 5 - 7 осуществляли удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и 15 линкер L), как описано ниже в соответствующих разделах методики А в настоящем описании. Затем осуществляли стадии 8 - 9 для удаления защитной группы Fmoc и промывки.

Затем продолжали сборку полностью защищенного пептида. Стадии 5 - 9 20 повторяли для добавления каждого оставшегося аминокислотного остатка модуля А.

### **1.1.2.4 Способ D**

Реакционные циклы, описанные выше в настоящем описании, применяли для сборки полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) с 25 использованием 0,05 ммоль смолы, полученной в соответствии с методикой 1.1.1.2, и структурных блоков подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот, исключением являются присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) и последняя стадия присоединения, описанные ниже в настоящем описании. В последнем случае использовали структурный блок 30 кислоты.

В первой части стадии **5 - 9** повторяют для добавления каждого аминокислотного остатка модуля А, исключением является случай, когда несущую карбоксильную группу боковую цепь добавленного аминокислотного остатка модуля А присоединяют к аминокислотному остатку в положении L<sup>1</sup> линкера L. В этом случае  
5 после присоединения содержащей аллильную защитную группу Fmoc-аминокислоты с помощью стадий **5 - 7** осуществляли удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L), как описано ниже в соответствующих разделах методики А в настоящем описании. Затем осуществляли стадии **8 - 9** для введения защитной группы Fmoc и  
10 промывки.

Затем продолжали сборку полностью защищенного пептида. Стадии **5 - 9** повторяли для добавления каждого оставшегося аминокислотного остатка модуля А, исключением является остаток кислоты, который добавляли с помощью стадий **5 - 7** с последующим выполнением стадии **10**.

#### 15 **1.1.2.5 Способ E**

Реакционные циклы, описанные выше в настоящем описании, применяли для сборки полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) с использованием 0,05 ммоль смолы, полученной в соответствии с методикой 1.1.1.2, и структурных блоков подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот, исключением являются присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) и последняя стадия присоединения, описанные  
20 ниже в настоящем описании. В последнем случае использовали структурный блок подходящим образом защищенной гидроксикислоты.

В первой части стадии **5 - 9** повторяют для добавления каждого аминокислотного  
25 остатка модуля А, исключением является случай, когда несущую карбоксильную группу боковую цепь добавленного аминокислотного остатка модуля А присоединяют к аминокислотному остатку в положении L<sup>1</sup> линкера L. В этом случае после присоединения содержащей аллильную защитную группу Fmoc-аминокислоты с помощью стадий **5 - 7** осуществляли удаление аллильной  
30 защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и

линкер L), как описано ниже в соответствующих разделах методики А в настоящем описании. Затем осуществляли стадии **8 - 9** для введения защитной группы Fmoc и промывки.

Затем продолжали сборку полностью защищенного пептида. Стадии **5 - 9** повторяли для добавления каждого оставшегося аминокислотного остатка модуля А, исключением является остаток гидроксикислоты, который добавляли с помощью стадий **5 - 7** с последующим выполнением стадии **10**.

#### **1.1.2.6 Способ F**

10 Реакционные циклы, описанные выше в настоящем описании, применяли для сборки полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) с использованием 0,05 ммоль смолы, полученной в соответствии с методикой 1.1.1.3, и структурных блоков подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот, исключением являются присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) и последняя стадия присоединения, описанные 15 ниже в настоящем описании. В последнем случае использовали структурный блок подходящим образом защищенной Boc-аминокислоты.

В первой части стадии **5 - 9** повторяют для добавления каждого аминокислотного остатка модуля А, исключением является случай, когда несущую карбоксильную 20 группу боковую цепь добавленного аминокислотного остатка модуля А присоединяют к аминокислотному остатку в положении L<sup>1</sup> линкера L. В этом случае после присоединения содержащей аллильную защитную группу Fmoc-аминокислоты с помощью стадий **5 - 7** осуществляли удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и 25 линкер L), как описано ниже в соответствующих разделах методики А в настоящем описании. Затем осуществляли стадии **8 - 9** для введения защитной группы Fmoc и промывки.

Затем продолжали сборку полностью защищенного пептида. Стадии **5 - 9** повторяли для добавления каждого оставшегося аминокислотного остатка модуля

А, исключением является последний аминокислотный остаток, который добавляли с помощью стадий **5 - 7** с последующим выполнением стадии **10**.

#### **1.1.2.7 Способ G**

5 Реакционные циклы, описанные выше в настоящем описании, применяли для сборки полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) с использованием 0,05 ммоль смолы, полученной в соответствии с методикой 1.1.1.3, и структурных блоков подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот, исключением является присоединение защищенного фрагмента

10 пептида (модуль В и линкер L), описанное ниже в настоящем описании.

В первой части стадии **5 - 9** повторяют для добавления каждого аминокислотного остатка модуля А, исключением является случай, когда несущую карбоксильную группу боковую цепь добавленного аминокислотного остатка модуля А присоединяют к аминокислотному остатку в положении L<sup>1</sup> линкера L. В этом случае

15 после присоединения содержащей аллильную защитную группу Fmoc-аминокислоты с помощью стадий **5 - 7** осуществляли удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L), как описано ниже в соответствующих разделах методики А в настоящем описании. Затем осуществляли стадии **8 - 9** для введения защитной группы Fmoc и

20 промывки.

Затем продолжали сборку полностью защищенного пептида. Стадии **5 - 9** повторяли для добавления каждого оставшегося аминокислотного остатка модуля А.

### 1.1.2.8 Способ H

Реакционные циклы, описанные выше в настоящем описании, применяли для сборки полностью защищенного пептида (модуль A, модуль B и линкер L) с использованием 0,05 ммоль смолы, полученной в соответствии с методикой 1.1.1.3, и структурных блоков подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот, исключением являются присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L) и последняя стадия присоединения, описанные ниже в настоящем описании. В последнем случае использовали структурный блок подходящим образом защищенной гидроксикислоты.

- 10 В первой части стадии **5 - 9** повторяют для добавления каждого аминокислотного остатка модуля A, исключением является случай, когда несущую карбоксильную группу боковую цепь добавленного аминокислотного остатка модуля A присоединяют к аминокислотному остатку в положении L<sup>1</sup> линкера L. В этом случае после присоединения содержащей аллильную защитную группу Fmoc-аминокислоты с помощью стадий **5 - 7** осуществляли удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L), как описано в соответствующем разделе методики A ниже в настоящем описании. Затем осуществляли стадии **8 - 9** для введения защитной группы Fmoc и промывки.
- 20 Затем продолжали сборку полностью защищенного пептида. Стадии **5 - 9** повторяли для добавления каждого оставшегося аминокислотного остатка модуля A, исключением является остаток гидроксикислоты, который добавляли с помощью стадий **5 - 7** с последующим выполнением стадии **10**.

### 25 1.1.2.9 Способ I

Реакционные циклы, описанные выше в настоящем описании, применяли для сборки полностью защищенного пептида (модуль A, модуль B и линкер L) с использованием 0,05 ммоль смолы Зибера для синтеза амидов (полистирол, 1% поперечных сшивок; емкость: 0,65 ммоль/г) и структурных блоков подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот, исключением являются присоединение

30

защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) и последняя стадия присоединения, описанные ниже в настоящем описании. В последнем случае использовали структурный блок подходящим образом защищенной Вос-аминокислоты.

- 5 В первой части стадии **5 - 9** повторяют для добавления каждого аминокислотного остатка модуля А, исключением является случай, когда несущую карбоксильную группу боковую цепь добавленного аминокислотного остатка модуля А присоединяют к аминокислотному остатку в положении L<sup>1</sup> линкера L. В этом случае после присоединения содержащей аллильную защитную группу Fmoc-
- 10 аминокислоты с помощью стадий **5 - 7** осуществляли удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L), как описано ниже в соответствующих разделах методики А в настоящем описании. Затем осуществляли стадии **8 - 9** для введения защитной группы Fmoc и промывки.
- 15 Затем продолжали сборку полностью защищенного пептида. Стадии **5 - 9** повторяли для добавления каждого оставшегося аминокислотного остатка модуля А, исключением является последний аминокислотный остаток, который добавляли с помощью стадий **5 - 7** с последующим выполнением стадии **10**.

#### 20 **1.1.2.10 Способ J**

Реакционные циклы, описанные выше в настоящем описании, применяли для сборки полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) с использованием 0,05 ммоль смолы Зибера для синтеза амидов (полистирол, 1% поперечных сшивок; емкость: 0,65 ммоль/г) и структурных блоков подходящим

25 образом защищенных Fmoc-аминокислот, исключением является присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L), описанное ниже в настоящем описании.

В первой части стадии **5 - 9** повторяют для добавления каждого аминокислотного остатка модуля А, исключением является случай, когда несущую карбоксильную

30 группу боковую цепь добавленного аминокислотного остатка модуля А

присоединяют к аминокислотному остатку в положении L<sup>1</sup> линкера L. В этом случае после присоединения содержащей аллильную защитную группу Fmoc-аминокислоты с помощью стадий 5 - 7 осуществляли удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L), как описано ниже в соответствующих разделах методики А в настоящем описании. Затем осуществляли стадии 8 - 9 для введения защитной группы Fmoc и промывки.

Затем продолжали сборку полностью защищенного пептида. Стадии 5 - 9 повторяли для добавления каждого оставшегося аминокислотного остатка модуля А.

#### **1.1.2.11 Способ К**

Реакционные циклы, описанные выше в настоящем описании, применяли для сборки полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) с использованием 0,05 ммоль смолы Зибера для синтеза амидов (полистирол, 1% поперечных сшивок; емкость: 0,65 ммоль/г) и структурных блоков подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот, исключением являются присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) и последняя стадия присоединения, описанные ниже в настоящем описании. В последнем случае использовали структурный блок подходящим образом защищенной гидроксикислоты.

В первой части стадии 5 - 9 повторяют для добавления каждого аминокислотного остатка модуля А, исключением является случай, когда несущую карбоксильную группу боковую цепь добавленного аминокислотного остатка модуля А присоединяют к аминокислотному остатку в положении L<sup>1</sup> линкера L. В этом случае после присоединения содержащей аллильную защитную группу Fmoc-аминокислоты с помощью стадий 5 - 7 осуществляли удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L), как описано ниже в соответствующих разделах методики А в настоящем

описании. Затем осуществляли стадии **8 - 9** для введения защитной группы Fmoc и промывки.

Затем продолжали сборку полностью защищенного пептида. Стадии **5 - 9** повторяли для добавления каждого оставшегося аминокислотного остатка модуля А, исключением является остаток гидроксикислоты, который добавляли с помощью стадий **5 - 7** с последующим выполнением стадии **10**.

#### **1.1.2.12 Способ L**

Реакционные циклы, описанные выше в настоящем описании, применяли для сборки полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) с использованием 0,05 ммоль смолы Зибера для синтеза амидов (полистирол, 1% поперечных сшивок; емкость: 0,65 ммоль/г) и структурных блоков подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот, исключением являются присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) и последняя стадия присоединения, описанные ниже в настоящем описании. В последнем случае использовали структурный блок кислоты.

В первой части стадии **5 - 9** повторяют для добавления каждого аминокислотного остатка модуля А, исключением является случай, когда несущую карбоксильную группу боковую цепь добавленного аминокислотного остатка модуля А присоединяют к аминокислотному остатку в положении L<sup>1</sup> линкера L. В этом случае после присоединения содержащей аллильную защитную группу Fmoc-аминокислоты с помощью стадий **5 - 7** осуществляли удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L), как описано ниже в соответствующих разделах методики А в настоящем описании. Затем осуществляли стадии **8 - 9** для введения защитной группы Fmoc и промывки.

Затем продолжали сборку полностью защищенного пептида. Стадии **5 - 9** повторяли для добавления каждого оставшегося аминокислотного остатка модуля А, исключением является остаток кислоты, который добавляли с помощью стадий **5 - 7** с последующим выполнением стадии **10**.

### **1.1.3 Методики получения пептидов**

Одна из методик А – Q, описанных ниже в настоящем описании, была принята в качестве способа получения пептидов.

5

#### **1.1.3.1 Методика А:**

**Получение пептида, имеющего межцепочечную дисульфидную связь (связи) в модуле А,**

**содержащего остаток аминспирта, присоединенный к С-концевому**  
10 **аминокислотному остатку,**  
**и имеющего свободную N-концевую аминогруппу**

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

#### 15 **(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)**

Сборку подходящим образом защищенного фрагмента пептида, охватывающего аминокислотные остатки модуля В и линкера L, выполняли на твердой подложке в соответствии со способом А, описанным выше. Удаление аллильной и Alloc защитных групп и получение макролактаманного цикла осуществляли следующим

20 образом:

#### **Удаление аллильной и Alloc защитных групп (модуль В)**

Для избирательного удаления аллильной и Alloc защитных групп с карбоксильных групп и аминогрупп, присутствующих в связанном со смолой пептиде последний  
25 (0,05 ммоль) оставляли для набухания в 1 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  по меньшей мере на 10 мин, дважды промывали  $i\text{PrOH}$  и дважды промывали  $i\text{Pr}_2\text{O}$ , затем добавляли 40 экв. трифенилсилана в 0,5 мл NMP, встряхивали смесь в течение 1 минуты и добавляли 0,2 экв. тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) в 0,5 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . После встряхивания реакционной смеси в течение 5 мин при комнатной  
30 температуре, смолу отфильтровывали и промывали три раза 1 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Процедуру удаления защитных групп повторяли со свежими растворами реагентов, выполняя встряхивание в течение 15 мин после добавления палладиевого катализатора. Для контроля реакции удаления защитных групп использовали ЖХ-МС, и при необходимости процедуру удаления защитных групп повторяли. Затем смолу тщательно промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ДМФА,  $i\text{PrOH}$ , и затем снова  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

#### ***Получение макролактамного цикла (модуль В)***

К смоле в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли 1 экв. ОхутаPure в 0,4 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 2 экв. ДИК в 0,6 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . После перемешивания полученной реакционной смеси в течение примерно 2-3 ч смолу отфильтровывали и добавляли свежие растворы реагентов для повторения процедуры. Затем смолу отфильтровывали и промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ДМФА,  $i\text{PrOH}$ , и затем снова  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

15 Затем выполняли следующие стадии:

#### ***Отщепление фрагмента пептида от смолы (модуль В и линкер L)***

Смолу оставляли для набухания в 1 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 мин). После фильтрации смолу суспендировали в 1 мл 1% ТФУ в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (об./об.) в течение 5 мин. Затем смолу отфильтровывали и промывали три раза 1 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и к объединенным фильтрату и промывочным фракциям добавляли 1 мл раствора 40% DIPEA в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (об./об.). Процедуру отщепления повторяли 6 раз. Для контроля отщепления использовали ЖХ-МС, и при необходимости дополнительно повторяли процедуру отщепления. Объединенные фильтрат и промывочные фракции упаривали до сухого состояния.

25

#### ***Получение свободного основания фрагмента пептида (модуль В и линкер L)***

Затем полученный защищенный фрагмент пептида растворяли в 4 мл  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:4, об./об.) и дважды промывали 2 мл водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,1 М). Органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и упаривали до сухого состояния.

30

**(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)**

Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом В, описанным выше. Для добавления аминокислотных остатков, которые участвуют в образовании

5 межцепочечной дисульфидной связи (связей), использовали структурные блоки подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот с тиольной группой, защищенной путем получения тритилового (трифенилметилового) тиоэфира. Удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли следующим образом:

10

**Удаление аллильной защитной группы**

Избирательное удаление аллильной защитной группы с карбоксильной функциональной группы выполняли, как описано выше в соответствующем разделе для удаления аллильной и Alloc защитных групп (модуль В).

15

**Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)**

Смолу оставляли для набухания в 1 мл ДМФА на 10 мин и затем отфильтровывали. Процедуру набухания повторяли один раз со свежим ДМФА. Затем к смоле в ДМФА добавляли 1 экв. ОхутаРиге в 0,4 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ДМСО (1:1, об./об.) и 2 экв. ДИК в 0,6

20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . После перемешивания реакционной смеси в течение примерно 5-10 минут добавляли 1,2 экв. защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) в 0,5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ДМСО (1:1, об./об.). Затем реакционную смесь перемешивали в течение примерно 16 ч. После этого смолу отфильтровывали и промывали три раза  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ДМСО (1:1, об./об.), и затем промывали ДМФА.

25

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы и обеспечение образования дисульфидного мостика следующим образом:

**Отщепление пептида от смолы**

Смолу оставляли для набухания в 1 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 мин). После фильтрации смолу суспендировали в 1 мл 1% ТФУ в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (об./об.) в течение 5 мин. Затем смолу отфильтровывали и промывали три раза 1 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и к объединенным фильтрату и промывочным фракциям добавляли 1 мл раствора 40% DIPEA в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (об./об.).

- 5 Процедуру отщепления повторяли 6 раз. Для контроля отщепления использовали ЖХ-МС, и при необходимости дополнительно повторяли процедуру отщепления. Объединенные фильтрат и промывочные фракции упаривали до сухого состояния.

**Обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи (связей) (модуль А)**

- 10 Защищенный пептид растворяли в 8 мл HFIP/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:4, об./об.) и добавляли 2 экв. иода в 2 мл HFIP/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:4, об./об.). После встряхивания в течение 20-45 минут добавляли 3 мл 1 М водного раствора аскорбиновой кислоты для блокирования избытка реагента, и смесь дополнительно встряхивали в течение 10 мин. Водную фазу отбрасывали, необязательно применяя стадию центрифугирования для
- 15 разделения фаз. Органическую фазу промывали 4 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и концентрировали до сухого состояния.

**Полное удаление защитных групп**

- Для полного удаления защитных групп с пептида добавляли 7 мл комбинации
- 20 реагентов для отщепления ТФУ/TIS/ $\text{H}_2\text{O}$  (95:2,5:2,5, об./об./об.), и полученную смесь выдерживали в течение 2,5-4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали почти до сухого состояния, пептид осаждали с помощью 7 мл холодного  $\text{Et}_2\text{O}$ /пентана (1:1, об./об.) и затем три раза промывали 3 мл холодного  $\text{Et}_2\text{O}$ /пентана (1:1, об./об.).

25

Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

**1.1.3.2 Методика В**

***Получение пептида, имеющего межцепочечную дисульфидную связь (связи) в модуле А,***

***содержащего остаток аминокислоты, присоединенный к С-концевому аминокислотному остатку,***

**5 *и ацетилированного по N-концевой аминогруппе***

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

***(1) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)***

- 10 Подходящим образом защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

**(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)**

Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом С, описанным выше. Для добавления аминокислотных остатков, которые участвуют в образовании

5 межцепочечной дисульфидной связи (связей), использовали структурные блоки подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот с тиольной группой, защищенной путем получения тритилового тиоэфира. Удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.

10

Затем проводили ацилирование N-концевой аминогруппы следующим образом:

**Ацилирование**

После сборки пептида на смоле осуществляли стадии **5 - 7** запрограммированных

15 реакционных циклов с использованием 3,6 экв. подходящей кислоты вместо 3,6 экв. защищенной аминокислоты с последующим выполнением стадии **10**.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи (связей) и полное удаление защитных групп,

20 как указано в соответствующих разделах методики А, в том же порядке.

Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

25 **1.1.3.3 Методика С**

**Получение пептида, имеющего межцепочечную дисульфидную связь (связи) в модуле А, содержащего остаток аминспирта, присоединенный к С-концевому аминокислотному остатку,**

***и содержащего остаток кислоты, присоединенный к N-концевому аминокислотному остатку***

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

**(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)**

Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

5 **(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)**

Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом D, описанным выше.

Для добавления аминокислотных остатков, которые участвуют в образовании

10 межцепочечной дисульфидной связи (связей), использовали структурные блоки подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот с тиольной группой, защищенной путем получения тритилового тиоэфира. Удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.

15 Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи (связей) и полное удаление защитных групп, как указано в соответствующих разделах методики А, в том же порядке.

Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

20

**1.1.3.4 Методика D:**

**Получение пептида, имеющего межцепочечную дисульфидную связь (связи) в модуле А,**

**содержащего остаток аминспирта, присоединенный к С-концевому**

25 **аминокислотному остатку,**

**и содержащего остаток  $\alpha$ -гидроксикислоты, присоединенный к N-концевому аминокислотному остатку**

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

30

***(1) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)***

Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

**(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)**

Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом Е, описанным выше. Для добавления аминокислотных остатков, которые участвуют в образовании

5 межцепочечной дисульфидной связи (связей), использовали структурные блоки подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот с тиольной группой, защищенной путем получения тритилового тиоэфира. Удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.

10

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи (связей) и полное удаление защитных групп, как указано в соответствующих разделах методики А, в том же порядке.

15 Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

**1.1.3.5 Методика Е:**

**Получение пептида, имеющего межцепочечную дисульфидную связь (связи) в**

20 **модуле А,**

**имеющего свободную С-концевую карбоксильную группу**

**и имеющего свободную N-концевую аминогруппу**

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

25

**(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)**

Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

30 **(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)**

- Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом F, описанным выше. Для добавления аминокислотных остатков, которые участвуют в образовании межцепочечной дисульфидной связи (связей), использовали структурные блоки
- 5 подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот с тиольной группой, защищенной путем получения тритилового тиоэфира. Удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.
- 10 Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи (связей) и полное удаление защитных групп, как указано в соответствующих разделах методики А, в том же порядке. Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

15

#### **1.1.3.6 Методика F:**

***Получение пептида, имеющего межцепочечную дисульфидную связь (связи) в модуле А,***

***имеющего свободную С-концевую карбоксильную группу***

- 20 ***и ацелированного по N-концевой аминогруппе***

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

#### ***(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)***

- 25 Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

#### ***(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)***

- 30 Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше.

Для добавления аминокислотных остатков, которые участвуют в образовании межцепочечной дисульфидной связи (связей), использовали структурные блоки подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот с тиольной группой, защищенной путем получения тритилового тиоэфира. Удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.

Затем проводили ацилирование N-концевой аминогруппы, как указано в соответствующем разделе методики В.

10

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи (связей) и полное удаление защитных групп, как указано в соответствующих разделах методики А, в том же порядке.

15 Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

### **1.1.3.7 Методика G**

***Получение пептида, имеющего межцепочечную лактамную связь между карбоксильной группой боковой цепи и аминогруппой боковой цепи в модуле А, имеющего свободную С-концевую карбоксильную группу и имеющего свободную N-концевую аминогруппу***

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

25

#### ***(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)***

Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

30 ***(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)***

Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом F, описанным выше. Удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих 5 разделах методики А.

Затем осуществляли следующие стадии:

***Удаление аллильной защитной группы***

Избирательное удаление аллильной защитной группы с карбоксильной группы  
5 выполняли, как описано в соответствующем разделе для удаления аллильной и  
Allos защитных групп (модуль В) в методике А.

***Удаление защитной группы ivDde***

Смолу оставляли для набухания в 1 мл ДМФА в течение 10 мин и затем  
10 отфильтровывали. Для удаления защитной группы добавляли 1 мл 5% раствора  
гидразина моногидрата в ДМФА (об./об.) и встряхивали реакцию смесь в  
течение 30 мин. Затем реакцию смесь отфильтровывали и промывали 1 мл  
ДМФА. Стадию удаления защитной группы повторяли с применением того же  
количества реагентов. Для контроля реакции удаления защитных групп  
15 использовали ЖХ-МС, и при необходимости процедуру удаления защитных групп  
снова повторяли. Затем смолу тщательно промывали ДМФА,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ДМФА и  $i\text{PrOH}$ ,  
и затем промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

***Обеспечение образования межцепочечной лактамной связи***

20 К смоле, набухшей в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , добавляли 2 экв. FDPP в 0,5 мл ДМФА и 2 экв. DIPEA в  
0,5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . После перемешивания реакционной смеси в течение примерно 16 ч  
при комнатной температуре смолу отфильтровывали и добавляли свежие  
растворы реагентов для повторения процедуры. Затем смолу три раза промывали  
ДМФА.

25

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы и полное удаление защитных  
групп, как указано в соответствующих разделах методики А.

Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС,  
30 описанной ниже в настоящем описании.

**1.1.3.8 Методика Н:**

**Получение пептида, имеющего межцепочечную дисульфидную связь в модуле А,**

**содержащего карбоксиметиламидную группу на С-конце**

**5 и ацелированного по N-концевой аминогруппе**

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

**(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)**

- 10 Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

**(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)**

- Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L)
- 15 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше. Для добавления аминокислотных остатков, которые участвуют в образовании межцепочечной дисульфидной связи (связей), использовали структурные блоки подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот с тиольной группой, защищенной путем получения тритилового тиоэфира. Удаление аллильной
- 20 защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.

- Затем проводили ацилирование N-концевой аминогруппы, как указано в соответствующем разделе методики В. Затем выполняли отщепление пептида от
- 25 смолы, как указано в соответствующем разделе методики А.

После этого выполняли следующую стадию:

**Обеспечение образования карбоксиметиламидной группы**

Защищенный пептид солюбилизировали в 0,5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , после чего добавляли 1 мл ДМФА и 4 экв.  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  (100 мкл, 2М  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  в ТГФ). Затем добавляли 2 экв. NMM в 2 мл ДМФА, а также 2 экв. HATU и 1 экв. HOAt в 2 мл ДМФА, и реакционную смесь перемешивали в течение примерно 16 ч. Летучие компоненты удаляли путем  
5 выпаривания. Неочищенный циклический пептид растворяли в 7 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и три раза промывали 4,5 мл 10% ацетонитрила в воде (*об./об.*). Затем слой  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  упаривали до сухого состояния.

Затем осуществляли обеспечение образования межцепочечной дисульфидной  
10 связи (связей) и полное удаление защитных групп, как указано в соответствующих разделах методики А.

Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС,  
описанной ниже в настоящем описании.

15

#### **1.1.3.9 Методика I:**

***Получение пептида, имеющего межцепочечную дисульфидную связь (связи) в модуле А,***

***содержащего карбоксиизопропильную сложноэфирную группу на С-конце***

20 ***и ацелированного по N-концевой аминогруппе***

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

#### ***(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)***

25 Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

#### ***(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)***

Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L)  
30 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше.

Для добавления аминокислотных остатков, которые участвуют в образовании межцепочечной дисульфидной связи (связей), использовали структурные блоки подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот с тиольной группой, защищенной путем получения тритилового тиоэфира. Удаление аллильной  
5 защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.

Затем проводили ацилирование N-концевой аминогруппы, как указано в соответствующем разделе методики В.

10 Затем выполняли следующую стадию:

**Отщепление пептида от смолы и обеспечение образования карбоксиизопропильной сложноэфирной группы**

Смолу (0,05 ммоль) оставляли для набухания в 1 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x 10 мин). К смоле в  
15 0,6 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли 108 экв. ацетилхлорида (1,8 мл, свежеприготовленный раствор 3М ацетилхлорида в iPrOH при 0°C). После встряхивания реакционной смеси в течение 24 часов смолу отфильтровывали и три раза промывали 1 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и объединенные фильтрат и промывочные фракции упаривали до сухого состояния.

20

Затем осуществляли полное удаление защитных групп и обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи (связей), как указано в соответствующих разделах методики М2.

25 Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

**1.1.3.10 Методика J:**

***Получение пептида, имеющего межцепочечную лактамную связь между***  
30 ***аминогруппой боковой цепи и C-концевой карбоксильной группой в модуле А***

***и ацелированного по N-концевой аминогруппе***

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

5 ***(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)***

Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

***(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)***

10 Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше. Удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.

15

Затем проводили ацилирование N-концевой аминогруппы, как указано в соответствующем разделе методики В.

Затем осуществляли удаление Alloc защитной группы с аминогруппы и отщепление пептида от смолы в указанном порядке согласно описанному для удаления аллильной и Alloc защитных групп (модуль В), а также отщепления пептида от смолы, в соответствующих разделах методики А.

Затем осуществляли обеспечение образования межцепочечной лактамной связи следующим образом:

**Обеспечение образования межцепочечной лактамной связи**

Защищенный пептид сначала сольбилизировали в 0,5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , после чего добавляли 8 мл ДМФА. Затем добавляли 6 экв. NMM в 2 мл ДМФА, а также 2 экв. NATU и 1 экв. HOAt в 2 мл ДМФА, и реакционную смесь перемешивали в течение

30

примерно 16 ч. Летучие компоненты удаляли путем выпаривания. Неочищенный циклический пептид растворяли в 7 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и три раза промывали 4,5 мл 10% ацетонитрила в воде (*об./об.*). Затем слой  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  упаривали до сухого состояния.

- 5 После этого осуществляли полное удаление защитных групп, как указано в соответствующем разделе методики А.

Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

**1.1.3.11 Методика К:**

**Получение пептида, имеющего межцепочечную лактамную связь между аминокислотной боковой цепи и С-концевой карбоксильной группой в модуле А и содержащего  $\alpha$ -гидроксикислоту на N-конце**

- 5 Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

**(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)**

Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля

- 10 В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

**(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)**

Сборку полностью защищенного фрагмента пептида выполняли на твердой подложке в соответствии со способом Н, описанным выше. Удаление аллильной

15 защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.

Затем осуществляли удаление Alloc защитной группы с аминокислотной группы, отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной лактамной связи и

20 полное удаление защитных групп в указанном порядке, как указано в методике J.

Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

25 **1.1.3.12 Методика L:**

**Получение пептида, имеющего межцепочечную дисульфидную связь (связи) в модуле А, содержащего карбоксиламидную группу на С-конце и имеющего свободную N-концевую аминокислотную группу**

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

***(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)***

- 5 Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

***(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)***

- Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом I, описанным выше. Для добавления аминокислотных остатков, которые участвуют в образовании межцепочечной дисульфидной связи (связей), использовали структурные блоки подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот с тиольной группой, защищенной путем получения тритилового тиоэфира. Удаление аллильной
- 10 защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.
- 15

Затем проводили отщепление пептида от смолы следующим образом:

20 ***Отщепление пептида от смолы***

- Смолу оставляли для набухания в 1 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 мин). После фильтрации смолу суспендировали в 1 мл 1% ТФУ в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (об./об.) в течение 10 - 30 мин. Затем смолу отфильтровывали и три раза промывали 1 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и к объединенным фильтрату и промывочным фракциям добавляли 1 мл раствора 40% DIPEA в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (об./об.).
- 25 Для контроля отщепления использовали ЖХ-МС, и при необходимости процедуру отщепления повторяли 3-5 раз.
- Объединенные фильтрат и промывочные фракции упаривали до сухого состояния.

Обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи (связей) и полное удаление защитных групп осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.

- 5 Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

**1.1.3.13 Методика М1:**

**Получение пептида, имеющего межцепочечную дисульфидную связь (связи) в модуле А,**

**содержащего карбоксиламидную группу на С-конце**

**5 и ацелированного по N-концевой аминогруппе**

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

**(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)**

- 10 Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

**(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)**

- Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше. Для добавления аминокислотных остатков, которые участвуют в образовании межцепочечной дисульфидной связи (связей), использовали структурные блоки подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот с тиольной группой, защищенной путем получения тритилового тиоэфира. Удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.
- 20

Затем проводили ацилирование N-концевой аминогруппы, как указано в соответствующем разделе методики В.

25

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи (связей) и полное удаление защитных групп, как указано в соответствующих разделах методики L, в том же порядке.

Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

**1.1.3.14 Методика М2:**

**Получение пептида, имеющего межцепочечную дисульфидную связь (связи) в модуле А,**

**содержащего карбоксиламидную группу на С-конце**

**5 и ацетилированного по N-концевой аминогруппе**

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

**(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)**

- 10 Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

**(I)I Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)**

- Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L)
- 15 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше. Для добавления аминокислотных остатков, которые участвуют в образовании межцепочечной дисульфидной связи (связей), использовали структурные блоки подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот с тиольной группой, защищенной путем получения тритилового тиоэфира. Удаление аллильной
- 20 защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.

Затем проводили ацилирование N-концевой аминогруппы, как указано в соответствующем разделе методики В.

25

Затем выполняли отщепление пептида от смолы, как указано в соответствующем разделе методики L.

- После этого осуществляли полное удаление защитных групп и обеспечение
- 30 образования межцепочечной дисульфидной связи (связей) следующим образом:

### **Полное удаление защитных групп**

Для полного удаления защитных групп пептида добавляли 7 мл комбинации реагентов для отщепления: ТФУ/TIS/тиоанизол/анизол/вода (82,5:2,5:5:5:5, об./об./об./об./об.), и полученную смесь выдерживали в течение 2,5-4 ч при 5 комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали почти до сухого состояния, пептид осаждали с помощью 7 мл холодного Et<sub>2</sub>O/пентана (1:1, об./об.) и затем 3 раза промывали 4 мл холодного Et<sub>2</sub>O/пентана.

### **Обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи (связей)**

10 Лишенный защитных групп пептид растворяли в 0,8 мл ДМСО, добавляли 7,2 мл водн. NH<sub>4</sub>OAc (0,5 М, рН доводили до 8 с помощью водн. NH<sub>4</sub>OH (28% в воде, масс./об.)), и затем реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Для контроля образования межцепочечных дисульфидных связей использовали ЖХ-МС, и при необходимости реакционную 15 смесь перемешивали еще в течение 24 ч при комнатной температуре, после чего снова проводили контроль с помощью ЖХ-МС.

После этого рН реакционной смеси доводили до 5-6 путем добавления уксусной кислоты и упаривали смесь до сухого состояния.

20 Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

#### **1.1.3.15 Методика N1:**

***Получение пептида, имеющего межцепочечную лактамную связь между 25 карбоксильной группой боковой цепи и аминок группой боковой цепи в модуле А, содержащего карбоксиламидную группу на С-конце и ацетилированную по N-концевой аминок группе***

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

**(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)**

Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

**5 (II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)**

Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше. Удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих

10 разделах методики А.

Затем проводили ацилирование N-концевой аминогруппы, как указано в соответствующем разделе методики В.

15 Затем выполняли удаление Alloc защитной группы с аминогруппы согласно описанному для удаления аллильной и Alloc защитных групп (модуль В) в соответствующих разделах методики А.

После этого проводили следующие стадии:

**20 Отщепление пептида от смолы и удаление 2-фенилизопропильной защитной группы с карбоксильной группы**

Смолу оставляли для набухания в 1 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 мин). После фильтрации смолу суспендировали в 1 мл 1% ТФУ в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (об./об.) в течение 10 - 30 мин. Затем смолу отфильтровывали и три раза промывали 1 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и к объединенным фильтрату и промывочным фракциям добавляли 1 мл раствора 40% DIPEA в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (об./об.). Для контроля отщепления использовали ЖХ-МС, и при необходимости процедуру отщепления повторяли 3-5 раз.

Объединенные фильтрат и промывочные фракции упаривали до сухого состояния.

**30 Обеспечение образования межцепочечной лактамной связи**

- Защищенный пептид сначала солюбилизировали в 0,5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , после чего добавляли 8 мл ДМФА. Затем добавляли 6 экв. NMM в 2 мл ДМФА, а также 2 экв. NATU и 1 экв. HOAt в 2 мл ДМФА, и реакционную смесь перемешивали в течение примерно 16 ч. Летучие компоненты удаляли путем выпаривания. Неочищенный
- 5 циклический пептид растворяли в 7 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и три раза промывали 4,5 мл 10% ацетонитрила в воде (об./об.). Затем слой  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  упаривали до сухого состояния. Затем осуществляли полное удаление защитных групп, как указано в соответствующем разделе методики А.
- 10 Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

#### **1.1.3.16 Методика N2:**

- Получение пептида, имеющего межцепочечную лактамную связь между***
- 15 ***карбоксильной группой боковой цепи и аминок группой боковой цепи в модуле А, содержащего карбоксиламидную группу на С-конце и ацелированного по N-концевой аминок группе***

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

20

#### ***(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)***

Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

#### ***(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)***

- Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше. Удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих
- 30 разделах методики А.

Затем проводили ацилирование N-концевой аминокислоты, как указано в соответствующем разделе методики В.

- 5 Затем выполняли следующую стадию:

**Удаление защитной группы ivDde**

Смолу оставляли для набухания в 1 мл ДМФА в течение 10 мин и затем отфильтровывали. Для удаления защитной группы добавляли 1 мл а 5% раствора гидразина моногидрата в ДМФА (об./об.), и реакционную смесь встряхивали в течение 30 мин. Затем реакционную смесь отфильтровывали и промывали 1мл ДМФА. Стадию удаления защитной группы повторяли с применением того же количества реагентов. Для контроля реакции удаления защитных групп использовали ЖХ-МС, и при необходимости процедуру удаления защитных групп снова повторяли. Затем смолу тщательно промывали ДМФА, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ДМФА и iPrOH, и затем снова промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы и удаление 2-фенилизопропильной защитной группы с карбоксильной группы, обеспечение образования межцепочечной лактамной связи и полное удаление защитных групп, как указано в соответствующем разделе методики N1, в том же порядке.

Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

**1.1.3.17 Методика О:**

**Получение пептида, имеющего межцепочечную дисульфидную связь (связи) в модуле А, содержащего карбоксиламидную группу на С-конце и содержащего остаток α-гидроксикислоты, присоединенный к N-концевому аминокислотному остатку**

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

**(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)**

Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

**(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)**

Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом К, описанным выше.

- 5 Для добавления аминокислотных остатков, которые участвуют в образовании межцепочечной дисульфидной связи (связей), использовали структурные блоки подходящим образом защищенных Fmoc-аминокислот с тиольной группой, защищенной путем получения тритилового тиоэфира. Удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и
- 10 линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи (связей) и полное удаление защитных групп, как указано в соответствующих разделах методики L, в том же порядке.

- 15 Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

**1.1.3.18 Методика Р:**

***Получение пептида, имеющего межцепочечную дисульфидную связь (связи) в***

- 20 ***модуле А,***

***содержащего карбоксиламидную группу на С-конце***

***и содержащего остаток тиолзамещенной кислоты, присоединенный к N-концевому аминокислотному остатку***

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на

- 25 смоле.

***(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)***

Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

**(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)**

Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом L, описанным выше. Для добавления остатков, которые участвуют в образовании межцепочечной дисульфидной связи (связей), использовали структурный блок (блоки) 5 подходящим образом защищенной Fmoc аминокислоты с тиольной группой, защищенной путем получения тритилового тиоэфира, и структурный блок подходящим образом защищенной кислоты с тиольной группой, защищенной путем получения тритилового тиоэфира. Удаление аллильной защитной группы и 10 присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи (связей) и полное удаление защитных групп, 15 как указано в соответствующих разделах методики L, в том же порядке.

Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

**20 1.1.3.19 Методика Q:**

**Получение пептида, имеющего солевой мостик (мостики) в модуле А, содержащего карбоксиламидную группу на С-конце и ацелированного по N-концевой аминокетилгруппе**

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на 25 смоле.

**(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)**

Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

**30 (II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)**

Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше. Удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих  
5 разделах методики А.

Затем проводили ацилирование N-концевой аминогруппы, как указано в соответствующем разделе методики В.

10 Затем осуществляли отщепление пептида от смолы и полное удаление защитных групп, как указано в соответствующих разделах методики L.

Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС, описанной ниже в настоящем описании.

15 **1.1.3.20 Методика R:**

*Получение пептида, имеющего межцепочечную лактамную связь между карбоксильной группой боковой цепи и аминогруппой боковой цепи в модуле А, содержащего карбоксиламидную группу на С-конце*

20 *и ацелированного по N-концевой аминогруппе*

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

*(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)*

25 Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

*(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)*

Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L)  
30 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.

- 5 Затем проводили ацилирование N-концевой аминогруппы, как указано в соответствующем разделе методики В.

Затем осуществляли удаление аллильной защитной группы, удаление защитной группы ivDde и обеспечение образования межцепочечной лактамной связи, как  
10 указано в соответствующем разделе методики G, в том же порядке.

Отщепление пептида от смолы и полное удаление защитных групп затем осуществляли, как указано в соответствующих разделах методики А.

- Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС,  
15 описанной ниже в настоящем описании.

#### **1.1.3.21 Методика S:**

- Получение пептида, имеющего межцепочечную лактамную связь между карбоксильной группой боковой цепи и аминогруппой боковой цепи в модуле А, содержащего карбоксиламидную группу на С-конце и содержащего  $\alpha$ -гидроксикислоту на N-конце***  
20

Указанный пептид получали согласно стратегии присоединения фрагментов на смоле.

- 25 ***(I) Получение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)***

Защищенный фрагмент пептида, охватывающий аминокислотные остатки модуля В и линкера L, получали, как описано в соответствующем разделе методики А.

#### ***(II) Получение пептида (модуль А, модуль В и линкер L)***

Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом К, описанным выше. Удаление аллильной защитной группы и присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) осуществляли, как указано в соответствующих  
5 разделах методики А.

Затем осуществляли удаление Alloc защитной группы с аминогруппы, согласно описанному для удаления аллильной и Alloc защитных групп (модуль В) в соответствующем разделе методики А.

10 После этого проводили следующие стадии:

***Отщепление пептида от смолы и удаление 2-фенилизопропильной защитной группы с карбоксильной группы***

Смолу оставляли для набухания в 1 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 мин). После фильтрации смолу  
15 суспендировали в 1 мл 1% ТФУ в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (об./об.) в течение 10 - 30 мин. Затем смолу отфильтровывали и три раза промывали 1 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и добавляли 1 мл раствора 40% DIPEA в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (об./об.) к объединенным фильтрату и промывочным фракциям. Для контроля отщепления использовали ЖХ-МС, и при необходимости процедуру отщепления повторяли 3-5 раз.

20 Объединенные фильтрат и промывочные фракции упаривали до сухого состояния.

**Обеспечение образования межцепочечной лактамной связи**

Защищенный пептид сначала сольбилизировали в 0,5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , после чего добавляли 8 мл ДМФА. Затем добавляли 6 экв. NMM в 2 мл ДМФА, а также 2 экв.  
25 NATU и 1 экв. HOAt в 2 мл ДМФА, и реакционную смесь перемешивали в течение примерно 16 ч. Летучие компоненты удаляли путем выпаривания. Неочищенный циклический пептид растворяли в 7 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и три раза промывали 4,5 мл 10% ацетонитрила в воде (об./об.). Затем слой  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  упаривали до сухого состояния.

Затем осуществляли полное удаление защитных групп, как указано в соответствующем разделе методики А.

Затем пептид очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ЖХ-МС,  
5 описанной ниже в настоящем описании.

#### **1.1.4 Способ очистки (препаративная обращенно-фазовая ЖХ-МС)**

Соединения очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Waters XBridge C8 OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм (номер по  
10 каталогу 186003083), колонки Waters XSelect C18 OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм (номер по каталогу 186005426) или колонки Waters CSH XSelect Phenyl Hexyl, 50 x 300 мм, 5 мкм.

Использовали следующие подвижные фазы:

А: 0,1% ТФУ в воде/ацетонитрил 98/2 об./об.

15 В: 0,1 % ТФУ в ацетонитриле

Величину крутизны градиента для препаративных процедур каждый раз подбирали с учетом данных, полученных методом аналитической ЖХ-МС для неочищенного продукта. В качестве примера, типичную процедуру (очистка **Пр. 204**) выполняли с последовательным использованием двух колонок Waters CSH  
20 XSelect Phenyl Hexyl со скоростью потока 130 мл/мин и при температуре колонки 50°C, с применением градиента 0-2,1 мин 0% В, 2,2 мин 14 % В - 38,2 мин 18 % В, и затем 48,0 -55,0 мин 100% В (время удерживания в указанном случае: 20,7 мин).

Детекция: МС и УФ-спектрометрия при 220 нм

Собранные фракции упаривали с помощью испарителя Genevac HT4/HT12 или  
25 системы Büchi.

В качестве альтернативы для больших количеств использовали следующую систему очистки методом ЖХ:

Колонка: Waters XBridge C18 OBD, 50 x 250 мм, 10 мкм (номер по каталогу  
30 186003900)

Подвижная фаза А: 0,1% ТФУ в воде/ацетонитрил 98/2 об./об.

Подвижная фаза В: 0,1% ТФУ в ацетонитриле

Скорость потока: 150 мл/мин

Детекция: УФ-спектрометрия при 220 нм

5

После лиофилизации продукты, как правило, получали в виде порошков от белого до почти белого цвета. Если не указано иное, полученные продукты в виде солей ТФУ анализировали методами ВЭЖХ-ИЭР-МС (HPLC-ESI-MS), описанными ниже. Ионный обмен для получения соответствующих продуктов в виде ацетатных солей или хлоридов выполняли с помощью методик, описанных в разделе 1.1.5, и полученные в виде ацетатных солей или хлоридов продукты анализировали методами ВЭЖХ-ИЭР-МС, описанными ниже.

### **1.1.5 Методика ионного обмена**

15 Очистка соединений в соответствии с методикой 1.1.4, описанной выше, обеспечивала получение продуктов в виде солей ТФУ. Превращение продуктов в соответствующие ацетатные соли выполняли с помощью смолы AG<sup>®</sup> 1-X2 (ацетатная форма со степенью поперечных сшивок 2%, размер гранул в сухом состоянии 200-400 меш; Bio-Rad, 140-1253). Для превращения продуктов в соответствующие хлориды использовали смолу AG<sup>®</sup> 1-X2 Resin (хлоридная форма

20 со степенью поперечных сшивок 2%, размер гранул в сухом состоянии 200-400 mesh; Bio-Rad, 140-1251). Процедуры ионного обмена проводили согласно соответствующему руководству поставщика.

После лиофилизации продукты, как правило, получали в виде порошков от белого до почти белого цвета и анализировали методами ВЭЖХ-ИЭР-МС, описанными

25 ниже.

## **1.2 Способы анализа**

### 1.2.1 Способ анализа А

При аналитической ВЭЖХ время удерживания (при к. т., в минутах) определяли с помощью колонки Ascentis Express C8 100 x 3 мм, 2,7 мкм (Supelco, 53852-U) с применением следующих растворителей: **А** (H<sub>2</sub>O + 0,1% ТФУ) и **В** (CH<sub>3</sub>CN + 0,085% ТФУ) и градиента: 0-0,1 мин: 95% А, 5% В; 7 мин: 45% А, 55% В; 7,02-7,5 мин: 3% А, 97% В; 7,52-7,8 мин: 95% А, 5% В. Скорость потока = 1,4 мл/мин при 55°C.

### 1.2.2 Способ анализа В

При аналитической ВЭЖХ время удерживания (при к. т., в минутах) определяли с помощью колонки Poroshell Bonus RP 100 x 3 мм, 2,7 мкм (Agilent technologies, 695968-301) с применением следующих растворителей: **А** (H<sub>2</sub>O + 0,1% ТФУ) и **В** (CH<sub>3</sub>CN + 0,085% ТФУ) и градиента: 0-0,1 мин: 95% А, 5% В; 7 мин: 45% А, 55% В; 7,02-7,5 мин: 3% А, 97% В; 7,52-7,8 мин: 95% А, 5% В. Скорость потока = 1,4 мл/мин при 55°C.

15

### 1.2.3 Способ анализа С

При аналитической ВЭЖХ время удерживания (при к. т., в минутах) определяли с помощью колонки Ascentis Express C8, 100 x 3 мм, 2,7 мкм (Supelco, 53852-U) с применением следующих растворителей: **А** (H<sub>2</sub>O + 0,1% ТФУ) и **В** (CH<sub>3</sub>CN + 0,085% ТФУ) и градиента: 0-0,1 мин: 95% А, 5% В; 7 мин: 15% А, 85% В; 7,02-7,5 мин: 3% А, 97% В; 7,52-7,8 мин: 95% А, 5% В. Скорость потока = 1,4 мл/мин при 55°C.

20

### 1.2.4 Способ анализа D

При аналитической ВЭЖХ время удерживания (при к. т., в минутах) определяли с помощью колонки Ascentis Express C8 100 x 3 мм, 2,7 мкм (Supelco, 53852-U) с применением следующих растворителей: **А** (H<sub>2</sub>O + 0,1% ТФУ) и **В** (CH<sub>3</sub>CN + 0,085% ТФУ) и градиента: 0-0,1 мин: 95% А, 5% В; 7 мин: 45% А, 55% В; 7,02-7,5 мин: 3% А, 97% В; 7,52-7,8 мин: 95% А, 5% В. Скорость потока = 1,4 мл/мин при 70°C.

25

### 30 1.2.5 Способ анализа E

При аналитической ВЭЖХ время удерживания (при к. т., в минутах) определяли с помощью колонки Ascentis Express C8 100 x 3 мм, 2,7 мкм (Supelco, 53852-U) с применением следующих растворителей: **A** (H<sub>2</sub>O + 0,1% ТФУ) и **B** (CH<sub>3</sub>CN + 0,085% ТФУ) и градиента: 0-0,1 мин: 95% А, 5% В; 11 мин: 45% А, 55% В; 11,02-12,5 мин: 3% А, 97% В; 12,55-13,5 мин: 95% А, 5% В. Скорость потока = 1,4 мл/мин при 55°C.

#### **1.2.6 Способ анализа F**

При аналитической ВЭЖХ время удерживания (при к. т., в минутах) определяли с помощью колонки Poroshell Bonus RP 100 x 3 мм, 2,7 мкм (Agilent technologies, 695968-301) с применением следующих растворителей: **A** (H<sub>2</sub>O + 0,1% ТФУ) и **B** (CH<sub>3</sub>CN + 0,085% ТФУ) и градиента: 0-0,1 мин: 95% А, 5% В; 7 мин: 45% А, 55% В; 7,02-7,5 мин: 3% А, 97% В; 7,52-7,8 мин: 95% А, 5% В. Скорость потока = 1,4 мл/мин при 70°C.

#### **1.2.7 Способ анализа G**

При аналитической ВЭЖХ время удерживания (при к. т., в минутах) определяли с помощью колонки XSelect CSH Phenyl-Hexyl 150 x 3 мм, 2,5 мкм (Waters, 186006734) с применением следующих растворителей: **A** (H<sub>2</sub>O + 0,1% ТФУ) и **B** (CH<sub>3</sub>CN + 0,085% ТФУ) и градиента: 0-0,1 мин: 95% А, 5% В; 7 мин: 45% А, 55% В; 7,02-7,7 мин: 3% А, 97% В; 7,72-9,95 мин: 95% А, 5% В. Скорость потока = 1,3 мл/мин при 55°C.

#### **1.2.8 Способ анализа H**

При аналитической ВЭЖХ время удерживания (при к. т., в минутах) определяли с помощью колонки Ascentis Express C8 100 x 3 мм, 2,7 мкм (Supelco, 53852-U) с применением следующих растворителей: **A** (H<sub>2</sub>O + 0,1% ТФУ) и **B** (CH<sub>3</sub>CN + 0,085% ТФУ) и градиента: 0-0,1 мин: 95% А, 5% В; 12,1 мин: 45% А, 55% В; 12,12-13,1 мин: 3% А, 97% В; 13,12-14,8 мин: 95% А, 5% В. Скорость потока = 0,750 мл/мин при 55°C.

#### **1.2.8 Способ анализа I**

При аналитической ВЭЖХ время удерживания (при к. т., в минутах) определяли с помощью колонки Poroshell Bonus RP 100 x 3 мм, 2,7 мкм (Agilent technologies,

695968-301) с применением следующих растворителей: А (H<sub>2</sub>O + 0,1% ТФУ) и В (CH<sub>3</sub>CN + 0,085% ТФУ) и градиента: 0-0,1 мин: 95% А, 5% В; 12,1 мин: 45% А, 55% В; 12,12-13,1 мин: 3% А, 97% В; 13,12-15,2 мин: 95% А, 5% В. Скорость потока = 0,750 мл/мин при 55°C.

### 1.3 Синтез пептидных последовательностей

**Пример 1** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику С, описанную выше, с  
5 применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали с применением в качестве исходного вещества Fmoc-Thr-аллилового сложного эфира аминокислоты, который прививали к смоле (Fmoc-Thr(-2-хлортритил-  
10 смола)-аллил). Фрагмент пептида синтезировали на твердой подложке в соответствии со способом А, описанным выше. Выполняли присоединение Fmoc-Dab(Alloc)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение Q<sup>1</sup>, после чего выполняли удаление аллильной и Alloc защитных групп (модуль В) и получение макролактаманного цикла (модуль В) путем образования амидной связи  
15 между освобожденной α-карбоксильной группой Thr в положении Q<sup>7</sup> и освобожденной γ-аминогруппой Dab в положении Q<sup>1</sup>, как указано выше в соответствующих разделах методики А. Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

20 Затем осуществляли отщепление защищенного фрагмента пептида от смолы и получение свободного основания защищенного фрагмента пептида, как указано выше в методике А.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L)  
25 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом D, описанным выше. Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Glyol, который прививали к смоле (Fmoc-Glyol-2-хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением 3-метилбутановой кислоты для  
30 добавления остатка кислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного

фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности,

5 показаны только остатки модуля А:

Смола-Glyol-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике С. Затем пептид очищали, как описано выше,

10 и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 1** в *таблице 2*.

**Примеры 2 и 4** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику С, описанную выше, с

15 применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**. Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

20 Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом D, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминспирта Fmoc-Throl(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Throl(tBu)-2-хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением 3-метилбутановой кислоты для добавления остатка кислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано

30 выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования

амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-ThroI-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

- 5 Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике С. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 2 и 4** в *таблице 2*.

- 10 **Пример 3** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику С, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

- (I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как  
15 описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

- (II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L)  
20 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом D, описанным выше. Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминспирта Fmoc-ThroI(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-ThroI(tBu)-2-хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением изомасляной кислоты  
25 для добавления остатка кислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только  
30 остатки модуля А:

Смола-Thr<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике С. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 3** в *таблице 2*.

**Пример 5** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику С, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом D, описанным выше. Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением 3-метилбутановой кислоты для добавления остатка кислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-Serol-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между R<sup>2</sup> и R<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике С. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа  
5 представлены в **Пр. 5** в *таблице 2*.

**Примеры 6, 8 и 10** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику М1, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

10

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

15

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в  
20 первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении R<sup>11</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение R<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем  
25 обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении R<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-p<sup>11</sup>-p<sup>10</sup>-p<sup>9</sup>-p<sup>8</sup>-p<sup>7</sup>-p<sup>6</sup>-p<sup>5</sup>-p<sup>4</sup>-p<sup>3</sup>-p<sup>2</sup>-p<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении R<sup>1</sup>,  
30 отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной

дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике М1. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 6, 8 и 10** в *таблице 2*.

5

**Пример 7** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику О, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

- 10 (I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

- 15 (II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом К, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в

- 20 первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении P<sup>11</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>.

Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем

- 25 обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования

- 30 межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных

групп, как указано выше в методике О. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 7** в *таблице 2*.

5 **Примеры 9 и 57** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику L, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль B и линкер L) синтезировали, как  
10 описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль A, модуль B и линкер L)  
15 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом I, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении P<sup>11</sup> к смоле Зиберы для синтеза амидов, и с применением Fmoc-  
20 Glu(allyl)-OH для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>.

Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики A, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли  
25 в следующей последовательности, показаны только остатки модуля A:

Смола-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике L. Затем пептиды очищали, как описано выше,

и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 9** и **57** в *таблице 2*.

**Пример 11** представлен в *таблице 1*.

5 Для получения пептида использовали методику М1, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

10 Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:  
Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

15 Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении P<sup>11</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>.

20 Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

25 Смола-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике М1. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его

характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 11** в *таблице 2*.

**Пример 12** представлен в *таблице 1*.

5 Для получения пептида использовали методику L, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль B и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

10 Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:  
Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль A, модуль B и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом I, описанным выше.

15 Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении P<sup>11</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>.

20 Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики A, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля A:

25 Смола-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике L. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа

30 представлены в **Пр. 12** в *таблице 2*.

**Примеры 13 и 14** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику М1, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

- 5 (I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

- 10 (II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в

- 15 положении P<sup>10</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>.

Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в

- 20 положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>-X<sup>14</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении X<sup>14</sup>, отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной

- 25 дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике М1. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 13 и 14** в *таблице 2*.

- 30 **Примеры 15 - 18, 23, 25 и 31 - 38** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику J, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль B и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

- 5 Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль A, модуль B и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше.

- 10 Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-<sup>D</sup>Thr(tBu)-ОН, которую прививали к смоле (Fmoc-<sup>D</sup>Thr(tBu)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L) выполняли, как указано выше в
- 15 соответствующем разделе методики A, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля A:

Смола-<sup>D</sup>Thr-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

- 20 Затем осуществляли удаление Alloc защитной группы в положении P<sup>2</sup>, отщепление пептидов от смолы, обеспечение межцепочечной лактамной связи путем образования амидной связи между освобожденной аминогруппой боковой цепи аминокислотного остатка в положении P<sup>2</sup> и освобожденной  $\alpha$ -карбоксильной группой <sup>D</sup>Thr в положении P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано
- 25 выше в методике J. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 15 - 18, 23, 25 и 31 - 38** в *таблице 2*.

**Пример 19** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику J, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль B и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

5 Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль A, модуль B и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества  
10 аминокислоты Fmoc-<sup>D</sup>Asn(trityl)-OH, которую прививали к смоле (Fmoc-<sup>D</sup>Asn(trityl)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики A, путем обеспечения образования амидной  
15 связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля A:

Смола-<sup>D</sup>Asn-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли удаление Alloc защитной группы в положении P<sup>2</sup>, отщепление  
20 пептида от смолы, обеспечение межцепочечной лактамной связи путем образования амидной связи между  $\delta$ -аминогруппой Orn в положении P<sup>2</sup> и освобожденной  $\alpha$ -карбоксильной группой <sup>D</sup>Asn в положении P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике J. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные  
25 анализа представлены в **Пр. 19** в *таблице 2*.

**Пример 20** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику J, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

5

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-<sup>D</sup>Gln(trityl)-ОН, которую прививали к смоле (Fmoc-<sup>D</sup>Gln(trityl)-

10 2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab  
15 в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-<sup>D</sup>Gln-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли удаление Alloc защитной группы в положении P<sup>2</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение межцепочечной лактамной связи путем

20 образования амидной связи между  $\delta$ -аминогруппой Orn в положении P<sup>2</sup> и освобожденной  $\alpha$ -карбоксильной группой <sup>D</sup>Gln в положении P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике J. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 20** в *таблице 2*.

25

**Пример 21** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику J, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

5

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-<sup>D</sup>Glu(tBu)-ОН, которую прививали к смоле (Fmoc-<sup>D</sup>Glu(tBu)-2-

10 хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления

аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в

соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab

15 в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности,

показаны только остатки модуля А:

Смола-<sup>D</sup>Glu-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли удаление Alloc защитной группы в положении P<sup>2</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение межцепочечной лактамной связи путем

20 образования амидной связи между  $\delta$ -аминогруппой Orn в положении P<sup>2</sup> и

освобожденной  $\alpha$ -карбоксильной группой <sup>D</sup>Glu в положении P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике J. Затем пептид очищали, как

описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 21** в *таблице 2*.

25

**Пример 22** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику J, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

5

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-DHse(tBu)-OH, которую прививали к смоле (Fmoc-DHse(tBu)-2-

10 хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления

аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в

соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab

15 в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности,

показаны только остатки модуля А:

Смола-DHse-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли удаление Alloc защитной группы в положении P<sup>2</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение межцепочечной лактамной связи путем

20 образования амидной связи между  $\delta$ -аминогруппой Orn в положении P<sup>2</sup> и

освобожденной  $\alpha$ -карбоксильной группой DHse в положении P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике J. Затем пептид очищали,

как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 22** в *таблице 2*.

25

**Пример 24** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику К, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

5

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом Н, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-D<sup>3</sup>Thr(tBu)-ОН, которую прививали к смоле (Fmoc-D<sup>3</sup>Thr(tBu)-2-

10 хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением альфа-

гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и

линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А,

15 путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-D<sup>3</sup>Thr-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли удаление Alloc защитной группы в положении P<sup>2</sup>, отщепление

20 пептида от смолы, обеспечение межцепочечной лактамной связи путем

образования амидной связи между δ-аминогруппой Orn в положении P<sup>2</sup> и

освобожденной α-карбоксильной группой D<sup>3</sup>Thr в положении P<sup>11</sup> и полное удаление

защитных групп, как указано в методике К выше. Затем пептид очищали, как

описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные

25 анализа представлены в **Пр. 24** в *таблице 2*.

**Пример 26** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику J, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

30

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

5

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-D<sup>D</sup>Tyr(tBu)-OH, которую прививали к смоле (Fmoc-D<sup>D</sup>Tyr(tBu)-2-

10 хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления

аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в

соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab

15 в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности,

показаны только остатки модуля А:

Смола-D<sup>D</sup>Tyr-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли удаление Alloc защитной группы в положении P<sup>2</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение межцепочечной лактамной связи путем

20 образования амидной связи между  $\delta$ -аминогруппой Orn в положении P<sup>2</sup> и

освобожденной  $\alpha$ -карбоксильной группой D<sup>D</sup>Tyr в положении P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике J. Затем пептид очищали, как

описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 26** в *таблице 2*.

25

**Пример 27** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику J, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

5

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-DVal-OH, которую прививали к смоле (Fmoc-DVal-2-

10 хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab

15 в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-DVal-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли удаление Alloc защитной группы в положении P<sup>2</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение межцепочечной лактамной связи путем

20 образования амидной связи между  $\delta$ -аминогруппой Orn в положении P<sup>2</sup> и освобожденной  $\alpha$ -карбоксильной группой DVal в положении P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике J. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 27** в *таблице 2*.

25

**Пример 28** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику J, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

5

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-<sup>D</sup>Dab(Вос)-ОН, которую прививали к смоле (Fmoc-<sup>D</sup>Dab(Вос)-2-

10 хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления

аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в

соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab

15 в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности,

показаны только остатки модуля А:

Смола-<sup>D</sup>Dab-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли удаление Alloc защитной группы в положении P<sup>2</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение межцепочечной лактамной связи путем

20 образования амидной связи между  $\delta$ -аминогруппой Orn в положении P<sup>2</sup> и

освобожденной  $\alpha$ -карбоксильной группой <sup>D</sup>Dab в положении P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике J. Затем пептид очищали,

как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 28** в *таблице 2*.

25

**Пример 29** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику J, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

- 5 (II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше. Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-<sup>D</sup>Orn(Boc)-OH, которую прививали к смоле (Fmoc-<sup>D</sup>Orn(Boc)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления
- 10 аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности,
- 15 показаны только остатки модуля А:

Смола-<sup>D</sup>Orn-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

- Затем осуществляли удаление Alloc защитной группы в положении P<sup>2</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение межцепочечной лактамной связи путем образования амидной связи между  $\delta$ -аминогруппой Orn в положении P<sup>2</sup> и
- 20 освобожденной  $\alpha$ -карбоксильной группой <sup>D</sup>Orn в положении P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике J. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 29** в *таблице 2*.

- 25 **Пример 30** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику J, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

- (I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как
- 30 описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше. Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-DLys(Boc)-ОН, которую прививали к смоле (Fmoc-DLys(Boc)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-DLys-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли удаление Alloc защитной группы в положении P<sup>2</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение межцепочечной лактамной связи путем образования амидной связи между  $\delta$ -аминогруппой Orn в положении P<sup>2</sup> и освобожденной  $\alpha$ -карбоксильной группой DLys в положении P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике J. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 30** в *таблице 2*.

**Примеры 39 - 41, 44 - 46, 49, 62 - 68, 119 и 144** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику M1, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

- 5 Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>.
- 10 Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

- 15 Смола-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

- Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup> (**Пр. 39, 41, 44 - 46, 49 и 62 - 68**), или ацилирование 6-метилгептановой кислотой в положении P<sup>1</sup> (**Пр. 40**), или ацилирование пропионовой кислотой в положении P<sup>1</sup> (**Пр. 119 и 144**), отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике М1. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 39 - 41, 44 - 46, 49, 62 - 68, 119 и 144** в *таблице 2*.

- 25 **Примеры 100, 113, 114, 117, 120, 121, 128, 130 - 143, 150 - 156, 158, 159, 251 - 264, 267 - 269, 272, 275, 276, 278, 280 - 284, 289, 294 - 300, 305 - 318, 328 - 339, 342, 343, 345, 350, 352 и 353** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику М2, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

5

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в

10 первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-

Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>.

Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем

15 обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>,

20 отщепление пептидов от смолы, полное удаление защитных групп, и обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup>, как указано

выше в методике М2. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 100,**

**113, 114, 117, 120, 121, 128, 130 - 143, 150 - 156, 158, 159, 251 - 264, 267 - 269, 272,**

25 **275, 276, 278, 280 - 284, 289, 294 - 300, 305 - 318, 328 - 339, 342, 343, 345, 350, 352 и**

**353** в *таблице 2*.

**Пример 42** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику Е, описанную выше, с

30 применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

5 Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом F, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества  
10 аминокислоты Fmoc-Ser(tBu)-ОН, которую прививали к смоле (Fmoc-Ser(tBu)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной  
15 связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-Ser-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования  
20 межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике Е. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 42** в *таблице 2*.

25 **Примеры 43, 47, 48, 50 и 51** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику L, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как  
30 описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

- (II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом I, описанным выше. Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

- Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике L. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 43, 47, 48, 50 и 51** в *таблице 2*.

**Пример 52** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику F, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

25

- (I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

30

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше. Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Ser(tBu)-ОН, которую прививали к смоле (Fmoc-Ser(tBu)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксовой группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-Ser-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике F. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 52** в *таблице 2*.

**Примеры 53 и 54** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику E, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом F, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Ser(tBu)-OH, которую прививали к смоле (Fmoc-Ser(tBu)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного

5 фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

10 Смола-Ser-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике Е. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа

15 представлены в **Пр. 53** и **54** в *таблице 2*.

**Примеры 55** и **56** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику G, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

20

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

25

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом F, описанным выше. Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Ser(tBu)-OH, которую прививали к смоле (Fmoc-Ser(tBu)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления

30

аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-Ser-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли удаление аллильной защитной группы в положении P<sup>2</sup>, удаление защитной группы ivDde в положении P<sup>11</sup> и обеспечение межцепочечной лактамной связи путем образования амидной связи между освобожденными функциональными группами боковых цепей аминокислотного остатка в положении P<sup>2</sup> и Dab в положении P<sup>11</sup>, отщепление пептидов от смолы и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике G. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 55** и **56** в *таблице 2*.

**Примеры 58, 60, 61, 74 - 76, 78 - 85, 87 - 91 и 104 - 112** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

20

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

25

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом E, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Thr(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Thr(tBu)-2-

30 хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления

аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, 5 путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А: Смола-Thr<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования 10 межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 58, 60, 61, 74 - 76, 78 - 85, 87 - 91 и 104 - 112** в *таблице 2*.

15 **Примеры 59, 72 и 73** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как 20 указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) 25 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом E, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Glyol, который прививали к смоле (Fmoc-Glyol-2-хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой 30 кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>.

Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли

5 в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-Glyol-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептиды очищали, как описано выше,

10 и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 59, 72 и 73** в *таблице 2*.

**Примеры 69 и 70** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику D, описанную выше, с

15 применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

20 Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом E, описанным выше. Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества

25 аминок спирта Fmoc-Glyol, который прививали к смоле (Fmoc-Glyol-2-хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>.

Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)

30 выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем

обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-Glyol- $\chi^{12}$ -P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

- 5 Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 69** и **70** в *таблице 2*.

10

**Пример 71** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику В, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

- 15 (I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

- 20 (II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом С, описанным выше. Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Glyol, который прививали к смоле (Fmoc-Glyol-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

- 30 Смола-Glyol- $\chi^{12}$ -P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении  $R^1$ , отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между  $R^2$  и  $R^{11}$  и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике В. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его 5 характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 71** в *таблице 2*.

**Пример 77** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику А, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

- 5 (I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

- 10 (II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом В, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Thr(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Thr(tBu)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления

- 15 аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксовой группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности,
- 20 показаны только остатки модуля А:

Смола-Thr(tBu)-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования междоцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике А. Затем пептид очищали, как описано выше,

- 25 и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 77** в *таблице 2*.

**Примеры 86, 123 и 129** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику В, описанную выше, с

- 30 применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

5 Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом С, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества  
10 аминокислоты Fmoc-Thr(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Thr(tBu)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной  
15 связи между  $\gamma$ -карбоксовой группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-Thr(tBu)-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>,  
20 отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике В. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 86, 123** и **129** в *таблице 2*.

25

**Примеры 92 и 93** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

5

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом Е, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Tyrol(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Tyrol(tBu)-2-

10 хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение Р<sup>5</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение Р<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А,

15 путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении Р<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:  
Смола-Tyrol-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования

20 межцепочечной дисульфидной связи между Р<sup>2</sup> и Р<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 92** и **93** в *таблице 2*.

25 **Пример 94** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику В, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как

30 указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом С, описанным выше. Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Tyrol(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Tyrol(tBu)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение Р<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении Р<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-Tyrol-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении Р<sup>1</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между Р<sup>2</sup> и Р<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике В. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 94** в *таблице 2*.

**Примеры 95, 97 и 101 - 103** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом Е, описанным выше. Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества

5 аминспирта Fmoc-Serol(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Serol(tBu)-2-хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и

10 линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А: Смола-Serol-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

15 Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 95, 97 и 101 - 103** в *таблице 2*.

20

**Примеры 96, 98 и 116** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику В, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

25 (I) Защищенные фрагменты пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом С, описанным выше. Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Serol(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Serol(tBu)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксовой группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-Serol-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>, отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике В. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 96, 98 и 116** в *таблице 2*.

**Примеры 99, 115, 157, 270, 271, 274, 277, 301, 340 и 344** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику О, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом К, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике О. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 99, 115, 157, 270, 271, 274, 277, 301, 340 и 344** в *таблице 2*.

**Пример 122** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику I, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Ser(tBu)-OH, которую прививали к смоле (Fmoc-Ser(tBu)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного

5 фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

10 Смола-Ser-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы и получение изопропилового сложного эфира освобожденной  $\alpha$ -карбоксильной группы Ser в положении X<sup>12</sup>, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано в методике I выше. Затем пептид

15 очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 122** в *таблице 2*.

**Пример 124** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику В, описанную выше, с

20 применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

25 Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом С, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества

30 аминокислоты Fmoc-D<sup>D</sup>ThroI(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-D<sup>D</sup>ThroI(tBu)-2-

хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной

5 связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-<sup>D</sup>ThroI-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>,

10 отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике В. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 124** в *таблице 2*.

15

**Примеры 125 и 126** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику М1, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

20 (I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

25 (II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в

30 положении P<sup>11</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-

Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в

5 положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>-X<sup>14</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении X<sup>14</sup>, отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной

10 дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике М1. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 125** и **126** в *таблице 2*.

15 **Пример 127** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как

20 указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L)

25 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом E, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Thr(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Thr(tBu)-2-хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением альфа-

30 гидроксизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты

в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида  
 5 проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:  
 Смола-Thr<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептид очищали, как описано выше,  
 10 и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 127** в *таблице 2*.

**Пример 145** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику Н, описанную выше, с  
 15 применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

20 Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше. Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества  
 25 аминокислоты Fmoc-Ser(tBu)-ОН, которую прививали к смоле (Fmoc-Ser(tBu)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной  
 30 связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab

в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-Ser-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, получение N-метиламида  
 5 освобожденной α-карбоксильной группы Ser в положении X<sup>12</sup>, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике Н. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 145** в *таблице 2*.

10

**Примеры 146 и 147** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику N1, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

15 (I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

20 (II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в  
 25 положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, с применением Fmoc-Glu(2-PhiPr)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>11</sup> и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А,  
 30 путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой

Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А: Смола-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>, удаление Allos защитной группы в положении P<sup>2</sup>, отщепление пептидов от смолы и удаление 2-фенилизопропильной защитной группы в положении P<sup>11</sup>, обеспечение межцепочечной лактамной связи путем образования амидной связи между освобожденными функциональными группами боковых цепей остатков в положении P<sup>2</sup> и в положении P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике N1. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 146** и **147** в *таблице 2*.

**Примеры 148, 149, 265, 273, 279, 287, 290, 291, 293, 302, 303, 319 - 327, 341, 346, 348, 349** и **351** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику N1, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением

Fmoc-Asp(2-PhiPr)-OH для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>11</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в

5 положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>, удаление Алос защитной группы в положении P<sup>2</sup>, отщепление пептидов от смолы и удаление

10 2-фенилизопропильной защитной группы в положении P<sup>11</sup>, обеспечение межцепочечной лактамной связи путем образования амидной связи между освобожденными функциональными группами боковых цепей остатков в положении P<sup>2</sup> и в положении P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике N1. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их

15 характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 148, 149, 265, 273, 279, 287, 290, 291, 293, 302, 303, 319 - 327, 341, 346, 348, 349** и **351** в *таблице 2*.

**Пример 160** представлен в *таблице 1*.

20 Для получения пептида использовали методику О, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

25 Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом К, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>6</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>6</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике О. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 160** в *таблице 2*.

**Пример 161** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику О, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом К, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении  $X^{12}$  к смоле Зибера для синтеза амидов, с применением Fmoc-<sup>5</sup> <sup>D</sup>Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>6</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной

10 связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой <sup>D</sup>Glu в положении P<sup>6</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола- $X^{12}$ -P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования

15 межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике О. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 161** в *таблице 2*.

20 **Пример 162** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как

25 указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L)

30 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом Е, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминок спирта Fmoc-Serol(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Serol(tBu)-2-хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>6</sup> и с применением альфа-5 гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>6</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида 10 проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А: Смола-Serol-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептид очищали, как описано выше, 15 и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 162** в *таблице 2*.

**Пример 163** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику D, описанную выше, с 20 применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

25 Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом E, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества 30 аминок спирта Fmoc-Serol(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Serol(tBu)-2-

хлортритил-смола), с применением Fmoc-DGlu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>6</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксовой группой DGlu в положении P<sup>6</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:  
Смола-Serol-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

10 Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 163** в *таблице 2*.

15

**Пример 164** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику O, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

20 (I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>.

25 (II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом К, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в  
30 положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, с применением Fmoc-Glu(allyl)-

ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>6</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем

5 разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>6</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола- $X^{12}$ - $P^{11}$ - $P^{10}$ - $P^9$ - $P^8$ - $P^7$ - $P^6$ - $P^5$ - $P^4$ - $P^3$ - $P^2$ -Hiv.

10 Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике О. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 164** в *таблице 2*.

15

**Пример 165** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику О, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

20 (I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>.

25 (II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом К, описанным выше. Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в

30 положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, с применением Fmoc-

<sup>D</sup>Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>6</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в  
 5 соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой <sup>D</sup>Glu в положении P<sup>6</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности:

Смола-Х<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования  
 10 межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике О. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 165** в *таблице 2*.

15 **Примеры 166, 167 и 168** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику О, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как  
 20 указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L)  
 25 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом К, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, с применением Fmoc-Glu(allyl)-  
 30 ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>7</sup> и с применением

альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидрокси кислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>7</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике О. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 166, 167 и 168** в *таблице 2*.

**Примеры 169, 170 и 171** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику О, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом К, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, с применением Fmoc-DGlu(allyl)-OH для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>7</sup> и с

применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной

5 связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой <sup>D</sup>Glu в положении P<sup>7</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-Х<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования

10 межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике О. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 169, 170 и 171** в *таблице 2*.

15 **Примеры 172, 173 и 174** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как

20 указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L)

25 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом Е, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Serol(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Serol(tBu)-2-хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>7</sup> и с применением альфа-

30 гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты

в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>7</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов  
 5 выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:  
 Смола-Serol-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептиды очищали, как описано выше,  
 10 и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 172, 173 и 174** в *таблице 2*.

**Пример 175** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику M1, описанную выше, с  
 15 применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

20 Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше. Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества  
 25 подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)  
 30 выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем

обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

- 5 Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>, отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечных дисульфидных связей между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup>, а также между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup>, и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике М1. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные
- 10 анализа представлены в **Пр. 175** в *таблице 2*.

**Примеры 176 и 177** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику L, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

15

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

20

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом I, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в

- 25 первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем
- 30 обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в

положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования  
 5 межцепочечных дисульфидных связей между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup>, а также между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup>, и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике L. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 176** и **177** в *таблице 2*.

10 **Примеры 178, 179, 205 - 208** и **215** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику M1, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как  
 15 описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.  
 20 Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>.  
 25 Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

30 Смола-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>, отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике M1. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их  
 5 характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 178, 179, 205 - 208 и 215** в *таблице 2*.

**Примеры 219 - 227 и 266** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику M2, описанную выше, с  
 10 применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

15 Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше. Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества  
 20 подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)  
 25 выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>12</sup>-p<sup>11</sup>-p<sup>10</sup>-p<sup>9</sup>-p<sup>8</sup>-p<sup>7</sup>-p<sup>6</sup>-p<sup>5</sup>-p<sup>4</sup>-p<sup>3</sup>-p<sup>2</sup>-p<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>, отщепление пептидов от смолы, полное удаление защитных групп и обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup>, как указано выше в методике M2. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их  
 5 характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 219 - 227 и 266** в *таблице 2*.

**Примеры 180 - 185** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику L, описанную выше, с  
 10 применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль B и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

15 Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль A, модуль B и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом I, описанным выше. Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества  
 20 подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L)  
 25 выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики A, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля A:

Смола-X<sup>12</sup>-p<sup>11</sup>-p<sup>10</sup>-p<sup>9</sup>-p<sup>8</sup>-p<sup>7</sup>-p<sup>6</sup>-p<sup>5</sup>-p<sup>4</sup>-p<sup>3</sup>-p<sup>2</sup>-p<sup>1</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике L. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа  
5 представлены в **Пр. 180 - 185** в *таблице 2*.

**Пример 186** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику E, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

10

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль B и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

15

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль A, модуль B и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом F, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Ser(tBu)-OH, которую прививали к смоле (Fmoc-Ser(tBu)-2-  
20 хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики A, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab  
25 в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля A:

Смола-Ser-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных  
30 групп, как указано выше в методике E. Затем пептид очищали, как описано выше,

и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 186** в *таблице 2*.

**Пример 187** представлен в *таблице 1*.

5 Для получения пептида использовали методику N2, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

10 Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:  
Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

15 Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением  
20 Fmoc-Asp(2-PhiPr)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>4</sup>.

Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в  
25 следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>, удаление защитной группы ivDde в положении P<sup>9</sup>, отщепление пептида от смолы и удаление 2-фенилизопропильной защитной группы в положении P<sup>4</sup>, обеспечение  
30 межцепочечной лактамной связи путем образования амидной связи между

освобожденной  $\beta$ -карбоксильной группой Asp в положении P<sup>4</sup> и  $\gamma$ -аминогруппой Dab в положении P<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике N2. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 187** в  
5 *таблице 2*.

**Примеры 188 - 195, 198 - 202 и 204** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

10

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль B и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

15

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль A, модуль B и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом E, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Thr(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Thr(tBu)-2-  
20 хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики A,  
25 путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля A:  
Смола-Thr(tBu)-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования  
30 межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных

групп, как указано выше в методике D. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 188 - 195, 198 - 202 и 204** в *таблице 2*.

5 **Пример 196** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику В, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как  
10 указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L)  
15 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом С, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминспирта Fmoc-Serol(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Serol(tBu)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного  
20 фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксовой группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

25 Смола-Serol-p<sup>11</sup>-p<sup>10</sup>-p<sup>9</sup>-p<sup>8</sup>-p<sup>7</sup>-p<sup>6</sup>-p<sup>5</sup>-p<sup>4</sup>-p<sup>3</sup>-p<sup>2</sup>-p<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межпочечной дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике В. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его

характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 196** в *таблице 2*.

**Пример 197** представлен в *таблице 1*.

5 Для получения пептида использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль B и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

10 Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:  
Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль A, модуль B и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом E, описанным выше.

15 Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминспирта Fmoc-Serol(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Serol(tBu)-2-хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты  
20 в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики A, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля A:  
25 Смола-Serol-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа  
30 представлены в **Пр. 197** в *таблице 2*.

**Пример 203** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

5

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль B и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

10

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль A, модуль B и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом E, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Thr(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Thr(tBu)-2-

15 хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления

аминокислотного остатка в положение P<sup>7</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты

в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики A,

20 путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксовой группой

Glu в положении P<sup>7</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля A:

Смола-Thr-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования

25 межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных

групп, как указано выше в методике D. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа

представлены в **Пр. 203** в *таблице 2*.

30 **Пример 209** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль B и линкер L) синтезировали, как  
5 указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль A, модуль B и линкер L)  
10 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом E, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества  
аминоспирта Fmoc-ThroI(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-ThroI(tBu)-2-  
хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления  
аминокислотного остатка в положение P<sup>6</sup> и с применением альфа-  
15 гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты  
в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и  
линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики A,  
путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксовой группой  
Glu в положении P<sup>6</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида  
20 проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля A:  
Смола-ThroI-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования  
межпочечной дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных  
групп, как указано выше в методике D. Затем пептид очищали, как описано выше,  
25 и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа  
представлены в **Пр. 209** в *таблице 2*.

**Пример 210** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику D, описанную выше, с  
30 применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

5 Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом Е, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества  
 10 аминок спирта Fmoc-ThroI(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-ThroI(tBu)-2-хлортритил-смола), с применением Fmoc-<sup>D</sup>Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение Р<sup>6</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение Р<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и  
 15 линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой <sup>D</sup>Glu в положении Р<sup>6</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:  
 Смола-ThroI-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

20 Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между Р<sup>4</sup> и Р<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 210** в *таблице 2*.

25

**Примеры 211, 212 и 213** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

5

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом Е, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Thr(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Thr(tBu)-2-

10 хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение Р<sup>7</sup> и с применением альфа-

гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение Р<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и

линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А,

15 путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксовой группой Glu в положении Р<sup>7</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-Thr(tBu)-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования

20 межцепочечной дисульфидной связи между Р<sup>4</sup> и Р<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептиды очищали, как описано выше,

и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 211, 212 и 213** в *таблице 2*.

25 **Пример 214** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как

30 указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом Е, описанным выше. Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Thr(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Thr(tBu)-2-хлортритил-смола), с применением Fmoc-DGlu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение Р<sup>7</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидрокси кислоты в положение Р<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой D<sup>0</sup>Glu в положении Р<sup>7</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А: Смола-Thr(tBu)-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между Р<sup>4</sup> и Р<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 214** в *таблице 2*.

**Пример 216** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом Е, описанным выше. Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества

5 аминспирта Fmoc-ThroI(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-ThroI(tBu)-2-хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>6</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и

10 линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>6</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А: Смола-ThroI-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

15 Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 216** в *таблице 2*.

20

**Пример 217** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

25 (I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом Е, описанным выше. Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Thr(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Thr(tBu)-2-хлортритил-смола), с применением Fmoc-DGlu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение Р<sup>6</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение Р<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой DGlu в положении Р<sup>6</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А: Смола-Thr-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между Р<sup>4</sup> и Р<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 217** в *таблице 2*.

**Пример 218** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику M1, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении P<sup>11</sup> к смоле Зиберы для синтеза амидов, и с применением Fmoc-  
 5 Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в  
 10 положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>-X<sup>14</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении X<sup>14</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано  
 15 выше в методике М1. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 218** в *таблице 2*.

**Пример 228** представлен в *таблице 1*.

20 Для получения пептида использовали методику М1, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

25 Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении  $X^{12}$  к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение  $P^5$ . Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении  $P^5$  и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении  $L^1$ . Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола- $X^{12}$ - $P^{11}$ - $P^{10}$ - $P^9$ - $P^8$ - $P^7$ - $P^6$ - $P^5$ - $P^4$ - $P^3$ - $P^2$ - $P^1$ .

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении  $P^1$ , отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между  $P^1$  и  $X^{12}$  и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике М1. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 228** в *таблице 2*.

**Примеры 229 и 230** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику Q, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr- $Q^6$ - $Q^5$ - $Q^4$ - $Q^3$ - $Q^2$ - $Q^1$ - $L^3$ - $L^2$ - $L^1$ .

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении  $X^{12}$  к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение  $P^5$ . Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении  $P^5$  и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении  $L^1$ . Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола- $X^{12}$ - $P^{11}$ - $P^{10}$ - $P^9$ - $P^8$ - $P^7$ - $P^6$ - $P^5$ - $P^4$ - $P^3$ - $P^2$ - $P^1$ .

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении  $P^1$ , отщепление пептидов от смолы и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике Q. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 229** и **230** в *таблице 2*.

**Примеры 232** и **233** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику А, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr- $Q^6$ - $Q^5$ - $Q^4$ - $Q^3$ - $Q^2$ - $Q^1$ - $L^3$ - $L^2$ - $L^1$ .

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом В, описанным выше. Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Thr(tBu), который прививали к смоле (Fmoc-Thr(tBu)-2-

хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной  
5 связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-Thr<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>-X<sup>14</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования  
10 межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике А. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 232** и **233** в *таблице 2*.

15 **Примеры 234** и **235** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику М1, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как  
20 описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L)  
25 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-  
30 Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>.

Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли

5 в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>-X<sup>14</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении X<sup>14</sup>, отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечных дисульфидных связей между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup>, а также между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup>, и полное удаление

10 защитных групп, как указано выше в методике М1. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 234** и **235** в *таблице 2*.

**Пример 236** представлен в *таблице 1*.

15 Для получения пептида использовали методику D, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

20 Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом E, описанным выше.

25 Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Glyol, который прививали к смоле (Fmoc-Glyol-2-хлортритил-смола), с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>.

30 Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)

выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

5 Смола-Glyol-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике D. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа

10 представлены в **Пр. 236** в *таблице 2*.

**Примеры 237 - 240** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику M1, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

15

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

20

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в

25 первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в

положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>.

Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем

30 обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в

положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-Х<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>-Х<sup>14</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении Х<sup>14</sup>,  
 5 отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике М1. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 237 - 240** в *таблице 2*.

10

**Пример 243** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику М1, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

15 (I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L)  
 20 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении Х<sup>13</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-

25 Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>.

Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в

30 следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола- $\chi^{13}$ - $\chi^{12}$ - $p^{11}$ - $p^{10}$ - $p^9$ - $p^8$ - $p^7$ - $p^6$ - $p^5$ - $p^4$ - $p^3$ - $p^2$ - $p^1$ - $\chi^{14}$ .

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении  $\chi^{14}$ , отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между  $P^2$  и  $P^{11}$  и полное удаление защитных групп, как указано  
 5 выше в методике М1. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 243** в *таблице 2*.

**Пример 241** представлен в *таблице 1*.

10 Для получения пептида использовали методику Е, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

15 Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr- $Q^6$ - $Q^5$ - $Q^4$ - $Q^3$ - $Q^2$ - $Q^1$ - $L^3$ - $L^2$ - $L^1$ .

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом F, описанным выше.

20 Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc- $^D$ Ala-OH, которую прививали к смоле (Fmoc- $^D$ Ala-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления аминокислотного остатка в положение  $P^5$ . Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в  
 25 соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксовой группой Glu в положении  $P^5$  и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении  $L^1$ . Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола- $^D$ Ala- $\chi^{12}$ - $p^{11}$ - $p^{10}$ - $p^9$ - $p^8$ - $p^7$ - $p^6$ - $p^5$ - $p^4$ - $p^3$ - $p^2$ - $p^1$ - $\chi^{14}$ .

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике Е. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа  
5 представлены в **Пр. 241** в *таблице 2*.

**Пример 242** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику Е, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

10

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

15

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом F, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-<sup>D</sup>Ser(tBu)-ОН, которую прививали к смоле (Fmoc-<sup>D</sup>Ser(tBu)-2-

20

хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного

фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной

связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab  
25 в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-<sup>D</sup>Ser-χ<sup>12</sup>-p<sup>11</sup>-p<sup>10</sup>-p<sup>9</sup>-p<sup>8</sup>-p<sup>7</sup>-p<sup>6</sup>-p<sup>5</sup>-p<sup>4</sup>-p<sup>3</sup>-p<sup>2</sup>-p<sup>1</sup>-χ<sup>14</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных

30

групп, как указано выше в методике Е. Затем пептид очищали, как описано выше,

и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 242** в *таблице 2*.

**Пример 244** представлен в *таблице 1*.

5 Для получения пептида использовали методику М1, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

10 Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:  
Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

15 Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>13</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>.

20 Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

25 Смола-X<sup>13</sup>-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>-X<sup>14</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении X<sup>14</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между X<sup>13</sup> и X<sup>14</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике М1. Затем пептид очищали, как описано выше, и

определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 244** в *таблице 2*.

**Примеры 245, 250 и 383** представлены в *таблице 1*.

5 Для получения пептидов использовали методику Р, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

10 Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:  
Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом L, описанным выше.

15 Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>13</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением 3-(тримилтио)пропионовой кислоты для добавления тиолзамещенного ацильного остатка в положение X<sup>14</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>.

25 Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>13</sup>-X<sup>12</sup>-p<sup>11</sup>-p<sup>10</sup>-p<sup>9</sup>-p<sup>8</sup>-p<sup>7</sup>-p<sup>6</sup>-p<sup>5</sup>-p<sup>4</sup>-p<sup>3</sup>-p<sup>2</sup>-p<sup>1</sup>-X<sup>14</sup>.

Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между X<sup>13</sup> и X<sup>14</sup> и полное удаление защитных

30 групп, как указано выше в методике Р. Затем пептиды очищали, как описано выше,

и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 245, 250 и 383** в *таблице 2*.

**Пример 246** представлен в *таблице 1*.

5 Для получения пептида использовали методику М1, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

10 Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества  
15 подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>13</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L)  
20 выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>13</sup>-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>-X<sup>14</sup>.

25 Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении X<sup>14</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>9</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике М1. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 246** в  
30 *таблице 2*.

**Примеры 247, 248 и 249** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику Q, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

5

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль B и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

10 (II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль A, модуль B и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в

15 положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>.

Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики A, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в

20 положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля A:

Смола-X<sup>13</sup>-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>-X<sup>14</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении X<sup>14</sup>, отщепление пептидов от смолы и полное удаление защитных групп, как указано

25 выше в методике Q. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 247, 248 и 249** в *таблице 2*.

**Примеры 367 - 371, 373, 374, 375, 377, 378 и 380** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику M2, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как  
5 описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L)  
10 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>13</sup> к смоле Зиберы для синтеза амидов, и с применением Fmoc-  
15 Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>.

Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли  
20 в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>13</sup>-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>, отщепление пептидов от смолы, полное удаление защитных групп и обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup>, как указано  
25 выше в методике M2. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 367 - 371, 373, 374, 375, 377, 378 и 380** в *таблице 2*.

**Примеры 372, 376, 379, 381 и 382** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику О, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как  
5 указано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L)  
10 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом К, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>13</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, с применением Fmoc-Glu(allyl)-  
15 ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup> и с применением альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-  
20 карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>13</sup>-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-Hiv.

Затем осуществляли отщепление пептидов от смолы, обеспечение образования  
25 межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике О. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 372, 376, 379, 381 и 382** в *таблице 2*.

30 **Примеры 285, 286, 288 и 292** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику R, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль B и линкер L) синтезировали, как  
5 описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль A, модуль B и линкер L)  
10 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Ser(tBu)-OH, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления  
15 аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики A, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности,  
20 показаны только остатки модуля A:

Смола-Ser-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>, удаление аллильной защитной группы в положении P<sup>2</sup>, удаление защитной группы ivDde в положении P<sup>11</sup> и обеспечение межцепочечной лактамной связи путем  
25 образования амидной связи между освобожденными функциональными группами боковых цепей аминокислотного остатка в положении P<sup>2</sup> и Dab в положении P<sup>11</sup>, отщепление пептидов от смолы и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике P. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа  
30 представлены в **Пр. 285, 286, 288 и 292** в *таблице 2*.

**Примеры 304 и 347** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику S, описанную выше, с  
5 применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенные фрагменты пептида (модуль B и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

10 Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль A, модуль B и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше. Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества  
15 аминокислоты Fmoc-Ser(tBu)-OH, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>, с применением Fmoc-Asp(2-PhiPr)-OH для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>11</sup> и с применением  
20 альфа-гидроксиизовалериановой кислоты (Hiv) для добавления остатка гидроксикислоты в положение P<sup>1</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики A, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>.  
25 Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля A:

Смола-X<sup>12</sup>-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли удаление Alloc защитной группы в положении P<sup>2</sup>, отщепление пептидов от смолы и удаление 2-фенилизопропильной защитной группы в  
30 положении P<sup>11</sup>, обеспечение межцепочечной лактамной связи путем образования

амидной связи между освобожденными функциональными группами боковых цепей остатков в положении  $P^2$  и в положении  $P^{11}$  и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике Q. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа  
5 представлены в **Пр. 304** и **347** в *таблице 2*.

**Пример 366** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику M2, описанную выше, с  
10 применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль B и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

15 Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль A, модуль B и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше. Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества  
20 подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в положении  $X^{12}$  к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-<sup>D</sup>Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение  $P^7$ . Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L)  
25 выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики A, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой <sup>D</sup>Glu в положении  $P^7$  и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении  $L^1$ . Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля A:

Смола- $X^{12}$ -p<sup>11</sup>-p<sup>10</sup>-p<sup>9</sup>-p<sup>8</sup>-p<sup>7</sup>-p<sup>6</sup>-p<sup>5</sup>-p<sup>4</sup>-p<sup>3</sup>-p<sup>2</sup>-p<sup>1</sup>.

30 Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении  $P^1$ , отщепление пептида от смолы, полное удаление защитных групп и обеспечение

образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup>, как указано выше в методике M2. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 366** в *таблице 2*.

5

**Примеры 354 - 365** представлены в *таблице 1*.

Для получения пептидов использовали методику M2, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

- 10 (I) Защищенные фрагменты пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагментов пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

- 15 (II) Сборку полностью защищенных пептидов (модуль А, модуль В и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом J, описанным выше.

Пептиды синтезировали с применением в качестве исходного вещества подходящим образом защищенной Fmoc-аминокислоты, которую применяли в первом цикле присоединения для прививки аминокислотного остатка в

- 20 положении X<sup>12</sup> к смоле Зибера для синтеза амидов, и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>7</sup>.

Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между γ-карбоксильной группой Glu в

- 25 положении P<sup>7</sup> и α-аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептидов выполняли в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

Смола-X<sup>12</sup>-p<sup>11</sup>-p<sup>10</sup>-p<sup>9</sup>-p<sup>8</sup>-p<sup>7</sup>-p<sup>6</sup>-p<sup>5</sup>-p<sup>4</sup>-p<sup>3</sup>-p<sup>2</sup>-p<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>, отщепление пептидов от смолы, полное удаление защитных групп и обеспечение

- 30 образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup>, как указано

выше в методике М2. Затем пептиды очищали, как описано выше, и определяли их характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 354 - 365** в *таблице 2*.

5 **Пример 384** представлен в *таблице 1*.

Для получения пептида использовали методику F, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль В и линкер L) синтезировали, как  
10 описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:

Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль А, модуль В и линкер L)  
15 выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше.

Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Cys(trityl)-ОН, которую прививали к смоле (Fmoc-Cys(trityl)-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-ОН для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного

20 фрагмента пептида (модуль В и линкер L) выполняли, как указано выше в соответствующем разделе методики А, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля А:

25 Смола-Cys-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межпочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике F. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его

характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 384** в *таблице 2*.

**Пример 385** представлен в *таблице 1*.

5 Для получения пептида использовали методику F, описанную выше, с применением стратегии присоединения фрагментов на смоле.

(I) Защищенный фрагмент пептида (модуль B и линкер L) синтезировали, как описано выше в соответствующем разделе синтеза **Пр. 1**.

10 Сборку фрагмента пептида выполняли в следующей последовательности:  
Смола-Thr-Q<sup>6</sup>-Q<sup>5</sup>-Q<sup>4</sup>-Q<sup>3</sup>-Q<sup>2</sup>-Q<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>.

(II) Сборку полностью защищенного пептида (модуль A, модуль B и линкер L) выполняли на твердой подложке в соответствии со способом G, описанным выше.

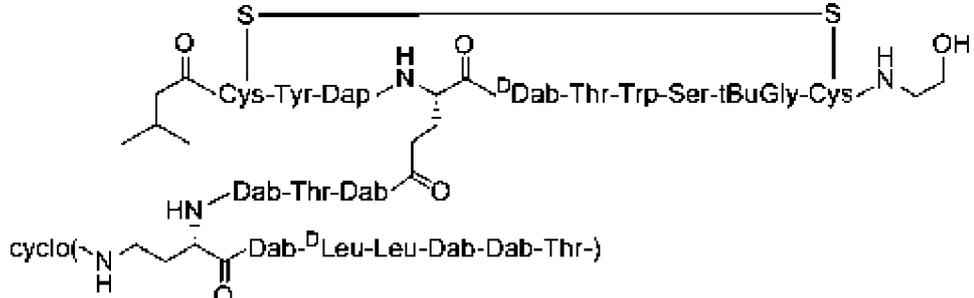
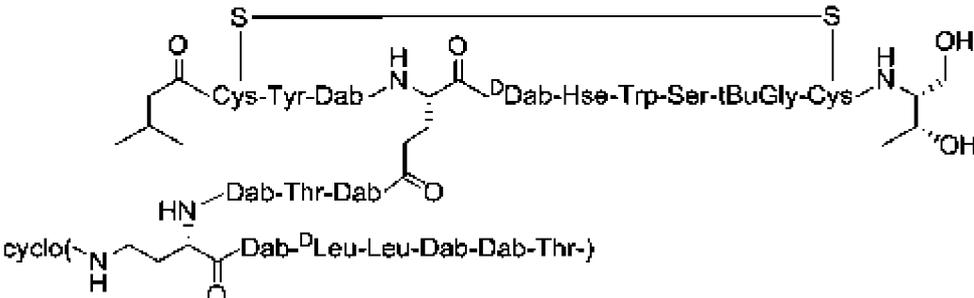
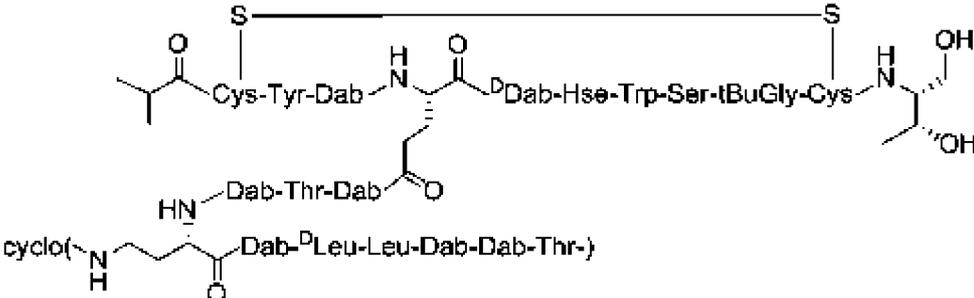
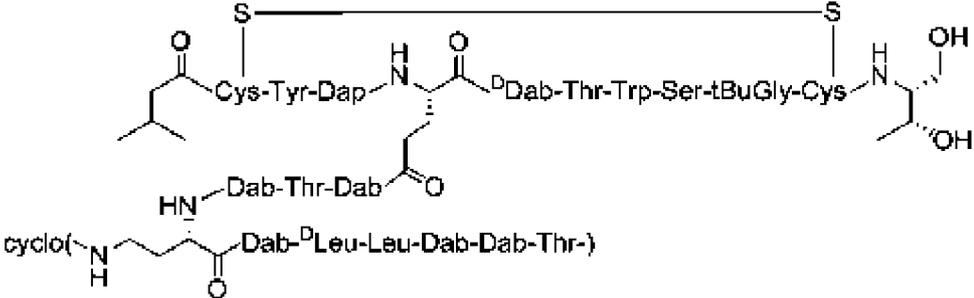
15 Пептид синтезировали с применением в качестве исходного вещества аминокислоты Fmoc-Leu(3R)OtBu-OH, которую прививали к смоле (Fmoc-Leu(3R)OtBu-2-хлортритил-смола), и с применением Fmoc-Glu(allyl)-OH для добавления аминокислотного остатка в положение P<sup>5</sup>. Присоединение защищенного фрагмента пептида (модуль B и линкер L) выполняли, как указано  
20 выше в соответствующем разделе методики A, путем обеспечения образования амидной связи между  $\gamma$ -карбоксильной группой Glu в положении P<sup>5</sup> и  $\alpha$ -аминогруппой Dab в положении L<sup>1</sup>. Сборку пептида проводили в следующей последовательности, показаны только остатки модуля A:

Смола-Leu(3R)OH-P<sup>11</sup>-P<sup>10</sup>-P<sup>9</sup>-P<sup>8</sup>-P<sup>7</sup>-P<sup>6</sup>-P<sup>5</sup>-P<sup>4</sup>-P<sup>3</sup>-P<sup>2</sup>-P<sup>1</sup>.

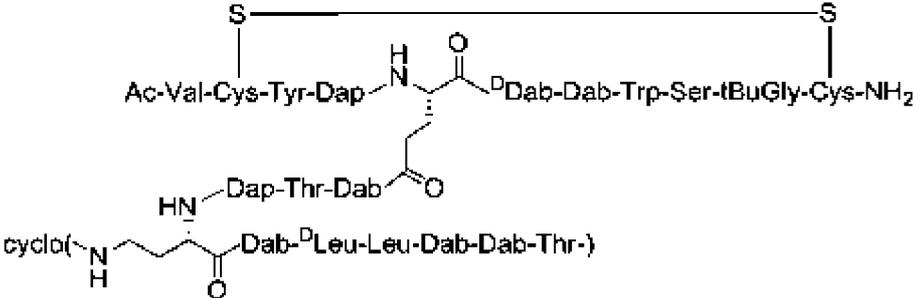
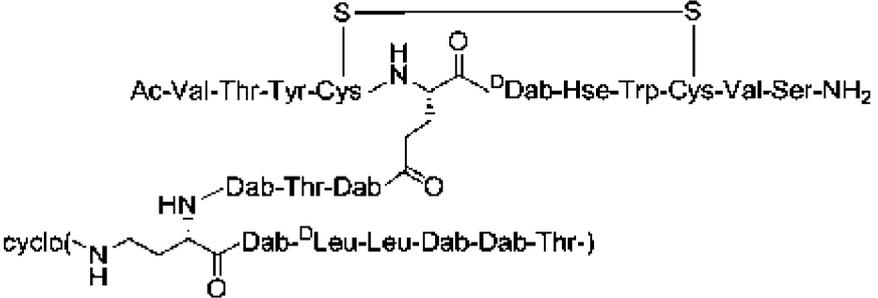
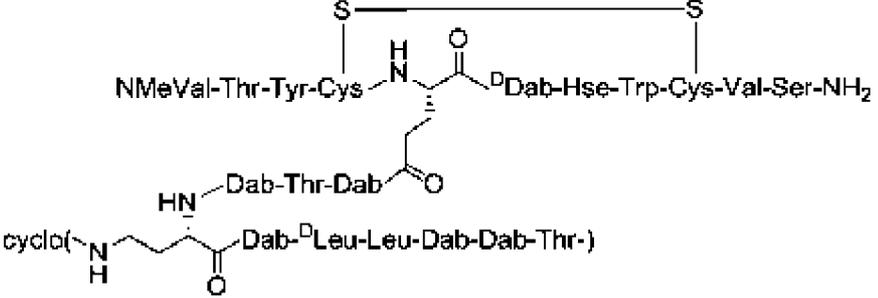
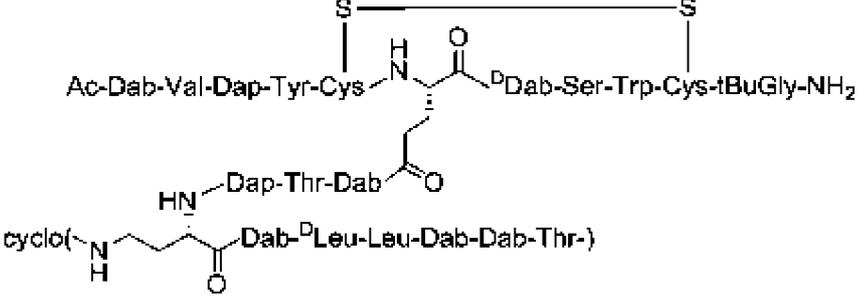
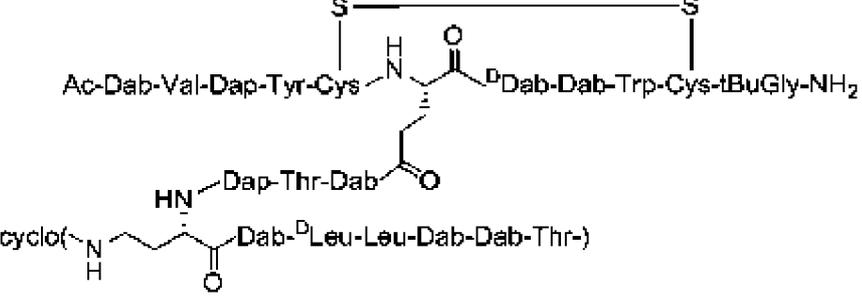
25 Затем осуществляли ацилирование уксусной кислотой в положении P<sup>1</sup>, отщепление пептида от смолы, обеспечение образования межцепочечной дисульфидной связи между P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и полное удаление защитных групп, как указано выше в методике F. Затем пептид очищали, как описано выше, и определяли его характеристики с помощью ВЭЖХ-МС. Данные анализа представлены в **Пр. 385** в  
30 *таблице 2*.

**Таблица 1: Примеры (Пр.)**

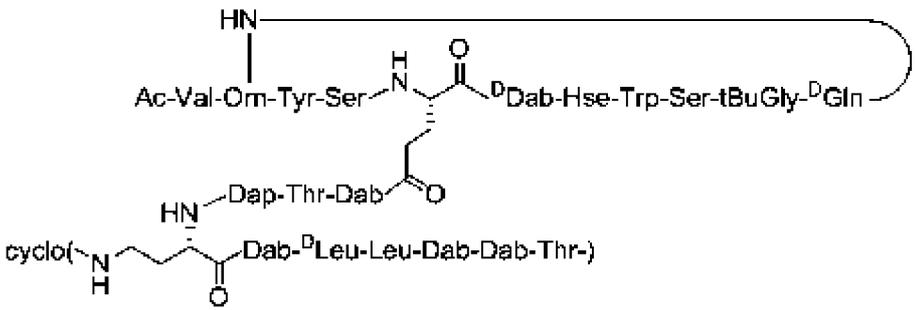
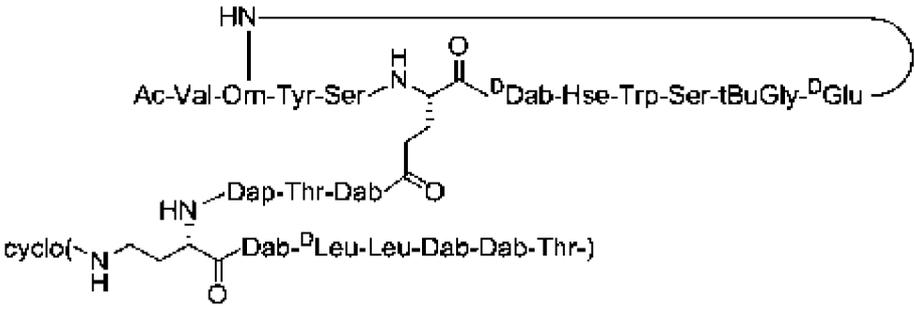
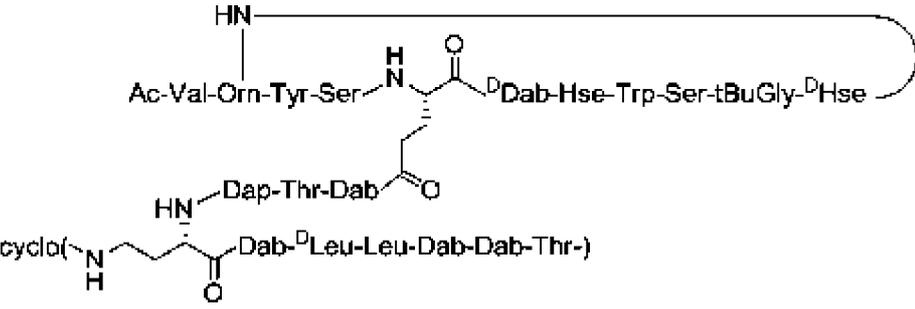
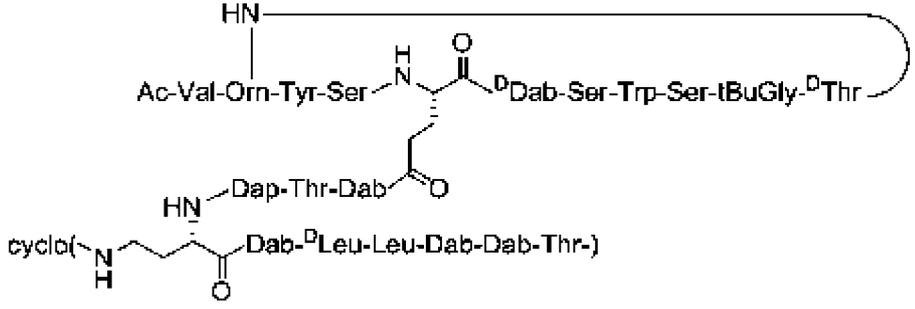
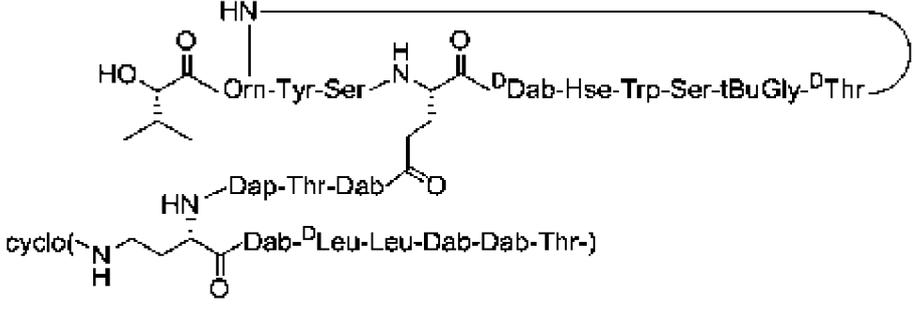
В приведенных ниже примерах, аминокислотные остатки присоединены в любом направлении от места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\alpha$ -азоту (N) следующего элемента, если не указано иное. Другие связи, остатки, присоединение остатков и модификации являются такими, как указано.

Пр. №	Последовательность
Пр. 1 а) b) c)	
Пр. 2 а) b) c)	
Пр. 3 а) b) c)	
Пр. 4 а) b) c)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 5 а) б) с)	
Пр. 6 а)	
Пр. 7 а) е)	
Пр. 8 а)	
Пр. 9 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 10 а)	
Пр. 11 а)	
Пр. 12 а)	
Пр. 13 а)	
Пр. 14 а)	

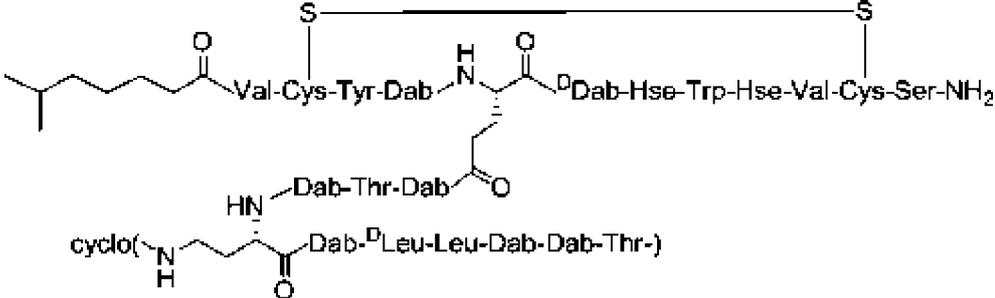
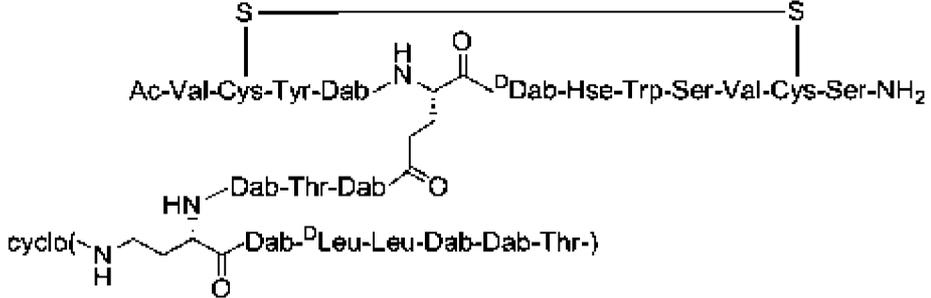
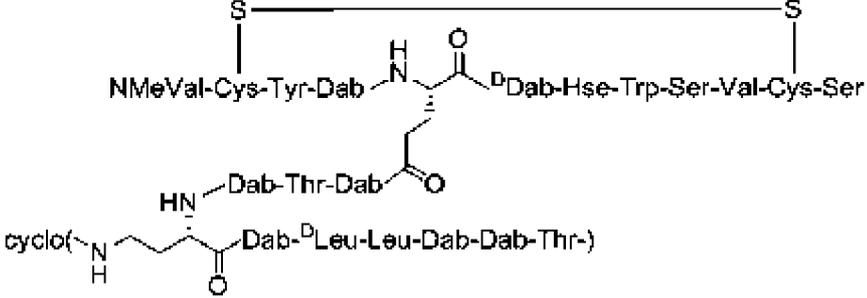
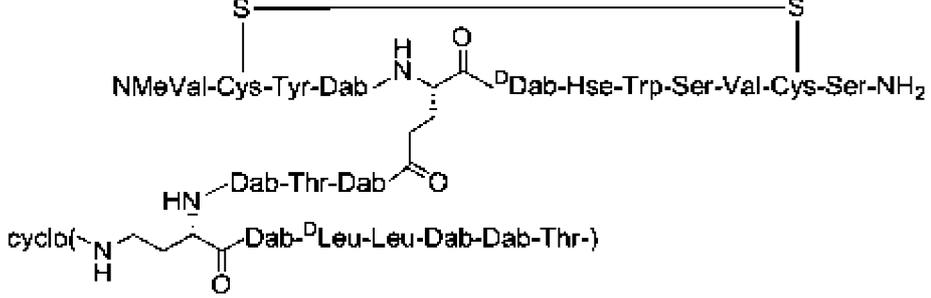
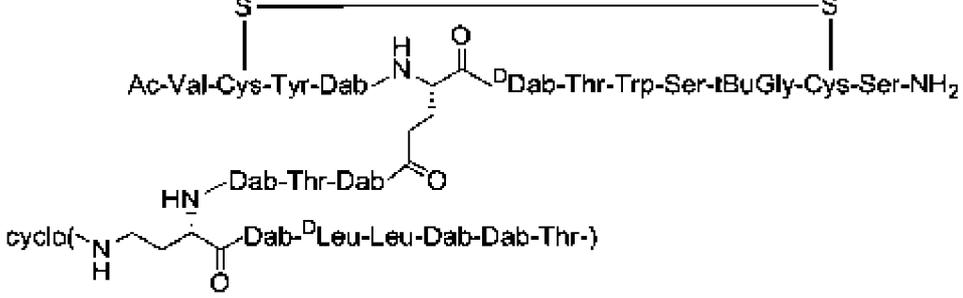
Пр. №	Последовательность
Пр. 15 н)	
Пр. 16 н)	
Пр. 17 н)	
Пр. 18 н)	
Пр. 19 н)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 20 г)	
Пр. 21 г)	
Пр. 22 г)	
Пр. 23 г)	
Пр. 24 е) г)	

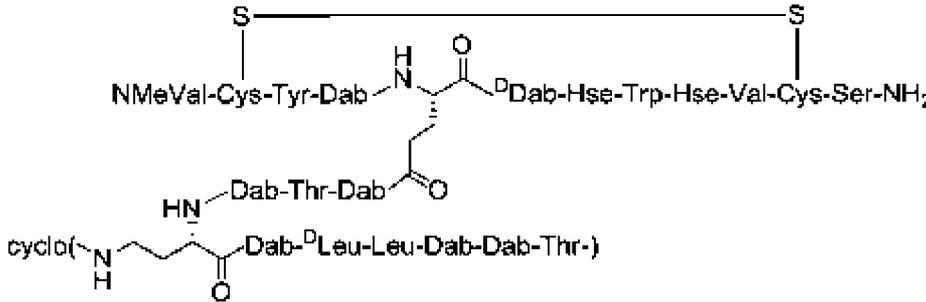
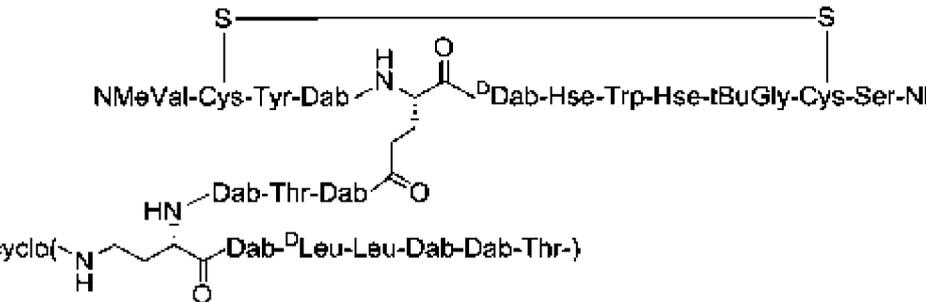
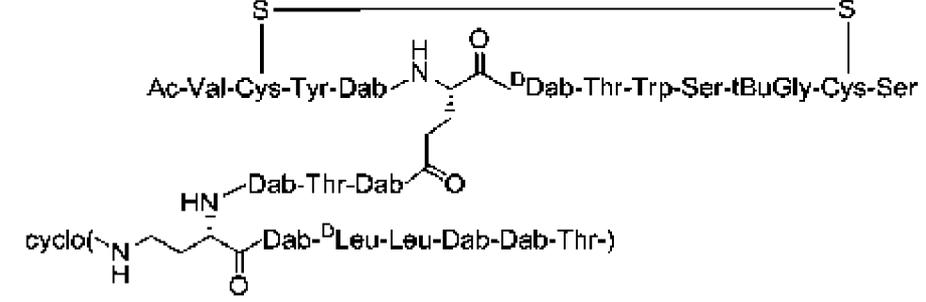
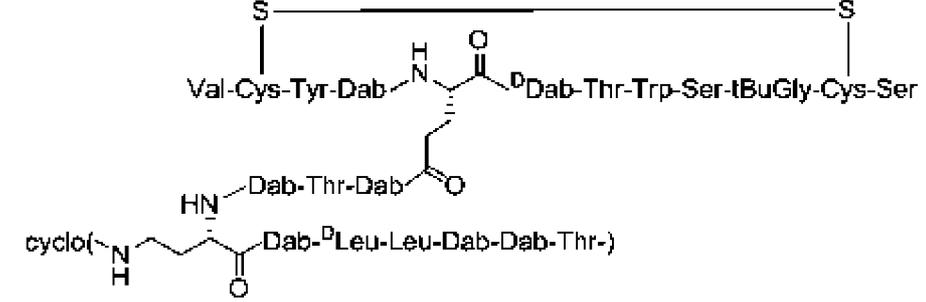
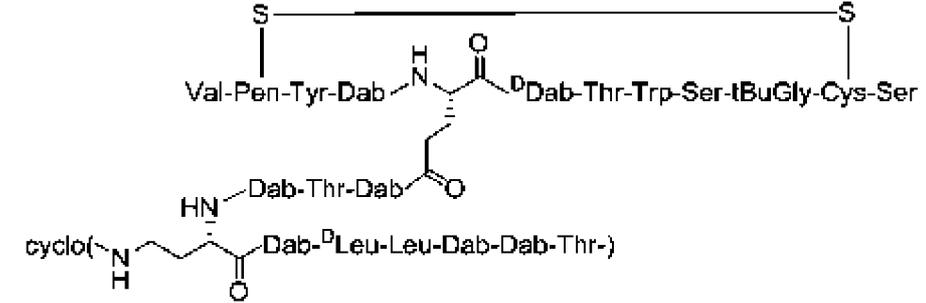
Пр. №	Последовательность
Пр. 25 н)	
Пр. 26 н)	
Пр. 27 н)	
Пр. 28 н)	
Пр. 29 н)	

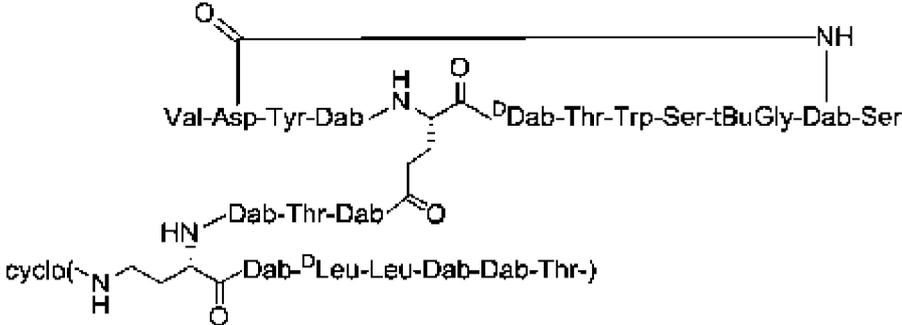
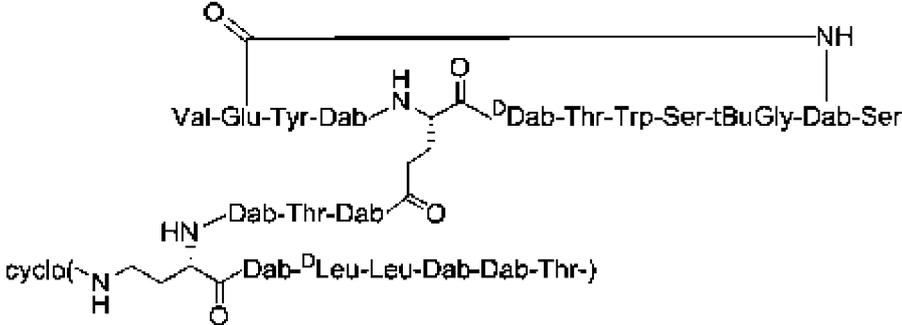
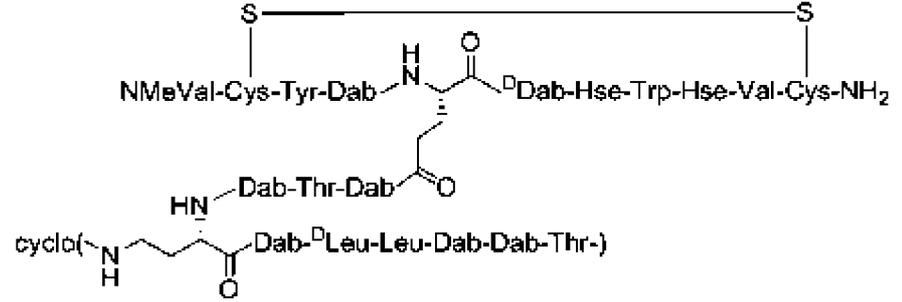
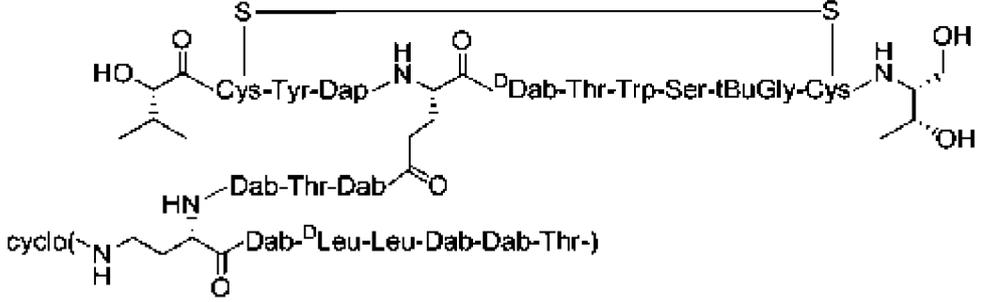
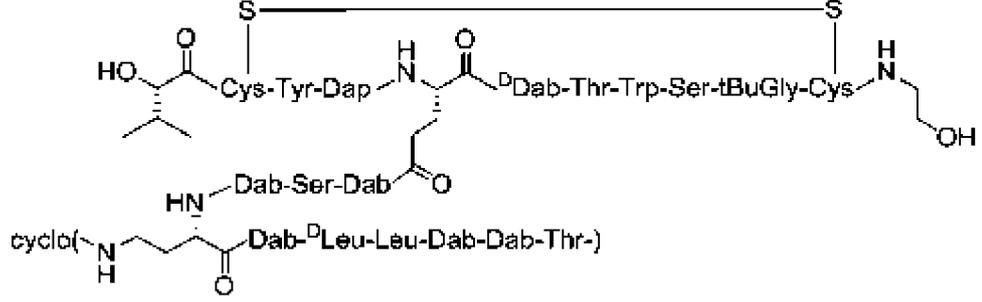
Пр. №	Последовательность
Пр. 30 н)	
Пр. 31 н)	
Пр. 32 н)	
Пр. 33 н)	
Пр. 34 н)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 35 н)	
Пр. 36 н)	
Пр. 37 н)	
Пр. 38 н)	
Пр. 39 а)	

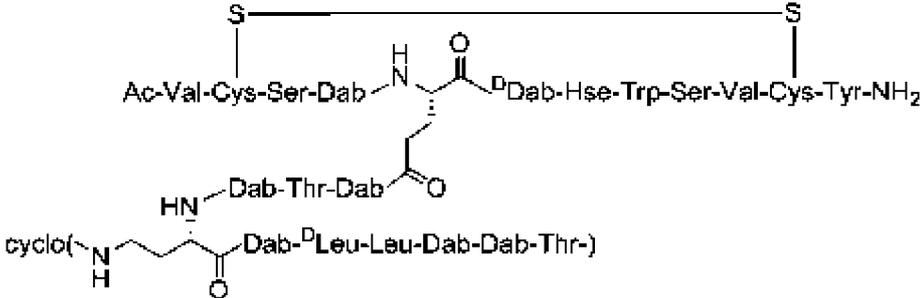
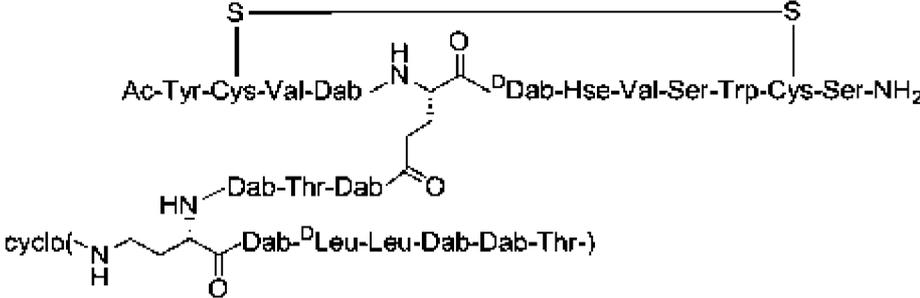
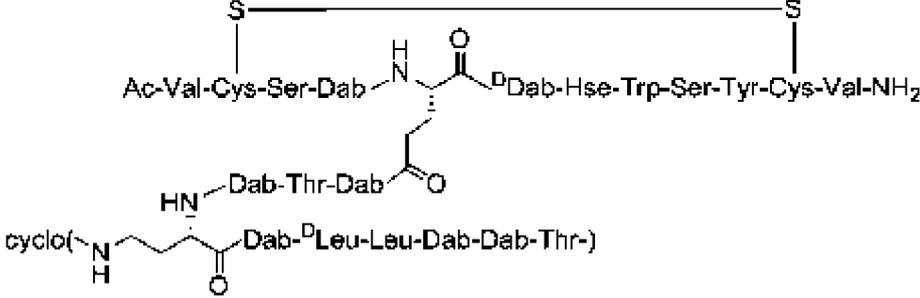
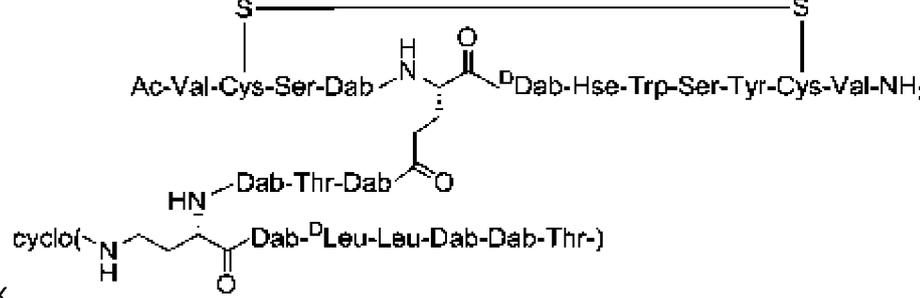
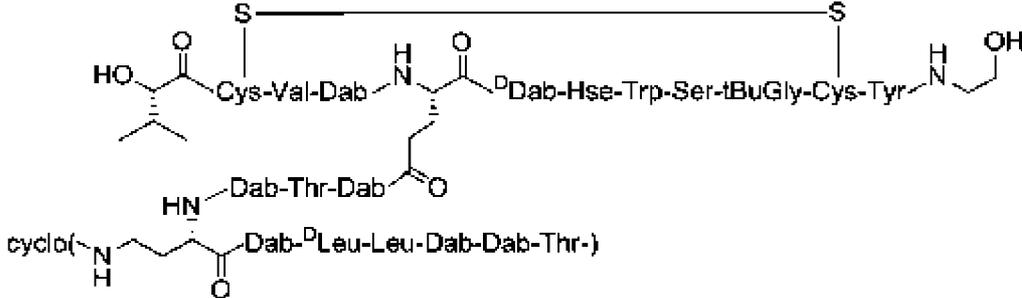
Пр. №	Последовательность
Пр. 40 а)	
Пр. 41 а)	
Пр. 42 а)	
Пр. 43 а)	
Пр. 44 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 45 а)	
Пр. 46 а)	
Пр. 47 а)	
Пр. 48 а)	
Пр. 49 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 50 a)	
Пр. 51 a)	
Пр. 52 a)	
Пр. 53 a)	
Пр. 54 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 55 a)	
Пр. 56 a)	
Пр. 57 a)	
Пр. 58 a) h)	
Пр. 59 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 60 a) h)	
Пр. 61 a) h)	
Пр. 62 a)	
Пр. 63 a)	
Пр. 64 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 65 a)	
Пр. 66 a)	
Пр. 67 a)	
Пр. 68 a)	
Пр. 69 a)h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 70 a) h)	
Пр. 71 a) b)	
Пр. 72 a) h)	
Пр. 73 a) h)	
Пр. 74 a) h)	

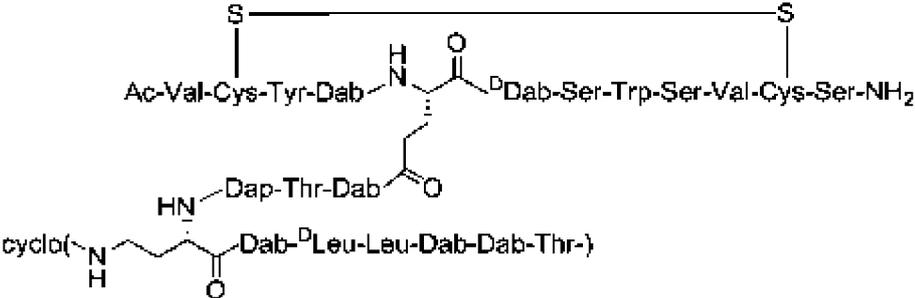
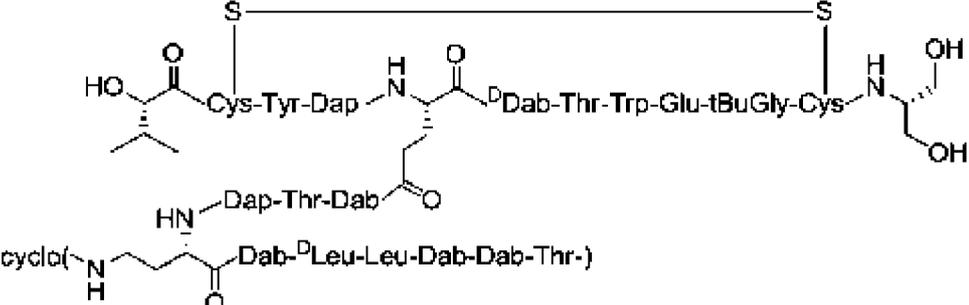
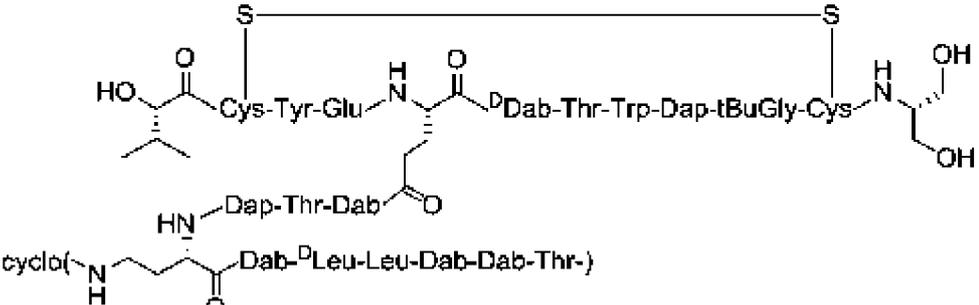
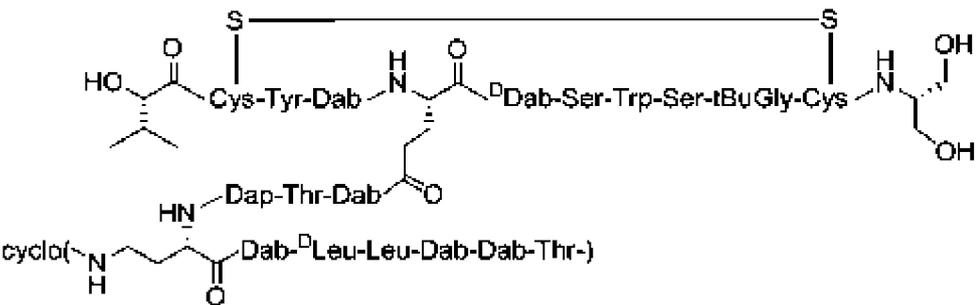
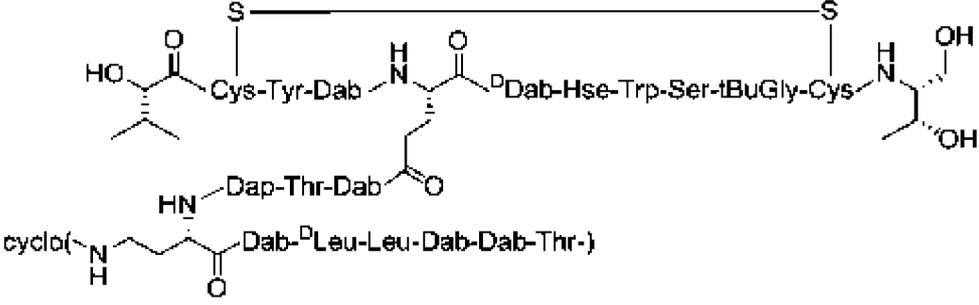
Пр. №	Последовательность
Пр. 75 a) h)	
Пр. 76 a) h)	
Пр. 77 a) b)	
Пр. 78 a) h)	
Пр. 79 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 80 a) h)	
Пр. 81 a) h)	
Пр. 82 a) h)	
Пр. 83 a) h)	
Пр. 84 a) h)	

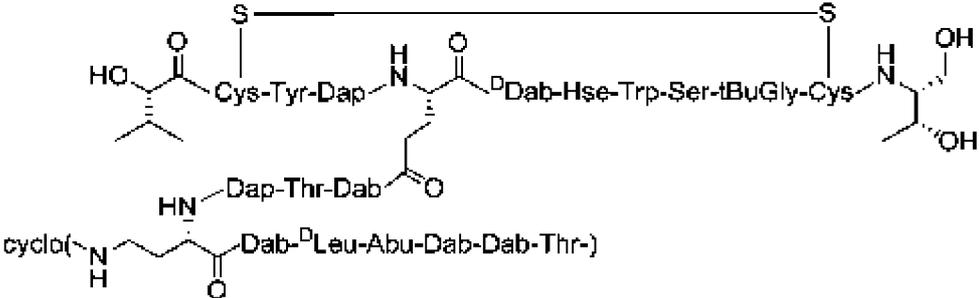
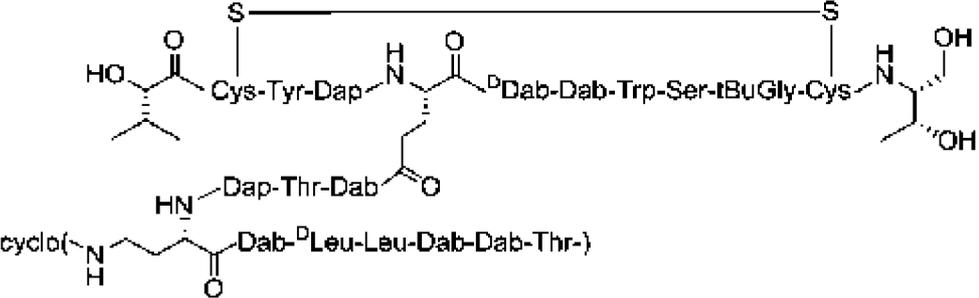
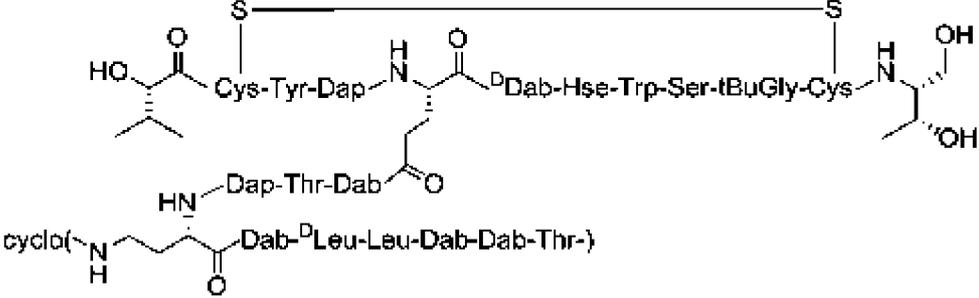
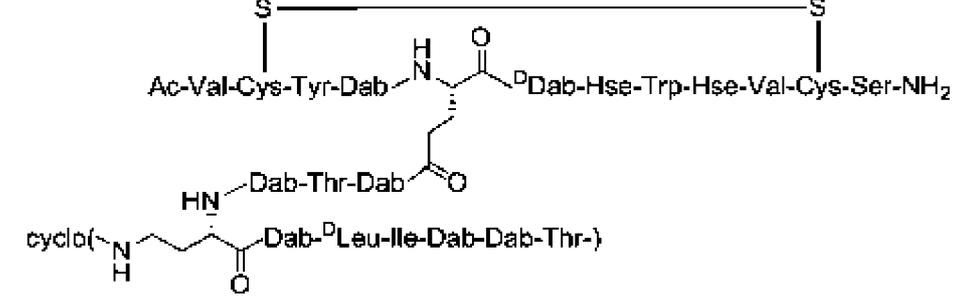
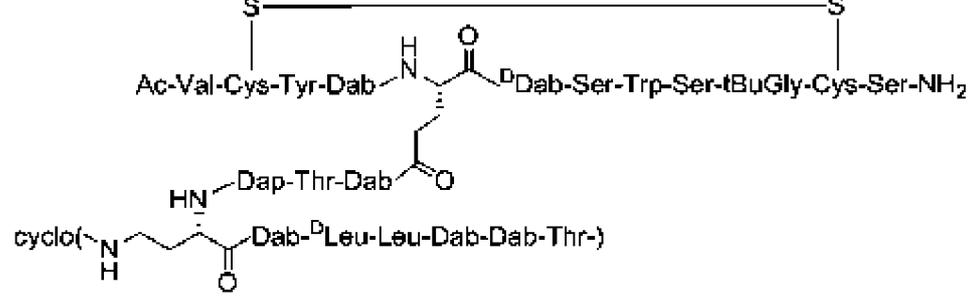
Пр. №	Последовательность
Пр. 85 a) h)	
Пр. 86 a) b)	
Пр. 87 a) h)	
Пр. 88 a) h)	
Пр. 89 a) h)	

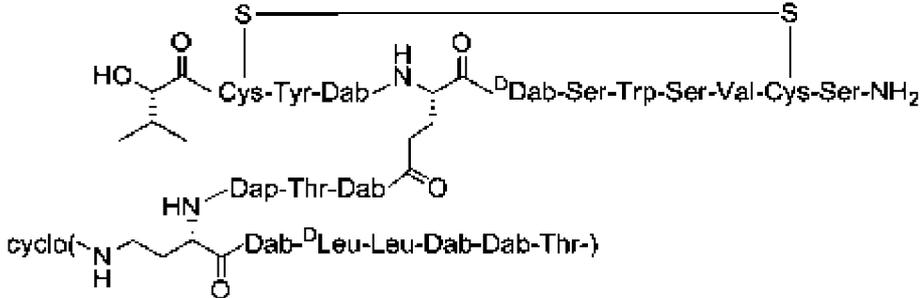
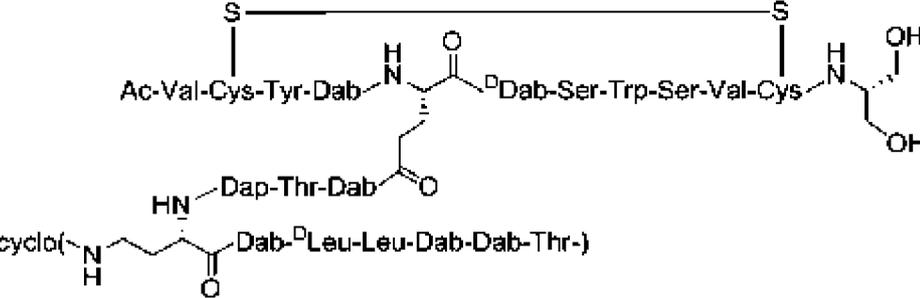
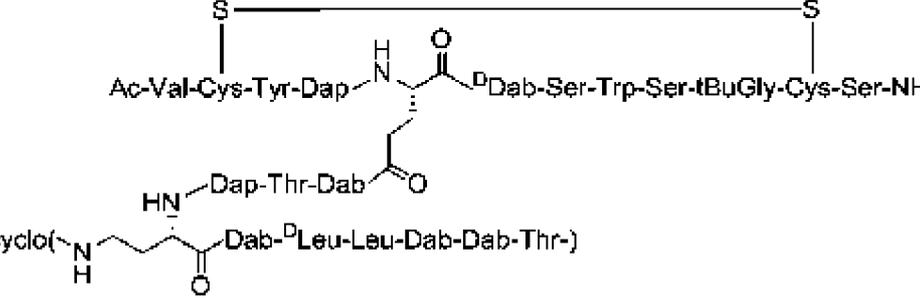
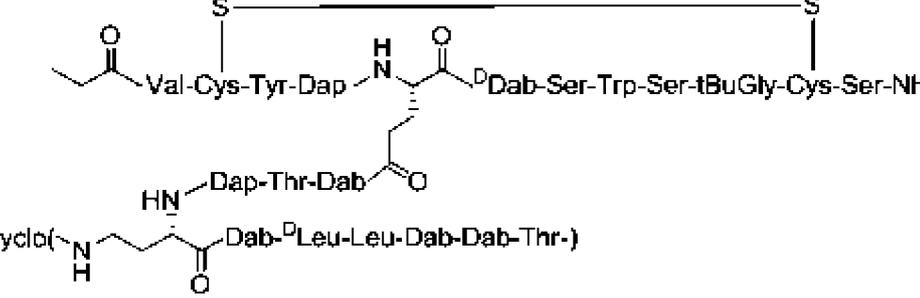
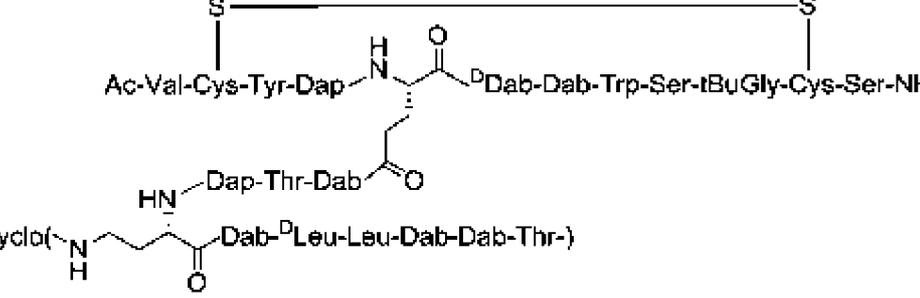
Пр. №	Последовательность
Пр. 90 a) h)	
Пр. 91 a) h)	
Пр. 92 a) h)	
Пр. 93 a) h)	
Пр. 94 a) b)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 95 a) h)	
Пр. 96 a) b)	
Пр. 97 a) h)	
Пр. 98 a) b)	
Пр. 99 a) e)	

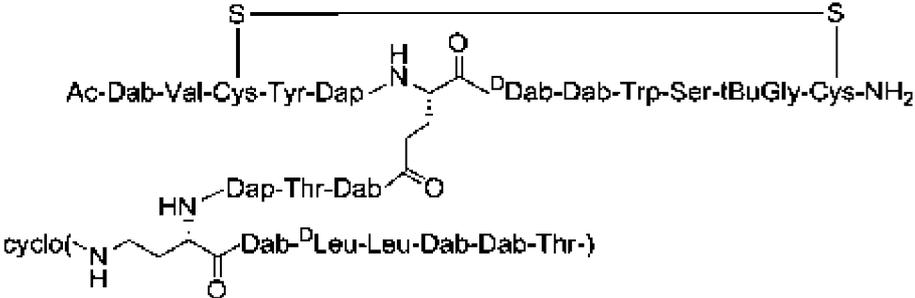
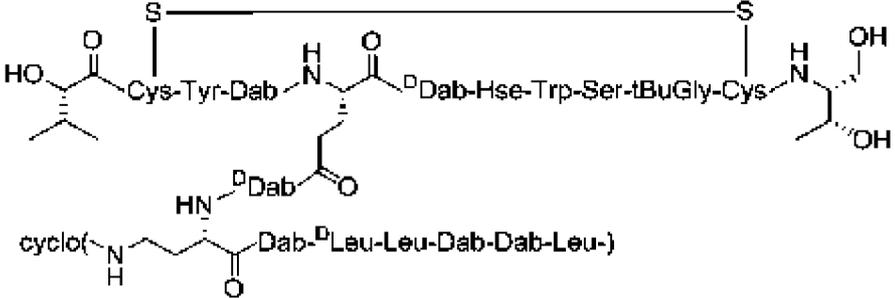
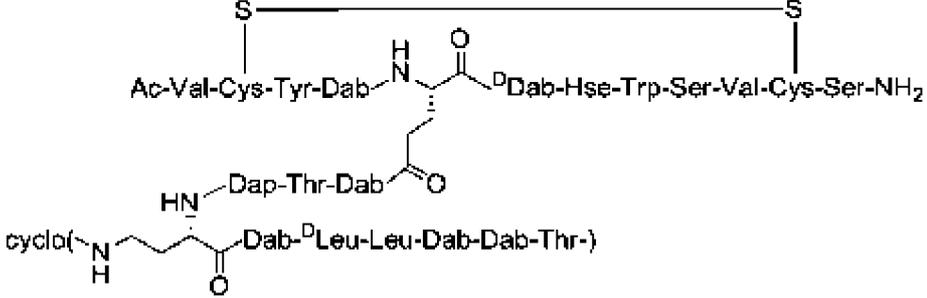
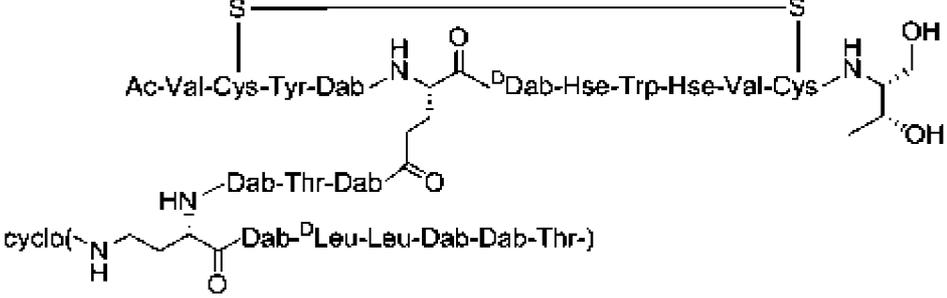
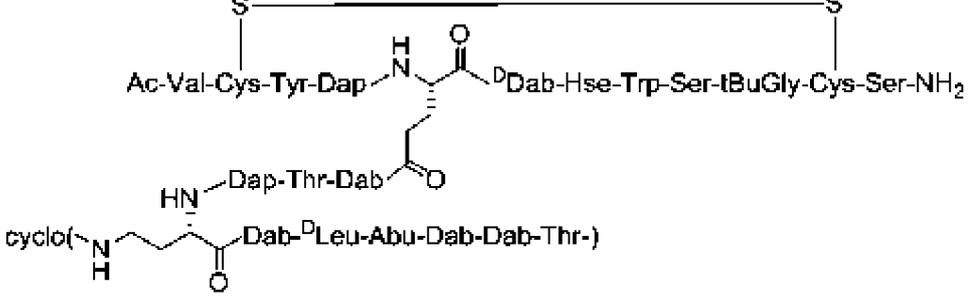
Пр. №	Последовательность
Пр. 100 a)	
Пр. 101 a) h)	
Пр. 102 a) h)	
Пр. 103 a) h)	
Пр. 104 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 105 a) h)	
Пр. 106 a) h)	
Пр. 107 a) h)	
Пр. 108 a) h)	
Пр. 109 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 110 a) h)	
Пр. 111 a) h)	
Пр. 112 a) h)	
Пр. 113 a)	
Пр. 114 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 115 а) е)	
Пр. 116 а) б)	
Пр. 117 а)	
Пр. 119 а)	
Пр. 120 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 121 a)	
Пр. 122 a)	
Пр. 123 a) b)	
Пр. 124 a) b)	
Пр. 125 a)	

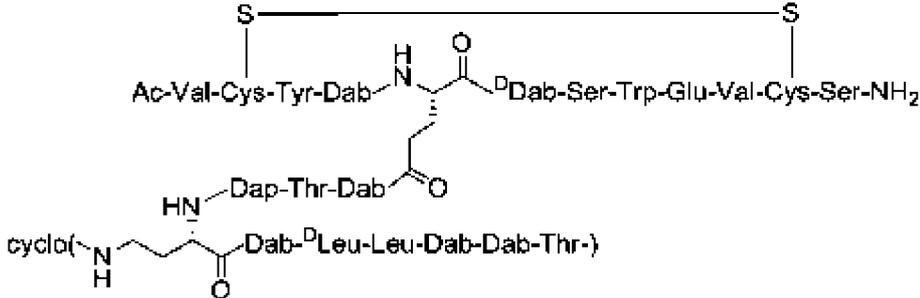
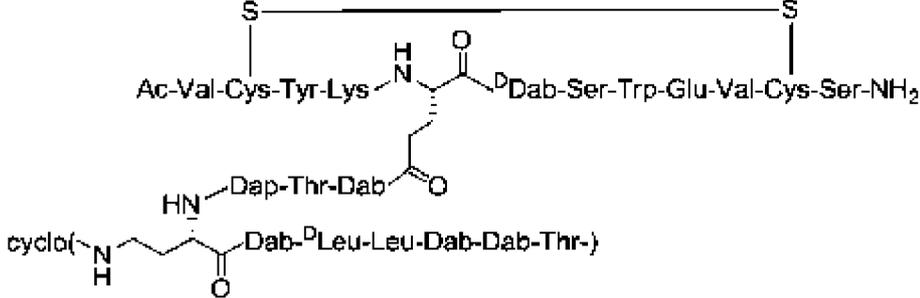
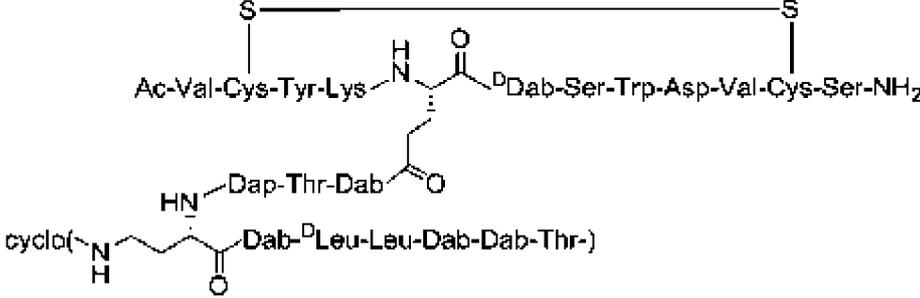
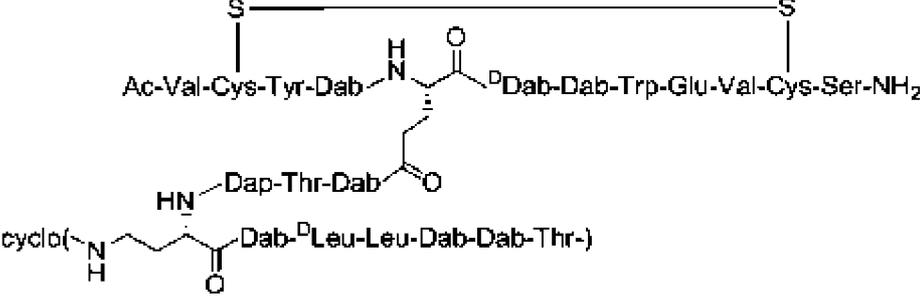
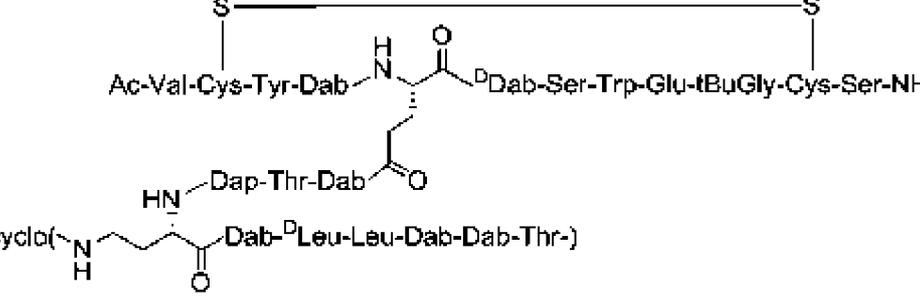
Пр. №	Последовательность
Пр. 126 a)	
Пр. 127 a) h)	
Пр. 128 a)	
Пр. 129 a) b)	
Пр. 130 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 131 a)	
Пр. 132 a)	
Пр. 133 a)	
Пр. 134 a)	
Пр. 135 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 136 a)	
Пр. 137 a)	
Пр. 138 a)	
Пр. 139 a)	
Пр. 140 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 141 a)	
Пр. 142 a)	
Пр. 143 a)	
Пр. 144 a)	
Пр. 145 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 146 a)	
Пр. 147 a)	
Пр. 148 a)	
Пр. 149 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 150 а)	
Пр. 151 а)	
Пр. 152 а)	
Пр. 153 а)	
Пр. 154 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 155 a)	
Пр. 156 a)	
Пр. 157 a) e)	
Пр. 158 a)	
Пр. 159 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 160 а) е)	
Пр. 161 а) е)	
Пр. 162 а) h)	
Пр. 163 а) h)	
Пр. 164 а) е)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 165 a) e)	
Пр. 166 a) e)	
Пр. 167 a) e)	
Пр. 168 a) e)	
Пр. 169 a) e)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 170 a) e)	
Пр. 171 a) e)	
Пр. 172 a) h)	
Пр. 173 a) h)	
Пр. 174 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 175 а)	
Пр. 176 а)	
Пр. 177 а)	
Пр. 178 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 179 a)	<p>Ac-Val-Dap-Tyr-Cys-S-...-S-Cys-tBuGly-Ala-Ser-NH<sub>2</sub></p> <p>NH-Dab-Thr-Dab</p> <p>cyclo(NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-))</p>
Пр. 180 a)	<p>NMeVal-Dap-Tyr-Cys-S-...-S-Cys-tBuGly-Ala-Ser-NH<sub>2</sub></p> <p>NH-Dab-Thr-Dab</p> <p>cyclo(NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-))</p>
Пр. 181 a)	<p>NMeVal-Dap-Tyr-Pen-S-...-S-Cys-tBuGly-Ala-Ser-NH<sub>2</sub></p> <p>NH-Dab-Thr-Dab</p> <p>cyclo(NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-))</p>
Пр. 182 a)	<p>Val-Thr-Tyr-Cys-S-...-S-Cys-tBuGly-Ala-Ser-NH<sub>2</sub></p> <p>NH-Dab-Thr-Dab</p> <p>cyclo(NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-))</p>
Пр. 183 a)	<p>NMeVal-Thr-Tyr-Cys-S-...-S-Cys-Val-Ala-Ser-NH<sub>2</sub></p> <p>NH-Dab-Thr-Dab</p> <p>cyclo(NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-))</p>

Пр. №	Последовательность
Пр. 184 a)	
Пр. 185 a)	
Пр. 186 a)	
Пр. 187 a)	
Пр. 188 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 189 a) h)	
Пр. 190 a) h)	
Пр. 191 a) h)	
Пр. 192 a) h)	
Пр. 193 a) h)	

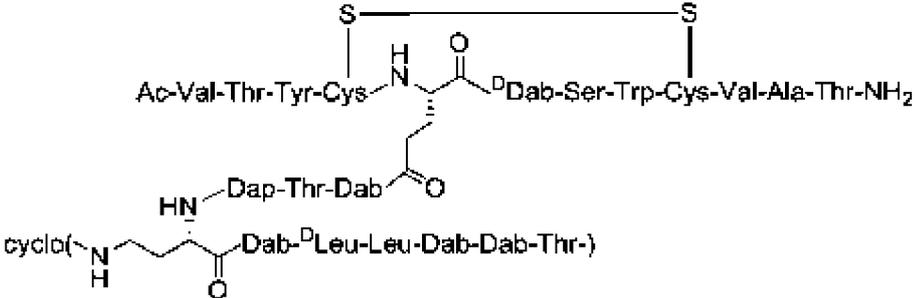
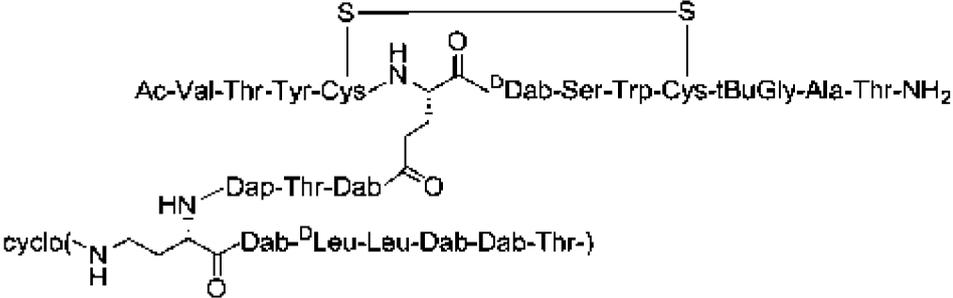
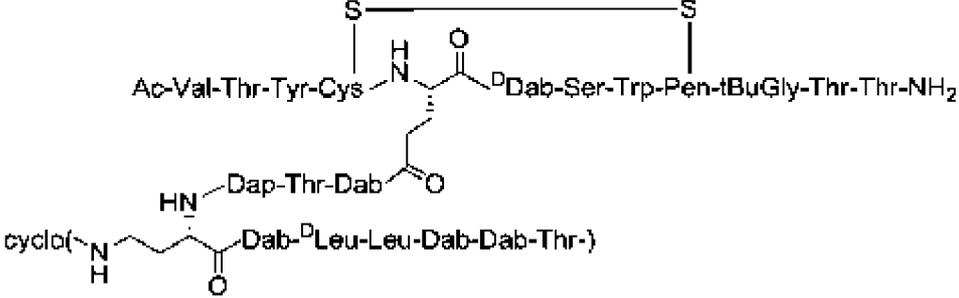
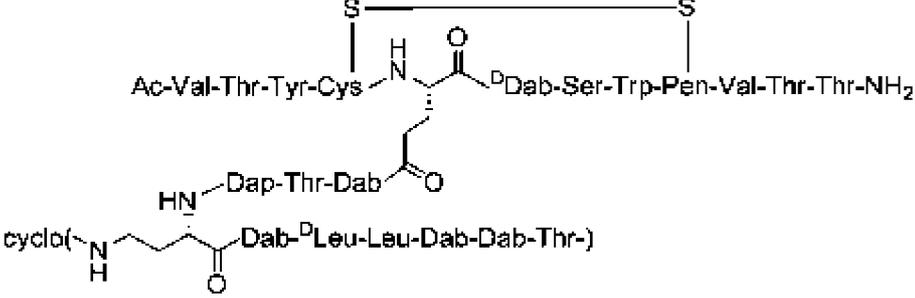
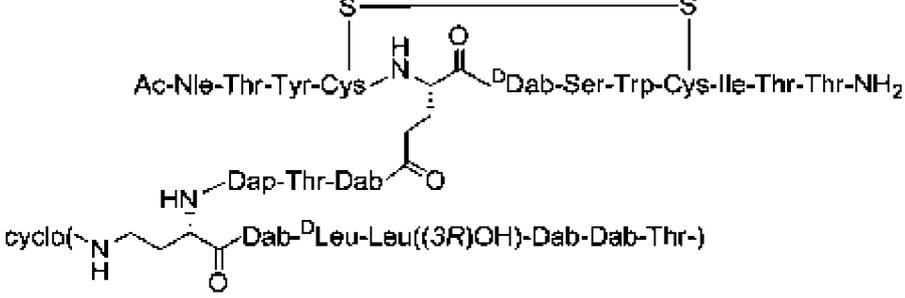
Пр. №	Последовательность
Пр. 194 a) h)	
Пр. 195 a) h)	
Пр. 196 a) b)	
Пр. 197 a) h)	
Пр. 198 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 199 a) h)	
Пр. 200 a) h)	
Пр. 201 a) h)	
Пр. 202 a) h)	
Пр. 203 a) h)	

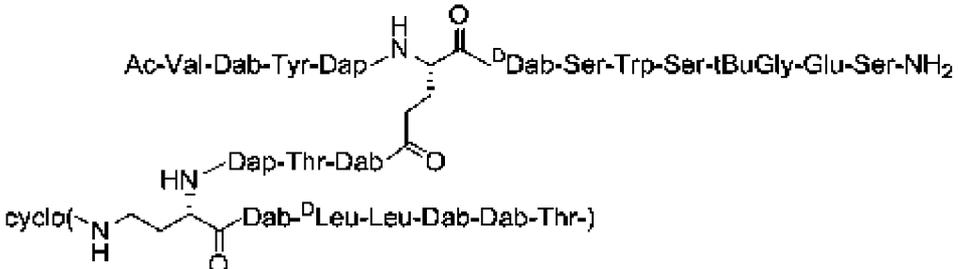
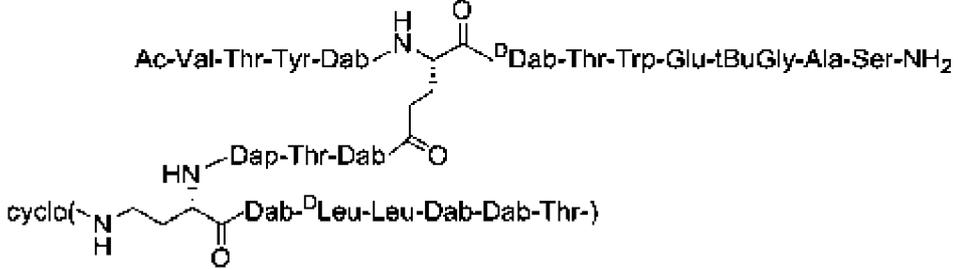
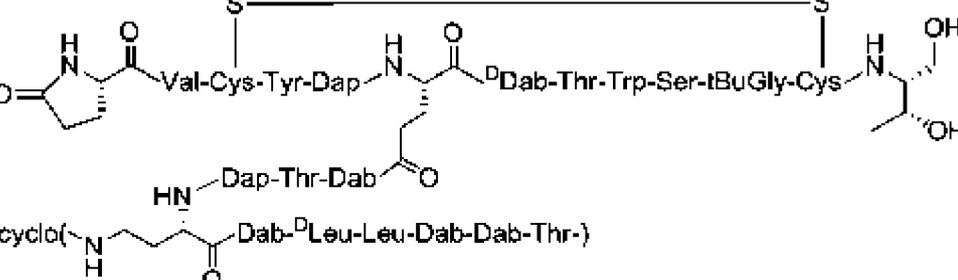
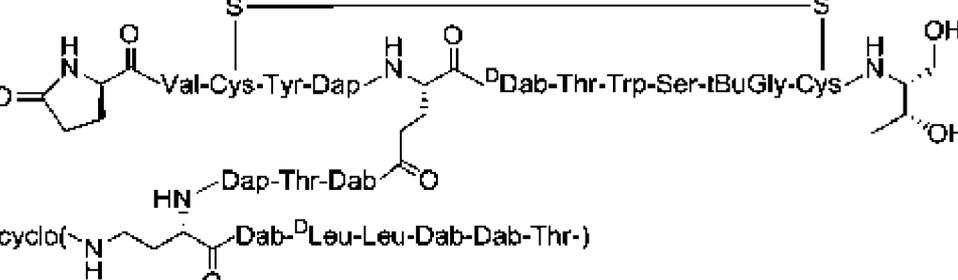
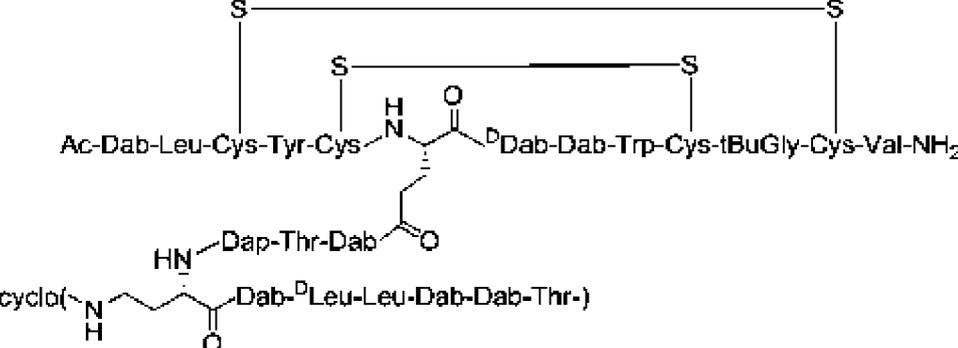
Пр. №	Последовательность
Пр. 204 a) h)	
Пр. 205 a)	
Пр. 206 a)	
Пр. 207 a)	
Пр. 208 a)	

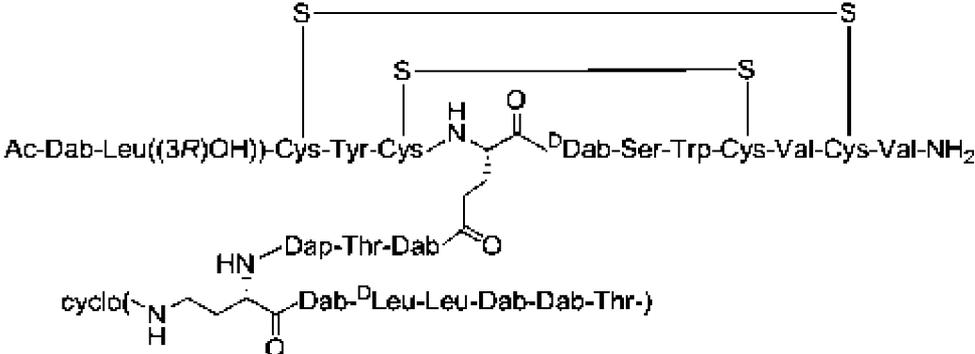
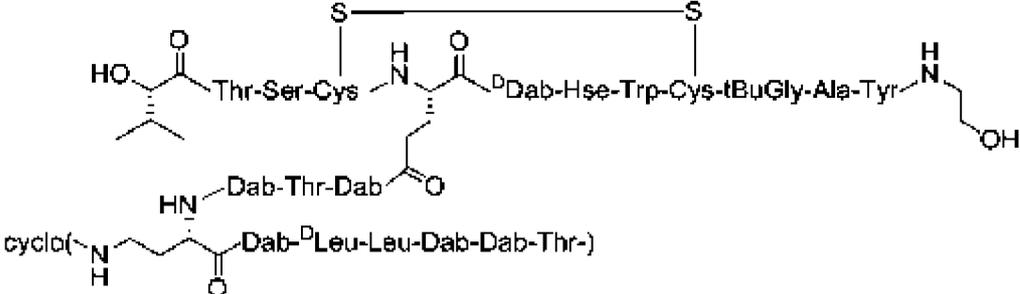
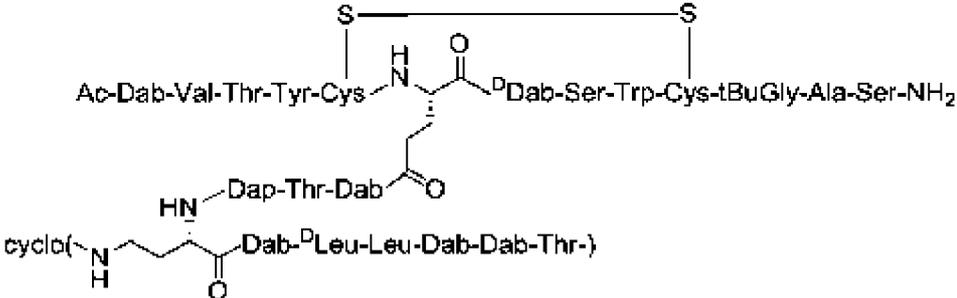
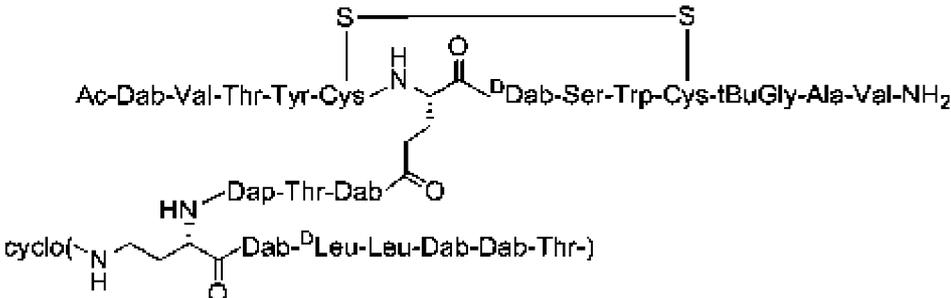
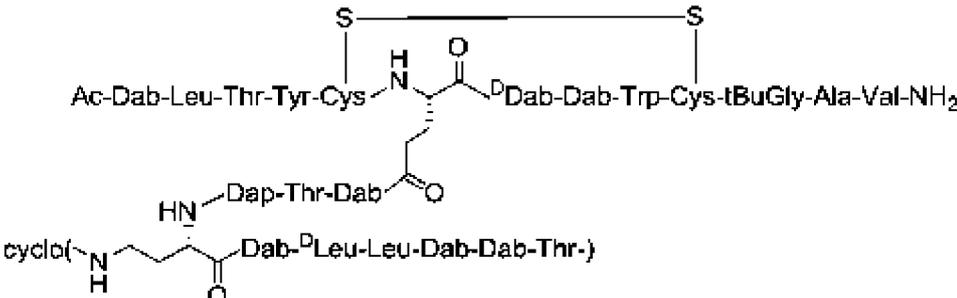
Пр. №	Последовательность
Пр. 209 a) h)	
Пр. 210 a) h)	
Пр. 211 a) h)	
Пр. 212 a) h)	
Пр. 213 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 214 a) h)	
Пр. 215 a)	
Пр. 216 a) h)	
Пр. 217 a) h)	
Пр. 218 a)	

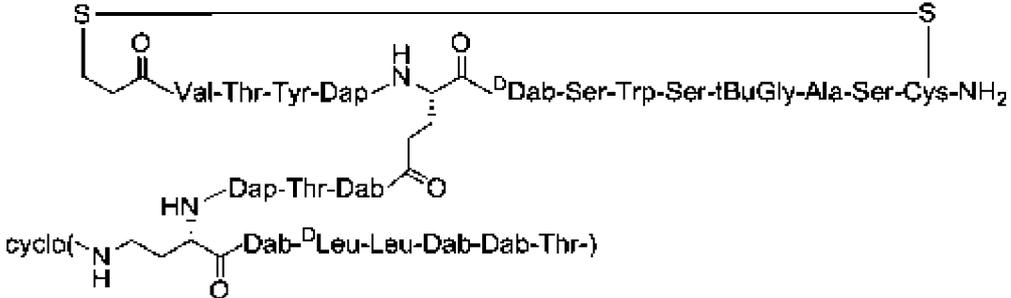
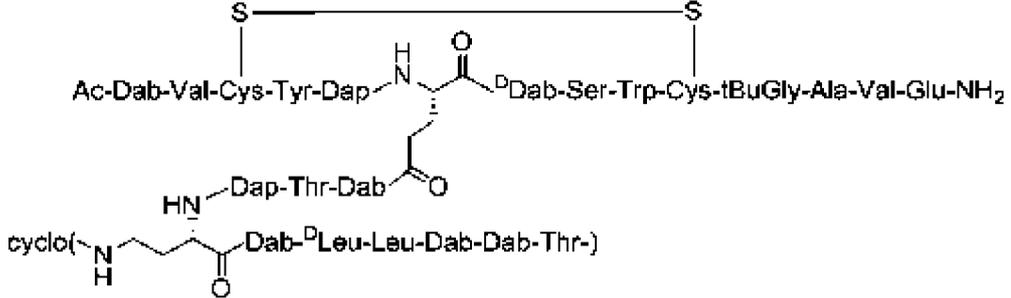
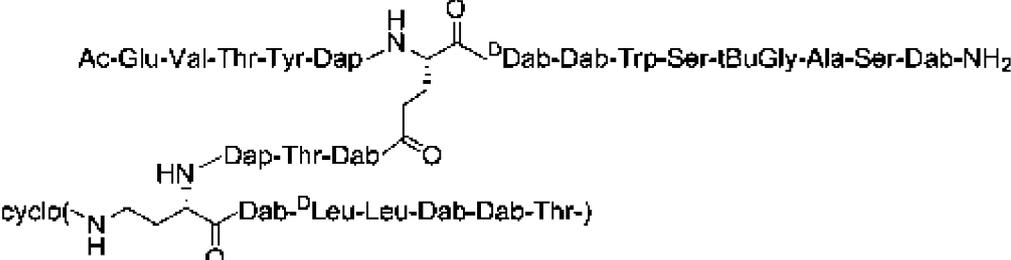
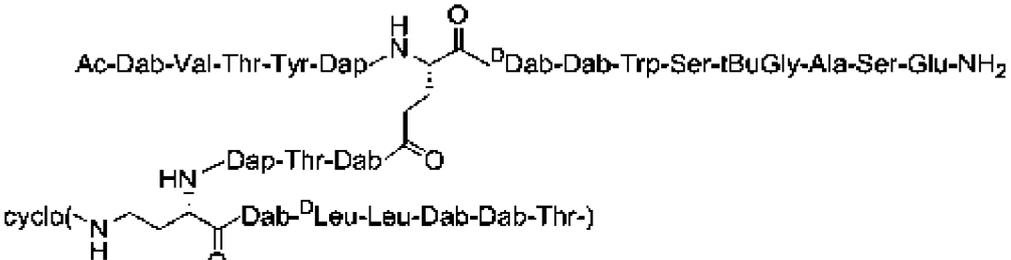
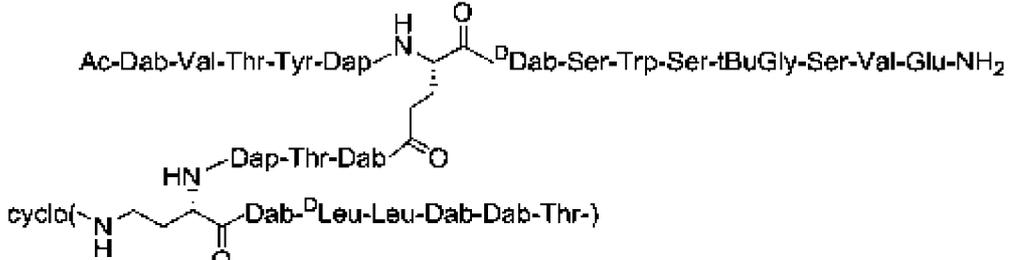
Пр. №	Последовательность
Пр. 219 a)	
Пр. 220 a)	
Пр. 221 a)	
Пр. 222 a)	
Пр. 223 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 224 a)	
Пр. 225 a)	
Пр. 226 a)	
Пр. 227 a)	
Пр. 228 a)	

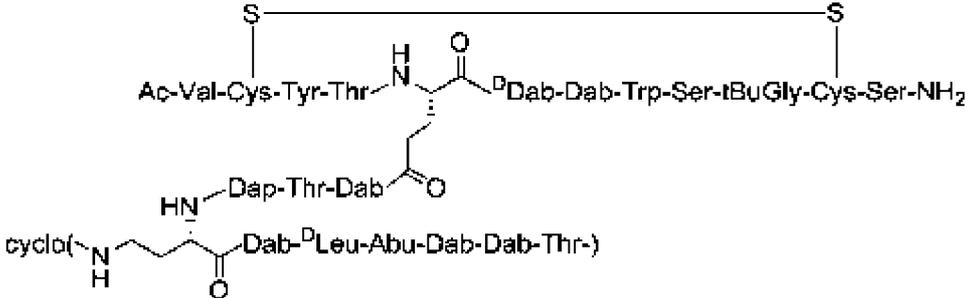
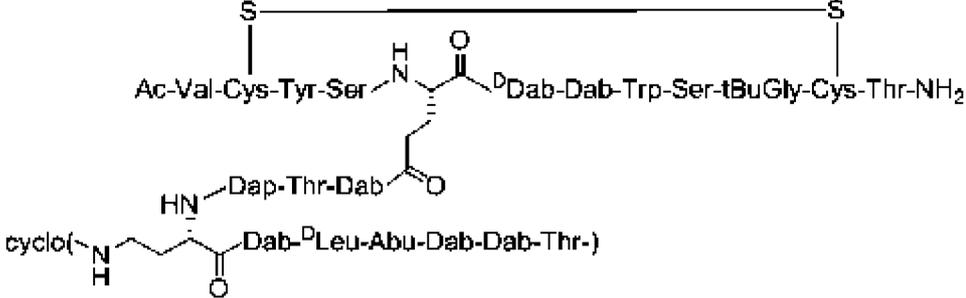
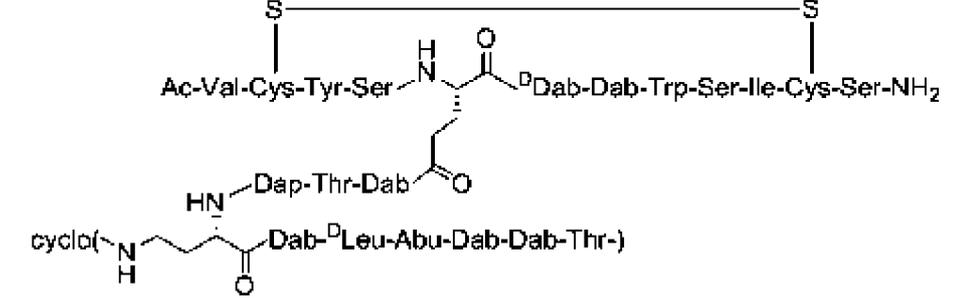
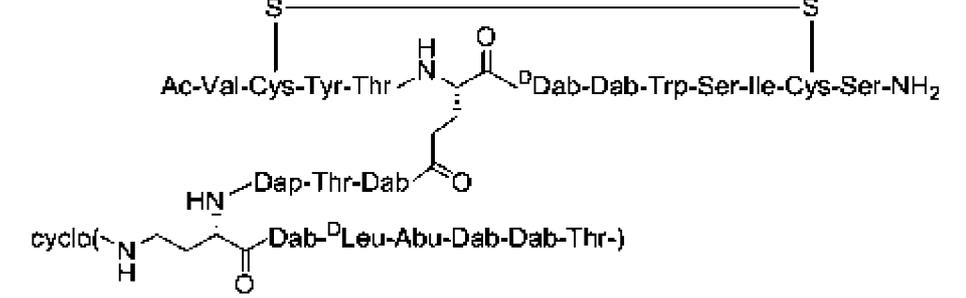
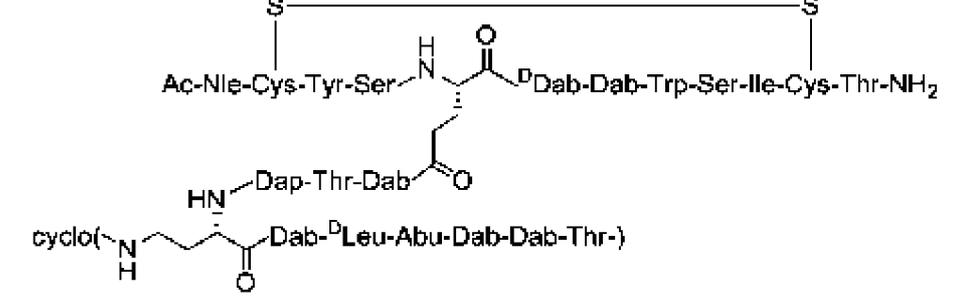
Пр. №	Последовательность
Пр. 229	 <p>Ac-Val-Dab-Tyr-Dap-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Thr-Dab)-CO-Dab-Ser-Trp-Ser-tBuGly-Glu-Ser-NH<sub>2</sub></p> <p>HN-Dap-Thr-Dab-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr)</p> <p>cyclo(NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr)-)</p>
Пр. 230	 <p>Ac-Val-Thr-Tyr-Dap-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Thr-Trp-Glu-tBuGly-Ala-Ser-NH<sub>2</sub>)</p> <p>HN-Dap-Thr-Dab-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr)</p> <p>cyclo(NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr)-)</p>
Пр. 232 a) b)	 <p>Val-Cys-Tyr-Dap-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Thr-Trp-Ser-tBuGly-Cys)-NH-CH(CH(OH)-CH(OH)-CH<sub>3</sub>)</p> <p>HN-Dap-Thr-Dab-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr)</p> <p>cyclo(NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr)-)</p>
Пр. 233 a) b)	 <p>Val-Cys-Tyr-Dap-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Thr-Trp-Ser-tBuGly-Cys)-NH-CH(CH(OH)-CH(OH)-CH<sub>3</sub>)</p> <p>HN-Dap-Thr-Dab-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr)</p> <p>cyclo(NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr)-)</p>
Пр. 234 a)	 <p>Ac-Dab-Leu-Cys-Tyr-Cys-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Trp-Cys-tBuGly-Cys-Val-NH<sub>2</sub>)</p> <p>HN-Dap-Thr-Dab-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr)</p> <p>cyclo(NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr)-)</p>

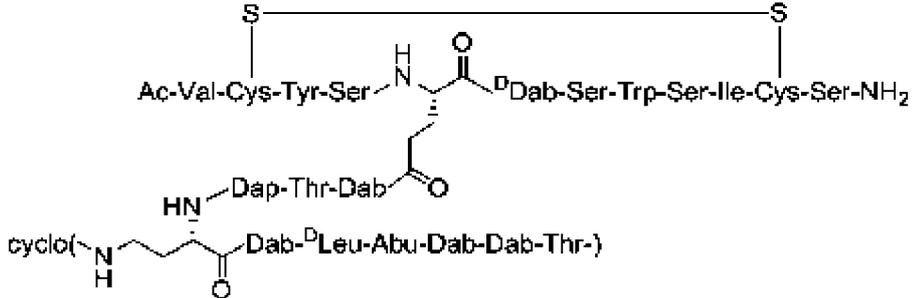
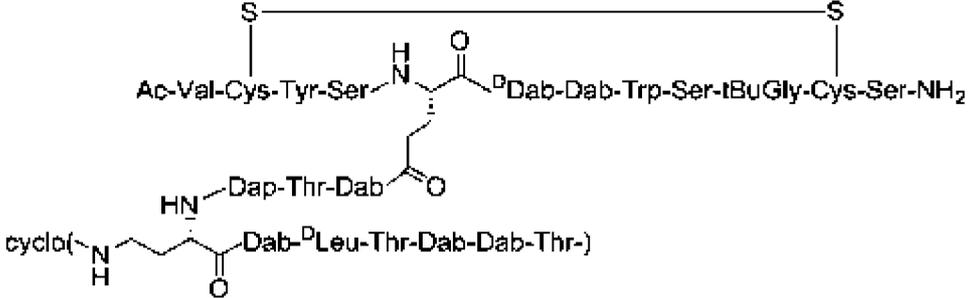
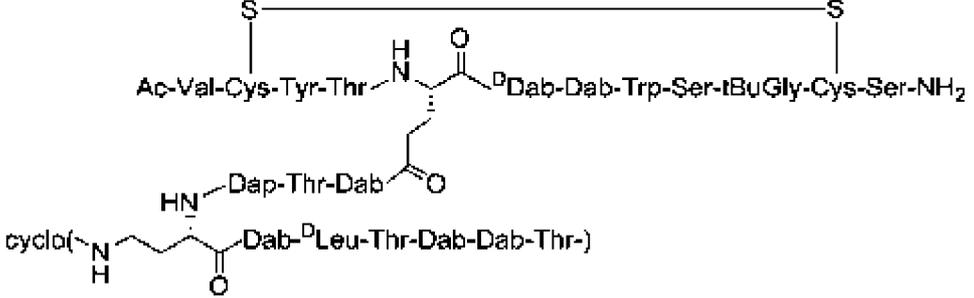
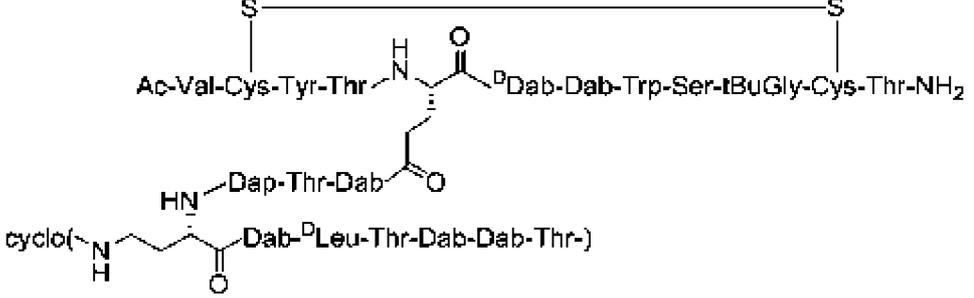
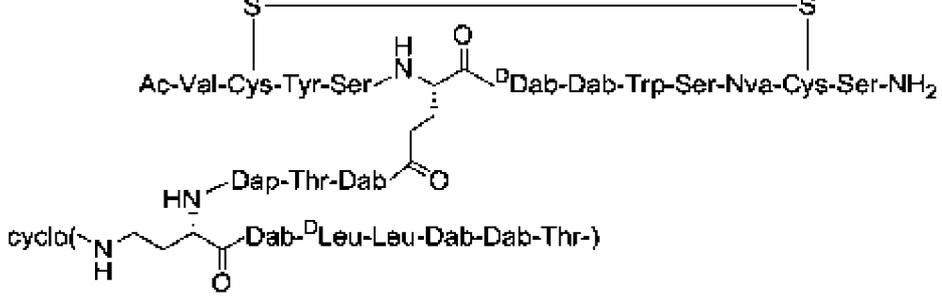
Пр. №	Последовательность
Пр. 235 a)	
Пр. 236 a) h)	
Пр. 237 a)	
Пр. 238 a)	
Пр. 239 a)	

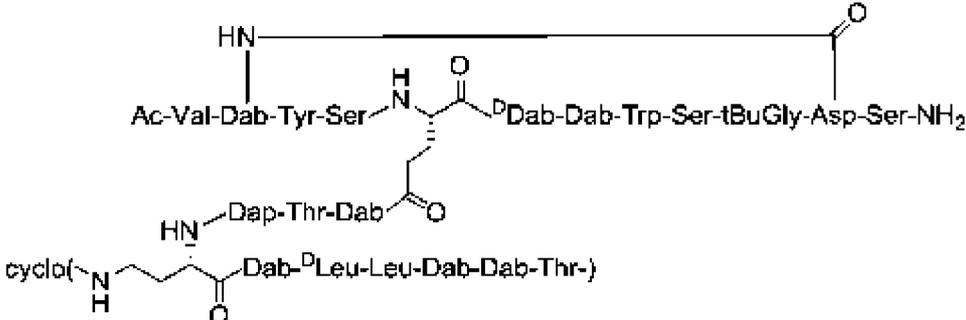
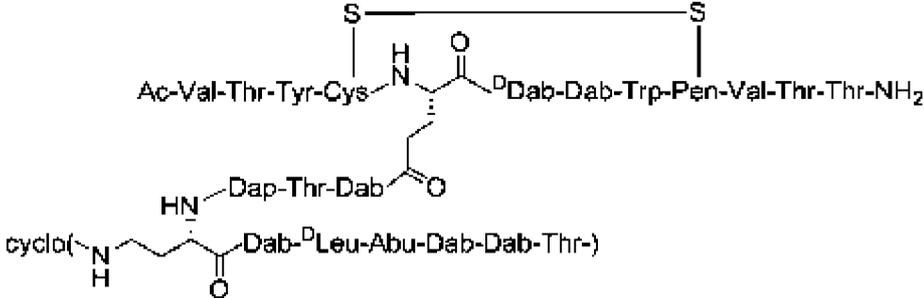
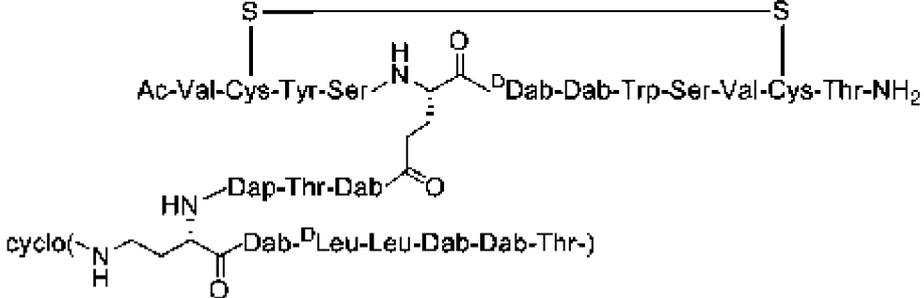
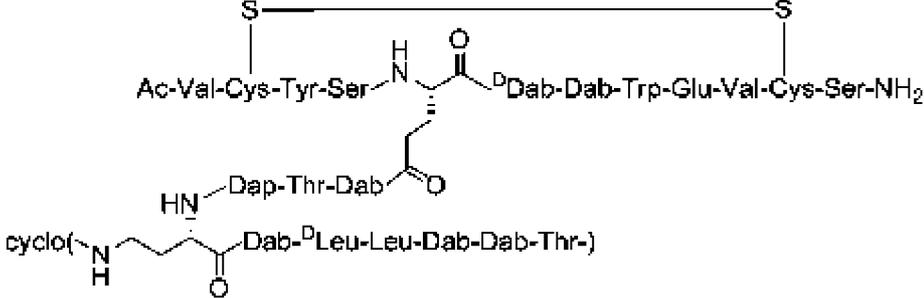
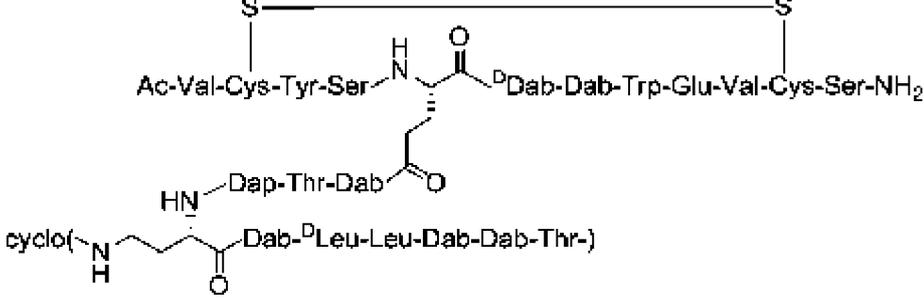
Пр. №	Последовательность
Пр. 240 a)	
Пр. 241 a)	
Пр. 242 a)	
Пр. 243 a)	
Пр. 244 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 245 а) с) l)	
Пр. 246 а)	
Пр. 247	
Пр. 248	
Пр. 249	

Пр. №	Последовательность
Пр. 250 а) с) l)	
Пр. 251 а)	
Пр. 252 а)	
Пр. 253 а)	
Пр. 254 а)	

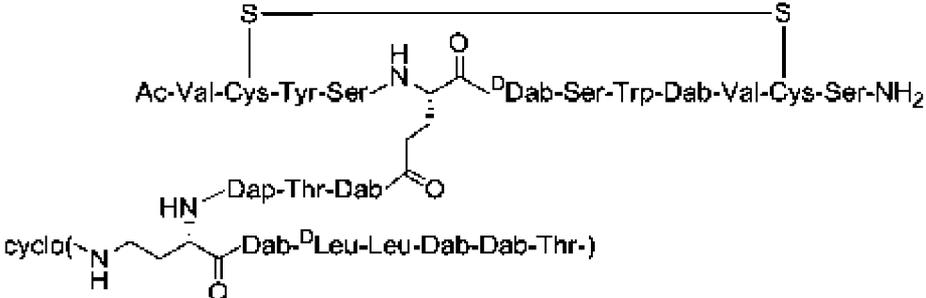
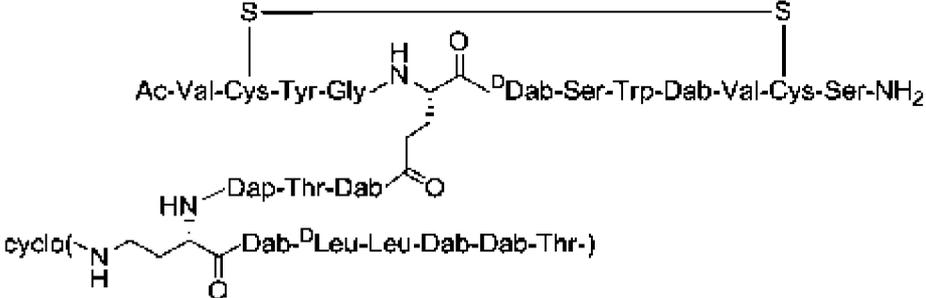
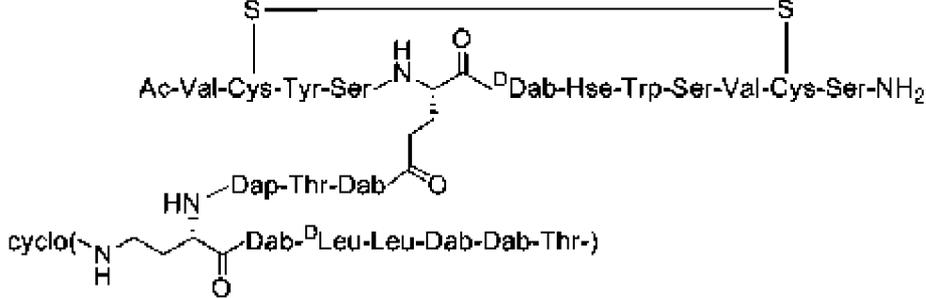
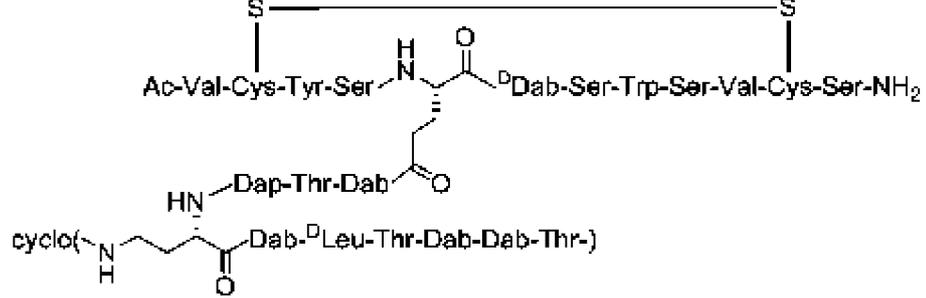
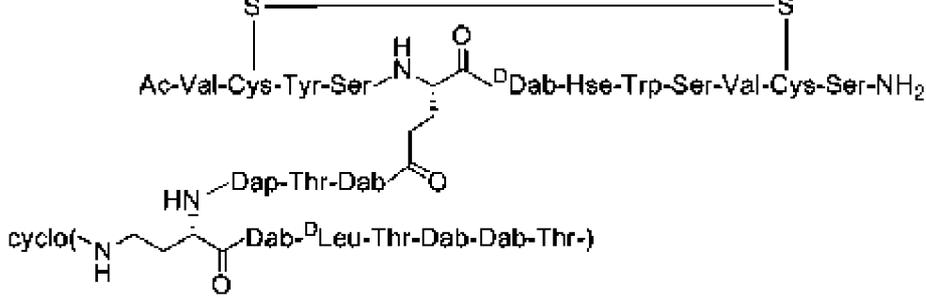
Пр. №	Последовательность
Пр. 255 a)	
Пр. 256 a)	
Пр. 257 a)	
Пр. 258 a)	
Пр. 259 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 260 а)	
Пр. 261 а)	
Пр. 262 а)	
Пр. 263 а)	
Пр. 264 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 265 г)	
Пр. 266 а)	
Пр. 267 а)	
Пр. 268 а)	
Пр. 269 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 270 a)e)	
Пр. 271 a)e)	
Пр. 272 a)	
Пр. 273 a)	
Пр. 274 a)e)	

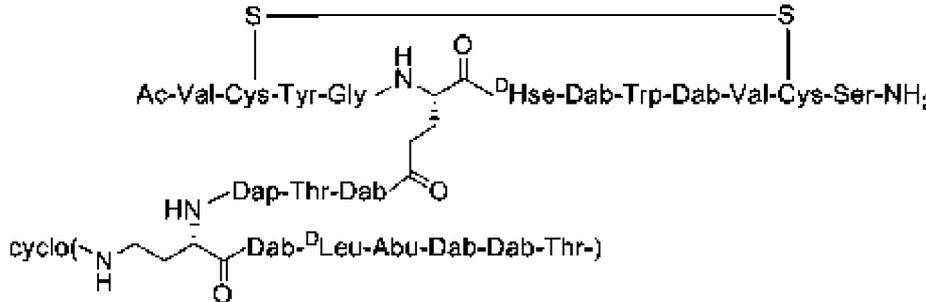
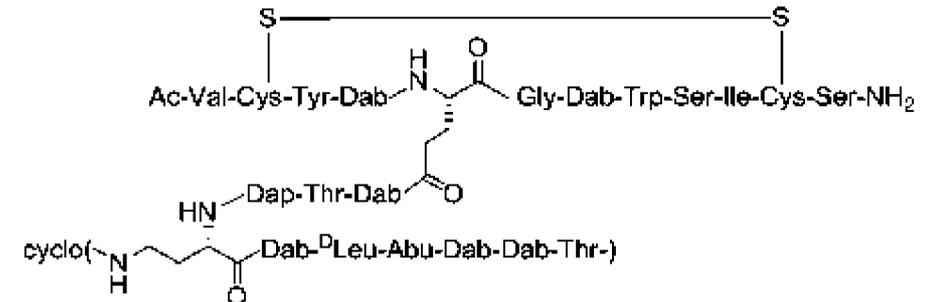
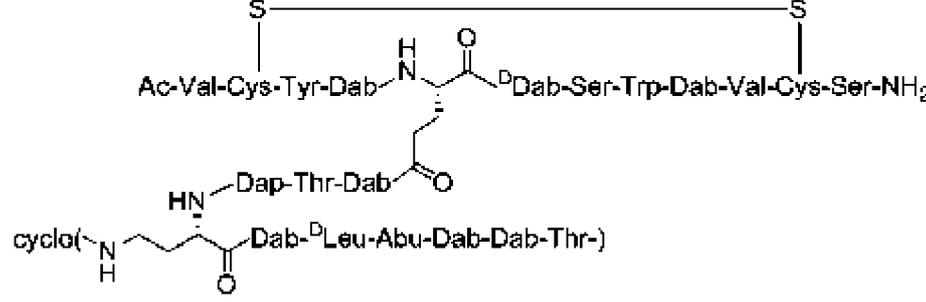
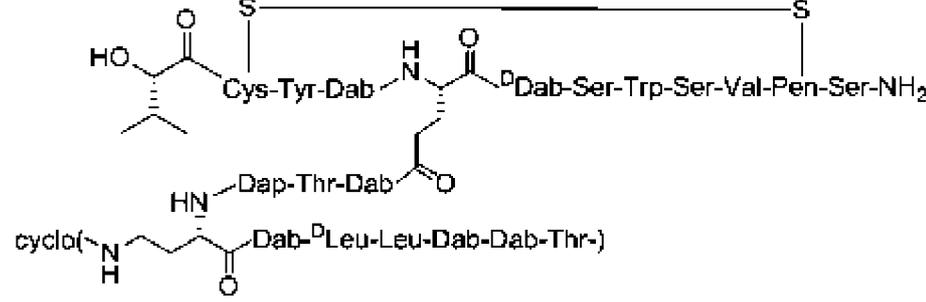
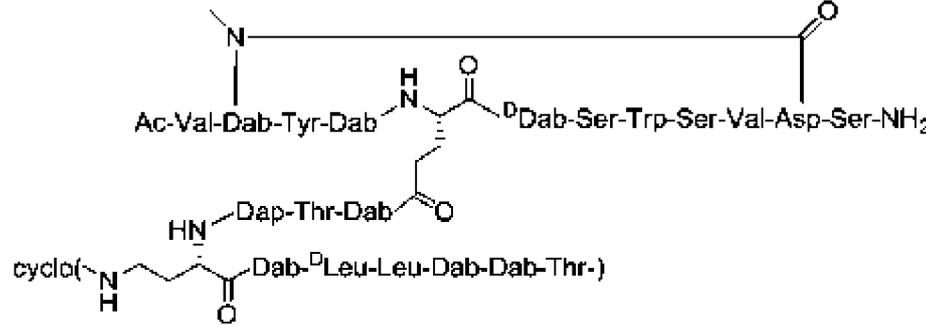
Пр. №	Последовательность
Пр. 275 a)	
Пр. 276 a)	
Пр. 277 a)e)	
Пр. 278 a)	
Пр. 279 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 280 a)	
Пр. 281 a)	
Пр. 282 a)	
Пр. 283 a)	
Пр. 284 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 285 a)	
Пр. 286 a)	
Пр. 287 a)	
Пр. 288 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 289 а)	
Пр. 290 б)	
Пр. 291 б)	
Пр. 292 б)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 293 в)	
Пр. 294 а)	
Пр. 295 а)	
Пр. 296 а)	
Пр. 297 а)	

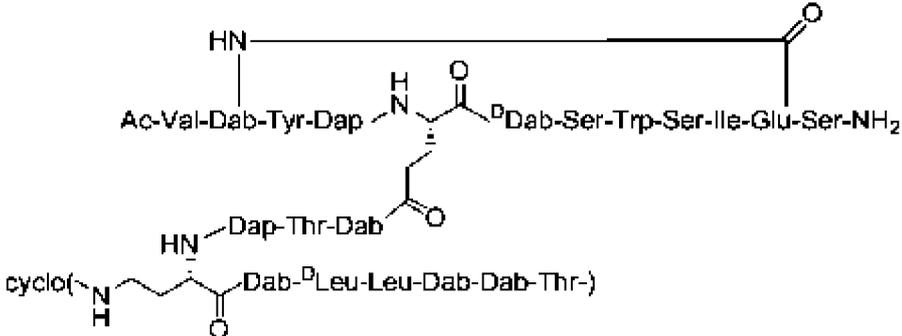
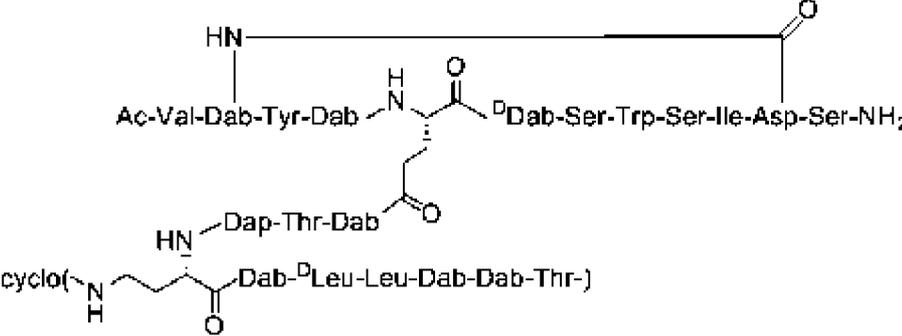
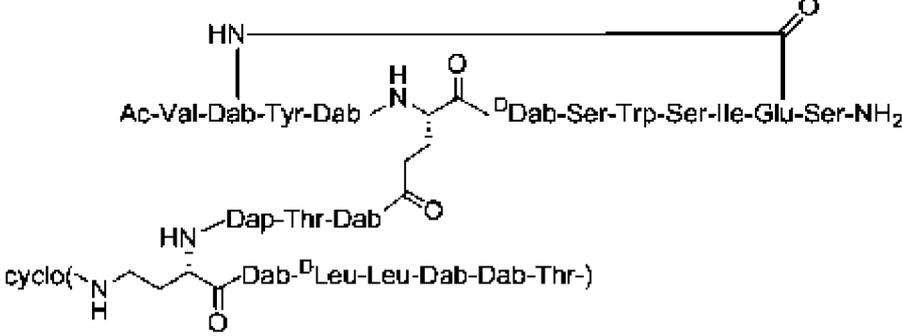
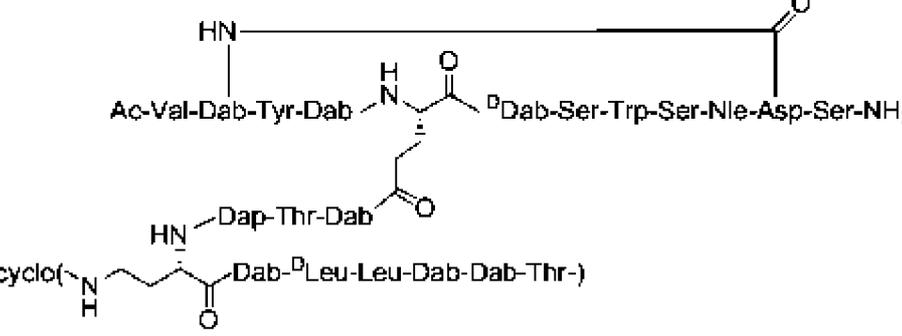
Пр. №	Последовательность
Пр. 298 а)	
Пр. 299 а)	
Пр. 300 а)	
Пр. 301 а)е)	
Пр. 302 в)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 303 g)	
Пр. 304 g)e)	
Пр. 305 a)	
Пр. 306 a)	
Пр. 307 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 308 a)	
Пр. 309 a)	
Пр. 310 a)	
Пр. 311 a)	
Пр. 312 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 313 a)	
Пр. 314 a)	
Пр. 315 a)	
Пр. 316 a)	
Пр. 317 a)	

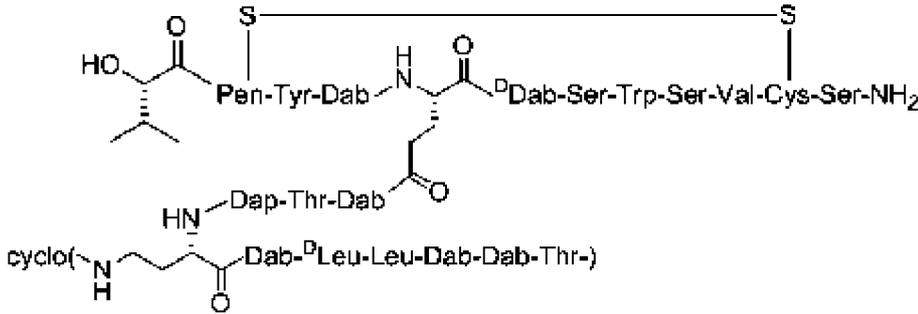
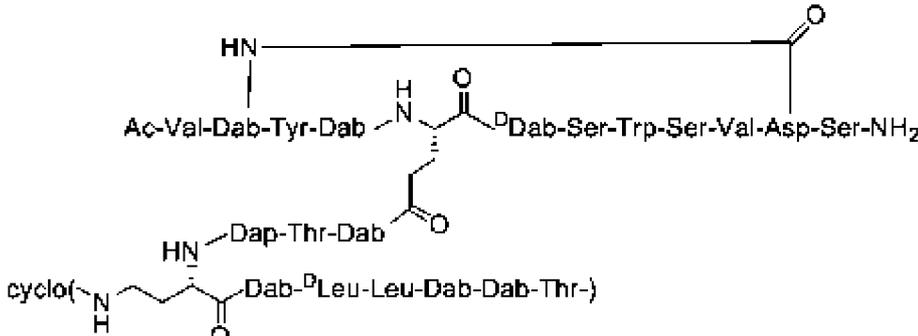
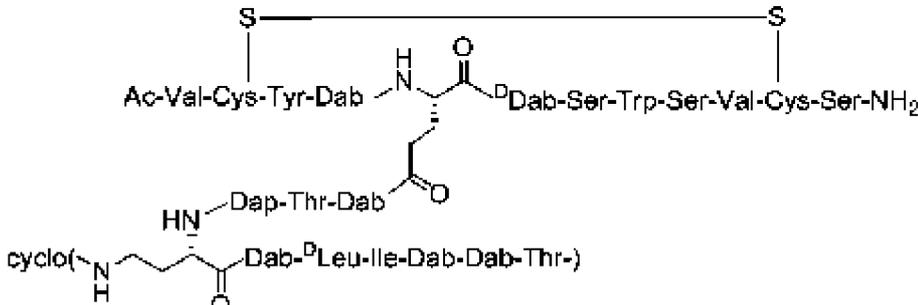
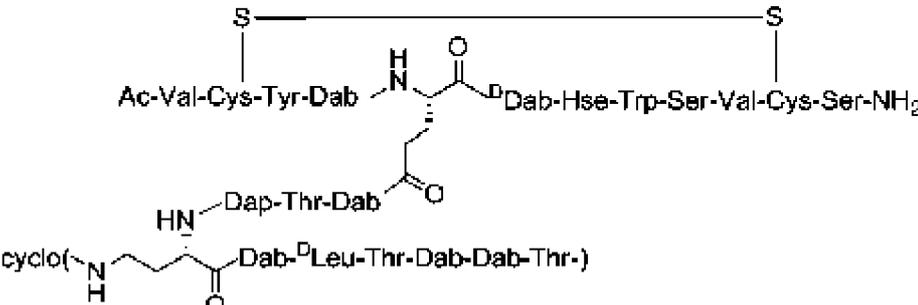
Пр. №	Последовательность
Пр. 318 а)	
Пр. 319 б)	
Пр. 320 б)	
Пр. 321 б)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 322 в)	
Пр. 323 в)	
Пр. 324 в)	
Пр. 325 в)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 326 в)	
Пр. 327 в)	
Пр. 328 а)	
Пр. 329 а)	

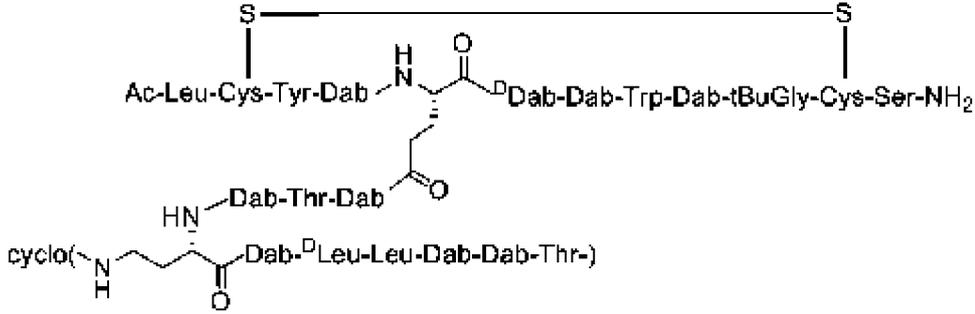
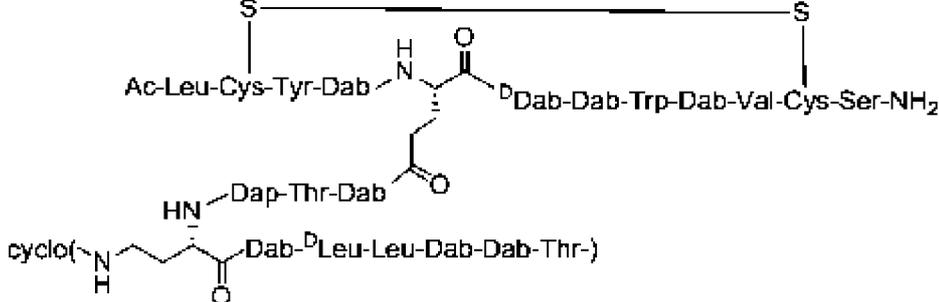
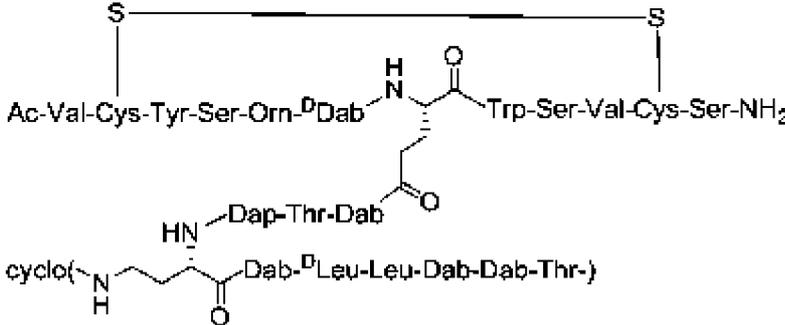
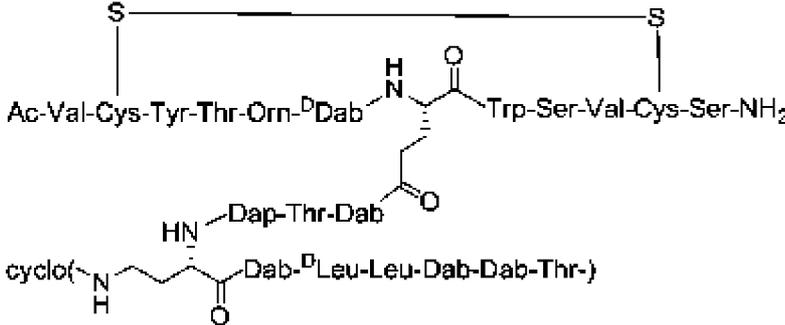
Пр. №	Последовательность
Пр. 330 a)	
Пр. 331 a)	
Пр. 332 a)	
Пр. 333 a)	
Пр. 334 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 335 a)	
Пр. 336 a)	
Пр. 337 a)	
Пр. 338 a)	
Пр. 339 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 340 a)е)	
Пр. 341 в)	
Пр. 342 а)	
Пр. 343 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 344 a)	
Пр. 345 a)	
Пр. 346 b)	
Пр. 347 g)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 348 в)	
Пр. 349 в)	
Пр. 350 а)	
Пр. 351 в)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 352 a)	
Пр. 353 a)	
Пр. 354 a)	
Пр. 355 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 356 a)	<p> <math>\text{Ac-Val-Cys-Tyr-Ser-Dab-Dab}</math> (with S bridge between Cys and 2<sup>nd</sup> Dab)           <math>\text{HN-Dap-Thr-Dab}</math>   <math>\text{Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH}_2</math> (with S bridge between Cys and Val)           <math>\text{cyclo(-Iz-...-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)}</math> </p>
Пр. 357 a)	<p> <math>\text{Ac-Val-Cys-Tyr-Ser-Gly-Dab}</math> (with S bridge between Cys and Dab)           <math>\text{HN-Dap-Thr-Dab}</math>   <math>\text{Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH}_2</math> (with S bridge between Cys and Val)           <math>\text{cyclo(-Iz-...-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)}</math> </p>
Пр. 358 a)	<p> <math>\text{Ac-Val-Cys-Tyr-Ser-His-Dab}</math> (with S bridge between Cys and Dab)           <math>\text{HN-Dap-Thr-Dab}</math>   <math>\text{Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH}_2</math> (with S bridge between Cys and Val)           <math>\text{cyclo(-Iz-...-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)}</math> </p>
Пр. 359 a)	<p> <math>\text{Ac-Val-Cys-Tyr-Dab-Orn-Dab}</math> (with S bridge between Cys and 2<sup>nd</sup> Dab)           <math>\text{HN-Dap-Thr-Dab}</math>   <math>\text{Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH}_2</math> (with S bridge between Cys and Val)           <math>\text{cyclo(-Iz-...-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)}</math> </p>

Пр. №	Последовательность
Пр. 360 a)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 360. The main chain is Ac-Val-Cys-Tyr-Dab-Gly-Dab. A side chain Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub> is attached to the Gly residue via a disulfide bridge (S-S). A side chain Dap-Thr-Dab is attached to the Gly residue. A cyclic peptide chain is attached to the Dab residue: cyclo(-Iz-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>
Пр. 361 a)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 361. The main chain is Ac-Val-Cys-Tyr-Dab-Ala-Dab. A side chain Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub> is attached to the Ala residue via a disulfide bridge (S-S). A side chain Dap-Thr-Dab is attached to the Ala residue. A cyclic peptide chain is attached to the Dab residue: cyclo(-Iz-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>
Пр. 362 a)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 362. The main chain is Ac-Val-Cys-Tyr-Dab-Val-Dab. A side chain Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub> is attached to the Val residue via a disulfide bridge (S-S). A side chain Dap-Thr-Dab is attached to the Val residue. A cyclic peptide chain is attached to the Dab residue: cyclo(-Iz-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>
Пр. 363 a)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 363. The main chain is Ac-Val-Cys-Tyr-Dab-Abu-Dab. A side chain Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub> is attached to the Abu residue via a disulfide bridge (S-S). A side chain Dap-Thr-Dab is attached to the Abu residue. A cyclic peptide chain is attached to the Dab residue: cyclo(-Iz-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>

Пр. №	Последовательность
Пр. 364 a)	
Пр. 365 a)	
Пр. 366 a)	
Пр. 367 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 368 a)	
Пр. 369 a)	
Пр. 370 a)	
Пр. 371 a)	
Пр. 372 a)e)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 373 a)	
Пр. 374 a)	
Пр. 375 a)	
Пр. 376 a)e)	
Пр. 377 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 378 a)	
Пр. 379 a)e)	
Пр. 380 a)	
Пр. 381 a)e)	
Пр. 382 a)e)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 383 а)	
Пр. 384 а)	
Пр. 385 а)	

- а) Дисульфидная межцепочечная связь (связи) между указанными аминокислотными остатками в модуле А, включая дисульфидную связь (связи) между парой (парами) тиольных групп боковой цепи, как указано.
- 5 б) Остаток 1,2-аминоспирта, присоединенный к С-концевому аминокислотному остатку модуля А, включая амидную связь между  $\alpha$ -карбоксильной группой С-концевого аминокислотного остатка и аминогруппой остатка аминспирта.
- с) Остаток кислоты, присоединенный к N-концевому аминокислотному остатку модуля А, включая амидную связь между карбоксильной группой остатка кислоты и  $\alpha$ -аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка.
- 10 е) Остаток  $\alpha$ -гидроксикислоты, присоединенный к N-концевому аминокислотному остатку модуля А, включая амидную связь между

карбоксильной группой остатка гидроксикислоты и  $\alpha$ -аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка.

- f) Лактамная связь между двумя указанными аминокислотными остатками в модуле А, включая амидную связь между аминогруппой боковой цепи остатка при  $R^2$  и  $\alpha$ -карбоксильной группой остатка при  $R^{11}$ .
- g) Лактамная межцепочечная связь между двумя указанными аминокислотными остатками в модуле А, включая амидную связь между аминогруппой боковой цепи и карбоксильной группой боковой цепи.
- h) Остаток 1,2-аминоспирта, присоединенный к С-концевому аминокислотному остатку модуля А, включая амидную связь между  $\alpha$ -карбоксильной группой С-концевого аминокислотного остатка и аминогруппой остатка аминоспирта, и остаток  $\alpha$ -гидроксикислоты, присоединенный к N-концевому аминокислотному остатку модуля А, включая амидную связь между карбоксильной группой остатка гидроксикислоты и  $\alpha$ -аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка.
- i) Дисульфидная межцепочечная связь между указанным аминокислотным остатком и указанным остатком кислоты в модуле А, включая дисульфидную связь между парой тиольных групп боковой цепи, как указано.

Таблица 2: Данные анализа

Пр.	Мет. а)	МС	ВУ б)	Чист. с)
1	A	776,7 <sup>g)</sup>	4,11	87
2	A	795,8 <sup>g)</sup>	3,98	83
3	B	791,3 <sup>g)</sup>	3,55	80
4	B	791,3 <sup>g)</sup>	3,69	90
5	A	589,9 <sup>h)</sup>	3,93	91
6	A	785,4 <sup>g)</sup>	3,81	92
7	A	771,8 <sup>g)</sup>	3,96	92
8	A	771,4 <sup>g)</sup>	3,95	90
9	A	766,4 <sup>g)</sup>	3,52	88
10	A	775,8 <sup>g)</sup>	3,89	91
11	A	780,9 <sup>g)</sup>	3,75	79
12	A	771,9 <sup>g)</sup>	3,45	92
13	A	775,7 <sup>g)</sup>	3,69	77
14	A	780,0 <sup>g)</sup>	3,62	85
15	B	783,3 <sup>g)</sup>	3,62	94
16 <sup>d)</sup>	A	778,8 <sup>g)</sup>	4,12	95
17	B	779,2 <sup>g)</sup>	3,99	74
18	A	774,3 <sup>g)</sup>	4,37	82
19	A	778,5 <sup>g)</sup>	4,11	83
20	B	783,5 <sup>g)</sup>	3,75	76
21	A	783,5 <sup>g)</sup>	4,29	77
22	A	774,3 <sup>g)</sup>	4,22	75
23	A	769,5 <sup>g)</sup>	4,37	71
24	B	760,5 <sup>g)</sup>	3,80	70
25	A	773,9 <sup>g)</sup>	4,34	84
26	A	795,2 <sup>g)</sup>	4,51	83
27	A	773,9 <sup>g)</sup>	4,85	83
28	A	773,9 <sup>g)</sup>	3,92	77
29	B	778,7 <sup>g)</sup>	3,55	75
30	A	783,2 <sup>g)</sup>	3,96	80
31 <sup>d)</sup>	E	774,3 <sup>g)</sup>	6,84	95
32	B	778,5 <sup>g)</sup>	3,90	73
33	A	778,8 <sup>g)</sup>	4,35	81
34	A	778,5 <sup>g)</sup>	4,31	82

Пр.	Мет. а)	МС	ВУ б)	Чист. с)
35	B	769,2 <sup>g)</sup>	3,82	77
36	A	790,2 <sup>g)</sup>	4,34	80
37	A	768,9 <sup>g)</sup>	3,92	76
38	A	773,8 <sup>g)</sup>	4,09	80
39 <sup>d)</sup>	A	814,7 <sup>g)</sup>	3,64	95
40	A	842,3 <sup>g)</sup>	4,76	92
41 <sup>d)</sup>	B	809,7 <sup>g)</sup>	3,28	92
42 <sup>d)</sup>	B	800,7 <sup>g)</sup>	3,21	95
43 <sup>d)</sup>	B	600,5 <sup>h)</sup>	3,03	92
44	C	814,4 <sup>g)</sup>	2,83	93
45	C	809,7 <sup>g)</sup>	2,79	95
46	C	810,3 <sup>g)</sup>	2,94	93
47	C	600,7 <sup>h)</sup>	2,62	95
48	C	600,4 <sup>h)</sup>	2,55	94
49	C	819,0 <sup>g)</sup>	2,78	92
50	A	603,9 <sup>h)</sup>	3,34	90
51	C	607,4 <sup>h)</sup>	2,62	84
52	A	814,5 <sup>g)</sup>	3,86	81
53	C	600,9 <sup>h)</sup>	2,70	92
54	C	607,9 <sup>h)</sup>	2,70	91
55	A	798,4 <sup>g)</sup>	3,54	93
56	A	803,0 <sup>g)</sup>	3,40	83
57	A	776,0 <sup>g)</sup>	3,40	88
58 <sup>d)</sup>	B	796,5 <sup>g)</sup>	3,59	95
59	A	777,0 <sup>g)</sup>	3,97	80
60	A	796,5 <sup>g)</sup>	3,88	84
61	A	812,4 <sup>g)</sup>	3,92	81
62	A	809,9 <sup>g)</sup>	3,74	88
63	A	809,8 <sup>g)</sup>	3,57	89
64	A	809,8 <sup>g)</sup>	3,57	84
65	A	607,5 <sup>h)</sup>	3,82	93
66	A	809,7 <sup>g)</sup>	3,53	92
67	A	809,7 <sup>g)</sup>	3,81	89
68	A	809,9 <sup>g)</sup>	3,72	71

Пр.	Мет. а)	МС	ВУ б)	Чист. с)
69	A	819,4 <sup>г)</sup>	3,90	92
70	A	820,0 <sup>г)</sup>	3,85	85
71	A	829,2 <sup>г)</sup>	3,87	92
72	A	786,4 <sup>г)</sup>	3,93	80
73	A	781,9 <sup>г)</sup>	3,97	78
74	A	801,3 <sup>г)</sup>	3,86	80
75	A	819,8 <sup>г)</sup>	3,85	79
76	A	806,0 <sup>г)</sup>	3,86	90
77	A	804,9 <sup>г)</sup>	3,57	93
78	A	796,7 <sup>г)</sup>	3,79	87
79	A	796,5 <sup>г)</sup>	3,89	86
80	A	796,5 <sup>г)</sup>	3,84	82
81	A	805,8 <sup>г)</sup>	3,84	87
82	A	806,0 <sup>г)</sup>	3,83	84
83	A	801,0 <sup>г)</sup>	3,82	85
84	A	607,9 <sup>г)</sup>	3,98	78
85	B	810,4 <sup>г)</sup>	3,77	78
86	A	815,0 <sup>г)</sup>	3,87	92
87	A	593,4 <sup>г)</sup>	3,98	84
88	A	796,7 <sup>г)</sup>	3,98	87
89	A	796,4 <sup>г)</sup>	3,69	81
90	B	810,4 <sup>г)</sup>	3,59	81
91	A	810,4 <sup>г)</sup>	3,87	87
92 <sup>д)</sup>	A	800,5 <sup>г)</sup>	4,05	95
93	B	801,3 <sup>г)</sup>	3,72	82
94	A	810,0 <sup>г)</sup>	3,96	91
95	A	796,4 <sup>г)</sup>	3,78	88
96 <sup>д)</sup>	A	810,2 <sup>г)</sup>	3,67	95
97	A	791,8 <sup>г)</sup>	3,62	82
98	A	805,4 <sup>г)</sup>	3,57	88
99	A	796,3 <sup>г)</sup>	3,83	90
100	A	800,4 <sup>г)</sup>	3,68	93
101	A	801,0 <sup>г)</sup>	3,82	73
102	A	801,0 <sup>г)</sup>	3,79	88
103	A	787,0 <sup>г)</sup>	3,77	82

Пр.	Мет. а)	МС	ВУ б)	Чист. с)
104	A	796,4 <sup>г)</sup>	3,88	84
105 <sup>д)</sup>	A	815,2 <sup>г)</sup>	3,85	95
106 <sup>д)</sup>	B	791,8 <sup>г)</sup>	3,57	95
107 <sup>д)</sup>	B	791,8 <sup>г)</sup>	3,59	95
108 <sup>д)</sup>	A	791,8 <sup>г)</sup>	3,90	95
109 <sup>д)</sup>	A	782,4 <sup>г)</sup>	3,60	95
110 <sup>д)</sup>	A	797,2 <sup>г)</sup>	3,79	95
111 <sup>д)</sup>	A	791,5 <sup>г)</sup>	3,82	95
112 <sup>д)</sup>	A	791,8 <sup>г)</sup>	3,91	95
113 <sup>д)</sup>	A	814,4 <sup>г)</sup>	3,55	95
114 <sup>д)</sup>	A	805,0 <sup>г)</sup>	3,76	95
115 <sup>д)</sup>	A	786,7 <sup>г)</sup>	3,68	95
116 <sup>д)</sup>	A	796,0 <sup>г)</sup>	3,71	95
117 <sup>д)</sup>	A	800,7 <sup>г)</sup>	3,78	95
119	A	805,0 <sup>г)</sup>	3,91	87
120	A	804,7 <sup>г)</sup>	3,72	81
121	A	805,2 <sup>г)</sup>	3,97	81
122	A	814,7 <sup>г)</sup>	4,51	78
123	A	800,8 <sup>г)</sup>	3,92	87
124	A	800,7 <sup>г)</sup>	3,91	75
125	A	805,2 <sup>г)</sup>	3,69	82
126	A	809,0 <sup>г)</sup>	3,62	79
127	A	738,3 <sup>г)</sup>	4,25	85
128 <sup>д)</sup>	A	805,2 <sup>г)</sup>	3,74	95
129 <sup>д)</sup>	E	814,9 <sup>г)</sup>	6,50	95
130 <sup>д)</sup>	E	1193,2 <sup>г)</sup>	6,01	95
131 <sup>д)</sup>	E	819,3 <sup>г)</sup>	6,28	95
132 <sup>д)</sup>	A	800,8 <sup>г)</sup>	3,90	95
133 <sup>д)</sup>	A	805,2 <sup>г)</sup>	3,87	95
134 <sup>д)</sup>	A	829,0 <sup>г)</sup>	3,71	95
135 <sup>д)</sup>	A	823,8 <sup>г)</sup>	3,72	95
136 <sup>д)</sup>	A	795,8 <sup>г)</sup>	3,41	95
137 <sup>д)</sup>	B	790,8 <sup>г)</sup>	3,03	95
138 <sup>д)</sup>	D	814,9 <sup>г)</sup>	3,55	94
139 <sup>д)</sup>	A	805,5 <sup>г)</sup>	3,41	95

Пр.	Мет. а)	МС	ВУ б)	Чист. с)
140 <sup>d)</sup>	D	805,5 <sup>g)</sup>	3,25	95
141 <sup>d)</sup>	A	805,2 <sup>g)</sup>	3,68	95
142 <sup>d)</sup>	A	805,2 <sup>g)</sup>	3,75	95
143 <sup>d)</sup>	A	800,3 <sup>g)</sup>	3,57	94
144 <sup>d)</sup>	A	809,8 <sup>g)</sup>	3,89	95
145 <sup>d)</sup>	A	809,8 <sup>g)</sup>	3,86	95
146	A	802,8 <sup>g)</sup>	3,70	89
147	A	1196,8 <sup>f)</sup>	3,56	84
148	A	798,2 <sup>g)</sup>	3,74	88
149	A	793,3 <sup>g)</sup>	3,63	82
150 <sup>d)</sup>	A	814,4 <sup>g)</sup>	3,66	95
151 <sup>d)</sup>	A	823,9 <sup>g)</sup>	3,64	95
152 <sup>d)</sup>	A	819,3 <sup>g)</sup>	3,67	95
153 <sup>d)</sup>	A	818,8 <sup>g)</sup>	3,63	95
154 <sup>d)</sup>	A	819,2 <sup>g)</sup>	3,72	94
155	B	819,2 <sup>g)</sup>	3,38	80
156	A	823,9 <sup>g)</sup>	3,74	82
157	B	805,5 <sup>g)</sup>	3,40	76
158	A	828,5 <sup>g)</sup>	3,67	89
159	A	833,2 <sup>g)</sup>	3,75	90
160	A	604,4 <sup>h)</sup>	3,98	87
161	B	604,3 <sup>h)</sup>	3,64	90
162	A	597,5 <sup>h)</sup>	3,97	88
163	A	796,4 <sup>g)</sup>	3,88	82
164	A	747,3 <sup>g)</sup>	4,37	88
165	A	746,9 <sup>g)</sup>	4,24	91
166	A	604,0 <sup>h)</sup>	3,79	90
167	A	593,3 <sup>h)</sup>	3,88	91
168	A	589,8 <sup>h)</sup>	4,04	89
169	A	604,2 <sup>h)</sup>	3,86	85
170	A	593,2 <sup>h)</sup>	3,92	87
171	A	786,3 <sup>g)</sup>	4,01	83
172	A	597,3 <sup>h)</sup>	3,76	91
173	A	781,8 <sup>g)</sup>	3,86	82
174	A	776,9 <sup>g)</sup>	3,97	79

Пр.	Мет. а)	МС	ВУ б)	Чист. с)
175	A	815,3 <sup>g)</sup>	3,82	89
176	C	601,3 <sup>h)</sup>	2,71	84
177	C	604,5 <sup>h)</sup>	2,74	82
178	C	809,4 <sup>g)</sup>	2,88	95
179	C	804,4 <sup>g)</sup>	2,82	95
180	A	795,0 <sup>g)</sup>	3,54	79
181	A	804,4 <sup>g)</sup>	3,51	82
182	C	795,4 <sup>g)</sup>	2,68	94
183	A	795,4 <sup>g)</sup>	3,49	76
184	C	593,2 <sup>h)</sup>	2,62	82
185	A	800,0 <sup>g)</sup>	3,59	76
186	C	795,7 <sup>g)</sup>	2,74	92
187	A	802,3 <sup>g)</sup>	3,74	85
188 <sup>d)</sup>	B	796,3 <sup>g)</sup>	3,63	95
189	A	824,4 <sup>g)</sup>	3,64	89
190	A	611,5 <sup>h)</sup>	3,64	94
191 <sup>d)</sup>	A	815,0 <sup>g)</sup>	3,76	95
192	B	614,9 <sup>h)</sup>	3,41	81
193	B	796,0 <sup>g)</sup>	3,68	75
194	A	805,4 <sup>g)</sup>	4,00	88
195	A	1208,8 <sup>f)</sup>	4,05	84
196	A	805,2 <sup>g)</sup>	3,81	82
197	B	782,0 <sup>g)</sup>	3,60	78
198	A	791,4 <sup>g)</sup>	3,98	90
199 <sup>d)</sup>	B	791,3 <sup>g)</sup>	3,66	95
200 <sup>d)</sup>	B	791,4 <sup>g)</sup>	3,65	95
201 <sup>d)</sup>	A	781,2 <sup>g)</sup>	3,89	95
202 <sup>d)</sup>	B	790,8 <sup>g)</sup>	3,90	95
203 <sup>d)</sup>	A	795,8 <sup>g)</sup>	3,95	95
204 <sup>d)</sup>	A	811,2 <sup>g)</sup>	3,96	94
205	A	799,4 <sup>g)</sup>	3,58	82
206	A	813,7 <sup>g)</sup>	4,00	80
207	A	804,2 <sup>g)</sup>	4,03	81
208	A	808,4 <sup>g)</sup>	4,29	91
209	A	796,0 <sup>g)</sup>	4,13	74

Пр.	Мет. а)	МС	ВУ б)	Чист. с)
210	A	796,4 <sup>г)</sup>	4,07	80
211	B	597,0 <sup>h)</sup>	3,64	76
212	A	781,7 <sup>г)</sup>	4,03	82
213	B	582,8 <sup>h)</sup>	3,75	74
214	A	582,9 <sup>h)</sup>	4,02	71
215 <sup>d)</sup>	A	804,8 <sup>г)</sup>	3,76	95
216	A	737,7 <sup>г)</sup>	4,54	83
217	A	737,5 <sup>г)</sup>	4,40	83
218	A	610,7 <sup>h)</sup>	3,51	74
219 <sup>d)</sup>	E	800,3 <sup>г)</sup>	6,60	95
220 <sup>d)</sup>	E	1206,7 <sup>f)</sup>	6,75	95
221 <sup>d)</sup>	A	824,2 <sup>г)</sup>	3,91	95
222 <sup>d)</sup>	A	819,4 <sup>г)</sup>	3,76	95
223 <sup>d)</sup>	A	824,8 <sup>г)</sup>	3,95	95
224 <sup>d)</sup>	A	819,8 <sup>г)</sup>	3,49	95
225 <sup>d)</sup>	A	843,0 <sup>г)</sup>	3,64	95
226 <sup>d)</sup>	A	824,8 <sup>г)</sup>	3,78	95
227 <sup>d)</sup>	E	814,5 <sup>г)</sup>	6,52	95
228	A	828,2 <sup>г)</sup>	3,97	92
229	A	808,8 <sup>г)</sup>	3,57	73
230	A	813,0 <sup>г)</sup>	3,73	76
232	A	828,4 <sup>г)</sup>	3,82	90
233	A	621,5 <sup>h)</sup>	3,87	81
234	A	857,1 <sup>г)</sup>	4,31	83
235	A	853,7 <sup>г)</sup>	4,09	82
236	A	810,4 <sup>г)</sup>	4,05	88
237	A	833,4 <sup>г)</sup>	3,62	78
238	A	837,4 <sup>г)</sup>	3,94	82
239	A	846,4 <sup>г)</sup>	4,01	73
240	A	851,8 <sup>г)</sup>	3,84	80
241	A	640,4 <sup>h)</sup>	3,59	72
242	C	644,3 <sup>h)</sup>	2,65	90
243 <sup>d)</sup>	A	881,6 <sup>г)</sup>	3,62	95
244	A	857,8 <sup>г)</sup>	3,91	83
245	A	839,0 <sup>г)</sup>	4,04	74

Пр.	Мет. а)	МС	ВУ б)	Чист. с)
246	A	875,4 <sup>г)</sup>	3,78	88
247	A	870,6 <sup>г)</sup>	3,45	73
248	A	870,6 <sup>г)</sup>	3,46	74
249	A	875,4 <sup>г)</sup>	3,81	92
250 <sup>d)</sup>	A	862,2 <sup>г)</sup>	4,16	95
251 <sup>d)</sup>	A	800,2 <sup>г)</sup>	3,78	95
252 <sup>d)</sup>	B	809,8 <sup>г)</sup>	3,60	95
253 <sup>d)</sup>	A	805,0 <sup>г)</sup>	3,93	95
254 <sup>d)</sup>	A	795,5 <sup>г)</sup>	3,58	95
255 <sup>d)</sup>	B	800,2 <sup>г)</sup>	3,36	95
256 <sup>d)</sup>	A	800,4 <sup>г)</sup>	3,65	95
257 <sup>d)</sup>	A	795,7 <sup>г)</sup>	3,66	95
258 <sup>d)</sup>	B	800,2 <sup>г)</sup>	3,42	95
259 <sup>d)</sup>	B	805,0 <sup>г)</sup>	3,64	95
260 <sup>d)</sup>	A	791,4 <sup>г)</sup>	3,66	95
261 <sup>d)</sup>	A	801,0 <sup>г)</sup>	3,48	95
262 <sup>d)</sup>	A	805,4 <sup>г)</sup>	3,49	95
263 <sup>d)</sup>	A	810,4 <sup>г)</sup>	3,58	95
264 <sup>e)</sup>	A	800,2 <sup>г)</sup>	3,82	94
265 <sup>e)</sup>	B	802,8 <sup>г)</sup>	3,49	90
266 <sup>d)</sup>	B	814,5 <sup>г)</sup>	3,17	95
267 <sup>e)</sup>	A	804,9 <sup>г)</sup>	3,84	97
268 <sup>e)</sup>	A	814,3 <sup>г)</sup>	3,75	97
269 <sup>e)</sup>	B	795,5 <sup>г)</sup>	3,44	96
270 <sup>e)</sup>	A	786,4 <sup>г)</sup>	3,72	97
271 <sup>e)</sup>	B	791,3 <sup>г)</sup>	3,48	98
272 <sup>e)</sup>	A	805 <sup>г)</sup>	3,76	96
273 <sup>e)</sup>	A	797,9 <sup>г)</sup>	3,70	98
274 <sup>e)</sup>	A	772,5 <sup>г)</sup>	3,35	96
275 <sup>e)</sup>	H	790,3 <sup>г)</sup>	6,69	96
276 <sup>e)</sup>	B	795,7 <sup>г)</sup>	3,54	97
277 <sup>e)</sup>	B	782,2 <sup>г)</sup>	3,52	95
278 <sup>e)</sup>	A	800,4 <sup>г)</sup>	3,79	96
279 <sup>e)</sup>	B	793,5 <sup>г)</sup>	3,40	92
280 <sup>e)</sup>	I	800,5 <sup>г)</sup>	6,08	92

Пр.	Мет. а)	МС	ВУ б)	Чист. с)
281 <sup>e)</sup>	Н	790,7 <sup>г)</sup>	6,57	96
282 <sup>e)</sup>	А	800,5 <sup>г)</sup>	3,78	89
283 <sup>e)</sup>	А	791,9 <sup>г)</sup>	3,36	93
284 <sup>e)</sup>	А	796,7 <sup>г)</sup>	3,39	86
285 <sup>e)</sup>	Г	793,7 <sup>г)</sup>	3,38	98
286 <sup>e)</sup>	А	798,3 <sup>г)</sup>	3,49	96
287 <sup>e)</sup>	Г	798,3 <sup>г)</sup>	3,25	98
288 <sup>e)</sup>	Г	798,3 <sup>г)</sup>	3,36	99
289 <sup>e)</sup>	Г	785,8 <sup>г)</sup>	3,51	98
290 <sup>e)</sup>	Г	783,7 <sup>г)</sup>	3,38	96
291 <sup>e)</sup>	Г	788,3 <sup>г)</sup>	3,36	99
292 <sup>e)</sup>	Г	783,5 <sup>г)</sup>	3,40	99
293 <sup>e)</sup>	Г	788,3 <sup>г)</sup>	3,29	98
294 <sup>d)</sup>	А	795,5 <sup>г)</sup>	3,41	97
295 <sup>e)</sup>	І	597,2 <sup>г)</sup>	6,08	97
296 <sup>e)</sup>	Н	800,5 <sup>г)</sup>	6,29	96
297 <sup>e)</sup>	І	800,5 <sup>г)</sup>	5,91	97
298 <sup>d)</sup>	А	785,5 <sup>г)</sup>	3,48	98
299 <sup>e)</sup>	Н	785,7 <sup>г)</sup>	6,61	96
300 <sup>e)</sup>	А	795,3 <sup>г)</sup>	3,24	96
301 <sup>e)</sup>	Г	796 <sup>г)</sup>	3,40	97
302 <sup>e)</sup>	Г	802,9 <sup>г)</sup>	3,24	95
303 <sup>e)</sup>	А	807,5 <sup>г)</sup>	3,66	99
304 <sup>e)</sup>	Г	789 <sup>г)</sup>	3,17	93
305 <sup>e)</sup>	А	800,3 <sup>г)</sup>	3,87	96
306 <sup>e)</sup>	А	805,3 <sup>г)</sup>	3,62	95
307 <sup>e)</sup>	А	785,7 <sup>г)</sup>	3,66	95
308 <sup>e)</sup>	Г	800,7 <sup>г)</sup>	3,26	95
309 <sup>e)</sup>	Г	805,3 <sup>г)</sup>	3,31	98
310 <sup>e)</sup>	А	800,5 <sup>г)</sup>	3,68	97
311 <sup>e)</sup>	Г	805 <sup>г)</sup>	3,30	95
312	Г	795,5 <sup>г)</sup>	3,07	90
313	Г	795,7 <sup>г)</sup>	3,13	90
314	А	804,9 <sup>г)</sup>	3,84	98
315 <sup>e)</sup>	А	805 <sup>г)</sup>	3,76	95

Пр.	Мет. а)	МС	ВУ б)	Чист. с)
316 <sup>d)</sup>	А	805 <sup>г)</sup>	3,84	97
317 <sup>e)</sup>	А	800,4 <sup>г)</sup>	3,67	94
318 <sup>e)</sup>	А	795,9 <sup>г)</sup>	3,65	93
319 <sup>e)</sup>	А	802,8 <sup>г)</sup>	3,62	95
320 <sup>e)</sup>	Г	798,3 <sup>г)</sup>	3,15	95
321 <sup>e)</sup>	А	807,5 <sup>г)</sup>	3,41	94
322 <sup>e)</sup>	А	802,8 <sup>г)</sup>	3,59	95
323 <sup>e)</sup>	А	802,9 <sup>г)</sup>	3,67	97
324 <sup>e)</sup>	А	807,3 <sup>г)</sup>	3,54	96
325 <sup>e)</sup>	Г	802,9 <sup>г)</sup>	3,32	95
326 <sup>e)</sup>	А	807,4 <sup>г)</sup>	3,59	96
327 <sup>e)</sup>	А	807,5 <sup>г)</sup>	3,59	97
328 <sup>e)</sup>	А	812,8 <sup>г)</sup>	3,65	95
329 <sup>e)</sup>	А	816,8 <sup>г)</sup>	3,53	95
330	А	809,3 <sup>г)</sup>	3,74	98
331 <sup>e)</sup>	Н	796,7 <sup>г)</sup>	5,64	96
332 <sup>e)</sup>	І	795,9 <sup>г)</sup>	5,43	94
333 <sup>e)</sup>	Н	801,3 <sup>г)</sup>	5,60	92
334 <sup>e)</sup>	Н	805,3 <sup>г)</sup>	6,32	96
335 <sup>e)</sup>	Н	790,5 <sup>г)</sup>	6,60	97
336 <sup>e)</sup>	І	809,5 <sup>г)</sup>	5,80	95
337 <sup>e)</sup>	І	786,4 <sup>г)</sup>	6,36	96
338 <sup>e)</sup>	Н	795,9 <sup>г)</sup>	6,06	95
339 <sup>e)</sup>	Н	786,5 <sup>г)</sup>	5,68	97
340 <sup>e)</sup>	Г	795,9 <sup>г)</sup>	3,38	99
341 <sup>e)</sup>	Г	797,9 <sup>г)</sup>	3,16	99
342 <sup>e)</sup>	А	800,5 <sup>г)</sup>	3,57	97
343 <sup>e)</sup>	А	800,8 <sup>г)</sup>	3,21	92
344 <sup>e)</sup>	А	786,5 <sup>г)</sup>	3,69	98
345 <sup>e)</sup>	І	790,7 <sup>г)</sup>	6,30	96
346 <sup>e)</sup>	Г	783,3 <sup>г)</sup>	3,24	95
347 <sup>e)</sup>	Г	774,4 <sup>г)</sup>	3,14	95
348 <sup>e)</sup>	А	792,9 <sup>г)</sup>	3,76	95
349 <sup>e)</sup>	Г	792,9 <sup>г)</sup>	2,75	96
350 <sup>e)</sup>	Н	790,7 <sup>г)</sup>	6,53	96

Пр.	Мет. а)	МС	ВУ б)	Чист. с)
351 <sup>e)</sup>	G	788 <sup>g)</sup>	3,25	97
352	A	823,2 <sup>g)</sup>	3,77	97
353	A	813,7 <sup>g)</sup>	3,72	96
354 <sup>e)</sup>	G	804,9 <sup>g)</sup>	3,34	98
355 <sup>e)</sup>	G	809,7 <sup>g)</sup>	3,36	96
356 <sup>e)</sup>	A	800,5 <sup>g)</sup>	3,74	96
357 <sup>e)</sup>	G	785,9 <sup>g)</sup>	3,59	97
358 <sup>e)</sup>	G	812,9 <sup>g)</sup>	3,37	96
359 <sup>e)</sup>	I	809,5 <sup>g)</sup>	5,94	97
360 <sup>e)</sup>	G	790,5 <sup>g)</sup>	3,41	97
361 <sup>e)</sup>	A	794,9 <sup>g)</sup>	3,91	96
362 <sup>e)</sup>	G	804,5 <sup>g)</sup>	3,79	96
363 <sup>e)</sup>	A	799,7 <sup>g)</sup>	4,01	96
364 <sup>e)</sup>	G	805 <sup>g)</sup>	3,42	96
365 <sup>e)</sup>	G	816,9 <sup>g)</sup>	3,30	98
366 <sup>e)</sup>	G	804,9 <sup>g)</sup>	3,30	98
367 <sup>e)</sup>	B	823,9 <sup>g)</sup>	3,39	98
368 <sup>e)</sup>	A	828,8 <sup>g)</sup>	3,79	97
369 <sup>e)</sup>	A	819,3 <sup>g)</sup>	3,58	96
370 <sup>e)</sup>	F	824 <sup>g)</sup>	3,17	94
371 <sup>e)</sup>	B	838,9 <sup>g)</sup>	3,46	96
372 <sup>e)</sup>	B	829,5 <sup>g)</sup>	3,39	94
373 <sup>e)</sup>	B	838,4 <sup>g)</sup>	3,40	97

Пр.	Мет. а)	МС	ВУ б)	Чист. с)
374 <sup>e)</sup>	A	838,9 <sup>g)</sup>	3,61	91
375 <sup>e)</sup>	A	829,3 <sup>g)</sup>	3,59	97
376 <sup>e)</sup>	A	801,2 <sup>g)</sup>	3,52	93
377 <sup>e)</sup>	A	819,5 <sup>g)</sup>	3,65	98
378 <sup>e)</sup>	A	823,9 <sup>g)</sup>	3,66	95
379 <sup>e)</sup>	A	810,3 <sup>g)</sup>	3,69	94
380 <sup>e)</sup>	A	824,9 <sup>g)</sup>	3,45	94
381 <sup>e)</sup>	A	806,5 <sup>g)</sup>	3,33	95
382 <sup>e)</sup>	A	795,9 <sup>g)</sup>	3,65	95
383 <sup>e)</sup>	H	643,4 <sup>g)</sup>	6,95	92
384 <sup>e)</sup>	G	771,5 <sup>g)</sup>	3,45	97
385 <sup>e)</sup>	A	824,5 <sup>g)</sup>	3,91	95

- а) Метод анализа
- б) Время удерживания в мин
- с) Чистота в %
- д) Ацетатная соль
- е) Хлоридная соль
- ф) МС: m/z для [M+2H]<sup>2+</sup>
- г) МС: m/z для [M+3H]<sup>3+</sup>
- h) МС: m/z для [M+4H]<sup>4+</sup>

## 2. Биологические методы

### 2.1 Получение пептидов

- 5 Лиофилизированные пептиды взвешивали на микровесах (Mettler MT5) и растворяли в стерильной воде до конечной концентрации 1 мг/мл. Исходные растворы хранили при +4 °С в защищенном от света месте.

### 2.2 Антимикробная активность пептидов

10

- Антимикробные активности пептидов *in vitro* определяли в 96-луночных планшетах (Greiner, полистирол) методом микроразведений в стандартном бульоне CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute **2014**. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 24th informational supplement. Approved standard
- 15 CLSI M100-S24; Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA). Для определения антибиотической активности пептидов использовали следующие микроорганизмы: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* SSI #3010<sup>a)</sup>, *Acinetobacter baumannii* DSM 30008, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и клинические изоляты *Escherichia coli* 926415<sup>b)</sup>, *Klebsiella pneumoniae* 968733<sup>b)</sup>,
- 20 *Acinetobacter baumannii* 872842<sup>b)</sup>, *Enterobacter cloacae* 848840<sup>b)</sup> и *Escherichia coli* MCR-1 Af45 <sup>c)</sup>. Перед получением инокулята *Escherichia coli* MCR-1 Af45 предварительно культивировали на агаре Мюллера-Хинтона II (МН, катион-сбалансированный), содержащем 2 мкг/мл колистина.

- 25 <sup>a)</sup> Получен из института Statens Serum Institut (SSI), Копенгаген, Дания

<sup>b)</sup> Получен из International Health Management Associates, Inc. (IHMA Europe Sàrl), Эпаленж, Швейцария

<sup>c)</sup> Получен из Prof. Patrice Nordmann, University of Fribourg, Фрибург, Швейцария

30

Инокулят микроорганизмов разводили бульоном Мюллера-Хинтона II (МН, катион-сбалансированный) и сравнивали со стандартом 0.5 McFarland с получением приблизительно  $10^6$  колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл. Аликвоты (90 мкл) инокулята добавляли к 10 мкл бульона МН-II + P-80 (Полисорбат 80, 5 конечная концентрация 0,002%, об./об.), содержащего пептид в серийных двукратных разведениях. Антимикробные активности пептидов выражали в виде минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в мкг/мл, при которой не наблюдается вимого роста после 18-20 часов инкубирования при 35 °С.

### 10 2.3 Гемолиз

Оценивали гемолитическую активность пептидов в отношении эритроцитов человека (hRBC). Свежие hRBC промывали четыре раза фосфатно-солевым буфером (ФСБ) и центрифугировали в течение 10 мин при 3000 x g. Соединения 15 (200 мкг/мл) инкубировали с 20% hRBC (об./об.) в течение 1 ч при 37 °С и перемешивали при 300 об/мин. Значения лизиса клеток 0% и 100%, соответственно, определяли путем инкубирования hRBC в присутствии ФСБ, содержащего 10% воды и 2% Triton X-100 в H<sub>2</sub>O, соответственно. Образцы центрифугировали, супернатанты разводили примерно в 7,5 раз в ФСБ и 20 определяли оптические плотности (ОП) при 540 нм и вычитали контроль. Значение лизиса 100% (OD<sub>540</sub>Triton X-100) было установлено при OD<sub>540</sub> примерно 0,5-1,0. Процент гемолиза рассчитывали следующим образом: (OD<sub>540</sub>пептид/OD<sub>540</sub>Triton X-100) x100%.

### 25 2.4 Переносимость в модели на мышах

Переносимость пептидов тестировали в модели на мышах в центре Pharmacology Discovery Services Taiwan Ltd, Тайбэй, Тайвань. Пептиды вводили подкожно (п. к.) в дозах 30 мг/кг или 40 мг/кг, соответственно, дважды с интервалом 12 ч для оценки 30 возможных побочных эффектов в исследовании максимальной переносимой дозы

(МПД) у самцов мышей ICR (Institute of Cancer Research). Пептиды растворяли в 0,9% NaCl с получением концентраций 6 или 8 мг/мл, соответственно, из расчета по молекулярной массе свободного основания. Значения pH вводимых растворов доводили до 6,5 – 7,6 перед п. к. введением. Пептиды вводили в объеме 5 мл/кг при концентрациях 6 или 8 мг/мл, соответственно. Свежеприготовленный исходные растворы хранили во время проведения исследования при 4°C. Мыши ICR массой  $23 \pm 3$  г были предоставлены BioLasco Taiwan (по лицензии Charles River Laboratories). Животных выдерживали в течение 3 дней перед проведением экспериментов и подтверждали, что они были здоровы. Пептиды вводили п.к. в дозах 30 мг/кг или 40 мг/кг, соответственно, дважды с интервалом 12 ч группам из 3 самцов мышей ICR и контролировали наличие острых токсических симптомов (смертность, конвульсии, тремор, миорелаксация, седативный эффект и т. д.) и независимых эффектов (диарея, слюноотделение, слезоотделение, вазодилатация, пилоаррекция и т. д.) в течение первых 30 мин. Пептиды вводили снова с 12-часовым интервалом после первой дозы (всего было две дозы). У животных снова контролировали наличие острых токсических симптомов и независимых эффектов в течение первых 30 мин. Смертность контролировали через 0,5 и 12 ч после введения первой дозы и снова через 0,5, 1, 3, 24, 48 и 72 ч после второй дозы тестируемых продуктов.

20

## **2.5 Нефротоксичность в модели на мышах**

Нефротоксичность пептидов оценивали в модели на мышах в Fidelta Ltd, Загреб, Хорватия. Колистин В (полимиксин Е2, ацетатная соль, индивидуально синтезированная, чистота 95%) был предоставлен компанией Polyphor Ltd (Альшвиль, Швейцария). Целью данного исследования была оценка токсического потенциала пептидов в отношении самцов мышей CD1 через 1 день после подкожного введения (72 мг/кг/сутки), разделяя на 6 введений (12 мг/кг). Исходные растворы пептидов получали в солевом растворе (7,2 мг/мл), при необходимости доводили pH до значений 6,5-7,6 перед п. к. введением. Пептиды

30

- вводили животным подкожно 6 раз в день (каждые 2 часа). Исследование проводили на 7 группах из 5 самцов в контрольной группе и группах введения. Через 24 ч после начала первого введения животных умерщвляли (изофлурановая анестезия - Abbott, Недерланды, и собирали их кровь). Всех животных подвергали
- 5 вскрытию как можно быстрее и макроскопически оценивали их основные ткани. Почки фиксировали в соответствующем фиксаторе и консервировали в 10% обработанном буфером формальдегиде для гистопатологического исследования. После дегидратации и включения в парафиновый воск, части тканей разрезали с толщиной 5 микрометров и окрашивали гематоксилином и эозином.
- 10 Полуколичественную оценку почек осуществляли в соответствии со следующим методом:
- Повреждения оценивали следующим образом: умеренно устрое повреждение канальцев с дилатацией канальцев, выступающие ядра и несколько бледных цилиндров канальцев (степень 1); тяжелое острое повреждение канальцев с
- 15 некрозом эпителиальных клеток канальцев и многочисленные цилиндры канальцев (степень 2); некроз/очаг омертвения канальцев и клубочков с папиллярным некрозом или без него (степень 3). Указанным степеням присваивали следующие баллы: степень 1 = 1, степень 2 = 4 и степень 3 = 10. Кроме того, рассчитывали проценты пораженных срезов почек следующим образом:
- 20 <1% = 0; от 1 до 5% = 1; от 5 до < 10% = 2; от 10 до < 20% = 3; от 20 до < 30% = 4; от 30 до < 40% = 5; и > 40% = 6.
- Далее рассчитывали общий гистологический балл для почек как произведение процентного индекса и степенного индекса. Эти баллы были необходимы для выражения полуколичественной оценки (ПКО) гистологических изменений почек
- 25 по шкале от 0 до +5. Баллы присваивали следующим образом:
- ПКО 0 = отсутствие значительного повреждения (общий балл <1)
  - ПКО +1 = слабое повреждение (общий балл от 1 до <15)
  - ПКО +2 = повреждение от слабого до умеренного (общий балл от 15 до <30)
  - ПКО +3 = умеренное повреждение (общий балл от 30 до <45)
  - 30 - ПКО +4 = повреждение от умеренного до тяжелого (общий балл от 45 до <60)

- ПКО +5 = тяжелое повреждение (общий балл >60)

(Yousef ,J., Chen, G., Hill, P., Nation, R., Li, J., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [P], **2011**, *Vol 55, issue 9*, American Society for Microbiology, USA, pp. 4044-4049).

5 Результаты экспериментов, **2.2 – 2.5**, приведены в настоящем описании ниже в таблицах 3, 4, 5, 6 и 7 ниже.

**Таблица 3: Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) в бульоне Мюллера-Хинтона II и результаты гемолиза**

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> АТСС 25922 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> SSI #3010 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> DSM 30008 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> АТСС 27853 [мкг/мл]	Гемолиз при 200 мкг/мл [%]
1	0,125	0,5	0,125	0,125	< 1
2	0,125	0,5	0,125	0,25	< 1
3	0,125	0,125	0,0625	0,125	< 1
4	0,125	0,125	0,0625	0,125	1
5	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
6	0,125	0,25	0,125	0,125	2
7	0,125	0,125	0,0625	0,125	< 1
8	0,0625	0,125	0,125	0,125	< 1
9	0,125	0,125	0,125	0,125	< 1
10	0,25	0,25	0,125	0,125	< 1
11	0,125	0,125	0,125	0,25	1
12	0,0625	0,25	0,125	0,125	2
13	0,125	0,125	0,125	0,125	< 1
14	0,25	0,5	0,5	0,25	< 1
15	0,0625	0,125	0,125	0,25	< 1
16	0,0625	0,0625	0,0625	0,25	< 1
17	0,0625	0,125	0,0625	0,25	< 1
18	0,0625	0,125	0,0625	0,25	1
19	0,125	0,125	0,125	0,25	< 1
20	0,125	0,125	0,125	0,25	< 1
21	0,25	0,5	0,5	0,5	< 1
22	0,0625	0,125	0,0625	0,5	< 1
23	0,0625	0,125	0,0625	0,25	< 1
24	0,125	0,125	0,125	0,25	< 1
25	0,0625	0,125	0,0625	0,25	< 1
26	0,0625	0,125	0,03125	0,25	1
27	0,0625	0,25	0,0625	0,5	< 1
28	0,125	0,125	0,125	0,25	< 1
29	0,0625	0,125	0,125	0,25	1

Таблица 3, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> АТСС 25922 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> SSI #3010 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> DSM 30008 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> АТСС 27853 [мкг/мл]	Гемолиз при 200 мкг/мл [%]
30	0,0625	0,125	0,125	0,25	< 1
31	0,03125	0,0625	0,03125	0,25	< 1
32	0,0625	0,125	0,0625	0,25	< 1
33	0,0625	0,125	0,0625	0,25	< 1
34	0,0625	0,125	0,03125	0,25	< 1
35	0,125	0,25	0,125	0,25	< 1
36	0,0625	0,125	0,0625	0,25	< 1
37	0,25	0,25	0,125	0,5	1
38	0,0625	0,125	0,125	0,25	н/о
39	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
40	0,125	0,5	1	0,25	2
41	0,0625	0,125	0,0625	0,25	< 1
42	0,125	0,25	0,5	0,25	< 1
43	0,25	0,25	0,5	0,5	< 1
44	0,0625	0,125	0,125	0,125	< 1
45	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
46	0,0625	0,125	0,0625	0,125	2
47	0,0625	0,125	0,125	0,125	< 1
48	0,25	0,25	0,25	0,125	< 1
49	0,125	0,125	0,0625	0,125	< 1
50	0,125	0,125	0,25	0,25	< 1
51	0,25	0,125	0,5	0,125	< 1
52	0,25	0,25	1	0,25	< 1
53	0,125	0,125	0,25	0,125	< 1
54	0,0625	0,25	0,25	0,25	< 1
55	0,25	0,5	0,5	0,25	2
56	0,5	1	1	0,5	< 1
57	0,125	0,25	0,125	0,25	3
58	0,0625	0,125	0,0625	0,25	1
59	0,125	0,125	0,125	0,125	< 1
60	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1

Таблица 3, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> АТСС 25922 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> SSI #3010 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> DSM 30008 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> АТСС 27853 [мкг/мл]	Гемолиз при конц. 200 мкг/мл [%]
61	0,125	0,0625	0,0625	0,125	3
62	0,125	0,0625	0,0625	0,125	< 1
63	0,125	0,125	0,125	0,125	< 1
64	0,125	0,125	0,0625	0,125	< 1
65	0,125	0,25	0,125	0,125	< 1
66	0,0625	0,125	0,25	0,25	< 1
67	0,125	0,5	0,25	0,25	< 1
68	0,25	0,125	0,25	0,5	< 1
69	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	2
70	0,125	0,125	0,0625	0,125	< 1
71	0,0625	0,125	0,0625	0,125	1
72	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
73	0,0625	0,125	0,0625	0,25	< 1
74	0,0625	0,0625	0,0625	0,25	< 1
75	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
76	0,0625	0,125	0,0625	0,25	1
77	0,125	0,125	0,125	0,125	< 1
78	0,03125	0,25	0,0625	0,125	< 1
79	0,0625	0,0625	0,03125	0,125	< 1
80	0,03125	0,125	0,125	0,125	< 1
81	0,0625	0,0625	0,125	0,125	< 1
82	0,0625	0,0625	0,125	0,25	< 1
83	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
84	0,0625	0,125	0,125	0,25	< 1
85	0,0625	0,125	0,25	0,25	1
86	0,125	0,125	0,0625	0,125	< 1
87	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
88	0,0625	0,125	0,03125	0,125	< 1
89	0,125	0,125	0,0625	0,25	< 1
90	0,0625	0,125	0,125	0,25	< 1

Таблица 3, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> АТСС 25922 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> SSI #3010 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> DSM 30008 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> АТСС 27853 [мкг/мл]	Гемолиз при конц. 200 мкг/мл [%]
91	0,0625	0,25	0,125	0,25	< 1
92	0,0625	0,0625	0,125	0,125	< 1
93	0,125	0,125	0,25	0,25	< 1
94	0,0625	0,0625	0,125	0,25	< 1
95	0,03125	0,125	0,0625	0,125	< 1
96	0,0625	0,125	0,125	0,125	< 1
97	0,25	0,125	0,25	0,25	< 1
98	0,125	0,25	0,25	0,25	< 1
99	0,0625	0,125	0,0625	0,125	1
100	0,03125	0,125	0,0625	0,125	< 1
101	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
102	0,0625	0,25	0,0625	0,25	< 1
103	0,0625	0,125	0,0625	0,125	1
104	0,0625	0,125	0,125	0,25	1
105	0,0625	0,0625	0,03125	0,125	< 1
106	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
107	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
108	0,0625	0,0625	0,03125	0,125	2
109	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	< 1
110	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	2
111	0,125	0,125	0,03125	0,25	< 1
112	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
113	0,0625	0,0625	0,125	0,125	< 1
114	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	< 1
115	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
116	0,03125	0,03125	0,03125	0,125	< 1
117	0,0625	0,0625	0,015625	0,125	2
119	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
120	0,125	0,0625	0,0625	0,125	1

Таблица 3, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> АТСС 25922 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> SSI #3010 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> DSM 30008 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> АТСС 27853 [мкг/мл]	Гемолиз при конц. 200 мкг/мл [%]
121	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
122	0,25	0,5	0,25	0,5	1
123	0,015625	0,0625	0,015625	0,0625	< 1
124	0,0625	0,125	0,0625	0,125	2
125	0,0625	0,0625	0,125	0,125	2
126	0,125	0,125	0,125	0,25	< 1
127	0,0625	0,25	0,0625	0,5	2
128	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	< 1
129	0,03125	0,0625	0,0625	0,25	< 1
130	0,03125	0,0625	0,015625	0,125	1
131	0,0625	0,125	0,25	0,25	< 1
132	0,03125	0,125	0,03125	0,125	2
133	0,03125	0,125	0,0625	0,25	2
134	0,03125	0,03125	0,03125	0,125	3
135	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	< 1
136	0,03125	0,0625	0,03125	0,25	3
137	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	1
138	0,03125	0,03125	0,03125	0,125	< 1
139	0,0625	0,0625	0,0625	0,25	2
140	0,125	0,125	0,125	0,25	< 1
141	0,03125	0,03125	0,03125	0,125	2
142	0,0625	0,03125	0,03125	0,125	< 1
143	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	2
144	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	< 1
145	0,0625	0,125	0,0625	0,125	2
146	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
147	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
148	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	< 1
149	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
150	0,03125	0,125	0,0625	0,125	< 1
151	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	< 1

Таблица 3, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> АТСС 25922 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> SSI #3010 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> DSM 30008 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> АТСС 27853 [мкг/мл]	Гемолиз при конц. 200 мкг/мл [%]
152	0,125	0,25	0,125	0,25	< 1
153	0,0625	0,0625	0,03125	0,125	< 1
154	0,03125	0,0625	0,015625	0,125	< 1
155	0,0625	0,125	0,0625	0,125	1
156	0,03125	0,125	0,0625	0,125	< 1
157	0,0625	0,125	0,125	0,25	< 1
158	0,0625	0,125	0,0625	0,25	< 1
159	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
160	0,125	0,25	0,125	0,25	< 1
161	0,125	0,125	0,125	0,25	1
162	0,125	0,5	0,25	0,25	< 1
163	0,125	0,25	0,125	0,25	1
164	0,5	0,5	0,5	1	< 1
165	0,25	0,25	1	0,5	< 1
166	0,125	0,125	0,0625	0,25	< 1
167	0,0625	0,125	0,0625	0,25	< 1
168	0,0625	0,125	0,125	0,25	< 1
169	0,25	0,5	0,25	0,25	< 1
170	0,125	0,5	0,25	0,5	< 1
171	0,125	0,125	0,0625	0,25	< 1
172	0,125	0,125	0,125	0,25	< 1
173	0,125	0,125	0,0625	0,5	< 1
174	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
175	0,0625	0,125	0,125	0,125	1
176	0,0625	0,125	0,125	0,125	< 1
177	0,0625	0,25	0,0625	0,125	< 1
178	0,125	0,125	0,0625	0,125	< 1
179	0,125	0,25	0,0625	0,25	< 1
180	0,125	0,5	0,25	0,125	< 1
181	0,25	0,5	0,25	0,5	< 1
182	0,03125	0,125	0,0625	0,125	< 1

Таблица 3, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> АТСС 25922 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> SSI #3010 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> DSM 30008 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> АТСС 27853 [мкг/мл]	Гемолиз при конц. 200 мкг/мл [%]
183	0,125	0,25	0,25	0,125	< 1
184	0,125	0,25	0,125	0,25	< 1
185	0,125	0,125	0,125	0,125	< 1
186	0,125	0,125	0,0625	0,125	< 1
187	0,125	0,25	0,5	0,5	< 1
188	0,0625	0,25	0,125	0,5	< 1
189	0,125	0,125	0,125	0,25	< 1
190	0,0625	0,125	0,0625	0,25	< 1
191	0,125	0,25	0,125	0,25	1
192	0,25	0,5	0,5	0,5	< 1
193	0,125	0,25	0,0625	0,25	< 1
194	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
195	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
196	0,25	0,25	0,125	0,25	< 1
197	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
198	0,0625	0,125	0,0625	0,25	< 1
199	0,125	0,125	0,0625	0,25	< 1
200	0,125	0,5	0,25	0,25	< 1
201	0,0625	0,125	0,125	0,125	< 1
202	0,125	0,125	0,125	0,125	< 1
203	0,0625	0,125	0,0625	0,25	< 1
204	0,0625	0,125	0,0625	0,125	1
205	0,25	0,25	0,25	0,25	< 1
206	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	1
207	0,125	0,125	0,0625	0,125	1
208	0,125	0,125	0,125	0,125	2
209	0,125	0,25	0,25	0,5	< 1
210	0,125	0,25	0,25	0,25	< 1
211	0,0625	0,0625	0,03125	0,125	< 1
212	0,0625	0,25	0,125	0,25	1
213	0,125	0,125	0,0625	0,25	< 1

Таблица 3, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> АТСС 25922 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> SSI #3010 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> DSM 30008 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> АТСС 27853 [мкг/мл]	Гемолиз при конц. 200 мкг/мл [%]
214	0,0625	0,25	0,125	0,5	< 1
215	0,125	0,25	0,125	0,25	3
216	0,5	1	1	2	< 1
217	0,25	0,5	2	2	< 1
218	0,125	0,125	0,125	0,125	< 1
219	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	< 1
220	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	< 1
221	0,0625	0,125	0,0625	0,125	2
222	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	1
223	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	< 1
224	0,03125	0,125	0,0625	0,125	1
225	0,0625	0,0625	0,125	0,125	< 1
226	0,03125	0,125	0,03125	0,125	1
227	0,03125	0,125	0,03125	0,125	< 1
228	0,5	0,25	1	0,25	< 1
229	0,125	0,125	0,5	0,5	2
230	0,25	0,5	1	1	< 1
232	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
233	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	< 1
234	0,125	0,25	0,25	0,5	9
235	0,0625	0,25	0,0625	0,25	4
236	0,25	0,25	0,25	0,25	< 1
237	0,0625	0,0625	0,03125	0,125	< 1
238	0,0625	0,125	0,03125	0,125	2
239	0,125	0,125	0,0625	0,25	1
240	0,0625	0,125	0,03125	0,25	1
241	0,125	0,125	0,125	0,25	< 1
242	0,0625	0,125	0,125	0,125	< 1
243	0,0625	0,0625	0,0625	0,25	< 1
244	0,03125	0,0625	0,03125	0,25	1

Таблица 3, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> АТСС 25922 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> SSI #3010 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> DSM 30008 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> АТСС 27853 [мкг/мл]	Гемолиз при конц. 200 мкг/мл [%]
245	0,0625	0,125	0,03125	0,25	1
246	0,25	0,25	0,5	0,25	< 1
247	0,125	0,25	0,125	0,25	< 1
248	0,125	0,125	0,5	0,25	< 1
249	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	2
250	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	1
251	0,03125	0,03125	0,015625	0,0625	1
252	0,0625	0,03125	0,0625	0,0625	2
253	0,03125	0,0625	0,03125	0,0625	2
254	0,03125	0,03125	0,03125	0,0625	1
255	0,0625	0,03125	0,03125	0,0625	1
256	0,03125	0,03125	0,03125	0,0625	1
257	0,03125	0,03125	0,03125	0,0625	1
258	0,0625	0,03125	0,03125	0,0625	2
259	0,015625	0,03125	0,015625	0,0625	2
260	0,015625	0,0625	0,015625	0,0625	< 1
261	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	1
262	0,03125	0,03125	0,0625	0,125	1
263	0,03125	0,03125	0,03125	0,125	1
264	0,03125	0,125	0,0625	0,25	< 1
265	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
266	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	1
267	0,03125	0,0625	0,0625	0,0625	< 1
268	0,0625	0,0625	0,03125	0,125	< 1
269	0,015625	0,0625	0,015625	0,0625	< 1
270	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
271	0,03125	0,0625	0,03125	0,0625	< 1
272	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
273	0,0625	0,125	0,0625	0,0625	< 1
274	0,015625	0,03125	0,03125	0,0625	< 1
275	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1

Таблица 3, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> АТСС 25922 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> SSI #3010 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> DSM 30008 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> АТСС 27853 [мкг/мл]	Гемолиз при конц. 200 мкг/мл [%]
276	0,03125	0,0625	0,03125	0,0625	< 1
277	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
278	0,03125	0,125	0,0625	0,0625	1
279	0,0625	0,125	0,125	0,125	< 1
280	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	< 1
281	0,03125	0,125	0,0625	0,125	< 1
282	0,03125	0,0625	0,015625	0,0625	< 1
283	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
284	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
285	0,0625	0,0625	0,125	0,25	< 1
286	0,0625	0,0625	0,125	0,25	< 1
287	0,0625	0,0625	0,0625	0,25	< 1
288	0,0625	0,125	0,25	0,25	< 1
289	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	< 1
290	0,0625	0,125	0,125	0,25	< 1
291	0,0625	0,125	0,25	0,25	< 1
292	0,0625	0,25	0,125	0,125	< 1
293	0,0625	0,0625	0,0625	0,25	< 1
294	0,0625	0,0625	0,0625	0,25	< 1
295	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
296	0,125	0,0625	0,125	0,25	< 1
297	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	< 1
298	0,03125	0,0625	0,0625	0,25	< 1
299	0,0625	0,0625	0,0625	0,25	< 1
300	0,125	0,0625	0,125	0,125	< 1
301	0,0625	0,125	0,0625	0,125	2
302	0,0625	0,125	0,125	0,125	3
303	0,0625	0,0625	0,25	0,25	< 1
304	0,125	0,0625	0,25	0,25	< 1
305	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	3
306	0,03125	0,0625	0,0625	0,0625	<1

Таблица 3, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> АТСС 25922 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> SSI #3010 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> DSM 30008 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> АТСС 27853 [мкг/мл]	Гемолиз при конц. 200 мкг/мл [%]
307	0,125	0,125	0,25	0,125	<1
308	0,0625	0,25	0,125	0,125	<1
309	0,015625	0,0625	0,0625	0,125	<1
310	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	<1
311	0,0625	0,0625	0,0625	0,25	<1
312	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	<1
313	0,015625	0,0625	0,03125	0,125	<1
314	0,015625	0,125	0,015625	0,25	2
315	0,015625	0,0625	0,015625	0,0625	2
316	0,015625	0,0625	0,015625	0,0625	< 1
317	0,015625	0,125	0,015625	0,125	< 1
318	0,015625	0,0625	0,03125	0,125	1
319	0,0625	0,25	0,125	0,125	< 1
320	0,0625	0,125	0,5	0,25	< 1
321	0,0625	0,125	0,125	0,125	0
322	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
323	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
324	0,0625	0,0625	0,0625	0,0625	< 1
325	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
326	0,0625	0,0625	0,0625	0,0625	< 1
327	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
328	0,015625	0,125	0,015625	0,0625	1
329	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
330	0,0625	0,0625	0,25	0,25	1
331	0,0625	0,0625	0,125	0,125	< 1
332	0,03125	0,0625	0,0625	0,25	2
333	0,0625	0,0625	0,125	0,25	2
334	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	< 1
335	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
336	0,0625	0,25	0,0625	0,125	< 1
337	0,0625	0,125	0,125	0,25	2

Таблица 3, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> АТСС 25922 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> SSI #3010 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> DSM 30008 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> АТСС 27853 [мкг/мл]	Гемолиз при конц. 200 мкг/мл [%]
338	0,03125	0,03125	0,03125	0,125	< 1
339	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
340	0,03125	0,0625	0,0625	0,25	< 1
341	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
342	0,0625	0,0625	н/о	0,0625	н/о
343	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	< 1
344	0,0625	0,0625	0,125	0,125	< 1
345	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
346	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
347	0,0625	0,0625	0,125	0,125	< 1
348	0,0625	0,0625	0,125	0,125	< 1
349	0,0625	0,125	0,0625	0,125	< 1
350	0,03125	0,125	0,03125	0,125	< 1
351	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
352	0,125	0,125	1	0,25	< 1
353	0,125	0,125	1	0,25	< 1
354	0,0625	0,0625	0,03125	0,125	1
355	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	6
356	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	2
357	0,0625	0,125	0,0625	0,25	< 1
358	0,03125	0,125	0,03125	0,125	1
359	0,0625	0,125	0,0625	0,125	1
360	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	2
361	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
362	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	2
363	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	2
364	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
365	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	< 1
366	0,125	0,25	0,25	0,25	4
367	0,015625	0,03125	0,007813	0,0625	< 1
368	0,015625	0,03125	0,007813	0,0625	1

Таблица 3, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> АТСС 25922 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> SSI #3010 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> DSM 30008 [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> АТСС 27853 [мкг/мл]	Гемолиз при конц. 200 мкг/мл [%]
369	0,015625	0,03125	0,007813	0,0625	< 1
370	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	2
371	0,0625	0,0625	0,0625	0,0625	0
372	0,0625	0,0625	0,03125	0,0625	< 1
373	0,0625	0,0625	0,03125	0,0625	< 1
374	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
375	0,03125	0,0625	0,03125	0,125	< 1
376	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
377	0,015625	0,03125	0,015625	0,0625	< 1
378	0,0625	0,0625	0,03125	0,0625	< 1
379	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	< 1
380	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	< 1
381	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
382	0,0625	0,0625	0,0625	0,125	< 1
383	0,03125	0,0625	0,0625	0,125	< 1
384	0,125	0,25	1	0,5	< 1
385	0,015625	0,0625	0,03125	0,125	< 1

н/о: не определено

**Таблица 4: Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) в отношении  
выбранных клинических изолятов *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*,  
*Acinetobacter baumannii* и *Enterobacter cloacae* в бульоне Мюллера-Хинтона II**

<b>Пр.</b>	<b>МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> 926415 [мкг/мл]</b>	<b>МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> 968733 [мкг/мл]</b>	<b>МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> 872842 [мкг/мл]</b>	<b>МИК в отн. <i>Enterobacter cloacae</i> 848840 [мкг/мл]</b>
1	1	2	1	4
2	0,125	0,25	0,125	0,5
3	0,25	0,25	0,125	2
4	0,25	0,5	0,125	0,25
5	0,125	0,25	0,125	0,125
6	0,5	0,5	4	4
7	0,5	0,25	1	2
8	0,5	0,25	0,0625	0,25
9	1	0,5	0,125	0,25
10	8	0,5	0,125	0,25
11	4	4	8	2
12	1	4	1	0,5
15	0,25	0,25	0,25	0,125
16	0,25	0,125	0,25	0,25
17	0,5	0,5	0,125	0,25
18	0,25	0,5	0,25	0,125
20	1	2	0,5	0,25
21	8	8	2	0,5
22	0,5	1	0,25	0,125
23	0,5	0,5	0,25	0,125
24	2	0,5	1	0,25
25	0,25	0,25	0,25	0,125
26	0,125	0,25	0,125	0,25
27	1	1	0,125	0,25
28	8	8	4	0,125
29	4	8	1	0,0625
31	0,5	0,125	0,125	0,125
32	0,0625	0,25	0,0625	0,125
33	0,125	0,25	0,0625	0,125

Таблица 4, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>926415</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> <b>968733</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> <b>872842</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Enterobacter cloacae</i> <b>848840</b> [мкг/мл]
34	0,0625	0,125	0,0625	0,125
35	1	0,25	0,25	0,25
36	0,125	0,25	0,0625	0,125
37	0,5	2	1	0,25
38	0,5	0,25	0,25	0,5
39	0,25	0,5	0,25	0,5
40	1	0,25	0,5	0,5
41	0,25	0,125	0,125	0,25
42	0,5	2	1	4
43	0,5	2	0,125	2
44	0,125	0,25	0,125	0,125
45	0,5	0,5	0,25	0,25
46	0,125	0,5	0,125	0,125
47	0,25	1	0,125	4
48	1	8	0,5	4
49	0,25	0,125	0,25	0,25
50	0,5	4	1	8
51	0,5	1	0,25	0,5
52	2	4	2	2
53	0,5	4	0,5	8
54	0,5	4	0,5	4
55	1	8	1	8
57	0,5	4	0,5	0,25
58	0,125	0,25	0,0625	0,125
59	0,125	0,25	0,25	1
60	0,125	0,125	0,125	4
61	0,25	0,125	0,125	0,125
62	0,25	0,125	0,125	4
63	0,5	0,25	0,25	4
64	0,5	1	0,5	4
65	0,5	0,5	0,25	4

Таблица 4, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>926415</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> <b>968733</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> <b>872842</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Enterobacter cloacae</i> <b>848840</b> [мкг/мл]
66	1	4	0,5	0,5
67	2	2	2	2
68	2	1	8	н/о
69	0,0625	0,125	0,0625	0,125
70	0,5	0,25	0,25	0,125
71	0,25	0,25	0,125	0,25
72	0,125	0,125	0,0625	0,25
73	0,125	0,125	0,0625	0,125
74	0,25	0,0625	0,0625	0,125
75	0,125	0,125	0,0625	0,125
76	0,125	0,125	0,25	0,125
77	0,25	0,25	0,25	0,25
78	0,125	0,0625	0,125	2
79	0,0625	0,0625	0,0625	0,0625
80	0,0625	0,125	0,0625	0,125
81	0,125	0,125	0,25	0,125
82	0,5	0,25	0,25	0,25
83	0,25	0,25	0,125	0,125
84	0,125	0,125	0,125	0,25
85	0,25	0,25	0,25	0,125
86	0,25	0,125	0,25	1
87	0,0625	0,125	0,25	2
88	0,125	0,125	0,125	0,125
89	0,5	1	0,5	0,5
90	0,5	0,25	0,125	0,25
91	2	2	0,5	1
92	0,0625	0,125	0,125	0,25
93	0,25	0,5	0,5	0,25
94	0,25	0,25	0,25	1
95	0,125	0,125	0,125	4
96	0,5	0,125	0,5	8

Таблица 4, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>926415</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> <b>968733</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> <b>872842</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Enterobacter cloacae</i> <b>848840</b> [мкг/мл]
97	2	8	2	н/о
98	2	4	2	2
99	0,125	0,0625	0,0625	0,125
100	0,25	0,0625	0,125	0,125
101	0,5	0,5	0,125	0,25
102	2	4	0,5	0,5
103	0,125	0,25	0,0625	0,125
104	0,0625	0,0625	0,0625	0,125
105	0,25	0,25	0,125	0,125
106	0,125	0,25	0,25	0,25
107	0,125	0,125	0,0625	0,0625
108	0,125	0,125	0,0625	0,125
109	0,0625	0,125	0,0625	0,125
110	0,125	0,125	0,0625	0,0625
111	0,0625	0,125	0,0625	0,125
112	0,0625	0,125	0,0625	0,125
113	0,25	0,5	0,25	0,125
114	0,0625	0,0625	0,03125	0,0625
115	0,125	0,25	0,125	0,0625
116	0,125	0,25	0,0625	0,03125
117	0,0625	0,0625	0,015625	0,0625
119	0,0625	0,125	0,03125	0,0625
120	0,0625	0,125	0,0625	0,25
121	0,125	0,25	0,0625	0,125
122	4	2	1	2
123	0,03125	0,0625	0,03125	0,0625
124	0,25	0,25	0,0625	0,125
125	0,0625	0,125	0,125	0,125
126	0,125	0,25	0,25	0,5
127	0,125	0,5	0,0625	0,125
128	0,125	0,0625	0,0625	0,0625

Таблица 4, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>926415</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> <b>968733</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> <b>872842</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Enterobacter cloacae</i> <b>848840</b> [мкг/мл]
129	0,25	0,125	0,125	0,125
130	0,125	0,125	0,125	0,0625
131	0,5	1	1	0,25
132	0,0625	0,125	0,0625	0,125
133	0,0625	0,125	0,03125	0,25
134	0,125	0,125	0,0625	0,125
135	0,0625	0,125	0,03125	0,0625
136	0,0625	0,0625	0,03125	0,0625
137	0,125	0,125	0,125	0,0625
138	0,03125	0,0625	0,03125	0,125
139	0,125	0,25	0,0625	0,125
140	0,25	0,5	0,5	0,25
141	0,03125	0,03125	0,0625	0,0625
142	0,03125	0,0625	0,03125	0,125
143	0,125	0,0625	0,03125	0,0625
144	0,0625	0,0625	0,0625	0,125
145	0,0625	0,125	0,03125	0,125
146	0,25	0,25	0,125	0,25
147	0,25	0,5	0,25	0,125
148	0,125	0,25	0,0625	0,0625
149	0,25	0,5	0,125	0,125
150	0,25	0,5	0,125	0,125
151	0,5	1	0,25	0,125
152	2	8	1	0,5
153	0,125	0,25	0,0625	0,125
154	0,125	0,25	0,0625	0,125
155	0,5	0,5	0,125	0,125
156	0,125	0,25	0,125	0,125
157	1	1	0,5	0,25
158	0,5	1	0,25	0,125
159	0,25	0,5	0,25	0,125

Таблица 4, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>926415</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> <b>968733</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> <b>872842</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Enterobacter cloacae</i> <b>848840</b> [мкг/мл]
160	0,5	0,5	0,5	2
161	0,5	0,25	0,25	1
162	1	8	0,5	н/о
163	0,5	0,5	0,25	4
164	0,25	1	2	н/о
165	0,125	0,5	1	4
166	0,25	0,125	0,25	0,25
167	0,25	0,25	0,125	2
168	0,125	0,5	0,125	0,25
169	0,5	4	1	н/о
170	0,5	2	2	н/о
171	0,125	0,5	0,0625	0,5
172	0,25	0,5	0,125	0,25
173	0,25	2	0,125	4
174	0,125	0,25	0,125	0,25
175	0,25	0,5	0,0625	0,25
176	0,25	0,25	0,125	0,5
177	0,25	0,5	0,125	1
178	0,5	2	0,25	0,25
179	0,5	4	0,25	0,5
181	2	8	2	1
182	0,5	1	0,125	0,125
184	2	8	1	1
185	0,25	1	0,25	0,25
186	1	8	0,25	0,25
188	0,5	1	0,5	0,5
189	1	4	0,5	0,25
190	1	4	0,5	0,5
191	1	2	0,5	0,5
193	0,5	0,5	0,5	0,5
194	0,5	0,25	0,25	0,125

Таблица 4, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>926415</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> <b>968733</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> <b>872842</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Enterobacter cloacae</i> <b>848840</b> [мкг/мл]
195	0,5	0,5	0,25	0,25
196	2	2	1	1
197	0,5	0,5	0,25	0,25
198	0,25	0,5	0,125	0,25
199	0,5	0,5	0,25	0,25
200	2	2	1	2
201	0,25	0,25	0,125	0,125
202	0,25	0,25	0,25	0,125
203	0,5	0,25	0,125	0,5
204	0,5	0,5	0,25	0,125
206	0,0625	0,5	0,0625	0,125
207	0,5	1	0,25	0,5
208	0,25	0,5	0,125	0,25
209	1	4	2	н/о
210	2	2	0,5	2
211	0,25	0,25	0,0625	2
212	1	2	0,5	0,5
213	0,5	0,5	0,125	1
214	0,5	0,5	0,5	8
215	2	2	0,5	0,5
216	1	4	2	н/о
217	1	2	4	н/о
219	0,25	0,5	0,125	0,125
220	0,125	0,125	0,0625	0,125
221	0,125	0,25	0,0625	0,125
222	0,25	0,25	0,0625	0,125
223	0,125	0,25	0,03125	0,0625
224	0,125	0,25	0,0625	0,125
225	0,25	1	0,25	0,125
226	0,0625	0,25	0,0625	0,0625
227	0,125	0,5	0,125	0,125

Таблица 4, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>926415</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> <b>968733</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> <b>872842</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Enterobacter cloacae</i> <b>848840</b> [мкг/мл]
228	1	1	4	8
232	0,0625	0,125	0,0625	0,125
233	0,0625	0,0625	0,0625	0,125
234	0,25	1	0,25	0,5
235	0,125	0,25	0,0625	0,25
236	2	8	2	1
237	0,25	0,5	0,125	0,125
238	0,125	0,25	0,0625	0,125
239	0,0625	0,25	0,125	0,25
240	0,0625	0,5	0,0625	0,125
241	1	1	0,125	2
242	0,25	1	0,125	4
243	0,125	0,125	0,0625	0,25
244	0,125	0,0625	0,0625	0,0625
245	0,125	0,25	0,0625	0,125
246	2	4	4	2
247	0,5	8	0,5	0,25
248	0,25	4	1	4
249	0,125	0,25	0,03125	0,125
250	0,0625	0,125	0,03125	0,0625
251	0,125	0,0625	0,03125	0,125
252	0,125	0,125	0,0625	0,125
253	0,0625	0,0625	0,03125	0,125
254	0,125	0,125	0,03125	0,0625
255	0,0625	0,25	0,125	0,0625
256	0,0625	0,0625	0,03125	0,0625
257	0,0625	0,125	0,03125	0,0625
258	0,25	0,125	0,03125	0,0625
259	0,125	0,0625	0,03125	0,0625
260	0,5	0,5	0,0625	0,0625

Таблица 4, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>926415</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> <b>968733</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> <b>872842</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Enterobacter cloacae</i> <b>848840</b> [мкг/мл]
261	0,125	0,25	0,0625	0,125
262	0,25	0,25	0,0625	0,0625
263	0,125	0,25	0,0625	0,125
264	0,125	0,125	0,0625	0,5
265	0,125	0,25	0,125	0,5
266	0,5	1	0,5	0,25
267	0,0625	0,125	0,0625	0,125
268	0,5	0,5	0,125	0,25
269	0,0625	0,0625	0,03125	0,125
270	0,125	0,125	0,0625	0,25
271	0,0625	0,0625	0,0625	0,25
272	0,125	0,125	0,0625	0,25
273	0,5	0,5	0,0625	0,25
274	0,125	0,125	0,125	0,25
275	0,125	0,25	0,125	1
276	0,25	0,25	0,0625	0,125
277	0,25	0,25	0,125	0,125
278	0,25	0,25	0,125	0,125
279	1	2	0,5	0,25
280	0,25	0,5	0,125	0,0625
281	0,25	0,25	0,25	0,125
282	0,125	0,25	0,125	0,0625
283	0,5	2	0,5	0,125
284	1	2	0,5	0,125
285	2	4	0,5	0,25
286	1	2	0,5	0,25
287	1	2	0,25	0,125
288	4	8	1	1
289	0,25	0,25	0,0625	0,125
290	1	4	0,25	0,25
291	2	8	1	1

Таблица 4, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>926415</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> <b>968733</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> <b>872842</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Enterobacter cloacae</i> <b>848840</b> [мкг/мл]
292	1	4	0,5	1
293	0,5	2	0,5	0,5
294	0,25	1	0,5	0,125
295	0,5	0,5	0,125	0,25
296	0,5	4	0,25	0,5
297	0,125	0,125	0,0625	0,125
298	0,5	1	0,25	0,25
299	0,25	0,5	0,125	0,125
300	0,25	2	1	0,125
301	0,125	0,5	0,25	0,125
302	2	2	0,5	0,5
303	1	1	0,5	1
304	2	4	1	2
305	0,25	0,25	0,125	0,25
306	0,0625	0,125	0,0625	0,0625
307	0,5	1	0,5	4
308	0,5	1	0,5	1
309	0,0625	0,125	0,03125	0,0625
310	0,0625	0,0625	0,0625	0,0625
311	0,25	0,125	0,125	0,125
312	0,25	0,125	0,0625	0,0625
313	0,125	0,125	0,125	0,0625
314	0,0625	0,125	0,0625	0,125
315	0,0625	0,0625	0,0625	0,125
316	0,0625	0,0625	0,03125	0,0625
317	0,0625	0,125	0,03125	0,0625
318	0,125	0,125	0,0625	0,125
319	1	4	0,5	1
320	4	8	1	2
321	0,5	1	0,25	0,25
322	0,125	0,25	0,0625	0,0625

Таблица 4, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>926415</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> <b>968733</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> <b>872842</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Enterobacter cloacae</i> <b>848840</b> [мкг/мл]
323	0,25	0,5	0,0625	0,125
324	0,125	0,5	0,125	0,125
325	0,125	0,5	0,125	0,0625
326	0,125	0,5	0,125	0,0625
327	0,25	0,5	0,125	0,125
328	0,125	0,25	0,0625	0,0625
329	0,125	0,25	0,125	0,125
330	0,25	2	1	0,125
331	0,5	0,5	0,25	0,25
332	0,25	0,5	0,25	0,125
333	0,5	1	0,5	0,25
334	0,25	0,25	0,125	0,125
335	0,25	0,5	0,25	0,25
336	0,5	0,5	0,125	0,125
337	1	2	0,25	0,25
338	0,0625	0,125	0,0625	0,0625
339	0,5	0,5	0,125	0,125
340	0,125	0,25	0,0625	0,125
341	0,5	1	0,25	2
342	0,125	0,25	0,0625	
343	0,25	0,5	0,25	0,125
344	0,125	0,25	0,25	1
345	0,125	0,25	0,125	0,125
346	0,25	0,5	0,125	0,125
347	0,25	1	0,25	0,5
348	0,5	2	0,5	0,5
349	0,25	0,25	0,25	0,25
350	0,125	0,125	0,0625	0,125
351	0,5	1	0,25	0,25
352	0,25	0,5	4	8
353	0,25	4	4	8

Таблица 4, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>926415</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> <b>968733</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> <b>872842</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Enterobacter cloacae</i> <b>848840</b> [мкг/мл]
354	0,5	0,25	0,0625	0,125
355	0,25	0,25	0,0625	0,125
356	0,25	0,25	0,125	0,125
357	0,5	0,5	0,25	0,125
358	0,25	0,25	0,0625	0,125
359	0,25	0,5	0,125	0,125
360	0,25	0,5	0,125	0,125
361	0,125	0,125	0,0625	0,0625
362	0,0625	0,125	0,0625	0,0625
363	0,125	0,125	0,0625	0,0625
364	0,25	0,125	0,125	0,125
365	0,125	0,125	0,0625	0,0625
366	0,5	2	0,5	8
367	0,0625	0,0625	0,03125	0,0625
368	0,015625	0,0625	0,03125	0,03125
369	0,0625	0,0625	0,03125	0,03125
370	0,5	1	0,5	0,125
371	0,25	0,5	0,0625	0,5
372	0,125	0,25	0,125	0,25
373	0,125	0,125	0,0625	0,25
374	0,5	1	0,25	0,25
375	0,125	0,125	0,0625	0,25
376	0,25	0,5	0,25	0,0625
377	0,125	0,0625	0,0625	0,0625
378	0,0625	0,125	0,0625	0,0625
379	0,25	0,25	0,125	1
380	0,125	0,5	0,25	0,125
381	0,5	1	0,25	0,5
382	0,125	0,25	0,25	0,125
383	0,25	1	0,125	0,125
384	4	>8	2	2

Таблица 4, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>926415</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Klebsiella pneumoniae</i> <b>968733</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Acinetobacter baumannii</i> <b>872842</b> [мкг/мл]	МИК в отн. <i>Enterobacter cloacae</i> <b>848840</b> [мкг/мл]
<b>385</b>	0,0625	0,125	0,0625	0,0625
<b>Колистин</b> <sup>1)3)</sup>	16	16	64	> 8
<b>Колистин</b> <sup>2)3)</sup>	8	> 8	> 8	> 8

1) определяли в отсутствие Р-80

2) определяли в присутствии Р-80

5 3) Колистин (сульфатная соль колистина, № по каталогу С4461, № партии SLBK0713V) приобретали в Sigma Aldrich, Букс; Швейцария

**Таблица 5: Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) в отношении *Escherichia coli* MCR-1 Af45 в бульоне Мюллера-Хинтона II**

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>MCR-1 Af45</b> [мкг/мл]
3	0,125
41	0,125
72	0,125
73	0,125
79	0,125
84	0,125
88	0,25
92	0,25
96	0,25
99	0,0625
100	0,125
103	0,0625
104	0,125
105	0,5
106	0,25
107	0,125
108	0,0625
109	0,125
110	0,125
111	0,125
112	0,125
113	0,5
114	0,0625
115	0,25
116	0,25
117	0,125
119	0,125
120	0,25
126	0,5
128	0,25
129	0,125

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>MCR-1 Af45</b> [мкг/мл]
132	0,125
133	0,125
134	0,25
135	0,125
136	0,125
137	0,25
138	0,125
139	0,25
140	0,25
141	0,0625
142	0,125
143	0,5
144	0,125
145	0,25
147	0,5
148	0,25
150	0,25
151	0,5
153	0,25
154	0,125
156	0,25
159	0,25
161	0,25
166	0,25
168	0,25
172	0,125
185	0,5
193	0,5
199	0,5
201	0,125
202	0,25

Таблица 5, продолжение

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>MCR-1 Af45</b> [мкг/мл]
203	0,25
204	0,25
206	0,25
219	0,25
221	0,25
222	0,5
223	0,25
224	0,5
225	0,25
226	0,25
232	0,0625
233	0,125
250	0,125
276	0,25
281	0,125

Пр.	МИК в отн. <i>Escherichia coli</i> <b>MCR-1 Af45</b> [мкг/мл]
282	0,25
289	0,25
297	0,125
310	0,0625
334	0,125
340	0,0625
341	0,5
350	0,25
351	0,25
359	0,125
365	0,0625
375	0,125
379	0,125
Колистин <sup>1) 3)</sup>	4
Колистин <sup>2) 3)</sup>	2

1) определяли в отсутствие P-80

5 2) определяли в присутствии P-80

3) Колистин (сульфатная соль колистина, № по каталогу С4461, № партии SLBK0713V) приобретали в Sigma Aldrich, Букс; Швейцария

Таблица 6: Переносимость в модели на мышах

Пр.	Смертность и доза
39	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
41	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
42	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
43	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
58	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
65	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
92	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
96	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
100	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
114	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
115	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
116	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
137	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
150	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
161	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
188	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
215	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
219	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
257	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
258	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
259	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
260	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
261	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
266	0/3 умерли при 2x30 мг/кг
270	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
274	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
275	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
276	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
277	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
278	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
279	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
280	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
281	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
282	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
283	0/3 умерли при 2x40 мг/кг

Пр.	Смертность и доза
284	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
289	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
293	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
294	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
295	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
296	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
297	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
298	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
299	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
300	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
306	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
309	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
310	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
311	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
331	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
332	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
333	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
334	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
335	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
336	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
337	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
338	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
339	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
340	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
341	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
343	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
344	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
345	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
350	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
351	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
358	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
359	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
361	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
362	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
363	0/3 умерли при 2x40 мг/кг

Таблица 6, продолжение

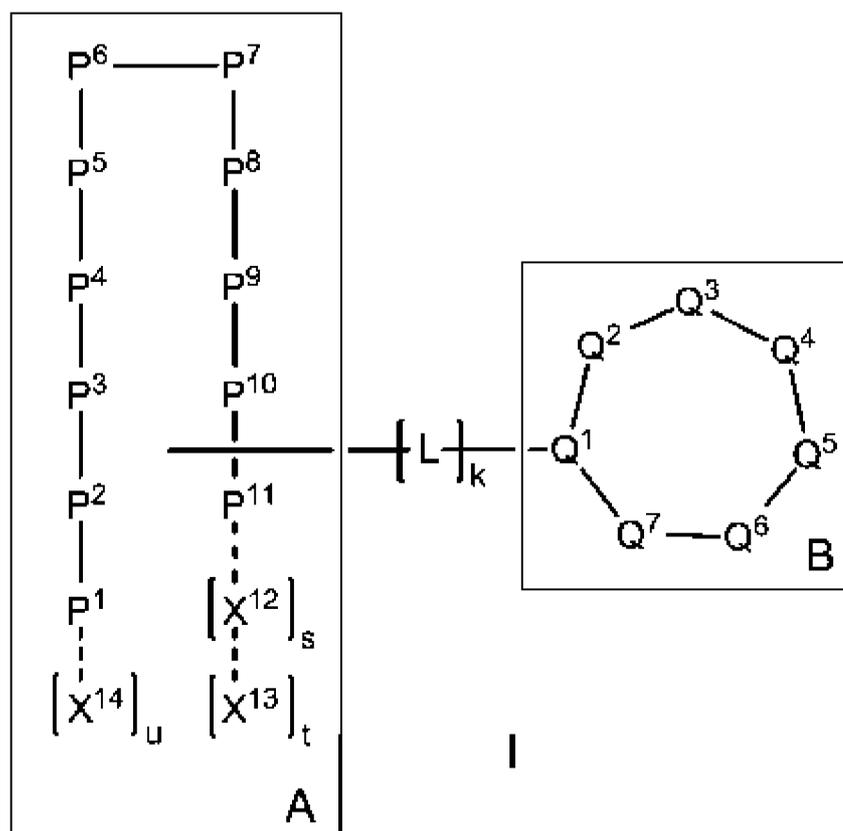
Пр.	Смертность и доза
364	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
365	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
370	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
375	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
376	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
379	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
380	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
381	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
382	0/3 умерли при 2x40 мг/кг
383	0/3 умерли при 2x40 мг/кг

**Таблица 7: Нефротоксичность в модели на мышах**

<b>Пр.</b>	<b>Максимальный общий гистологический балл для почек</b>	<b>Балл полуколичествен- ной оценки (ПКО)</b>
39	1	+1
100	2	+1
113	3	+1
114	6	+1
115	4	+1
128	12	+1
132	12	+1
137	1	+1
260	3	+1
276	2	+1
277	2	+1
278	2	+1
279	1	+1
281	2	+1
282	2	+1
289	0	0
293	1	+1
297	1	+1
306	3	+1
310	2	+1
334	2	+1
340	3	+1
341	2	+1
350	8	+1
351	3	+1
<b>Колистин В</b>	24	+2

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединения формулы (I):



5

содержащие **модуль А**, состоящий из отдельных элементов Р или Х, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (С=О) к азоту (N) следующего элемента,

10 где

$s = 0, t = 0, \text{ и } u = 0$ ; или  $s = 1, t = 0, \text{ и } u = 0$ ; или  $s = 0, t = 0, \text{ и } u = 1$ ; или  $s = 1, t = 1, \text{ и } u = 0$ ; или  $s = 1, t = 0, \text{ и } u = 1$ ; или  $s = 1, t = 1, \text{ и } u = 1$ ;

если  $s = 1, t = 1, \text{ и } u = 1$ ; и

$X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно, и/или  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно, и/или  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно, и/или  $P^4$  и

15  $P^9$  совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные шивки  $\alpha$ -аминокислоты или неприродные образующие поперечные шивки

- кислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют  $X^{14}$  и  $X^{13}$ , и/или  $R^1$  и  $X^{12}$ , и/или  $R^2$  и  $R^{11}$ , и/или  $R^4$  и  $R^9$  посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия
- 5 (солевого мостика); то
- $X^{14}$  представляет собой pGlu;  $DpGlu$ ; Ac-pGlu; Ac- $DpGlu$ ; или природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу
- 10 или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- 15  $R^1$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую L- или D-**аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой
- 20 цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- $R^2$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных
- 25 и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или
- 30 неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей

сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

5 P<sup>3</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

10 P<sup>4</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

20 P<sup>5</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту,

содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

5 P<sup>6</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **основную** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или  
10 неприродную **алифатическую** D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

P<sup>7</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или  
15 неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или  
20 неприродную **спиртовую** L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

P<sup>8</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или  
25 неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

P<sup>9</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных  
30

- и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту,
- 5 содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или
- 10 гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты;
- 15 P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой
- 20 цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- P<sup>11</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных
- 25 и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или
- 30 неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей

5 сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты;

10 X<sup>12</sup> представляет собой Gly; или природную или неприродную **алифатическую** L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

20 X<sup>13</sup> представляет собой Glyol; или природную или неприродную **алифатическую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

25 при условии, что

- если P<sup>1</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

- 10 то  $P^1$ ;  $P^{10}$  или  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- если  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- общее количество межцепочечных связей и солевых мостиков в вышеприведенном модуле A не должно превышать двух;

- если  $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
  - если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
  - место присоединения карбонила (C=O)  $X^{13}$  и место присоединения азота (N)  $X^{14}$  являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых  $\alpha$ -аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой природную или неприродную  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;
- если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно, и/или  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно, и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные шивки  $\alpha$ -аминокислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют  $P^1$  и  $X^{12}$ , и/или  $P^2$  и  $P^{11}$ , и/или  $P^4$  и  $P^9$  посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то  $X^{14}$ ;  $P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$  и  $P^{11}$  являются такими, как определено выше для модуля A, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- $X^{12}$  представляет собой Glyol; или природную или неприродную алифатическую L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных

- и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту,
- 5 содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту,
- 10 гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **основной** аминоспирт,
- 15 содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу или **спиртовой** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий
- 20 по меньшей мере одну **гидроксильную** функциональную группу;
- при условии, что
- если R<sup>1</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- 25 то X<sup>12</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и
- если R<sup>3</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или
- 30 гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную  
5 **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или X<sup>12</sup> представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25  
10 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- если P<sup>8</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то P<sup>10</sup> представляет собой природную или  
15 неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- если P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или  
20 гетероатомов в одной боковой цепи; то X<sup>12</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

25 - положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно не образуют  
30 межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

- место присоединения карбонила (C=O) X<sup>12</sup> и место присоединения азота (N) X<sup>14</sup> являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых α-аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);
- 5 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;
- 10
- если s = 1, t = 1, и u = 0; и
- 15 P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно, и/или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно, и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные сшивки α-аминокислоты или неприродные образующие поперечные сшивки кислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup>, и/или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup>, и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup>
  - 20 посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или природную или неприродную **алифатическую L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую L-α-гидроксикислоту**, содержащую в общей
  - 25
  - 30

- сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую** L- $\alpha$ -гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- 5  $R^2$ ;  $R^3$ ;  $R^4$ ;  $R^5$ ;  $R^6$ ;  $R^7$ ;  $R^8$ ;  $R^9$ ;  $R^{10}$ ;  $R^{11}$  и  $X^{12}$  являются такими, как определено выше для модуля A, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- 10  $X^{13}$  представляет собой Glyol; или природную или неприродную **алифатическую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты; или природную или неприродную L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну **карбоксиламидную** функциональную группу;
- 15 при условии, что
- 20
- 25 - если  $R^1$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и
- 30

- если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту,  
5 содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $P^1$ ;  $P^{10}$  или  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

10 - если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

15 и

- если  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей  
20 сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в  
25 непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

- место присоединения карбонила (C=O)  $\chi^{13}$  и место присоединения азота (N)  $P^1$  являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых  $\alpha$ -аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);
- 5 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой природную или неприродную  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;
- 10
- если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и
- 15  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные шивки  $\alpha$ -аминокислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют  $P^2$  и  $P^{11}$  и/или  $P^4$  и  $P^9$  посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического
  - 20 взаимодействия (солевого мостика); то  $\chi^{14}$ ;  $P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля A, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
  - $P^{11}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или
  - 25 неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей
  - 30

5 сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты;

при условии, что

- если R<sup>3</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

15 то R<sup>1</sup> или R<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если R<sup>8</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то R<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

25 - положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- место присоединения карбонила (C=O) R<sup>11</sup> и место присоединения азота (N) X<sup>14</sup> являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых  $\alpha$ -аминокислот,

30

необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

10

если s = 1, t = 0, и u = 0; и

- P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно, и/или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно, и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные шивки α-аминокислоты или неприродные образующие поперечные шивки кислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup>, и/или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup>, и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то

- P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или природную или неприродную **алифатическую L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую α-гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую L-α-гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой

30

цепи; или **спиртовую** L- $\alpha$ -гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

- 5  $R^2$  ;  $R^3$  ;  $R^4$  ;  $R^5$  ;  $R^6$  ;  $R^7$  ;  $R^8$  ;  $R^9$  ;  $R^{10}$  и  $R^{11}$  являются такими, как определено выше для модуля А,  
где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

- $X^{12}$  представляет собой Glyol; или природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L- или D-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну **карбоксиламидную** функциональную группу; или **алифатический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **основный** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или одну **гуанидиновую** функциональную группу или **спиртовой** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1

до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну **гидроксильную** функциональную группу;

при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L- или D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- если  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
  - место присоединения карбонила (C=O)  $X^{12}$  и место присоединения азота (N)  $P^1$  являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых α-аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;
- если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и
- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно и/или  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные сшивки α-аминокислоты, каждая из которых содержит в

общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют  $R^2$  и  $R^{11}$  и/или  $R^4$  и  $R^9$  посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то

- 5  $R^1$  представляет собой pGlu;  $D$ pGlu; Ac-pGlu; Ac- $D$ pGlu; или природную или неприродную **алифатическую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую  $\alpha$ -гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую L- $\alpha$ -гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **спиртовую L- $\alpha$ -гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую кислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

$R^2$ ;  $R^3$ ;  $R^4$ ;  $R^5$ ;  $R^6$ ;  $R^7$ ;  $R^8$ ;  $R^9$  и  $R^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля

A,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

- 25  $R^{11}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую L- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную L- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу**
- 30 или **гуанидиновую функциональную группу**; или природную или

5 неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты;

при условии, что

10 - если P<sup>3</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

15 то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

20 - если P<sup>8</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

25 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

30 - место присоединения карбонила (C=O) P<sup>11</sup> и место присоединения азота (N) P<sup>1</sup> являются соответственнасыщенными для образования

соответствующих природных или неприродных концевых  $\alpha$ -аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

с дополнительным условием, что

- 5 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере  
10 одну карбоксильную функциональную группу;

если s = 0, t = 0, и u = 0; и в качестве альтернативы

P<sup>11</sup> присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N) P<sup>2</sup>; то

- P<sup>1</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую L- или D-** $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L-** $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L-** $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую**  $\alpha$ -гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую L-** $\alpha$ -гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **спиртовую L-** $\alpha$ -гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

$P^2$  представляет собой природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу;

5  $P^3$  ;  $P^4$  ;  $P^5$  ;  $P^6$  ;  $P^7$  ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля А,  
где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты или природную или неприродную D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну **амидную** функциональную группу;

при условии, что

- если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную  
5 **ароматическую** L-α аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если P<sup>8</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то P<sup>10</sup> представляет собой природную или  
10 неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

15 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- место присоединения азота (N) P<sup>1</sup> является соответственно насыщенным для образования соответствующей природной или неприродной  
20 концевой α-аминокислоты, необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то  
25 P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

и **модуль В**, состоящий из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>, и где

- 5 Q<sup>1</sup> представляет собой природную или неприродную **основную L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу;

Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> независимо представляют собой

- 10 природную или неприродную **основную L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу;

- 15 Q<sup>3</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

- 20 Q<sup>4</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

- 25 Q<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **алифатическую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей

сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и **линкер L**, состоящий из  $k = 0 - 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего

5 элемента, и при этом

если  $k = 1$ ,

L<sup>1</sup> представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную **алифатическую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей

10

сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных

и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную

15

**спиртовую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

если  $k = 2$ , дополнительный элемент

L<sup>2</sup> представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную **алифатическую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей

20

сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных

и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную

25

**спиртовую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

если  $k = 3$ , дополнительный элемент

L<sup>3</sup> представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную **алифатическую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей

30

сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную L- или D- $\alpha$ -**

- аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную **спиртовую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1
- 5 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к  $\alpha$ -азоту (N) Q<sup>1</sup> и, если k = 1 – 3, он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup> или,
- 10 если k = 0, то Q<sup>1</sup> непосредственно соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к  $\alpha$ -азоту (N) Q<sup>1</sup>;
- или их таутомер, или ротамер, или их соль, или фармацевтически приемлемая соль, или гидрат, или сольват.
- 15
2. Соединения формулы **(I)** по п. 1
- содержащие **модуль A**, состоящий из отдельных элементов P или X, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента
- 20 где
- s = 0, t = 0, и u = 0; или s = 1, t = 0, и u = 0; или s = 0, t = 0, и u = 1; если s = 0, t = 0, и u = 1; и
- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные шивки  $\alpha$ -аминокислоты, каждая из которых содержит в
- 25 общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то
- X<sup>14</sup>; P<sup>1</sup>; P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено для
- 30 модуля A в п. 1, где s = 1, t = 1, и u = 1;

- $P^{11}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты;
- 15 при условии, что
- если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;  
или природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
  - то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и
  - 25 - если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- 30 и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- место присоединения карбонила (C=O) P<sup>11</sup> и место присоединения азота (N) X<sup>14</sup> являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых α-аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O)
- 10 функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную α-
- 15 аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;
- если s = 1, t = 0, и u = 0; и
- 20 P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно, и/или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно, и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные шивки α-аминокислоты или неприродные образующие поперечные шивки кислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup>, и/или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup>, и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup>
- 25 посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; DpGlu; Ac-pGlu; Ac-DpGlu; или природную или неприродную **алифатическую L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной
- 30 боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L-α-**

аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую**  $\alpha$ -гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую** L- $\alpha$ -гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **спиртовую** L- $\alpha$ -гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

$R^2$ ;  $R^3$ ;  $R^4$ ;  $R^5$ ;  $R^6$ ;  $R^7$ ;  $R^8$ ;  $R^9$ ;  $R^{10}$  и  $R^{11}$  являются такими, как определено для модуля А в п. 1,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{12}$  представляет собой Glyol; или природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну **карбоксамидную** функциональную группу, или

**алифатический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **основной** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или одну **гуанидиновую** функциональную группу; или **спиртовой** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащий по меньшей мере одну **гидроксильную** функциональную группу;

при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L- или D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в

общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматический** аминоспирт, содержащий в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $R^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $R^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- 10 - если  $R^{10}$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $X^{12}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

15 и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

20 с дополнительным условием, что

- если  $R^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $R^2$  и  $R^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

- место присоединения карбонила (C=O)  $X^{12}$  и место присоединения азота (N)  $R^1$  являются соответственнасыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых  $\alpha$ -аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то  
 P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

если s = 0, t = 0, и u = 0; и

- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют природные или неприродные образующие поперечные шивки α-аминокислоты, каждая из которых содержит в общей сложности от 1 до 12 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, которые совместно соединяют P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> посредством ковалентного взаимодействия (межцепочечной связи) или электростатического взаимодействия (солевого мостика); то
- P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или природную или неприродную **алифатическую L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую α-гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую L-α-гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **спиртовую L-α-гидроксикислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую кислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

$P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено для модуля А в п. 1,

где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **амино**группу или **гуанидиновую** функциональную группу; или природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную группу фосфоновой кислоты;

при условии, что

- если  $P^3$  представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

- если  $P^8$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то  $P^{10}$  представляет собой природную или

неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле

5 А не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- место присоединения карбонила (C=O) R<sup>11</sup> и место присоединения азота (N) R<sup>1</sup> являются соответственно насыщенными для образования соответствующих природных или неприродных концевых  $\alpha$ -аминокислот, необязательно содержащих модифицированные карбонильные (C=O) функциональные группы и/или функциональные группы азота (N);

10

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) R<sup>5</sup>; R<sup>6</sup> или R<sup>7</sup>; то

15

R<sup>5</sup>; R<sup>6</sup> или R<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную  $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

20

если s = 0, t = 0, и u = 0; и в качестве альтернативы

R<sup>11</sup> присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N) R<sup>2</sup>; то

R<sup>1</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую L- или D-**

25

аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую** L- $\alpha$ -аминокислоту,

30

содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или

- гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую**  $\alpha$ -гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **ароматическую** L- $\alpha$ -гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **спиртовую** L- $\alpha$ -гидроксикислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или **алифатическую** кислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;
- 5
- 10  $P^2$  представляет собой природную или неприродную **основную** L- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу**;
- $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено для модуля А в п. 1,
- 15 где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- $P^{11}$  представляет собой природную или неприродную **алифатическую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную **аминогруппу** или **гуанидиновую** функциональную
- 20
- 25 группу; или природную или неприродную **спиртовую** D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную D- $\alpha$ -аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере
- 30 одну функциональную группу **карбоновой кислоты** или функциональную

группу фосфоновой кислоты или природную или неприродную D-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну **амидную** функциональную группу;

5 при условии, что

- если P<sup>3</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

или природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту,  
10 содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; и

15 - если P<sup>8</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; то P<sup>10</sup> представляет собой природную или неприродную **ароматическую** L-α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

20 и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

25 с дополнительным условием, что

- место присоединения азота (N) P<sup>1</sup> является соответственно насыщенным для образования соответствующей природной или неприродной концевой α-аминокислоты, необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

30 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную α-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну карбоксильную функциональную группу;

и **модуль В**, состоящий из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>, и где

Q<sup>1</sup> представляет собой природную или неприродную **основную L- или D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу;

Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> независимо представляют собой природную или неприродную **основную L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу;

Q<sup>3</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **ароматическую D-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

Q<sup>4</sup> представляет собой природную или неприродную **алифатическую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **спиртовую L-α-аминокислоту**, содержащую в общей

сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

5 Q<sup>7</sup> представляет собой природную или неприродную **спиртовую L-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **алифатическую L-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

и **линкер L**, состоящий из  $k = 0 - 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, и при этом  
10 если  $k = 1$ ,

L<sup>1</sup> представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную **алифатическую L- или D-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную L- или D-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную **спиртовую L- или D-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

если  $k = 2$ , дополнительный элемент

25 L<sup>2</sup> представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную **алифатическую L- или D-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную L- или D-α**-аминокислоту, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную

**спиртовую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

если  $k = 3$ , дополнительный элемент

$L^3$  представляет собой Gly; Sar; Aib; или природную или неприродную

- 5 **алифатическую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи; или природную или неприродную **основную L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи, содержащую по меньшей мере
- 10 одну функциональную аминогруппу; или природную или неприродную **спиртовую L- или D- $\alpha$ -аминокислоту**, содержащую в общей сложности от 1 до 25 углеродных и/или гетероатомов в одной боковой цепи;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

- 15 если  $k = 1 - 3$ , он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$  или,

если  $k = 0$ , то

$Q^1$  непосредственно соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$ ;

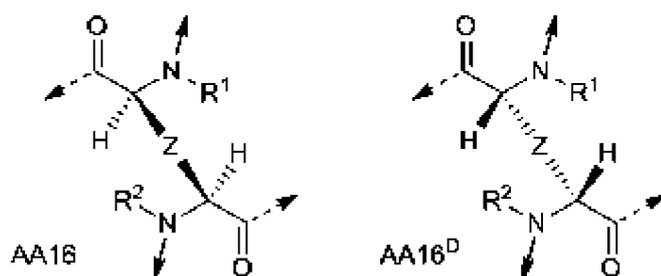
- 20 или их таутомер, или ротамер, или их соль, или фармацевтически приемлемая соль, или гидрат, или сольват.

3. Соединения формулы (I) по любому из пп. 1 или 2,

- содержащие **модуль A**, состоящий из отдельных элементов P или X, соединенных
- 25 в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, где

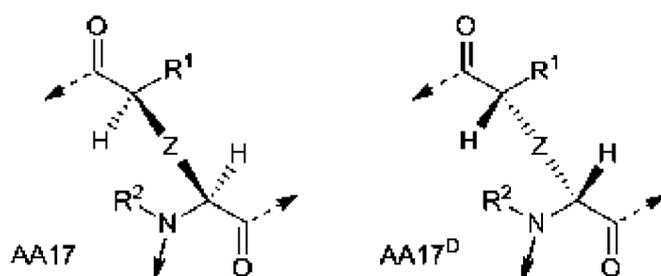
если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ; и

- $\chi^{14}$  и  $\chi^{13}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью
- 30 **бис(аминокислота)** согласно одной из формул



на основании связи двух  $\alpha$ -аминокислотных остатков;

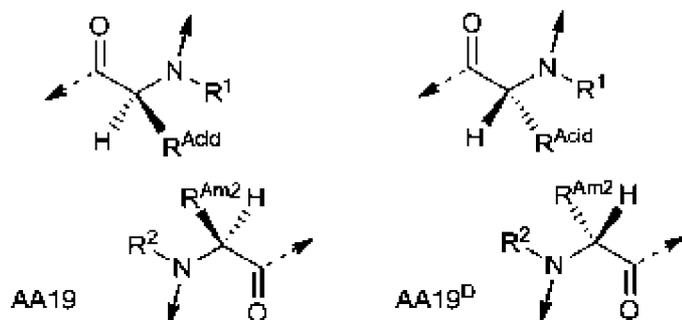
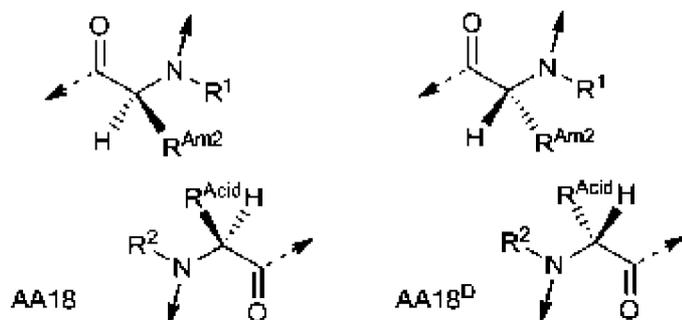
или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) согласно одной из формул



5

на основании связи  $\alpha$ -аминокислотного остатка и остатка кислоты;

солевой мостик согласно одной из формул



10

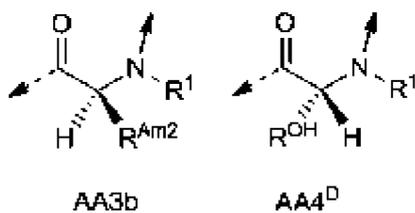
на основании электростатического взаимодействия между двумя  $\alpha$ -аминокислотными остатками как определено в настоящей заявке ниже; и/или

5  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

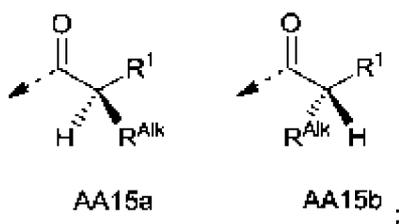
10  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;

$X^{14}$  представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

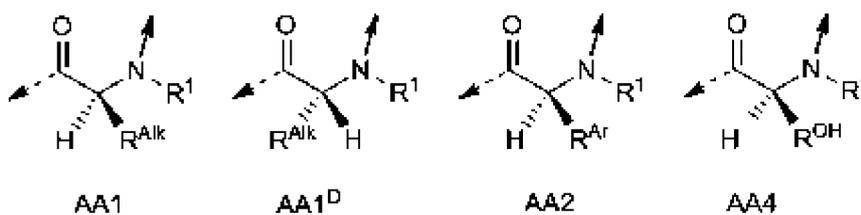


15

или остаток кислоты согласно одной из формул

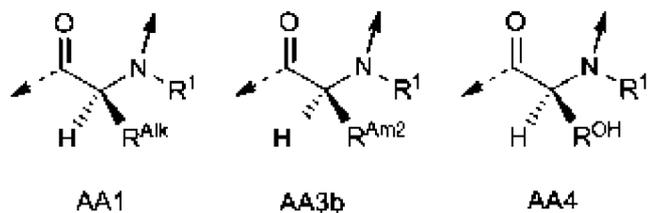


$P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

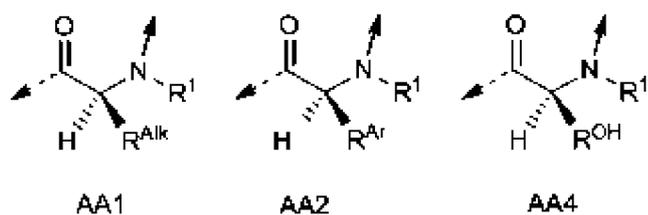


20

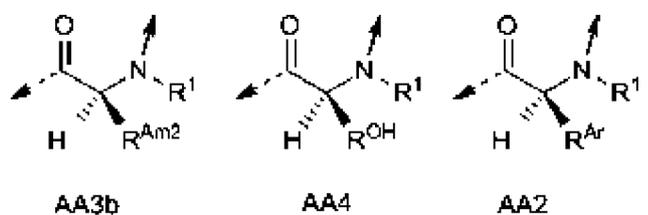
P<sup>2</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул



5 P<sup>3</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул

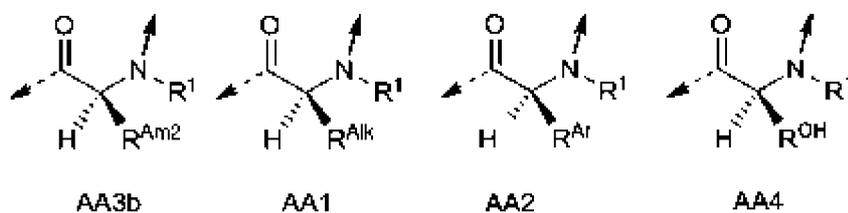


P<sup>4</sup> представляет собой Gly или L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул

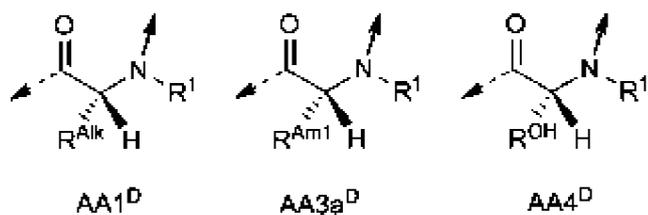


10

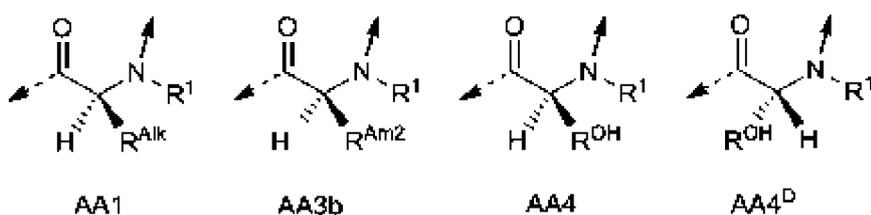
P<sup>5</sup> представляет собой Gly или L-α-аминокислотный остаток формулы



15 P<sup>6</sup> представляет собой Gly или D-α-аминокислотный остаток формулы

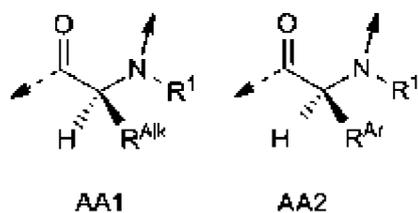


$P^7$  представляет собой Gly или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

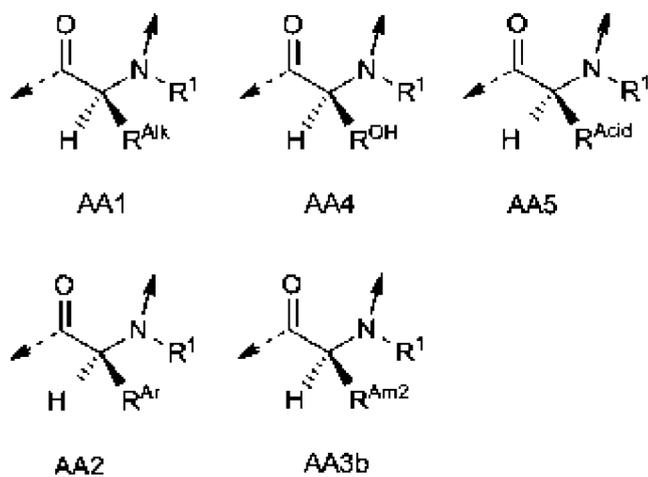


5

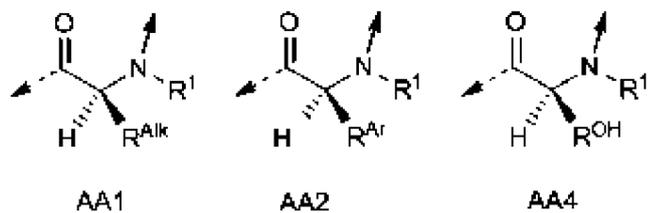
$P^8$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



10  $P^9$  представляет собой Gly, или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

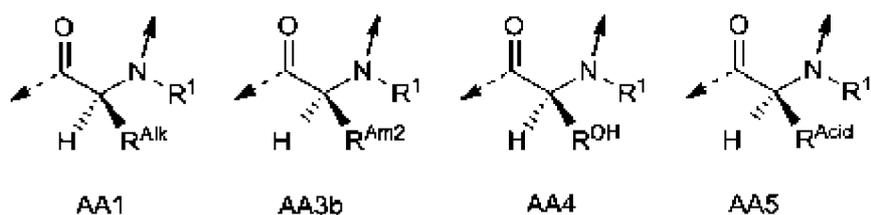


$R^{10}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



;

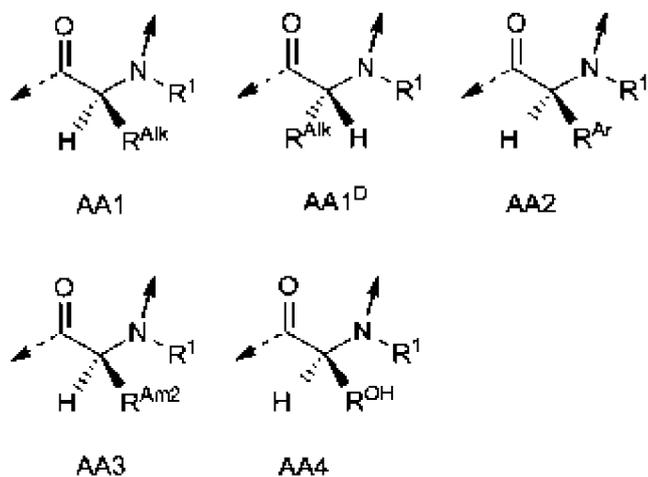
$R^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



5

;

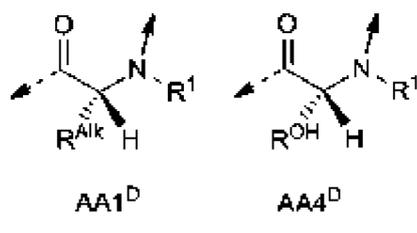
$X^{12}$  представляет собой Gly или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



;

10

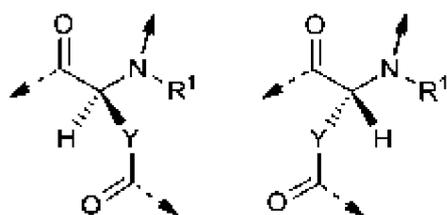
$X^{13}$  представляет собой Glyol или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



при условии, что

- если P<sup>1</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA4;
- 5 то X<sup>12</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA1 или AA1D; и
- если P<sup>3</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- то P<sup>1</sup>; P<sup>10</sup> или X<sup>12</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы
- 10 AA2; и
- если P<sup>8</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA1;
- то P<sup>10</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA2; и
- если P<sup>10</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA4;
- то X<sup>12</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA1 или
- 15 AA1D; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 20 с дополнительным условием, что
- общее количество межцепочечных связей и солевых мостиков в вышеприведенном модуле A не должно превышать двух;
- если X<sup>14</sup> и X<sup>13</sup> совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно не образуют
- 25 межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

- если  $R^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $R^2$  и  $R^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  для образования соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- 10 -  $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  для образования соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- 15 с дополнительным условием, что
  - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



AA20

AA20<sup>D</sup>

20

;

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

$R^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

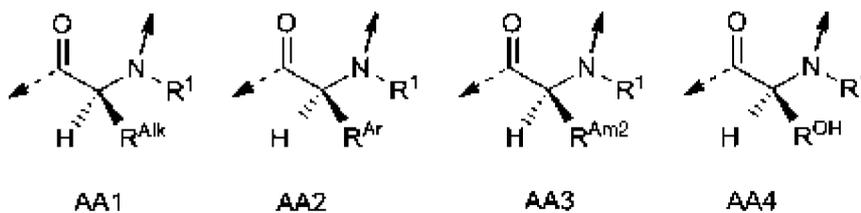
25

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

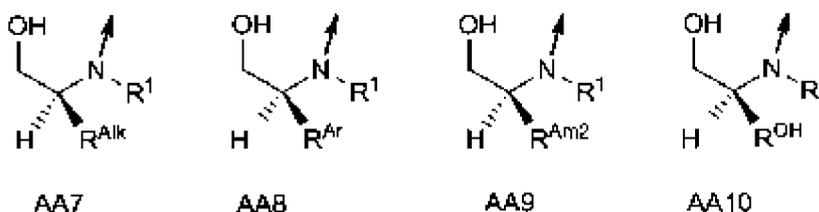
5  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;

$X^{14}$ ;  $P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$  и  $P^{11}$  являются такими, как определено выше для модуля A в данном пункте формулы изобретения, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

10  $X^{12}$  представляет собой Glyol; или L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



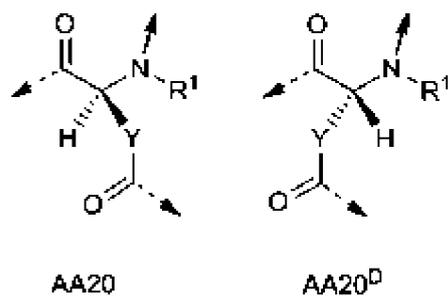
или остаток аминспирта согласно одной из формул



при условии, что

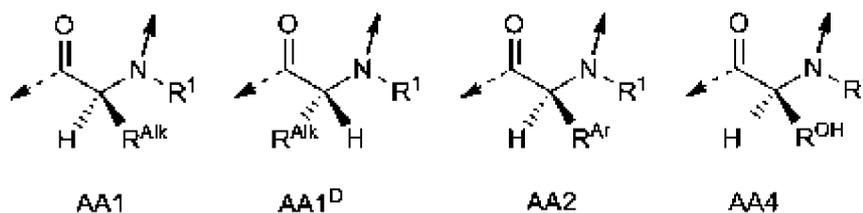
- 15 - если  $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4; то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4; то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- 20 или  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2 или остаток аминспирта формулы AA8; и
- если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и

- если  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4;  
то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 5 А не должно превышать двух; и
- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- 10
- $X^{12}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  для образования соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- 15
- $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  для образования соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- 20
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то
- 25
- $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

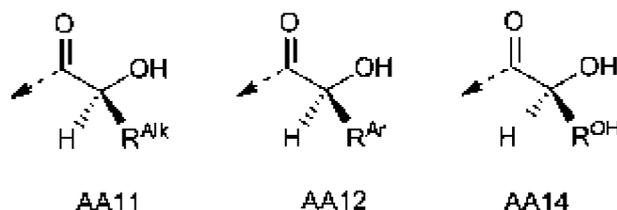


если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ; и

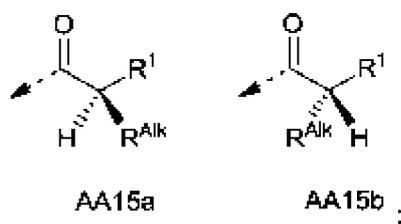
- $R^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup>; или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) согласно одной из формул AA17 или AA17<sup>D</sup>; или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
- $R^2$  и  $R^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
- $R^4$  и  $R^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;
- $R^1$  представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



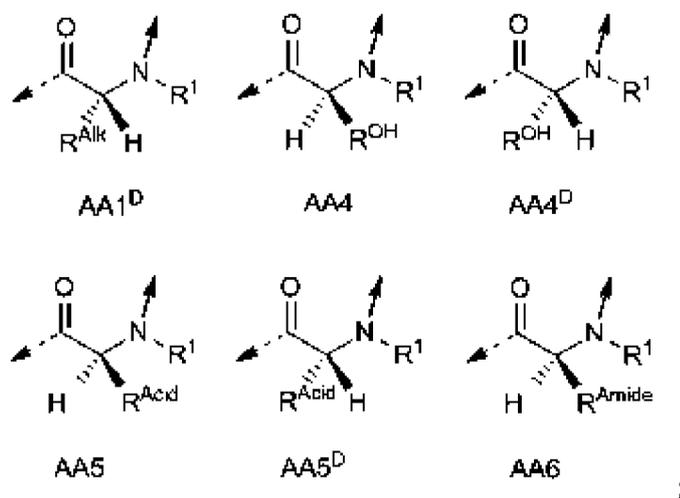
или остаток L- $\alpha$ -гидроксикислоты согласно одной из формул



или остаток кислоты согласно одной из формул

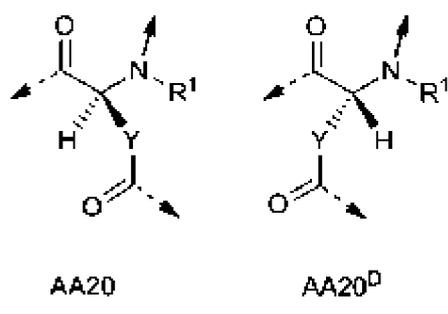


- 5  $p^2$  ;  $p^3$  ;  $p^4$  ;  $p^5$  ;  $p^6$  ;  $p^7$  ;  $p^8$  ;  $p^9$  ;  $p^{10}$  ;  $p^{11}$  и  $\chi^{12}$  являются такими, как определено выше для модуля A в данном пункте формулы изобретения, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;  $\chi^{13}$  представляет собой Glycol или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



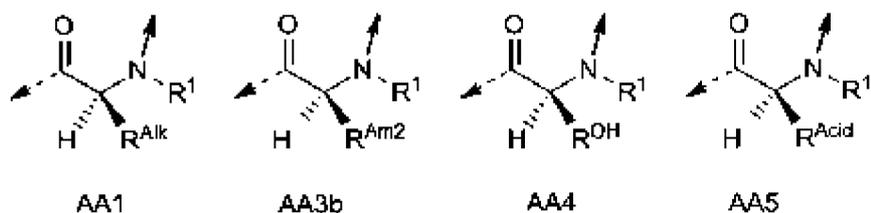
- 10 при условии, что
- если  $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4; то  $\chi^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1 или AA1D; и
  - если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4; то  $P^1$ ;  $P^{10}$  или  $\chi^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
  - если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- 15

- если  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4; то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1 или AA1D; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 5 А не должно превышать двух; и
- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой
- 10 мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- $X^{13}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  для образования соответствующего
- 15 остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- $P^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже
- 20 описано выше, и  $R^{31}$  для образования соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место
- 25 присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то
- $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

- 5  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;
- 10  $\chi^{14}$ ;  $P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля A в данном пункте формулы изобретения, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- $P^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



при условии, что

- 15 - если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- и
- если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- 20 то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

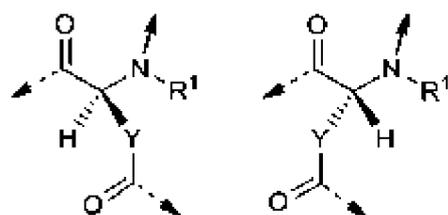
5 -  $R^{11}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  для образования соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;

10 -  $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  для образования соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

15 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



AA20

AA20<sup>D</sup>

20

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$R^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup>; или структуру с межцепочечной

25 связью (аминокислота)-(кислота) согласно одной из формул AA17 или

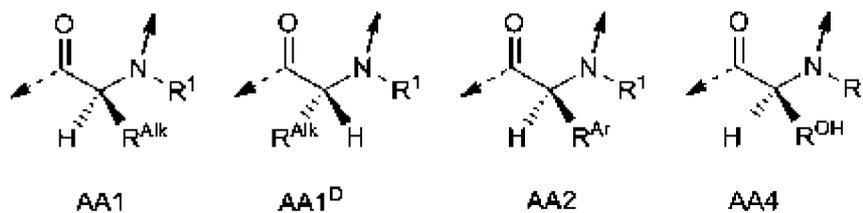
AA17<sup>D</sup>; или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

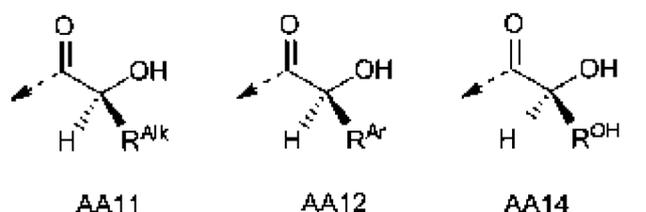
P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул

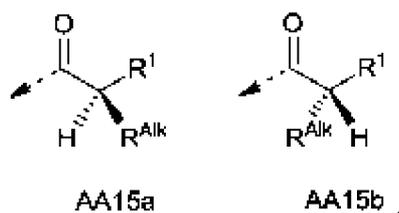
10



или остаток L-α-гидроксикислоты согласно одной из формул



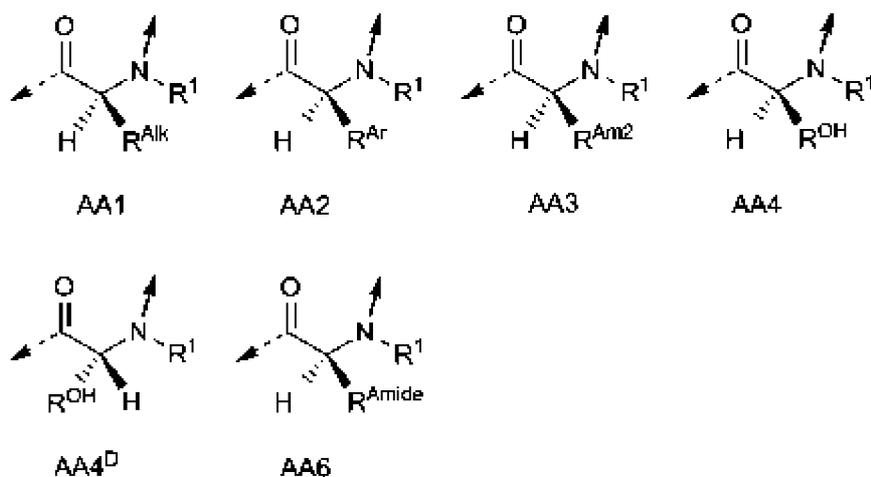
или остаток кислоты согласно одной из формул



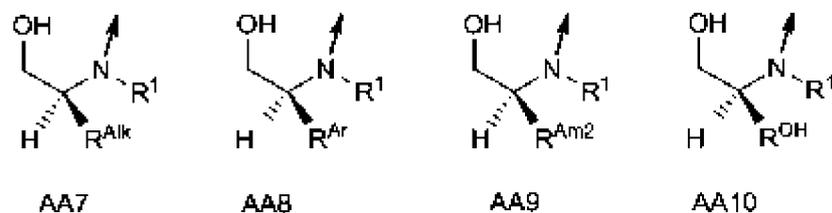
15

P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup>; P<sup>10</sup> и P<sup>11</sup> являются такими, как определено выше для модуля A в данном пункте формулы изобретения, где s = 1, t = 1, и u = 1;

X<sup>12</sup> представляет собой Glyol; или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул



или остаток аминспирта согласно одной из формул



при условии, что

- 5 - если P<sup>1</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA4;  
то X<sup>12</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA1; AA4  
или AA4<sup>D</sup>; и
- если P<sup>3</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из  
формул AA1 или AA4;
- 10 то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA2;  
или X<sup>12</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA2 или остаток  
аминспирта формулы AA8; и
- если P<sup>8</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA1;  
то P<sup>10</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA2; и
- 15 - если P<sup>10</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA4;  
то X<sup>12</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA1; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле  
A не должно превышать двух; и

- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

5 - если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

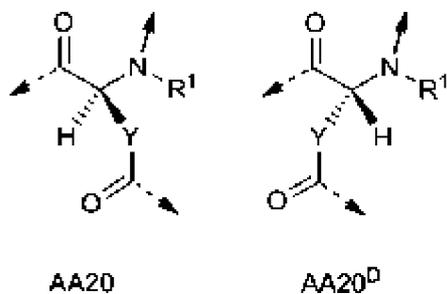
10 -  $X^{12}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  для образования соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;

15 -  $P^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  для образования соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

20 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

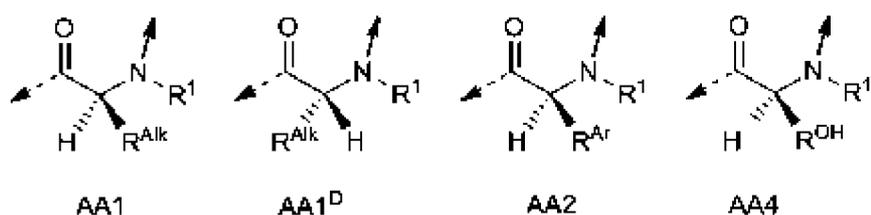


25 - если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и в качестве альтернативы

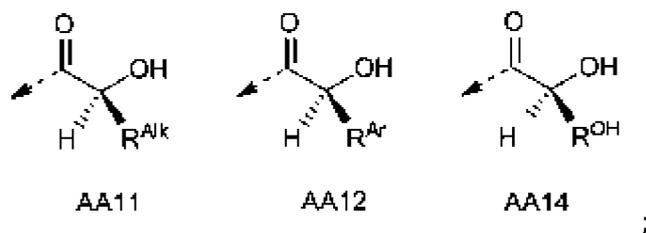
P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или

5 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;

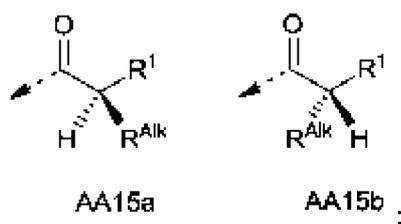
P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул



10 или остаток L-α-гидроксикислоты согласно одной из формул

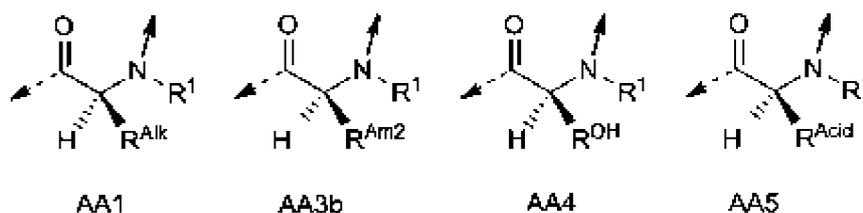


или остаток кислоты согласно одной из формул



15 P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для модуля A в данном пункте формулы изобретения, где s = 1, t = 1, и u = 1;

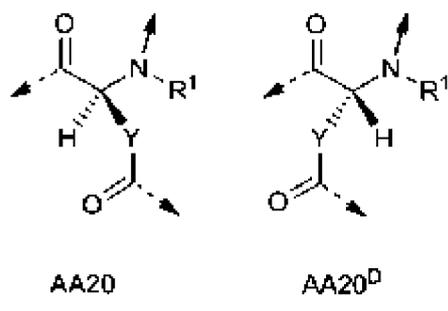
P<sup>11</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул



при условии, что

- если P<sup>3</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- 5 то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA2;
- и
- если P<sup>8</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA1;
- то P<sup>10</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA2; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 10 А не должно превышать двух; и
- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- P<sup>11</sup> характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не
- 15 связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с R<sup>30</sup> для образования соответствующего остатка природной или не природной концевой α-аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- 20 - P<sup>1</sup> характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с R<sup>1</sup>, как уже описано выше, и R<sup>31</sup> для образования соответствующего остатка природной или не природной концевой α-аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- 25 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то

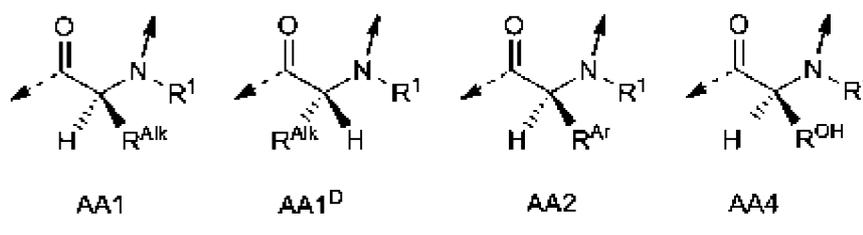
$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



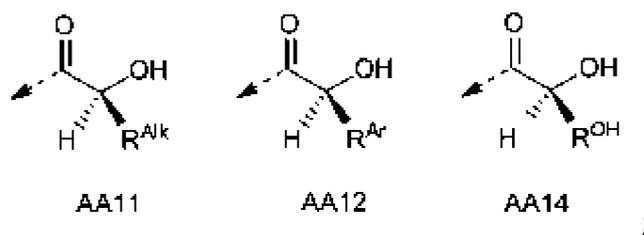
5 если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$P^{11}$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $P^2$ ;

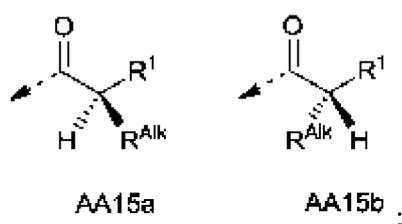
$P^1$  представляет собой pGlu; или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



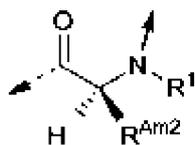
10 или остаток L- $\alpha$ -гидроксикислоты согласно одной из формул



или остаток кислоты согласно одной из формул



15  $P^2$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы

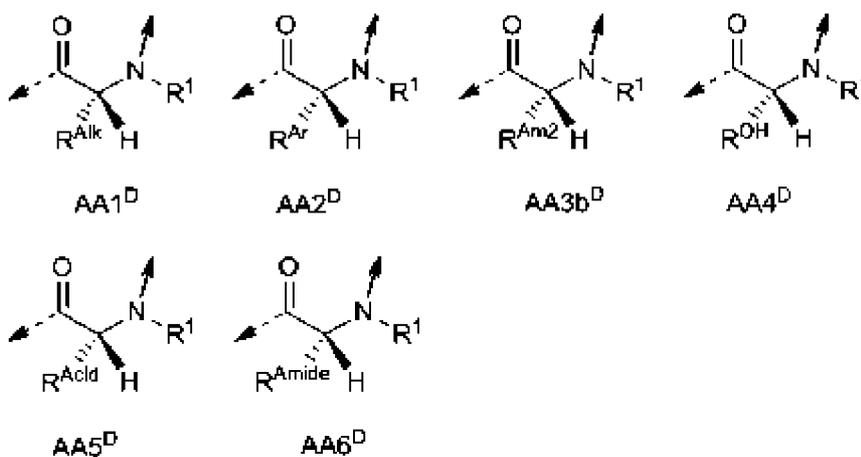


AA3b

$P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля A в данном пункте формулы изобретения, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

5



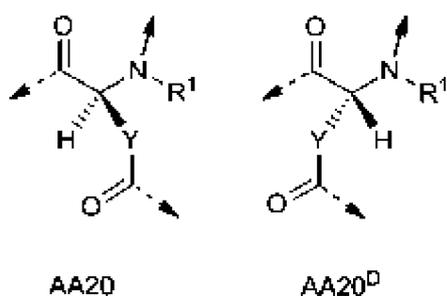
при условии, что

- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
- и
- если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что,
- $P^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже

описано выше, и  $R^{31}$  для образования соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

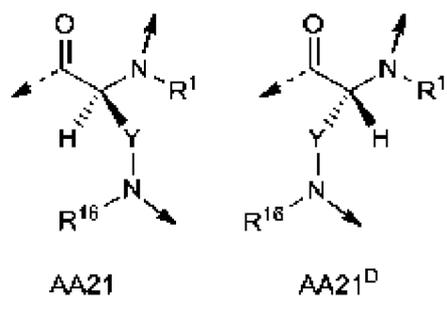
- 5 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



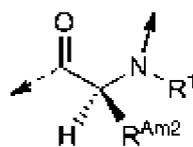
10

и **модуль В**, состоящий из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ , и где

- 15  $Q^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул



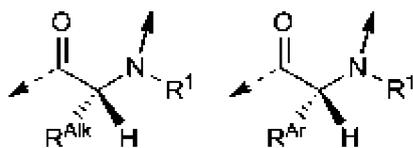
$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы



AA3b

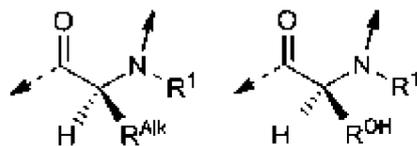
;

Q<sup>3</sup> представляет собой D-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA1<sup>D</sup>AA2<sup>D</sup>

;

5 Q<sup>4</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул

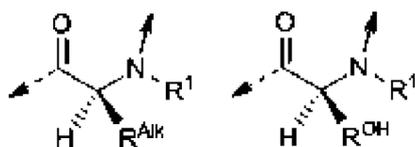


AA1

AA4

;

Q<sup>7</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул



AA1

AA4

;

и линкер **L**, состоящий из  $k = 0 - 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом

10 направлении от места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, и при этом

если  $k = 1$ ,

L<sup>1</sup> представляет собой Gly; Sar; Aib или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул

15 AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

если  $k = 2$ , дополнительный элемент

$L^2$  представляет собой Gly; Sar; Aib или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

если  $k = 3$ , дополнительный элемент

5  $L^3$  представляет собой Gly; Sar; Aib или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

10 если  $k = 1 - 3$ , он соединен с модулем A от места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$  или,

если  $k = 0$ , то

$Q^1$  непосредственно соединен с модулем A со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$ ;

15

$R^{Alk}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

$C_{1-12}$ -алкил;  $C_{2-12}$ -алкенил; циклоалкил; циклоалкил- $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -алкокси- $C_{1-6}$ -алкил;

20  $R^{Ar}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

$-(CR^1R^4)_nR^{19}$ ;  $-(CH_2)_nO(CH_2)_mR^{19}$ ;  $-(CH_2)_nS(CH_2)_mR^{19}$  или  $-(CH_2)_nNR^{14}(CH_2)_mR^{19}$ ;

$R^{Am1}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

25  $-(CR^1R^{13})_qNR^{15}R^{16}$ ;  $-(CH_2)_qC(=NR^{13})NR^{15}R^{16}$ ;  $-(CH_2)_qC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$ ; -

$(CR^1R^{13})_qNR^2C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$ ;  $-(CR^1R^{13})_qN=C(NR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$ ; -

$(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$ ;  $-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$ ;

$-(CH_2)_nO(CH_2)_mC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$ ;  $-(CH_2)_nO(CH_2)_mNR^1C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$ ;

$-(CH_2)_nO(CH_2)_mN=C(NR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$ ;  $-(CH_2)_nS(CH_2)_mNR^{15}R^{16}$ ;

30  $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$ ;  $-(CH_2)_nS(CH_2)_mC(=NNR^{15}R^{16})NR^{17}R^{18}$ ;

$-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^1\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{15}\text{R}^{16})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  или  
 $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{NR}^{14}\text{R}^{27}$ ;

$\text{R}^{\text{Am}2}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

5  $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  или  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$

$\text{R}^{\text{Acid}}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

$-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{COOH}$  или  $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{PO}(\text{OH})_2$ ;

$\text{R}^{\text{OH}}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

10

$-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{OH}$ ;  $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{SH}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ;

$-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ; гидроксид- $\text{C}_{1-8}$ -алкил; гидроксид- $\text{C}_{2-8}$ -алкенил; гидроксид-циклоалкил или гидроксид-гетероциклоалкил;

$\text{R}^{\text{Amide}}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

15

$-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;

$\text{Y}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,

$-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q-$ ;

20  $\text{Z}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или гетероатомов,

$-(\text{CH}_2)_n\text{-S-S-}(\text{CH}_2)_m-$ ;  $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{-S-S-}(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH=CH}(\text{CH}_2)_m-$ ;

$-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{CH=CH}(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероарил- $(\text{CH}_2)_m-$ ;

$-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n$ -гетероарил- $(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^1(\text{CH}_2)_m-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{CO}(\text{CH}_2)_m-$

25  $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{CONR}^1(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m-$ ;  $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{NR}^1\text{CO}(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m-$ ;

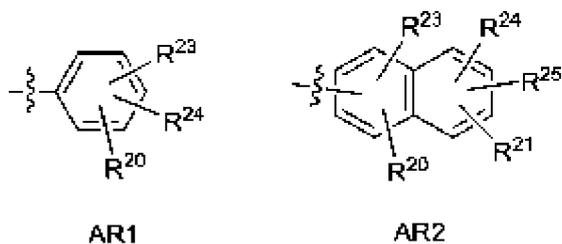
$-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{CONR}^2(\text{CH}_2)_m-$  или  $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{NR}^1\text{CONR}^2(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m-$ ;

$\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  независимо представляют собой

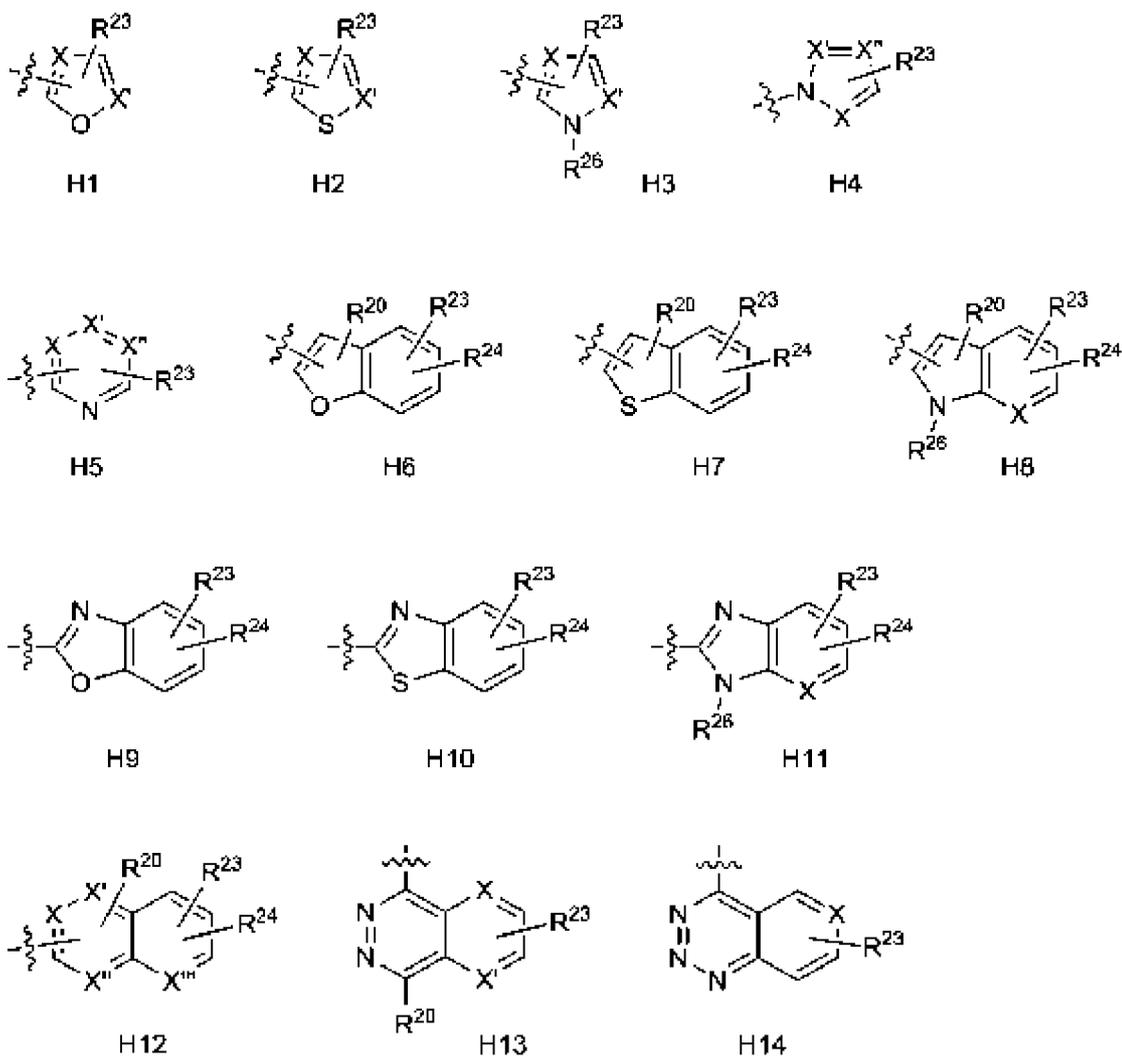
$\text{H}$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил или  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил;

- $R^4$  представляет собой H; F;  $CF_3$ ;  $C_{1-8}$ -алкил;  $C_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил; гетероциклоалкил; арил; гетероарил; арил- $C_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $C_{1-6}$ -алкил;  $-(CHR^{13})_oOR^{15}$ ;  $-O(CO)R^{15}$ ;  $-(CHR^{13})_oSR^{15}$ ;  
 $-(CHR^{13})_oNR^{15}R^{16}$ ;  $-(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}$ ;  $-(CHR^{13})_oNR^1CONR^{15}R^{16}$ ;  
5  $-(CHR^{13})_oNR^1COR^{15}$ ;  $-(CHR^{13})_oCOOR^{15}$ ;  $-(CHR^{13})_oCONR^{15}R^{16}$ ;  $-(CHR^{13})_oPO(OR^1)_2$ ;  
 $-(CHR^{13})_oSO_2R^{15}$ ;  $-(CHR^{13})_oNR^1SO_2R^{15}$ ;  $-(CHR^{13})_oSO_2NR^{15}R^{16}$ ;  $-(CR^1R^{13})_oR^{19}$  или  
 $-(CHR^1)_nO(CHR^2)_mR^{23}$ ; или
- $R^{13}$  представляет собой H; F;  $CF_3$ ;  $C_{1-8}$ -алкил;  $C_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил- $C_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $C_{1-6}$ -алкил;  
10 арил; гетероарил; арил- $C_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $C_{1-6}$ -алкил;  $-(CHR^1)_oOR^{15}$ ;  $-OCOR^1$ ;  $-(CHR^1)_oNR^{15}R^{16}$ ;  $-(CHR^1)_qNR^2C(=NR^{17})NR^{15}R^{16}$ ;  $-(CHR^1)_qNR^2CONR^{15}R^{16}$ ;  $-COOR^{15}$ ;  $-CONR^{15}R^{16}$  или  $-SO_2R^{15}$  или  $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ;
- $R^{14}$  представляет собой H;  $CF_3$ ;  $C_{1-8}$ -алкил;  $C_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил- $C_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $C_{1-6}$ -алкил;  
15 арил; гетероарил; арил- $C_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $C_{1-6}$ -алкил; циклоалкил-арил; гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил; гетероарил-гетероциклоалкил;  $-(CHR^1)_oOR^{15}$ ;  $-(CHR^1)_oSR^{15}$ ;  $-(CHR^1)_oNR^{15}R^{16}$ ;  $-(CHR^1)_oCOOR^{15}$ ;  $-(CHR^1)_oCONR^{15}R^{16}$  или  $-(CHR^1)_oSO_2R^{15}$ ;
- 20  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  и  $R^{18}$  независимо представляют собой  
H;  $C_{1-8}$ -алкил;  $C_{2-8}$ -алкенил;  $C_{1-6}$ -алкокси; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил- $C_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $C_{1-6}$ -алкил; арил; гетероарил; арил- $C_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $C_{1-6}$ -алкил; циклоалкил-арил; гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил или гетероарил-гетероциклоалкил;  
25 или структурные элементы  $-NR^{15}R^{16}$  и  $-NR^{17}R^{18}$  независимо могут образовывать:  
гетероциклоалкил; арил-гетероциклоалкил или гетероарил-  
30 гетероциклоалкил;

R<sup>19</sup> представляет собой арильную группу согласно одной из формул



или группу согласно одной из формул



X, X', X'' и X''' независимо представляют собой

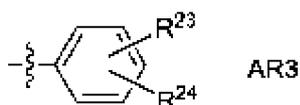
-CR<sup>20</sup> или N;

10 R<sup>20</sup> и R<sup>21</sup> независимо представляют собой

H; F; Cl; Br; I; OH; NH<sub>2</sub>; NO<sub>2</sub>; CN; CF<sub>3</sub>; OCHF<sub>2</sub>; OCF<sub>3</sub>; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил; арил; гетероарил; арил-C<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-C<sub>1-6</sub>-алкил; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>R<sup>22</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OR<sup>15</sup>; -O(CO)R<sup>15</sup>; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>R<sup>22</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SR<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>1</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>1</sup>COR<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>COOR<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>PO(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>COR<sup>15</sup>;

5

R<sup>22</sup> представляет собой арильную группу формулы



R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> и R<sup>25</sup> независимо представляют собой

H; F; Cl; Br; I; OH; NH<sub>2</sub>; NO<sub>2</sub>; CN; CF<sub>3</sub>; OCHF<sub>2</sub>; OCF<sub>3</sub>; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OR<sup>15</sup>; -O(CO)R<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>COOR<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CONR<sup>1</sup>R<sup>15</sup>;

10

R<sup>26</sup> представляет собой H; Ac; C<sub>1-8</sub>-алкил или арил-C<sub>1-6</sub>-алкил;

R<sup>27</sup> представляет собой -CO(CR<sup>1</sup>R<sup>13</sup>)<sub>q</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>28</sup> и R<sup>29</sup> независимо представляют собой

H; CF<sub>3</sub>; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил или арил-C<sub>1-6</sub>-алкил; циклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил или гетероциклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил;

15

R<sup>30</sup> представляет собой -OR<sup>14</sup>; -SR<sup>14</sup> или -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>;

R<sup>31</sup> представляет собой H; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил; C<sub>1-6</sub>-алкокси; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил; гетероциклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил; арил; гетероарил; арил-C<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-C<sub>1-6</sub>-алкил; циклоалкил-арил; гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил; гетероарил-гетероциклоалкил; -COR<sup>15</sup>; -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -C(=NR<sup>13</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; или структурный элемент -NR<sup>1</sup>R<sup>31</sup> может образовывать:

20

-N=C(NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>; гетероциклоалкил; арил-гетероциклоалкил или гетероарил-гетероциклоалкил;

25

n и m независимо представляют собой целое число от 0 до 5, при условии, что n+m ≤ 6;

o равен 0-4; p равен 2-6; q равен 1-6; и r равен 1-3;

или их таутомер, или ротамер, или их соль, или фармацевтически приемлемая соль, или гидрат, или сольват.

4. Соединения формулы (I) по любому из пп. 1-3,
- 5 содержащие **модуль А**, состоящий из отдельных элементов Р или Х, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, где
- $s = 0, t = 0, \text{ и } u = 0$ ; или  $s = 1, t = 0, \text{ и } u = 0$ ; или  $s = 0, t = 0, \text{ и } u = 1$ ;  
если  $s = 0, t = 0, \text{ и } u = 1$ ; и
- 10  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно
- 15 одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;
- $X^{14}$ ;  $P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено для модуля А в п. 3, где  $s = 1, t = 1, \text{ и } u = 1$ ;
- $P^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA3b; AA4 или AA5;
- 20 при условии, что
- если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
  - то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;
  - и
  - 25 - если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
  - то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в
  - 30 непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- $R^{11}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  для образования соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- $X^{14}$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  для образования соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA20 или AA20<sup>D</sup>;

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

- 20  $R^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup>; или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) согласно одной из формул AA17 или AA17<sup>D</sup>; или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
- 25  $R^2$  и  $R^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
- $R^4$  и  $R^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;
- 30

- $P^1$  представляет собой pGlu;  $^D$ pGlu; Ac-pGlu; Ac- $^D$ pGlu; или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA1 $^D$ ; AA2 или AA4; или остаток L- $\alpha$ -гидроксикислоты согласно одной из формул AA11; AA12 или AA14 или остаток кислоты согласно одной из формул AA15a или AA15b;
- 5  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$  и  $P^{11}$  являются такими, как определено для модуля А в п. 3, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- $X^{12}$  представляет собой Glyol; или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA2; AA3; AA4; AA4 $^D$  или AA6; или остаток аминспирта согласно одной из формул AA7; AA8; AA9 или AA10;
- 10 при условии, что
- если  $P^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4; то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; AA4 или AA4 $^D$ ; и
  - если  $P^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из
- 15 формул AA1 или AA4;
- то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; или  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2 или остаток аминспирта формулы AA8; и
  - если  $P^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;
- 20 то  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и
- если  $P^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA4; то  $X^{12}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
- 25 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют
- 30 межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

- $\chi^{12}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  для образования соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты;
 

5       необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;
- $P^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  для образования соответствующего остатка
 

10       природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

  - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то
 

15        $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA20 или AA20<sup>D</sup>;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

  - $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
 

20       согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>; и/или
  - $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
 

согласно одной из формул AA16 или AA16<sup>D</sup> или солевой мостик согласно одной из формул AA18; AA18<sup>D</sup>; AA19 или AA19<sup>D</sup>;
  - $P^1$  представляет собой pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu; или  $\alpha$ -аминокислотный
 

25       остаток согласно одной из формул AA1; AA1<sup>D</sup>; AA2 или AA4; или остаток L- $\alpha$ -гидроксикислоты согласно одной из формул AA11; AA12 или AA14; или остаток кислоты согласно одной из формул AA15a или AA15b;

$R^2$ ;  $R^3$ ;  $R^4$ ;  $R^5$ ;  $R^6$ ;  $R^7$ ;  $R^8$ ;  $R^9$  и  $R^{10}$  являются такими, как определено для модуля А в п. 3, где

$$s = 1, t = 1, \text{ и } u = 1;$$

$R^{11}$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул  
5 AA1; AA3b; AA4 или AA5;

при условии, что

- если  $R^3$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

то  $R^1$  или  $R^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2;

10 и

- если  $R^8$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA1;

то  $R^{10}$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA2; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

15 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

-  $R^{11}$  характеризуется местом присоединения карбонила (C=O), не связанным, как указано выше, которое является соответственно насыщенным посредством связи с  $R^{30}$  для образования соответствующего  
20 остатка природной или не природной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную карбонильную (C=O) функциональную группу;

-  $R^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который  
25 является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  для образования соответствующего остатка природной или не природной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA20 или AA20<sup>D</sup>;

5

если s = 0, t = 0, и u = 0; и в качестве альтернативы

P<sup>11</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила к ω-азоту (N) P<sup>2</sup>;

- P<sup>1</sup> представляет собой pGlu; или α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1; AA1<sup>D</sup>; AA2 или AA4; или остаток L-α-гидроксикислоты согласно одной из формул AA11; AA12 или AA14; или остаток кислоты согласно одной из формул AA15a или AA15b;

P<sup>2</sup> представляет собой L-α-аминокислотный остаток формулы AA3b;

P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено для модуля A в

15

п. 3,

где s = 1, t = 1, и u = 1;

P<sup>11</sup> представляет собой D-α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup>; AA2<sup>D</sup>; AA3b<sup>D</sup>; AA4<sup>D</sup>; AA5<sup>D</sup> или AA6<sup>D</sup>;

при условии, что

- если P<sup>3</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;

то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA2;

и

- если P<sup>8</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA1;
- то P<sup>10</sup> представляет собой α-аминокислотный остаток формулы AA2; и
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

30 с дополнительным условием, что,

- $R^1$  характеризуется азотом (N), не связанным, как описано выше, который является соответственно насыщенным посредством связей с  $R^1$ , как уже описано выше, и  $R^{31}$  для образования соответствующего остатка природной или неприродной концевой  $\alpha$ -аминокислоты; необязательно
- 5 содержащей модифицированную функциональную группу азота (N);
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то
- $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно
- 10 одной из формул AA20 или AA20<sup>D</sup>;

- и **модуль В**, состоящий из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места
- 15 присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ , и где
- $Q^1$  представляет собой  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA21 или AA21<sup>D</sup>;
- $Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  независимо представляют собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток формулы AA3b;
- 20  $Q^3$  представляет собой D- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1<sup>D</sup> или AA2<sup>D</sup>;
- $Q^4$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1 или AA4;
- $Q^7$  представляет собой L- $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул AA1
- 25 или AA4;

- и **линкер L**, состоящий из  $k = 0 - 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, и при этом
- 30 если  $k = 1$ ,

$L^1$  представляет собой Gly; Sar; Aib или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

если  $k = 2$ , дополнительный элемент

5  $L^2$  представляет собой Gly; Sar; Aib или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

если  $k = 3$ , дополнительный элемент

$L^3$  представляет собой Gly; Sar; Aib или  $\alpha$ -аминокислотный остаток согласно одной из формул

AA3b; AA3b<sup>D</sup>; AA4; AA4<sup>D</sup>; AA1 или AA1<sup>D</sup>, изображенных выше;

10 причем указанный линкер  $L$  соединен с модулем  $B$  со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 1 - 3$ , он соединен с модулем  $A$  со стороны места присоединения карбонила

15 (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к азоту (N)  $L^1$  или,

если  $k = 0$ , то

$Q^1$  непосредственно соединен с модулем  $A$  со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$ ;

20  $R^{Alk}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

$C_{1-12}$ -алкил;  $C_{2-12}$ -алкенил; циклоалкил; циклоалкил- $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -алкокси- $C_{1-6}$ -алкил;

$R^{Ar}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

$-(CR^1R^4)_nR^{19}$ ;  $-(CH_2)_nO(CH_2)_mR^{19}$ ;  $-(CH_2)_nS(CH_2)_mR^{19}$  или  $-(CH_2)_nNR^{14}(CH_2)_mR^{19}$ ;

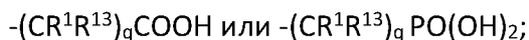
25  $R^{Am1}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или гетероатомов,

- $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(=\text{NR}^{13})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(=\text{NNR}^{15}\text{R}^{16})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ; -  
 $(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{NR}^2\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{15}\text{R}^{16})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ; -  
 $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  
 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NNR}^{15}\text{R}^{16})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^1\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  
5  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{15}\text{R}^{16})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  
 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{NNR}^{15}\text{R}^{16})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ ;  
 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^1\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{N}=\text{C}(\text{NR}^{15}\text{R}^{16})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$  или  
 $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q\text{NR}^{14}\text{R}^{27}$ ;

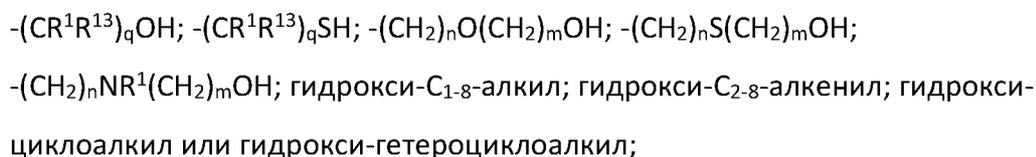
$\text{R}^{\text{Am}2}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных  
10 и/или гетероатомов,



$\text{R}^{\text{Acid}}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или  
гетероатомов,



15  $\text{R}^{\text{OH}}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных  
и/или гетероатомов,



20  $\text{R}^{\text{Amide}}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 26 углеродных и/или  
гетероатомов,

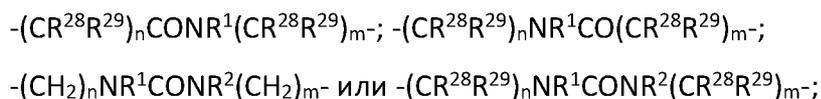


$\text{Y}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или  
гетероатомов,

25  $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_q-$ ;

$\text{Z}$  представляет собой, при условии, что он содержит менее 25 углеродных и/или  
гетероатомов,

- $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-S-}(\text{CH}_2)_m-$ ;  $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{-S-S-}(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{CH=CH}(\text{CH}_2)_m-$ ;  
 $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{CH=CH}(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{-гетероарил-}(\text{CH}_2)_m-$ ;  
30  $-(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_n\text{-гетероарил-}(\text{CR}^{28}\text{R}^{29})_m-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^1(\text{CH}_2)_m-$ ;  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{CO}(\text{CH}_2)_m-$



$\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  независимо представляют собой

$\text{H}$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил или  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил;

- 5  $\text{R}^4$  представляет собой  $\text{H}$ ;  $\text{F}$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил; гетероциклоалкил; арил; гетероарил; арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{OR}^{15}$ ;  $-\text{O}(\text{CO})\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{SR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^1\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^1\text{COR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{COOR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{PO}(\text{OR}^1)_2$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^{13})_o\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CR}^1\text{R}^{13})_o\text{R}^{19}$  или  $-(\text{CHR}^1)_n\text{O}(\text{CHR}^2)_m\text{R}^{23}$ ;
- 10 или

$\text{R}^{13}$  представляет собой  $\text{H}$ ;  $\text{F}$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; арил; гетероарил; арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{OR}^{15}$ ;  $-\text{OCOR}^1$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_q\text{NR}^2\text{C}(=\text{NR}^{17})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_q\text{NR}^2\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-\text{COOR}^{15}$ ;  $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$  или  $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$  или  $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;

15

- $\text{R}^{14}$  представляет собой  $\text{H}$ ;  $\text{CF}_3$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; арил; гетероарил; арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; циклоалкил-арил; гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил; гетероарил-гетероциклоалкил;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{OR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{SR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{COOR}^{15}$ ;  $-(\text{CHR}^1)_o\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$  или  $-(\text{CHR}^1)_o\text{SO}_2\text{R}^{15}$ ;
- 20

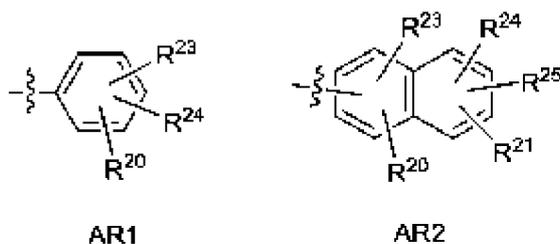
$\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$  и  $\text{R}^{18}$  независимо представляют собой

- 25  $\text{H}$ ;  $\text{C}_{1-8}$ -алкил;  $\text{C}_{2-8}$ -алкенил;  $\text{C}_{1-6}$ -алкокси; циклоалкил; гетероциклоалкил; циклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероциклоалкил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; арил; гетероарил; арил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; гетероарил- $\text{C}_{1-6}$ -алкил; циклоалкил-арил; гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-циклоалкил или гетероарил-гетероциклоалкил;
- 30

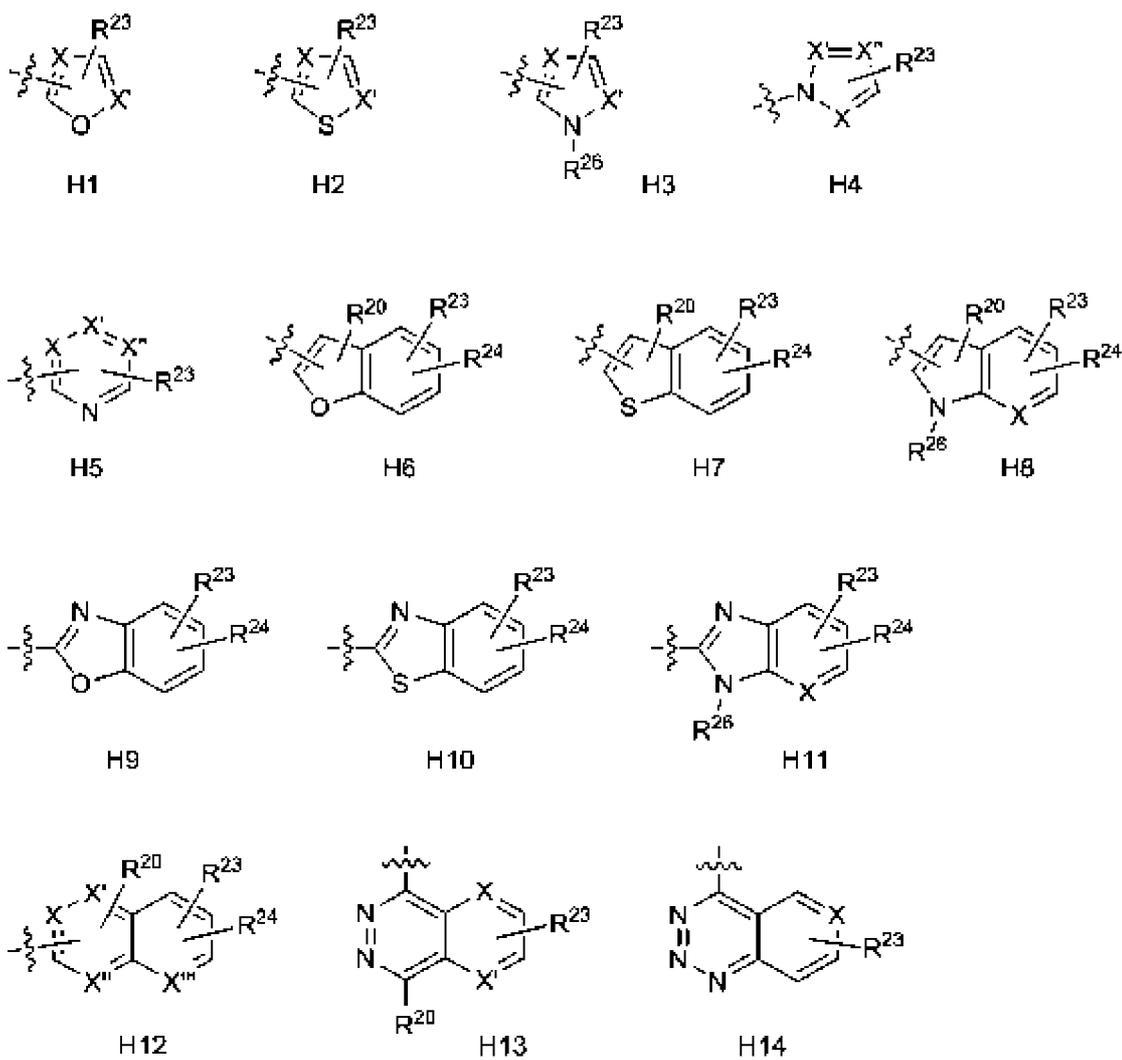
или структурные элементы  $-NR^{15}R^{16}$  и  $-NR^{17}R^{18}$  независимо могут образовывать:

гетероциклоалкил; арил-гетероциклоалкил или гетероарил-гетероциклоалкил;

5  $R^{19}$  представляет собой арильную группу согласно одной из формул



или группу согласно одной из формул



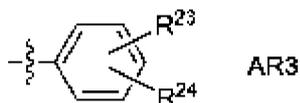
X, X', X'' и X''' независимо представляют собой

-CR<sup>20</sup> или N;

R<sup>20</sup> и R<sup>21</sup> независимо представляют собой

- 5 H; F; Cl; Br; I; OH; NH<sub>2</sub>; NO<sub>2</sub>; CN; CF<sub>3</sub>; OCHF<sub>2</sub>; OCF<sub>3</sub>; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил; арил; гетероарил; арил-C<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-C<sub>1-6</sub>-алкил; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>R<sup>22</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OR<sup>15</sup>; -O(CO)R<sup>15</sup>; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>R<sup>22</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SR<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>1</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>1</sup>COR<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>COOR<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>PO(OR<sup>1</sup>)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>COR<sup>15</sup>;

- 10 R<sup>22</sup> представляет собой арильную группу формулы



R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup> и R<sup>25</sup> независимо представляют собой

- H; F; Cl; Br; I; OH; NH<sub>2</sub>; NO<sub>2</sub>; CN; CF<sub>3</sub>; OCHF<sub>2</sub>; OCF<sub>3</sub>; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>OR<sup>15</sup>; -O(CO)R<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>COOR<sup>15</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CONR<sup>1</sup>R<sup>15</sup>;

- 15 R<sup>26</sup> представляет собой H; Ac; C<sub>1-8</sub>-алкил или арил-C<sub>1-6</sub>-алкил;

R<sup>27</sup> представляет собой -CO(CR<sup>1</sup>R<sup>13</sup>)<sub>q</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>28</sup> и R<sup>29</sup> независимо представляют собой

- H; CF<sub>3</sub>; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил или арил-C<sub>1-6</sub>-алкил; циклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил или гетероциклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил;

- 20 R<sup>30</sup> представляет собой -OR<sup>14</sup>; -SR<sup>14</sup> или -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>;

R<sup>31</sup> представляет собой H; C<sub>1-8</sub>-алкил; C<sub>2-8</sub>-алкенил; C<sub>1-6</sub>-алкокси; циклоалкил;

- гетероциклоалкил; циклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил; гетероциклоалкил-C<sub>1-6</sub>-алкил; арил; гетероарил; арил-C<sub>1-6</sub>-алкил; гетероарил-C<sub>1-6</sub>-алкил; циклоалкил-арил; гетероциклоалкил-арил; циклоалкил-гетероарил; гетероциклоалкил-гетероарил; арил-циклоалкил; арил-гетероциклоалкил; гетероарил-

- 25 циклоалкил; гетероарил-гетероциклоалкил; -COR<sup>15</sup>; -CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; -C(=NR<sup>13</sup>)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>; или структурный элемент -NR<sup>1</sup>R<sup>31</sup> может образовывать:

-N=C(NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>; гетероциклоалкил; арил-гетероциклоалкил или гетероарил-

гетероциклоалкил;

n и m независимо представляют собой целое число от 0 до 5, при условии, что  $n+m \leq 6$ ;

o равен 0-4; p равен 2-6; q равен 1-6; и r равен 1-3;

- 5 или их таутомер, или ротамер, или их соль, или фармацевтически приемлемая соль, или гидрат, или сольват.

5. Соединения по любому из пп. 1-4, где конкретно для модуля **A**:

- 10 если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ; и

$X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков или аминокислотного остатка и остатка кислоты после присоединения боковой цепи

- 15 Cys; Pen; Hcy; Ac-Cys; Ac-Pen; Ac-Hcy или ЗМРА к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Ac-Dab; Ac-Dap; Dab или Dap при  $X^{14}$  к боковой цепи Glu-NH<sub>2</sub>; Asp-NH<sub>2</sub>; Glu или Asp при  $X^{13}$  или боковой цепью Ac-Glu; Ac-Asp; Glu или Asp при  $X^{14}$  к боковой цепи Dab-NH<sub>2</sub>; Dap-NH<sub>2</sub>; Dab или Dap при  $X^{13}$  посредством лактамной связи; или

- 20  $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Ac-Dab; Ac-Dap; Ac-Lys; Dab; Dap или Lys при  $X^{14}$  и боковой цепью Glu-NH<sub>2</sub>; Asp-NH<sub>2</sub>; Glu или Asp при  $X^{13}$  или боковой цепью Ac-Glu; Ac-Asp; Glu или Asp при  $X^{14}$  и боковой цепью Dab-NH<sub>2</sub>; Dap-NH<sub>2</sub>; Lys-NH<sub>2</sub>; Dab; Dap или Lys при  $X^{13}$ ; и/или

- 25  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи; и/или

- 30  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

- боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи; или
- присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dap при P<sup>2</sup> к боковой цепи Glu или Asp при P<sup>11</sup> или боковой цепи Glu или Asp при P<sup>2</sup> к боковой цепи Dab или Dap при P<sup>11</sup> посредством лактамной связи; или
- 5 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dap или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dap или Lys при P<sup>11</sup>; и/или
- 10 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи; или
- присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dap посредством лактамной связи; или
- 15 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dap или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dap или Lys при P<sup>9</sup>;
- 20 X<sup>14</sup> представляет собой <sup>D</sup>Ser; pGlu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-Dab; Dab; 6MeHeptA; Ac-pGlu; Ac-<sup>D</sup>pGlu или Ac-<sup>D</sup>Ser;
- P<sup>1</sup> представляет собой Val; NMeVal; <sup>D</sup>Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH или Nva;
- P<sup>2</sup> представляет собой Thr; Dap; Ala; Val tBuGly или Dab;
- 25 P<sup>3</sup> представляет собой Tyr; Val; Ser или Thr;
- P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser; His или Gly;
- P<sup>5</sup> представляет собой Gly; Ala; Val; Abu; His; Thr или Orn;
- P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Arg; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;
- P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Dap; Ala или Gly;
- 30 P<sup>8</sup> представляет собой Trp или Val;

P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; *allo*Thr; Dab; His; Glu; Ala или Gly;

P<sup>10</sup> представляет собой Val; *t*BuGly; Tyr; Trp; Ser; Nva или Ile;

P<sup>11</sup> представляет собой Ala; Ser; Thr; Dab или Glu;

X<sup>12</sup> представляет собой Val; Ser; Thr; Dab; <sup>D</sup>Ala; Gly или Tyr;

5 X<sup>13</sup> представляет собой <sup>D</sup>Ala; <sup>D</sup>Ala-NH<sub>2</sub>; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Ser-NH<sub>2</sub> или Glyol;

при условии, что

- если P<sup>1</sup> представляет собой Ser или Leu(3R)OH; то X<sup>12</sup> представляет собой Val или <sup>D</sup>Ala; и

10 - если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup>; P<sup>10</sup> или X<sup>12</sup> представляет собой Tyr; и

- если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и

- если P<sup>10</sup> представляет собой Ser; то X<sup>12</sup> представляет собой Val или <sup>D</sup>Ala; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

15 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- общее количество межцепочечных связей и солевых мостиков в вышеприведенном модуле А не должно превышать двух;

20 - если X<sup>14</sup> и X<sup>13</sup> совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

25 - если P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то

P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

$P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи; и/или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

10 присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab;

15 Dar или Lys при  $P^{11}$ ; и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

20 присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^9$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^4$  и боковой цепью Dab; Dar

25 или Lys при  $P^9$ ;

$X^{14}$ ;  $P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$  и  $P^{11}$  являются такими, как определено выше для модуля A в данном пункте формулы изобретения, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{12}$  представляет собой Val; Ser; Thr; Dab; Tyr; Serol; Throl; <sup>D</sup>Throl; Tyrol; Glyol; Val-NH<sub>2</sub>; Ser-NH<sub>2</sub>;

30 Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>; Dab-NH<sub>2</sub>; Tyr-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой Ser или Leu(3R)OH; то  $X^{12}$  представляет собой Val или Val-NH<sub>2</sub>; и
  - если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой Tyr или  $X^{12}$  представляет собой Tyr; TyrOH или Tyr-NH<sub>2</sub>; и
  - если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и
  - если  $P^{10}$  представляет собой Ser; то  $X^{12}$  представляет собой Val или Val-NH<sub>2</sub>; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ; и

- $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Ac-Cys; Ac-Pen или Ac-Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи; и/или
- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>11</sup>; и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>9</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой Val; NMeVal; <sup>D</sup>Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac-<sup>D</sup>Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;

P<sup>2</sup> ; P<sup>3</sup> ; P<sup>4</sup> ; P<sup>5</sup> ; P<sup>6</sup> ; P<sup>7</sup> ; P<sup>8</sup> ; P<sup>9</sup> ; P<sup>10</sup> ; P<sup>11</sup> и X<sup>12</sup> являются такими, как определено выше для модуля A в данном пункте формулы изобретения, где s = 1, t = 1, и u = 1; X<sup>13</sup> представляет собой <sup>D</sup>Ala; <sup>D</sup>Ala-NH<sub>2</sub>; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Ser-NH<sub>2</sub>; <sup>D</sup>Thr; <sup>D</sup>Asp; Ser; Asp; Asn или Glyol;

при условии, что

- если P<sup>1</sup> представляет собой Ser; Ac-Ser; Leu(3R)OH или Ac-Leu(3R)OH; то X<sup>12</sup> представляет собой Val; и

- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> или X<sup>12</sup> представляет собой Tyr; и

- если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и

- если P<sup>10</sup> представляет собой Ser; то X<sup>12</sup> представляет собой Val или <sup>D</sup>Ala; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- если P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют межцепочечную связь, как определено выше; то P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- с дополнительным условием, что
- 10 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;
- если s = 0, t = 0, и u = 1; и
- 15 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dar при P<sup>2</sup> к боковой цепи Glu; Asp;
- 20 Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепи Glu или Asp при P<sup>2</sup> к боковой цепи Dab; Dar; Dab-NH<sub>2</sub> или Dar-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> посредством лактамной связи; или
- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и
- 25 боковой цепью Dab; Dar; Lys; Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub> или Lys-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup>; и/или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>9</sup>;

X<sup>14</sup>; P<sup>1</sup>; P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для модуля А в данном пункте формулы изобретения, где s = 1, t = 1, и u = 1;

P<sup>11</sup> представляет собой Ala; Ser; Thr; Dab; Glu; Ser-NH<sub>2</sub>; Dab-NH<sub>2</sub>; Ala-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub> или Glu-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr; и

- если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если s = 1, t = 0, и u = 0; и

P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Ac-Cys; Ac-Pen или Ac-Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи; и/или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

- боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или
- 5 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>11</sup>; и/или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- 10 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или
- 15 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>9</sup>;
- P<sup>1</sup> представляет собой Val; NMeVal; <sup>D</sup>Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva;
- 20 HOVal; Ac-Val; Ac-<sup>D</sup>Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;
- P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup>; P<sup>10</sup> и P<sup>11</sup> являются такими, как определено выше для модуля A в данном пункте формулы изобретения, где s = 1, t = 1, и u = 1;
- X<sup>12</sup> представляет собой Val; Ser; Thr; Dab; Tyr; Serol; Throl; <sup>D</sup>Throl; Tyrol; Glyol; Val-
- 25 NH<sub>2</sub>; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>; Leu(3R)OH; Asn; Dab-NH<sub>2</sub> или Tyr-NH<sub>2</sub>;
- при условии, что
- если P<sup>1</sup> представляет собой Ser; Ac-Ser; Leu(3R)OH или Ac-Leu(3R)OH; то X<sup>12</sup> представляет собой Val; Val-NH<sub>2</sub>; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub> или Leu(3R)OH; и
- 30 - если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Tyr

или Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr; или X<sup>12</sup> представляет собой Tyr; Tyrol или Tyr-NH<sub>2</sub>; и

- если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и
- если P<sup>10</sup> представляет собой Ser; то X<sup>12</sup> представляет собой Val или Val-NH<sub>2</sub>;

5 и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

10 с дополнительным условием, что

- если P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют межцепочечную связь, как определено выше; то P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

с дополнительным условием, что

- 15 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если s = 0, t = 0, и u = 0; и

- 20 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy;

Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub>; посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dar при P<sup>2</sup> к боковой цепи Glu; Asp;

- 25 Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепи Glu или Asp при P<sup>2</sup> к боковой цепи Dab; Dar; Dab-NH<sub>2</sub> или Dar-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> посредством лактамной связи; или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и

- 30 боковой цепью Dab; Dar; Lys; Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub> или Lys-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup>; и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

5 присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar

10 или Lys при P<sup>9</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой Val; NMeVal; <sup>D</sup>Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac-<sup>D</sup>Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;

P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для модуля

15 А в данном пункте формулы изобретения, где s = 1, t = 1, и u = 1;

P<sup>11</sup> представляет собой Ala; Ser; Thr; Dab; Glu; Ser-NH<sub>2</sub>; Dab-NH<sub>2</sub>; Ala-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub> или Glu-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Tyr

20 или Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr; и

- если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле

А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в

25 непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то

P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и в качестве альтернативы

$P^{11}$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $P^2$ ;

$P^1$  представляет собой Val; NMeVal;  $^D$ Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac- $^D$ Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-

5 Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;

$P^2$  представляет собой Orn или Dab;

$P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля A

в данном пункте формулы изобретения, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой  $^D$ Thr;  $^D$ Hse;  $^D$ Asn;  $^D$ Gln;  $^D$ Glu;  $^D$ Val;  $^D$ Tyr;  $^D$ Dab;  $^D$ Orn или  $^D$ Lys;

10 при условии, что

- если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или  $P^{10}$  представляет собой Tyr; и

- если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле

15 A не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

20

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;

для модуля B, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N)

25 следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,

$Q^1$  представляет собой Dab;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

$Q^3$  представляет собой  $^D$ Leu или  $^D$ Phe;

30  $Q^4$  представляет собой Leu; Ile; Leu(3R)OH; Abu; Nva; Thr или *allo*Thr;

Q<sup>7</sup> представляет собой Thr или Leu;

для **линкера L**, состоящего из k = 1 или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N)

5 следующего элемента,

если k = 1,

L<sup>1</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab;

Если k = 3,

L<sup>1</sup> представляет собой Dab; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Dap или NMeDab;

10 L<sup>2</sup> представляет собой Thr; Hse или Ser;

L<sup>3</sup> представляет собой Dap; Dab; <sup>D</sup>Dab или <sup>D</sup>Dap;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,

15 если k = 1 или 3, он соединен с модулем A со стороны места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>; или их фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединения по любому из пп. 1-5, где конкретно

20 для модуля **A**:

s = 0, t = 0, и u = 0; или s = 1, t = 0, и u = 0; или s = 0, t = 0, и u = 1;

если s = 0, t = 0, и u = 1; и

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

25 боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dap при P<sup>2</sup> к боковой цепи Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепи Glu или Asp при P<sup>2</sup> к боковой цепи Dab; Dap; Dab-NH<sub>2</sub> или Dap-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> посредством лактамной связи; или

- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dar; Lys; Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub> или Lys-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$ ; и/или
- 5  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- 10 присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или
- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^9$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^4$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^9$ ;
- 15  $\chi^{14}$ ;  $P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено для модуля A в п. 5,  
где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- $P^{11}$  представляет собой Ala; Ser; Thr; Dab; Glu; Ser-NH<sub>2</sub>; Dab-NH<sub>2</sub>; Ala-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub> или Glu-NH<sub>2</sub>;
- 20 при условии, что
- если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  или  $P^{10}$  представляет собой Trp; и
  - если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 25 A не должно превышать двух; и
- положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место
- 30 присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

5 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Ac-Cys; Ac-Pen или Ac-Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи; и/или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

10 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического

15 взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>11</sup>; и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

20 боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического

25 взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>9</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой Val; NMeVal; <sup>D</sup>Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva;

HOVal; Ac-Val; Ac-<sup>D</sup>Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-

30 Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;

$P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$  и  $P^{11}$  являются такими, как определено для модуля

А в п. 5, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{12}$  представляет собой Val; Ser; Thr; Dab; Tyr; Serol; Throl;  $^D$ Throl; Tyrol; Glyol; Val-NH<sub>2</sub>; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>; Leu(3R)OH; Asn; Dab-NH<sub>2</sub> или Tyr-NH<sub>2</sub>;

5 при условии, что

- если  $P^1$  представляет собой Ser; Ac-Ser; Leu(3R)OH или Ac-Leu(3R)OH; то  $X^{12}$  представляет собой Val; Val-NH<sub>2</sub>; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub> или Leu(3R)OH; и

10 - если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или  $P^{10}$  представляет собой Tyr; или  $X^{12}$  представляет собой Tyr; Tyrol или Tyr-NH<sub>2</sub>; и

- если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и

- если  $P^{10}$  представляет собой Ser; то  $X^{12}$  представляет собой Val или Val-NH<sub>2</sub>;  
и

15 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

20 - если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;

с дополнительным условием, что

25 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

30 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

- боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy;  
 Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub>; посредством дисульфидной связи или  
 присоединения боковой цепи Dab; Dab(Me) или Dar при P<sup>2</sup> к боковой цепи Glu; Asp;  
 Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепи Glu или Asp при P<sup>2</sup> к боковой цепи
- 5 Dab; Dar; Dab-NH<sub>2</sub> или Dar-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> посредством лактамной связи; или  
 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического  
 взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью  
 Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и  
 боковой цепью Dab; Dar; Lys; Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub> или Lys-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup>; и/или
- 10 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)  
 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения  
 боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством  
 дисульфидной связи или
- 15 присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar  
 посредством лактамной связи; или  
 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического  
 взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью  
 Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar  
 или Lys при P<sup>9</sup>;
- 20 P<sup>1</sup> представляет собой Val; NMeVal; <sup>D</sup>Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva;  
 HOVal; Ac-Val; Ac-<sup>D</sup>Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-  
 Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;  
 P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено для модуля A в  
 п. 5, где s = 1, t = 1, и u = 1;
- 25 P<sup>11</sup> представляет собой Ala; Ser; Thr; Dab; Glu; Ser-NH<sub>2</sub>; Dab-NH<sub>2</sub>; Ala-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub>  
 или Glu-NH<sub>2</sub>;  
 при условии, что
- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Tyr  
 или Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr; и
- 30 - если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;
- 10 если s = 0, t = 0, и u = 0; и в качестве альтернативы P<sup>11</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила к ω-азоту (N) P<sup>2</sup>; P<sup>1</sup> представляет собой Val; NMeVal; <sup>D</sup>Val; Leu; Ile; Nle; Phe; Tyr; Ser; Leu(3R)OH; Nva; HOVal; Ac-Val; Ac-<sup>D</sup>Val; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Phe; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; Ac-Nva; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;
- 15 P<sup>2</sup> представляет собой Orn или Dab; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено для модуля А в п. 5, где s = 1, t = 1, и u = 1; P<sup>11</sup> представляет собой <sup>D</sup>Thr; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Asn; <sup>D</sup>Gln; <sup>D</sup>Glu; <sup>D</sup>Val; <sup>D</sup>Tyr; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Orn или <sup>D</sup>Lys; при условии, что
- 20 - если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr; и
- если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
- 25 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости; с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то
- 30 P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

- для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места
- 5 присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>,  
 Q<sup>1</sup> представляет собой Dab;  
 Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> представляют собой Dab;  
 Q<sup>3</sup> представляет собой <sup>D</sup>Leu или <sup>D</sup>Phe;  
 Q<sup>4</sup> представляет собой Leu; Ile; Leu(3R)OH; Abu; Nva; Thr или *allo*Thr;
- 10 Q<sup>7</sup> представляет собой Thr или Leu;

- для **линкера L**, состоящего из k = 1 или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,
- 15 если k = 1,  
 L<sup>1</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab;  
 Если k = 3,  
 L<sup>1</sup> представляет собой Dab; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Dap или NMeDab;  
 L<sup>2</sup> представляет собой Thr; Hse или Ser;
- 20 L<sup>3</sup> представляет собой Dap; Dab; <sup>D</sup>Dab или <sup>D</sup>Dap;  
 причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,

- если k = 1 или 3, он соединен с модулем A со стороны места присоединения
- 25 карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;  
 или их фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединения по любому из пп. 1-6, где конкретно
- для модуля **A**:
- 30 если s = 1, t = 1, и u = 1; и

- $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Ac-Cys или ЗМРА к боковой цепи Cys-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или
- 5 присоединения боковой цепи Ac-Dab при  $X^{14}$  к боковой цепи Glu-NH<sub>2</sub> при  $X^{13}$  посредством лактамной связи; или
- $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Ac-Dab при  $X^{14}$  и боковой цепью Glu-NH<sub>2</sub> при  $X^{13}$  или боковой цепью Ac-Glu при  $X^{14}$  и боковой цепью Dab-NH<sub>2</sub> при  $X^{13}$ ; и/или
- 10  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; или
- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab при  $P^2$  и боковой цепью Glu при  $P^{11}$ ;
- 15  $X^{14}$  представляет собой <sup>D</sup>Ser; pGlu или <sup>D</sup>pGlu;
- $P^1$  представляет собой Val; Leu или Leu(3R)OH;
- $P^2$  представляет собой Thr;
- $P^3$  представляет собой Trp;
- $P^4$  представляет собой Dab; Dap; Ser или Gly;
- 20  $P^6$  представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;
- $P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;
- $P^8$  представляет собой Trp;
- $P^9$  представляет собой Ser; Hse; Glu; Ala или Gly;
- $P^{10}$  представляет собой Val или tBuGly; Ile или Nva;
- 25  $P^{11}$  представляет собой Ala или Ser;
- $X^{12}$  представляет собой Val; Ser или Thr;
- $X^{13}$  представляет собой <sup>D</sup>Ala; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Ala-NH<sub>2</sub> или <sup>D</sup>Ser-NH<sub>2</sub>;
- при условии, что
- если  $P^1$  представляет собой Leu(3R)OH; то  $X^{12}$  представляет собой Val; и

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; то P<sup>5</sup> представляет собой Glu;
- 10 если s = 1, t = 0, и u = 1; и
- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- 15 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;
- X<sup>14</sup> представляет собой pGu; <sup>D</sup>pGlu; Ac-Dab или 6MeHeptA;
- P<sup>1</sup> представляет собой Val; Leu или Leu(3R)OH;
- P<sup>2</sup> представляет собой Thr;
- 20 P<sup>3</sup> представляет собой Tyr;
- P<sup>4</sup> представляет собой Dap; Dab; Ser или Gly;
- P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;
- P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Thr; Dab; Hse; Ala или Gly;
- P<sup>8</sup> представляет собой Trp;
- 25 P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;
- P<sup>10</sup> представляет собой Val; tBuGly; Ile или Nva;
- P<sup>11</sup> представляет собой Ala;
- X<sup>12</sup> представляет собой Val-NH<sub>2</sub>; Ser-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl; Glyol; Val; Ser или Thr;
- при условии, что

- если P<sup>1</sup> представляет собой Leu(3R)OH; то X<sup>12</sup> представляет собой Val или Val-NH<sub>2</sub>; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
- 5 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; то
- 10 P<sup>5</sup> представляет собой Glu;
- если s = 1, t = 1, и u = 0; и
- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения
- 15 боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;
- P<sup>1</sup> представляет собой Val; HOVal или Ac-Val;
- 20 P<sup>2</sup> представляет собой Thr;
- P<sup>3</sup> представляет собой Val; Ser или Thr;
- P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser или Gly;
- P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;
- P<sup>7</sup> представляет собой Hse; Ser; Thr; Dab; Ala или Gly;
- 25 P<sup>8</sup> представляет собой Trp;
- P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;
- P<sup>10</sup> представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;
- P<sup>11</sup> представляет собой Ala или Ser;
- X<sup>12</sup> представляет собой Tyr; Ala; Gly или <sup>D</sup>Ala;
- 30 X<sup>13</sup> представляет собой Glyol; <sup>D</sup>Ala; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Thr; <sup>D</sup>Asp; <sup>D</sup>Ala-NH<sub>2</sub>; <sup>D</sup>Ser-NH<sub>2</sub>; Asp или Asn;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

5 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; то P<sup>5</sup> представляет собой Glu;

10

если s = 0, t = 0, и u = 1; и

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или

15 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

X<sup>14</sup> представляет собой Ac-Dab; pGlu или <sup>D</sup>pGlu;

P<sup>1</sup> представляет собой Val; Leu или Leu(3R)OH;

20 P<sup>2</sup> представляет собой Thr;

P<sup>3</sup> представляет собой Tyr;

P<sup>4</sup> представляет собой Dap; Dab; Ser или Gly;

P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;

P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;

25 P<sup>8</sup> представляет собой Trp;

P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;

P<sup>10</sup> представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;

P<sup>11</sup> представляет собой Dab-NH<sub>2</sub>; Ala-NH<sub>2</sub>; Dab или Ala;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; то P<sup>5</sup> представляет собой Glu;
- 10 если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Ac-Pen к боковой цепи Cys-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи; и/или
- 15 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; hCys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Dab или Dab(Me) к боковой цепи Asp или Glu
- 20 посредством лактамной связи или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Asp или Glu при P<sup>2</sup> и боковой цепью Lys или Dab при P<sup>11</sup> или боковой цепью Dab при P<sup>2</sup> и боковой цепью Asp или Glu при P<sup>11</sup>; и/или
- 25 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи или присоединения боковой цепи Dab к боковой цепи Asp посредством лактамной
- 30 связи; или

- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Glu при  $P^4$  и боковой цепью Dap при  $P^9$  или боковой цепью Dab или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Asp или Glu при  $P^9$ ;
- $P^1$  представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Ac-<sup>D</sup>Val; Prop-Val; Leu; Nle;
- 5 Ac-Nle; Tyr; Ac-Tyr; Ser; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; pGlu; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;
- $P^2$  представляет собой Ala; Val; tBuGly; Dab; Dap или Thr;
- $P^3$  представляет собой Val; Ser; Thr или Tyr;
- $P^4$  представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr; His или Gly
- 10  $P^5$  представляет собой Gly; Ala; Val; Abu; His; Thr или Orn;
- $P^6$  представляет собой Gly; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или <sup>D</sup>Arg;
- $P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Dap; Ala или Gly;
- $P^8$  представляет собой Trp или Val;
- $P^9$  представляет собой Ser; Thr; Hse; Glu; Ala; His; Dab; alloThr или Gly;
- 15  $P^{10}$  представляет собой tBuGly; Val; Ile; Nva; Tyr или Trp;
- $P^{11}$  представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;
- $X^{12}$  представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>; Leu(3R)OH; Asn;
- Throl; <sup>D</sup>Throl; Val-NH<sub>2</sub>; Tyr-NH<sub>2</sub>; Tyrol или Dab-NH<sub>2</sub>;
- 20 при условии, что
- если  $P^1$  представляет собой Ser; Ac-Leu(3R)OH или Ac-Ser; то  $X^{12}$  представляет собой Val-NH<sub>2</sub> или Leu(3R)OH; и
  - если  $P^3$  представляет собой Ser; Thr или Val; то  $P^1$  представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или  $P^{10}$  представляет собой Tyr; или  $X^{12}$  представляет собой Tyr-NH<sub>2</sub> или
- 25 Tyrol; и
- если  $P^8$  представляет собой Val; то  $P^{10}$  представляет собой Trp; и
  - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
  - положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в
- 30 непосредственной близости;

- с дополнительным условием, что
- если  $P^1$  и  $X^{12}$  совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- 5 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то;  
 $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;
- 10 если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и  
 $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;  
и/или
- 15  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;
- $P^1$  представляет собой Ac-Val; NMeVal; HOVal или Val;  
 $P^2$  представляет собой Thr;
- 20  $P^3$  представляет собой Tyr;  
 $P^4$  представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr или Gly;  
 $P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;  $^D$ Ser;  $^D$ Hse;  $^D$ Ala или Gly;  
 $P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;  
 $P^8$  представляет собой Trp;
- 25  $P^9$  представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;  
 $P^{10}$  представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;  
 $P^{11}$  представляет собой Ser-NH<sub>2</sub>; Ser; Ala или Ala-NH<sub>2</sub>;  
при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 30 A не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- 5 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> то P<sup>5</sup> представляет собой Glu;

если s = 0, t = 0, и u = 0; и в качестве альтернативы

P<sup>11</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила к ω-азоту (N) P<sup>2</sup>;

- 10 P<sup>1</sup> представляет собой Ac-Val; HOVal; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Nle или Ac-Phe; Val; Leu; Ile; Nle или Phe;

P<sup>2</sup> представляет собой Orn или Dab;

P<sup>3</sup> представляет собой Tyr;

P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr или Gly;

- 15 P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;

P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;

P<sup>8</sup> представляет собой Trp;

P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;

P<sup>10</sup> представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;

- 20 P<sup>11</sup> представляет собой <sup>D</sup>Thr; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Asn; <sup>D</sup>Gln; <sup>D</sup>Glu; <sup>D</sup>Val; <sup>D</sup>Tyr; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Orn или <sup>D</sup>Lys;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- 25 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> то

P<sup>5</sup> представляет собой Glu;

- 30 или их фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединения по любому из пп. 1-7, где конкретно

для **модуля А:**

$s = 0, t = 0, \text{ и } u = 0$ ; или  $s = 1, t = 0, \text{ и } u = 0$ ; или  $s = 0, t = 0, \text{ и } u = 1$ ,

5 если  $s = 0, t = 0, \text{ и } u = 1$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

10 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

$X^{14}$  представляет собой Ac-Dab; pGlu или  $^D$ pGlu;

$P^1$  представляет собой Val; Leu или Leu(3R)OH;

$P^2$  представляет собой Thr;

15  $P^3$  представляет собой Tyr;

$P^4$  представляет собой Dap; Dab; Ser или Gly;

$P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;  $^D$ Ser;  $^D$ Hse;  $^D$ Ala или Gly;

$P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;

$P^8$  представляет собой Trp;

20  $P^9$  представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;

$P^{10}$  представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;

$P^{11}$  представляет собой Dab-NH<sub>2</sub>; Ala-NH<sub>2</sub>; Dab или Ala;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле

25 А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место

30 присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ; то

P<sup>5</sup> представляет собой Glu;

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

5 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Ac-Pen к боковой цепи Cys-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи; и/или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

10 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; hCys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab или Dab(Me) к боковой цепи Asp или Glu посредством лактамной связи или

15 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Asp или Glu при P<sup>2</sup> и боковой цепью Lys или Dab при P<sup>11</sup> или боковой цепью Dab при P<sup>2</sup> и боковой цепью Asp или Glu при P<sup>11</sup>; и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

20 боковой цепи Cys или Pen к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab к боковой цепи Asp посредством лактамной связи; или

25 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Glu при P<sup>4</sup> и боковой цепью Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Dab или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Asp или Glu при P<sup>9</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Ac-DVal; Prop-Val; Leu; Nle; Ac-Nle; Tyr; Ac-Tyr;

Ser; Ac-Ser; Ac-Leu(3R)OH; pGlu; 3MeButA; 2MePropA или 6MeHeptA;

30 P<sup>2</sup> представляет собой Ala; Val; tBuGly; Dab; Asp или Thr;

- P<sup>3</sup> представляет собой Val; Ser; Thr или Tyr;
- P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr; His или Gly
- P<sup>5</sup> представляет собой Gly; Ala; Val; Abu; His; Thr или Orn;
- P<sup>6</sup> представляет собой Gly; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или <sup>D</sup>Arg;
- 5 P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Dap; Ala или Gly;
- P<sup>8</sup> представляет собой Trp или Val;
- P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Thr; Hse; Glu; Ala; His; Dab; *allo*Thr или Gly;
- P<sup>10</sup> представляет собой *t*BuGly; Val; Ile; Nva; Tyr или Trp;
- P<sup>11</sup> представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;
- 10 X<sup>12</sup> представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Ser-OiPr; Thr-NH<sub>2</sub>; Leu(3*R*)OH; Asn;
- Throl; <sup>D</sup>Throl; Val-NH<sub>2</sub>; Tyr-NH<sub>2</sub>; Tyrol или Dab-NH<sub>2</sub>;
- при условии, что
- если P<sup>1</sup> представляет собой Ser; Ac-Leu(3*R*)OH или Ac-Ser; то X<sup>12</sup>
- 15 представляет собой Val-NH<sub>2</sub> или Leu(3*R*)OH; и
- если P<sup>3</sup> представляет собой Ser; Thr или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Tyr или Ac-Tyr; или P<sup>10</sup> представляет собой Tyr; или X<sup>12</sup> представляет собой Tyr-NH<sub>2</sub> или Tyrol; и
  - если P<sup>8</sup> представляет собой Val; то P<sup>10</sup> представляет собой Trp; и
- 20 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- 25 - если P<sup>1</sup> и X<sup>12</sup> совместно образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше; то P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно не образуют межцепочечную связь или солевой мостик, как определено выше;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место
- 30 присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то;

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

5 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

10 боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

$P^1$  представляет собой Ac-Val; NMeVal; HOVal или Val;

$P^2$  представляет собой Thr;

$P^3$  представляет собой Tyr;

$P^4$  представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr или Gly;

15  $P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;  $^D$ Ser;  $^D$ Hse;  $^D$ Ala или Gly;

$P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;

$P^8$  представляет собой Trp;

$P^9$  представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;

$P^{10}$  представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;

20  $P^{11}$  представляет собой Ser-NH<sub>2</sub>; Ser; Ala или Ala-NH<sub>2</sub>;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

25 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  то

$P^5$  представляет собой Glu;

30 если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и в качестве альтернативы

- $P^{11}$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $P^2$ ;  
 $P^1$  представляет собой Ac-Val; HOVal; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Nle или Ac-Phe; Val; Leu; Ile; Nle или Phe;  
 $P^2$  представляет собой Orn или Dab;
- 5  $P^3$  представляет собой Tyr;  
 $P^4$  представляет собой Dab; Dap; Ser; Thr или Gly;  
 $P^6$  представляет собой  $^D$ Dab;  $^D$ Ser;  $^D$ Hse;  $^D$ Ala или Gly;  
 $P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr; Dab; Ala или Gly;  
 $P^8$  представляет собой Trp;
- 10  $P^9$  представляет собой Ser; Hse; Ala или Gly;  
 $P^{10}$  представляет собой tBuGly; Val; Ile или Nva;  
 $P^{11}$  представляет собой  $^D$ Thr;  $^D$ Hse;  $^D$ Asn;  $^D$ Gln;  $^D$ Glu;  $^D$ Val;  $^D$ Tyr;  $^D$ Dab;  $^D$ Orn или  $^D$ Lys;  
при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле
- 15 А не должно превышать двух; и
- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место
- 20 присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  то
- $P^5$  представляет собой Glu;
- или их фармацевтически приемлемая соль.
9. Соединения по любому из пп. 1-6, где конкретно
- 25 для модуля **В**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,
- $Q^1$  представляет собой Dab;
- 30  $Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

Q<sup>3</sup> представляет собой <sup>D</sup>Leu или <sup>D</sup>Phe;

Q<sup>4</sup> представляет собой Leu; Ile; Leu(3R)OH; Abu; Nva; Thr или *allo*Thr;

Q<sup>7</sup> представляет собой Thr или Leu;

или их фармацевтически приемлемая соль.

5

10. Соединения по любому из пп. 1-6, где конкретно для **линкера L**, состоящего из k = 1 или 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

10 если k = 1,

L<sup>1</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab;

Если k = 3,

L<sup>1</sup> представляет собой Dab; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Dap или NMeDab;

L<sup>2</sup> представляет собой Thr; Hse или Ser;

15 L<sup>3</sup> представляет собой Dap; Dab; <sup>D</sup>Dab или <sup>D</sup>Dap;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,

если k = 1 или 3, он соединен с модулем A со стороны места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;

20 или их фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединения по любому из пп. 1-10, где конкретно

для модуля **A**:

если s = 1, t = 1, и u = 1; и

25 X<sup>14</sup> и X<sup>13</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) или структуру с межцепочечной связью (аминокислота)-(кислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков или аминокислотного остатка и остатка кислоты после присоединения боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Ac-Cys; Ac-Pen; Ac-Hcy или ЗМРА к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-  
30 NH<sub>2</sub> Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или присоединения

- боковой цепи Ac-Dab; Ac-Dap; Dab или Dap при  $X^{14}$  к боковой цепи Glu-NH<sub>2</sub>; Asp-NH<sub>2</sub>; Glu или Asp при  $X^{13}$  или боковой цепи Ac-Glu; Ac-Asp; Glu или Asp при  $X^{14}$  к боковой цепи Dab-NH<sub>2</sub>; Dap-NH<sub>2</sub>; Dab или Dap при  $X^{13}$  посредством лактамной связи; или  $X^{14}$  и  $X^{13}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического
- 5 взаимодействия между боковой цепью Ac-Dab; Ac-Dap; Ac-Lys; Dab; Dap или Lys при  $X^{14}$  и боковой цепью Glu-NH<sub>2</sub>; Asp-NH<sub>2</sub>; Glu или Asp при  $X^{13}$  или боковой цепью Ac-Glu; Ac-Asp; Glu или Asp при  $X^{14}$  и боковой цепью Dab-NH<sub>2</sub>; Dap-NH<sub>2</sub>; Lys-NH<sub>2</sub>; Dab; Dap или Lys при  $X^{13}$ ; и/или
- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)
- 10 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Dab или Dap при  $P^2$  к боковой цепи Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепи Glu или Asp при  $P^2$  к боковой цепи Dab или Dap при  $P^{11}$
- 15 посредством лактамной связи; или
- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dap или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dap или Lys при  $P^{11}$ ;
- 20  $X^{14}$  представляет собой <sup>D</sup>Ser;
- $P^1$  представляет собой Val;
- $P^2$  представляет собой Thr;
- $P^3$  представляет собой Tyr;
- $P^4$  представляет собой Ser; Dap; Dap или Gly;
- 25  $P^5$  представляет собой Orn; His или Gly;
- $P^6$  представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Ala или Gly;
- $P^7$  представляет собой Dab; Thr; Ser; Hse; Ala или Gly;
- $P^8$  представляет собой Trp;
- $P^9$  представляет собой Glu; Ala; Dab; Ser или Hse;
- 30  $P^{10}$  представляет собой tBuGly; Val или Ile

$P^{11}$  представляет собой Ala или Ser;

$X^{12}$  представляет собой Thr;

$X^{13}$  представляет собой  $^D$ Ala или  $^D$ Ser;

при условии, что

- 5 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и
- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- с дополнительным условием, что
- 10 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $^D$ Glu;

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ; и

- 15  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Dab или Dar к боковой цепи Glu или Asp
- 20 посредством лактамной связи; или
- $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^{11}$ ; и/или
- 25  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar
- 30 посредством лактамной связи; или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^9$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^4$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^9$ ;

- 5  $X^{14}$  представляет собой pGlu или  $DpGlu$ ;  
 $P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$  и  $P^{11}$  являются такими, как определено выше для модуля А в данном пункте формулы изобретения, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{12}$  представляет собой Throl; Thr-NH<sub>2</sub> или Thr;

при условии, что

- 10 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и  
 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;  
 с дополнительным условием, что

- 15 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то  
 $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или  $DGlu$ ;

если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ; и

- 20  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи; и/или  
 $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

- 25  $P^1$  представляет собой Val; HOVal или Ac-Val;  
 $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$ ;  $P^{10}$ ;  $P^{11}$  и  $X^{12}$  являются такими, как определено выше для модуля А в данном пункте формулы изобретения, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$X^{13}$  представляет собой Glyol;

- 30 при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;
- 10 если s = 0, t = 0, и u = 1; и
- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или
- 15 присоединения боковой цепи Dab или Dar при P<sup>2</sup> к боковой цепи Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепи Glu или Asp при P<sup>2</sup> к боковой цепи Dab; Dar; Dab-NH<sub>2</sub> или Dar-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> посредством лактамной связи; или
- P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью
- 20 Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dar; Lys; Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub> или Lys-NH<sub>2</sub> при P<sup>11</sup>; и/или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством
- 25 дисульфидной связи или
- присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или
- P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью

Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>9</sup>;

X<sup>14</sup> представляет собой Ac-Dab;

P<sup>1</sup>; P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для

5 модуля А в данном пункте формулы изобретения, где s = 1, t = 1, и u = 1;

P<sup>11</sup> представляет собой Dab-NH<sub>2</sub> или Dab;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

10 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то

15 P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если s = 1, t = 0, и u = 0; и

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

20 присоединения боковой цепи Dab или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>11</sup>; и/или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения

боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или

- 5 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>9</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Nle или Tyr;

- 10 P<sup>2</sup>; P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено выше для модуля

A в данном пункте формулы изобретения, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

P<sup>11</sup> представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;

X<sup>12</sup> представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Thr; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl; Val-NH<sub>2</sub> или Tyrol;

- 15 при условии, что
- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле A не должно превышать двух; и

- 20 - положения P аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

- 25 если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

и/или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

$P^1$  представляет собой Ac-Val; NMeVal; HOVal или Val;

5  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля

А в данном пункте формулы изобретения, где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой Ser-NH<sub>2</sub> или Ser;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле

10 А не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

15

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и в качестве альтернативы

$P^{11}$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $P^2$ ;

20  $P^1$  представляет собой Ac-Val; HOVal; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Nle; Ac-Phe; Val; Leu; Nle; Ile или Phe;

$P^2$  представляет собой Orn или Dab;

$P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено выше для модуля А в данном пункте формулы изобретения,

25 где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой <sup>D</sup>Thr; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Asn; <sup>D</sup>Gln; <sup>D</sup>Glu; <sup>D</sup>Val; <sup>D</sup>Tyr; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Orn или <sup>D</sup>Lys;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле

А не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- 5 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) R<sup>5</sup>; R<sup>6</sup> или R<sup>7</sup>; то R<sup>5</sup>; R<sup>6</sup> или R<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

для модуля B, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N)

- 10 следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>,

Q<sup>1</sup> представляет собой Dab;

Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> представляют собой Dab;

Q<sup>3</sup> представляет собой <sup>D</sup>Leu;

- 15 Q<sup>4</sup> представляет собой Leu;

Q<sup>7</sup> представляет собой Thr;

для линкера L, состоящего из k = 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N)

- 20 следующего элемента,

L<sup>1</sup> представляет собой Dab или <sup>D</sup>Dab;

L<sup>2</sup> представляет собой Thr;

L<sup>3</sup> представляет собой Dap или Dab;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места

- 25 присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,

если k = 3, он соединен с модулем A со стороны места присоединения карбонила (C=O) R<sup>5</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;

или их фармацевтически приемлемая соль.

- 30 12. Соединения по любому из пп. 1-11, где конкретно

для модуля А:

$s = 0, t = 0, \text{ и } u = 0$ ; или  $s = 1, t = 0, \text{ и } u = 0$ ; или  $s = 0, t = 0, \text{ и } u = 1$

если  $s = 0, t = 0, \text{ и } u = 1$ ; и

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота)

5 на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen; Hcy; Cys-NH<sub>2</sub>; Pen-NH<sub>2</sub> или Hcy-NH<sub>2</sub> посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Dab или Dar при  $P^2$  к боковой цепи Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  или боковой цепи Glu или Asp при  $P^2$  к боковой цепи Dab; Dar;

10 Dab-NH<sub>2</sub> или Dar-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  посредством лактамной связи; или

$P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^2$  и боковой цепью Glu; Asp; Glu-NH<sub>2</sub> или Asp-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^2$  и боковой цепью Dab; Dar; Lys; Dab-NH<sub>2</sub>; Dar-NH<sub>2</sub> или Lys-NH<sub>2</sub> при  $P^{11}$ ; и/или

15  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или

присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar

20 посредством лактамной связи; или

$P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^4$  и боковой цепью Glu или Asp при  $P^9$  или боковой цепью Glu или Asp при  $P^4$  и боковой цепью Dab; Dar или Lys при  $P^9$ ;

25  $X^{14}$  представляет собой Ac-Dab;

$P^1$ ;  $P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено для модуля А в

п. 11,

где  $s = 1, t = 1, \text{ и } u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой Dab-NH<sub>2</sub> или Dab;

30 при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и
  - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;
- 5 с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;
- 10 если s = 1, t = 0, и u = 0; и P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- 15 присоединения боковой цепи Dab или Dar к боковой цепи Glu или Asp посредством лактамной связи; или P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>2</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>11</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>2</sup> и боковой цепью Dab;
- 20 Dar или Lys при P<sup>11</sup>; и/или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys; Pen или Hcy к боковой цепи Cys; Pen или Hcy посредством дисульфидной связи или
- 25 присоединения боковой цепи Asp или Glu к боковой цепи Dab или Dar посредством лактамной связи; или P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab; Dar или Lys при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu или Asp при P<sup>9</sup> или боковой цепью Glu или Asp при P<sup>4</sup> и боковой цепью Dab; Dar
- 30 или Lys при P<sup>9</sup>;

$P^1$  представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Prop-Val; Ac-Nle; Ac-Tyr; Nle или Tyr;

$P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено для модуля А в п.

11,

5 где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

$P^{11}$  представляет собой Ala; Ser; Thr; Glu или Dab;

$X^{12}$  представляет собой Glyol; Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Ser-NHMe; Thr; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl; Val-NH<sub>2</sub> или Tyrol;

при условии, что

10 - общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения R аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

15 - если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$ ; то

$P^5$ ;  $P^6$  или  $P^7$  представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и

20  $P^2$  и  $P^{11}$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

и/или

25  $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;

$P^1$  представляет собой Ac-Val; NMeVal; HOVal или Val;

$P^2$ ;  $P^3$ ;  $P^4$ ;  $P^5$ ;  $P^6$ ;  $P^7$ ;  $P^8$ ;  $P^9$  и  $P^{10}$  являются такими, как определено для модуля А в

п. 11,

30 где  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;

P<sup>11</sup> представляет собой Ser-NH<sub>2</sub> или Ser;

при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

5 - положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то

10 P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

если s = 0, t = 0, и u = 0; и в качестве альтернативы

P<sup>11</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила к ω-азоту (N) P<sup>2</sup>;

P<sup>1</sup> представляет собой Ac-Val; HOVal; Ac-Leu; Ac-Ile; Ac-Nle; Ac-Phe; Val; Leu; Nle; Ile  
15 или Phe;

P<sup>2</sup> представляет собой Orn или Dab;

P<sup>3</sup>; P<sup>4</sup>; P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup>; P<sup>7</sup>; P<sup>8</sup>; P<sup>9</sup> и P<sup>10</sup> являются такими, как определено для модуля А в п. 11,

где s = 1, t = 1, и u = 1;

P<sup>11</sup> представляет собой <sup>D</sup>Thr; <sup>D</sup>Hse; <sup>D</sup>Asn; <sup>D</sup>Gln; <sup>D</sup>Glu; <sup>D</sup>Val; <sup>D</sup>Tyr; <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Orn или <sup>D</sup>Lys;

20 при условии, что

- общее количество аминокислотных остатков Gly в вышеуказанном модуле А не должно превышать двух; и

- положения Р аминокислотных остатков Gly не должны быть в непосредственной близости;

25 с дополнительным условием, что

- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем А через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup>; то

P<sup>5</sup>; P<sup>6</sup> или P<sup>7</sup> представляет собой Glu или <sup>D</sup>Glu;

для модуля **B**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>,

- 5 Q<sup>1</sup> представляет собой Dab;  
 Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> представляют собой Dab;  
 Q<sup>3</sup> представляет собой <sup>D</sup>Leu;  
 Q<sup>4</sup> представляет собой Leu;  
 Q<sup>7</sup> представляет собой Thr;

10

для **линкера L**, состоящего из k = 3 отдельных элементов L, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

- L<sup>1</sup> представляет собой Dab или <sup>D</sup>Dab;  
 15 L<sup>2</sup> представляет собой Thr;  
 L<sup>3</sup> представляет собой Dap или Dab;  
 причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к α-азоту (N) Q<sup>1</sup> и,  
 если k = 3, он соединен с модулем A со стороны места присоединения карбонила  
 20 (C=O) P<sup>5</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;  
 или их фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединения по любому из пп. 1-10, где конкретно

для модуля **A**:

- 25 s = 1, t = 0, и u = 0; и  
 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;  
 или

P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи; или

- 5 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab при P<sup>4</sup> и боковой цепью Glu при P<sup>9</sup>;
- P<sup>1</sup> представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Ac-Nle или Ac-Tyr;
- P<sup>2</sup> представляет собой Thr;
- P<sup>3</sup> представляет собой Val; Ser или Tyr;
- 10 P<sup>4</sup> представляет собой Dab; Dap; Thr или Ser;
- P<sup>5</sup> представляет собой Orn; Ala; Val; Abu; His или Thr;
- P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Dab; <sup>D</sup>Ser или <sup>D</sup>Hse;
- P<sup>7</sup> представляет собой Ser; Hse; Thr или Dab;
- P<sup>8</sup> представляет собой Trp;
- 15 P<sup>9</sup> представляет собой Ser; Hse; *allo*Thr; Dab или Glu;
- P<sup>10</sup> представляет собой *t*BuGly; Val или Ile;
- P<sup>11</sup> представляет собой Ala;
- X<sup>12</sup> представляет собой Ser; Serol; Ser-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub>; Throl; Tyr-NH<sub>2</sub>; Asn или Tyrol;
- при условии, что
- 20 - если P<sup>3</sup> представляет собой Ser или Val; то P<sup>1</sup> представляет собой Ac-Tyr или X<sup>12</sup> представляет собой Tyr-NH<sub>2</sub> или Tyrol;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> или P<sup>6</sup>; то;
- 25 P<sup>5</sup> представляет собой Glu или P<sup>6</sup> представляет собой <sup>D</sup>Glu;

для **модуля В**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что Q<sup>7</sup> присоединен со стороны места присоединения α-карбонила (C=O) к ω-азоту (N) Q<sup>1</sup>,

30

- Q<sup>1</sup> представляет собой Dab;  
 Q<sup>2</sup>, Q<sup>5</sup> и Q<sup>6</sup> представляют собой Dab;  
 Q<sup>3</sup> представляет собой <sup>D</sup>Leu;  
 Q<sup>4</sup> представляет собой Leu; Ile; Abu или Thr;  
 5 Q<sup>7</sup> представляет собой Thr;

для линкера **L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

- 10 L<sup>1</sup> представляет собой Dab или <sup>D</sup>Dab;  
 L<sup>2</sup> представляет собой Thr или Ser;  
 L<sup>3</sup> представляет собой Dap; Dab или <sup>D</sup>Dab;  
 причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O) L<sup>k</sup> к  $\alpha$ -азоту (N) Q<sup>1</sup> и,  
 15 если  $k = 3$ , он соединен с модулем A со стороны места присоединения карбонила (C=O) P<sup>5</sup> или P<sup>6</sup> к азоту (N) L<sup>1</sup>;  
 или их фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединения по любому из пп. 1-10 или п. 13, где конкретно

- 20 для модуля **A**:  
 $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и  
 P<sup>2</sup> и P<sup>11</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys посредством дисульфидной связи;  
 25 или  
 P<sup>4</sup> и P<sup>9</sup> совместно образуют структуру с межцепочечной связью бис(аминокислота) на основании связи двух L-аминокислотных остатков после присоединения боковой цепи Cys к боковой цепи Cys или Pen посредством дисульфидной связи;  
 или

- $P^4$  и  $P^9$  совместно образуют солевой мостик на основании электростатического взаимодействия между боковой цепью Dab при  $P^4$  и боковой цепью Glu при  $P^9$ ;
- $P^1$  представляет собой Val; Ac-Val; NMeVal; HOVal; Ac-Nle или Ac-Tyr;
- $P^2$  представляет собой Thr;
- 5  $P^3$  представляет собой Val; Ser или Tyr;
- $P^4$  представляет собой Dab или Ser;
- $P^5$  представляет собой Orn;
- $P^6$  представляет собой  $^D$ Dab или  $^D$ Ser;
- $P^7$  представляет собой Ser; Hse; Thr или Dab;
- 10  $P^8$  представляет собой Trp;
- $P^9$  представляет собой Ser; Hse; *allo*Thr; Dab или Glu;
- $P^{10}$  представляет собой Val или Ile;
- $P^{11}$  представляет собой Ala;
- $X^{12}$  представляет собой Ser; Ser-NH<sub>2</sub>; Thr-NH<sub>2</sub>; Tyrol или Tyr-NH<sub>2</sub>;
- 15 при условии, что
- если  $P^3$  представляет собой Ser или Val; то  $P^1$  представляет собой Ac-Tyr или  $X^{12}$  представляет собой Tyrol или Tyr-NH<sub>2</sub>;
- с дополнительным условием, что
- если  $P^7$  представляет собой Dab; то  $P^4$  представляет собой Ser и  $Q^4$  модуля
- 20 В представляет собой Abu или Thr;
- с дополнительным условием, что
- если линкер L, определенный ниже, соединен с модулем A через место присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  или  $P^6$ ; то;
- $P^5$  представляет собой Glu или  $P^6$  представляет собой  $^D$ Glu;
- 25
- для **модуля В**, состоящего из отдельных элементов Q, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента, при условии, что  $Q^7$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила (C=O) к  $\omega$ -азоту (N)  $Q^1$ ,
- 30  $Q^1$  представляет собой Dab;

$Q^2$ ,  $Q^5$  и  $Q^6$  представляют собой Dab;

$Q^3$  представляет собой  $^D\text{Leu}$ ;

$Q^4$  представляет собой Leu; Ile; Abu или Thr;

$Q^7$  представляет собой Thr;

- 5 для **линкера L**, состоящего из  $k = 3$  отдельных элементов L, соединенных в любом направлении со стороны места присоединения карбонила (C=O) к азоту (N) следующего элемента,

$L^1$  представляет собой Dab или  $^D\text{Dab}$ ;

$L^2$  представляет собой Thr или Ser;

- 10  $L^3$  представляет собой Dap; Dab или  $^D\text{Dab}$ ;

причем указанный линкер L соединен с модулем B со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $L^k$  к  $\alpha$ -азоту (N)  $Q^1$  и,

если  $k = 3$ , он соединен с модулем A со стороны места присоединения карбонила (C=O)  $P^5$  или  $P^6$  к азоту (N)  $L^1$ ;

- 15 или их фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединения по любому из пп. 1-14, которые выбраны из группы, состоящей из **Пр. 1-385**, последовательности которых представлены в следующей таблице ниже:

Пр. №	Последовательность
Пр. 1 a) b) c)	
Пр. 2 a) b) c)	
Пр. 3 a) b) c)	
Пр. 4 a) b) c)	
Пр. 5 a) b) c)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 6 а)	
Пр. 7 а)е)	
Пр. 8 а)	
Пр. 9 а)	
Пр. 10 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 11 а)	
Пр. 12 а)	
Пр. 13 а)	
Пр. 14 а)	
Пр. 15 б)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 16 г)	
Пр. 17 г)	
Пр. 18 г)	
Пр. 19 г)	
Пр. 20 г)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 21 f)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 21 f) showing a linear chain and a cyclic peptide. The linear chain is Ac-Val-Orn-Tyr-Ser-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab)-Hse-Trp-Ser-tBuGly-D-Glu. The cyclic peptide is cyclo(-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab)-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>
Пр. 22 f)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 22 f) showing a linear chain and a cyclic peptide. The linear chain is Ac-Val-Orn-Tyr-Ser-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab)-Hse-Trp-Ser-tBuGly-D-Hse. The cyclic peptide is cyclo(-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab)-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>
Пр. 23 f)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 23 f) showing a linear chain and a cyclic peptide. The linear chain is Ac-Val-Orn-Tyr-Ser-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab)-Ser-Trp-Ser-tBuGly-D-Thr. The cyclic peptide is cyclo(-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab)-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>
Пр. 24 e) f)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 24 e) f) showing a linear chain and a cyclic peptide. The linear chain is Ac-Val-Orn-Tyr-Ser-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab)-Hse-Trp-Ser-tBuGly-D-Thr. The cyclic peptide is cyclo(-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab)-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>
Пр. 25 f)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 25 f) showing a linear chain and a cyclic peptide. The linear chain is Ac-Val-Orn-Tyr-Ser-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab)-Dab-Dab-Trp-Ser-tBuGly-D-Thr. The cyclic peptide is cyclo(-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab)-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>

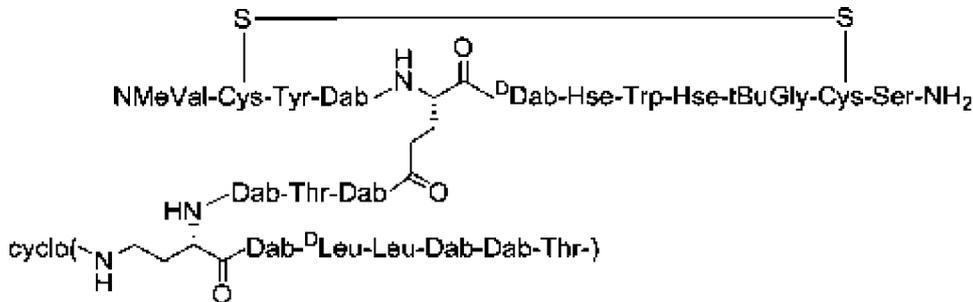
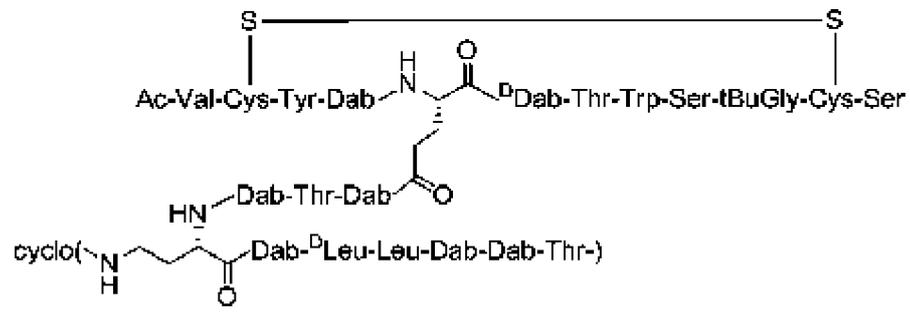
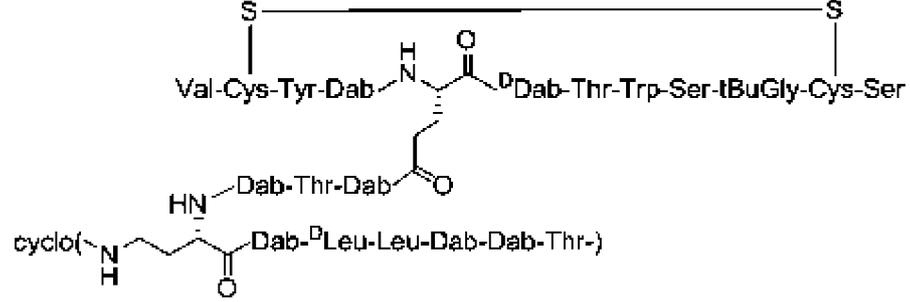
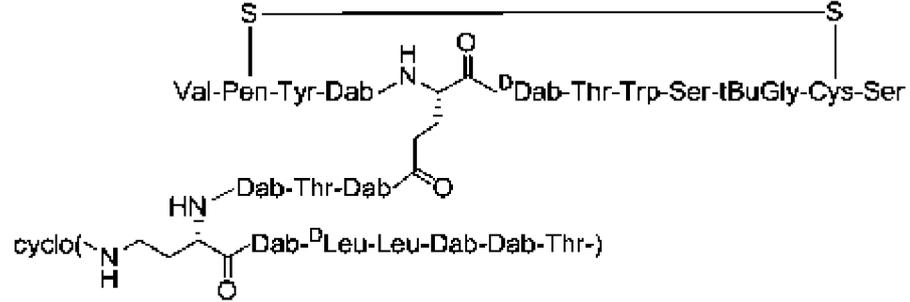
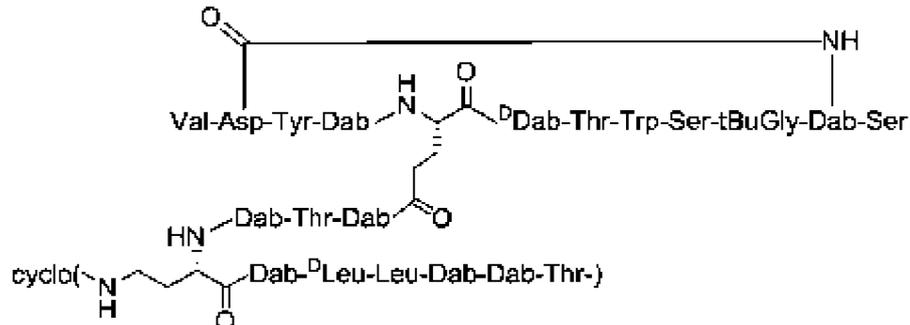
Пр. №	Последовательность
Пр. 26 г)	
Пр. 27 г)	
Пр. 28 г)	
Пр. 29 г)	
Пр. 30 г)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 31 г)	
Пр. 32 г)	
Пр. 33 г)	
Пр. 34 г)	
Пр. 35 г)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 36 f)	<p>Chemical structure of peptide 36: A linear chain Ac-Phe-Orn-Tyr-Dap-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab)-CO-Dab-Hse-Trp-Ser-tBuGly-D-Thr with a cyclized side chain Dap-Thr-Dab-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr.</p>
Пр. 37 f)	<p>Chemical structure of peptide 37: A linear chain Ac-Val-Orn-Tyr-Dap-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab)-CO-Dab-Dab-Trp-Ser-Val-D-Thr with a cyclized side chain Dap-Thr-Dab-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr.</p>
Пр. 38 f)	<p>Chemical structure of peptide 38: A linear chain Ac-Val-Orn-Tyr-Dap-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab)-CO-Dab-Dab-Trp-Ser-tBuGly-D-Thr with a cyclized side chain Dap-Thr-Dab-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr.</p>
Пр. 39 a)	<p>Chemical structure of peptide 39: A linear chain Ac-Val-Cys-Tyr-Dap-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab)-CO-Dab-Hse-Trp-Hse-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub> with a disulfide bridge between Cys and Cys, and a cyclized side chain Dap-Thr-Dab-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr.</p>
Пр. 40 a)	<p>Chemical structure of peptide 40: A linear chain Val-Cys-Tyr-Dap-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab)-CO-Dab-Hse-Trp-Hse-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub> with a disulfide bridge between Cys and Cys, and a cyclized side chain Dap-Thr-Dab-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr.</p>

Пр. №	Последовательность
Пр. 41 а)	
Пр. 42 а)	
Пр. 43 а)	
Пр. 44 а)	
Пр. 45 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 46 а)	
Пр. 47 а)	
Пр. 48 а)	
Пр. 49 а)	
Пр. 50 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 51 а)	
Пр. 52 а)	
Пр. 53 а)	
Пр. 54 а)	
Пр. 55 б)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 56 г)	
Пр. 57 а)	
Пр. 58 а) h)	
Пр. 59 а) h)	
Пр. 60 а) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 61 a) h)	
Пр. 62 a)	
Пр. 63 a)	
Пр. 64 a)	
Пр. 65 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 66 a)	
Пр. 67 a)	
Пр. 68 a)	
Пр. 69 a) h)	
Пр. 70 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 71 a) b)	
Пр. 72 a) h)	
Пр. 73 a) h)	
Пр. 74 a) h)	
Пр. 75 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 76 a) h)	<p>Chemical structure of compound 76: A linear peptide chain with a disulfide bridge between two Cys residues. The chain is: Cys-Tyr-Dab-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Hse-Trp-Thr-tBuGly)-Cys-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH(OH)-Me). A side chain is attached to the Dab residue: -NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>
Пр. 77 a) b)	<p>Chemical structure of compound 77: Similar to 76, but the side chain is attached to the Dab residue via a different linkage: -NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>
Пр. 78 a) h)	<p>Chemical structure of compound 78: Similar to 76, but the linear chain includes a Val residue: Cys-Tyr-Dab-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Hse-Trp-Ser-Val)-Cys-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH(OH)-Me). The side chain is attached to the Dab residue: -NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>
Пр. 79 a) h)	<p>Chemical structure of compound 79: Similar to 78, but the linear chain includes a Ser residue: Cys-Tyr-Dap-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Hse-Trp-Ser-tBuGly)-Cys-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH(OH)-Me). The side chain is attached to the Dab residue: -NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>
Пр. 80 a) h)	<p>Chemical structure of compound 80: Similar to 79, but the linear chain includes a Ser residue: Cys-Tyr-Dab-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Ser-Trp-Ser-tBuGly)-Cys-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH(OH)-Me). The side chain is attached to the Dab residue: -NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>

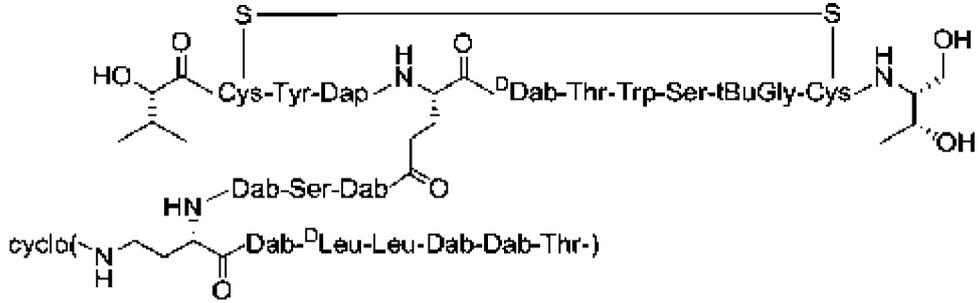
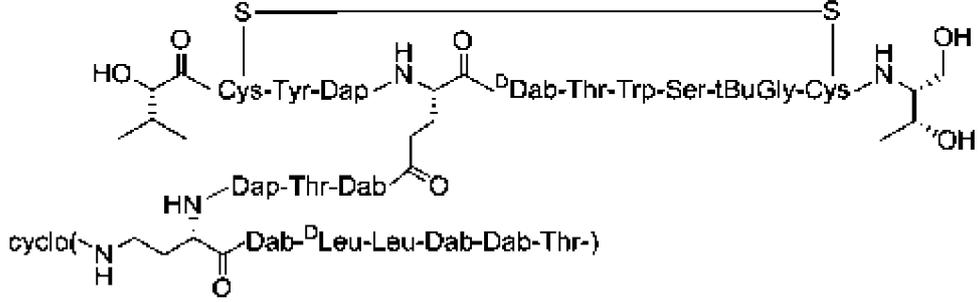
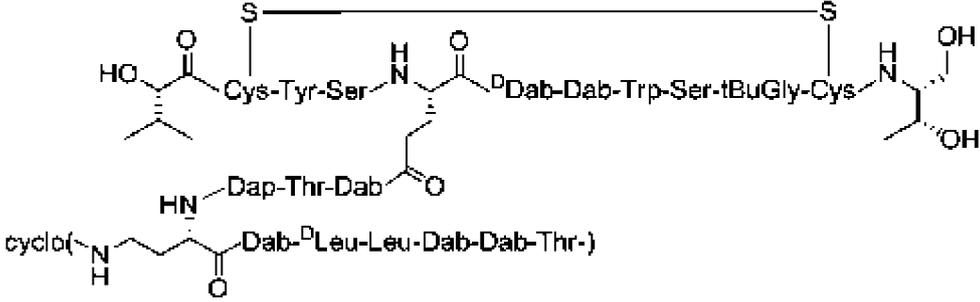
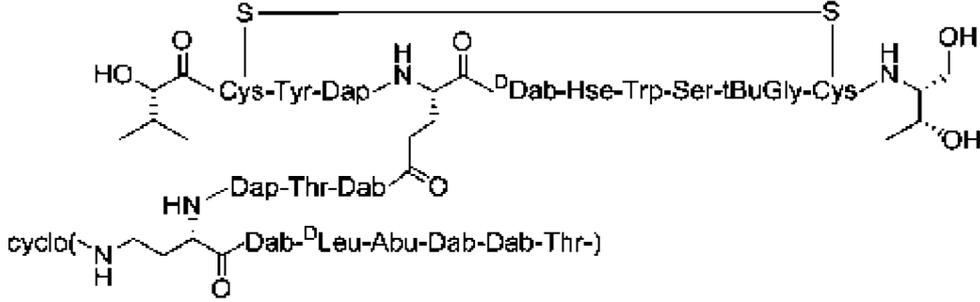
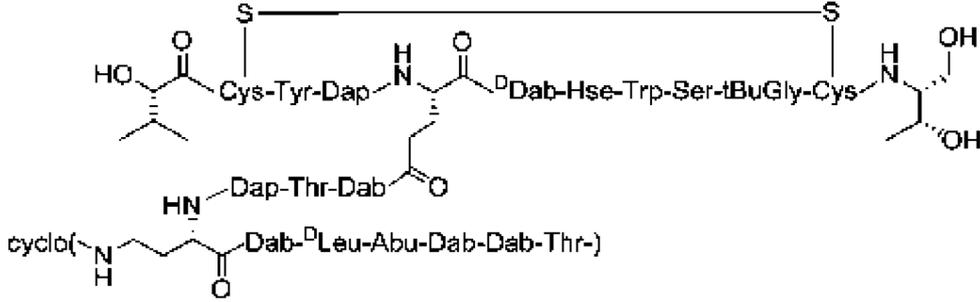
Пр. №	Последовательность
Пр. 81 a) h)	
Пр. 82 a) h)	
Пр. 83 a) h)	
Пр. 84 a) h)	
Пр. 85 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 86 a) b)	
Пр. 87 a) h)	
Пр. 88 a) h)	
Пр. 89 a) h)	
Пр. 90 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 91 a) h)	
Пр. 92 a) h)	
Пр. 93 a) h)	
Пр. 94 a) b)	
Пр. 95 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 96 a) b)	
Пр. 97 a) h)	
Пр. 98 a) b)	
Пр. 99 a) e)	
Пр. 100 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 101 a) h)	
Пр. 102 a) h)	
Пр. 103 a) h)	
Пр. 104 a) h)	
Пр. 105 a) h)	

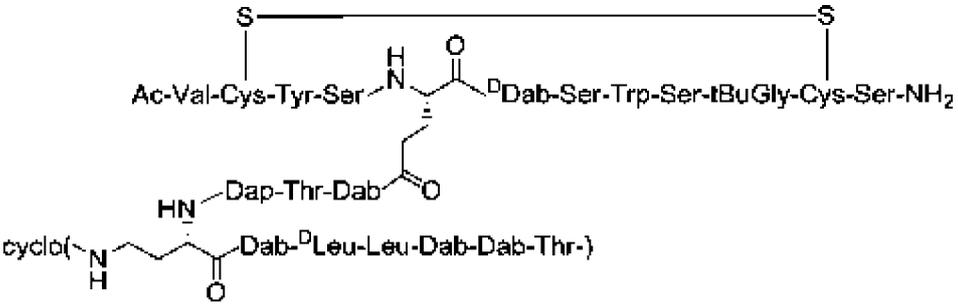
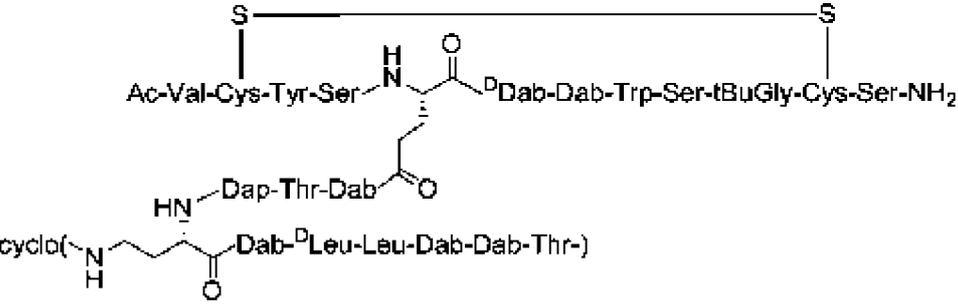
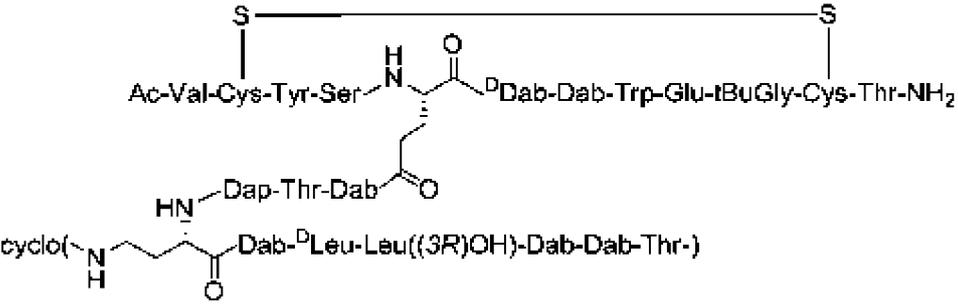
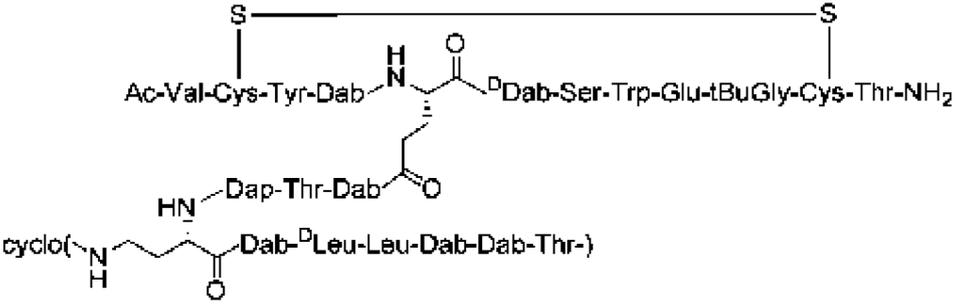
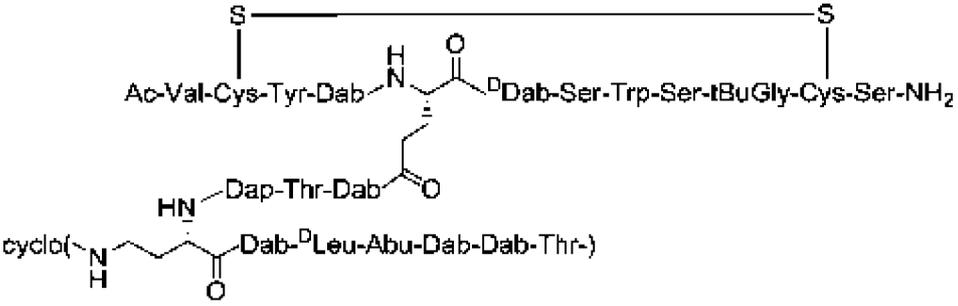
Пр. №	Последовательность
Пр. 106 a) h)	 <p>Chemical structure of compound 106 showing a linear peptide chain with a disulfide bridge between two Cys residues. The side chain is a cyclic peptide: cyclo(-NH-CH2-CH2-CO-NH-Dab-Dab-Thr-).</p>
Пр. 107 a) h)	 <p>Chemical structure of compound 107 showing a linear peptide chain with a disulfide bridge between two Cys residues. The side chain is a cyclic peptide: cyclo(-NH-CH2-CH2-CO-NH-Dap-Thr-Dab-).</p>
Пр. 108 a) h)	 <p>Chemical structure of compound 108 showing a linear peptide chain with a disulfide bridge between two Cys residues. The side chain is a cyclic peptide: cyclo(-NH-CH2-CH2-CO-NH-Dap-Thr-Dab-).</p>
Пр. 109 a) h)	 <p>Chemical structure of compound 109 showing a linear peptide chain with a disulfide bridge between two Cys residues. The side chain is a cyclic peptide: cyclo(-NH-CH2-CH2-CO-NH-Dap-Thr-Dab-).</p>
Пр. 110 a) h)	 <p>Chemical structure of compound 110 showing a linear peptide chain with a disulfide bridge between two Cys residues. The side chain is a cyclic peptide: cyclo(-NH-CH2-CH2-CO-NH-Dap-Thr-Dab-).</p>

Пр. №	Последовательность
Пр. 111 a) h)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 111. The main chain consists of Cys-Tyr-Dap-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Trp-Ser-tBuGly)-Cys-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>3</sub>)-CH(OH)-CH<sub>3</sub>. A side chain is attached to the Dap residue: -NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Thr)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Thr)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Thr).</p>
Пр. 112 a) h)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 112. The main chain consists of Cys-Tyr-Dap-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Hse-Trp-Ser-tBuGly)-Cys-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>3</sub>)-CH(OH)-CH<sub>3</sub>. A side chain is attached to the Dap residue: -NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Thr)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Thr)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Thr).</p>
Пр. 113 a)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 113. The main chain consists of Ac-Val-Cys-Tyr-Dap-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Hse-Trp-Hse-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub>). A side chain is attached to the Dap residue: -NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Thr)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Ile-Dab-Dab-Thr)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Thr).</p>
Пр. 114 a)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 114. The main chain consists of Ac-Val-Cys-Tyr-Dap-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Ser-Trp-Ser-tBuGly)-Cys-Ser-NH<sub>2</sub>. A side chain is attached to the Dap residue: -NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Thr)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Thr)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Thr).</p>
Пр. 115 a) e)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 115. The main chain consists of Cys-Tyr-Dap-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Ser-Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub>). A side chain is attached to the Dap residue: -NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Thr)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Thr)-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Thr).</p>

Пр. №	Последовательность
Пр. 116 a) b)	
Пр. 117 a)	
Пр. 119 a)	
Пр. 120 a)	
Пр. 121 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 122 a)	
Пр. 123 a) b)	
Пр. 124 a) b)	
Пр. 125 a)	
Пр. 126 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 127 a) h)	
Пр. 128 a)	
Пр. 129 a) b)	
Пр. 130 a)	
Пр. 131 a)	

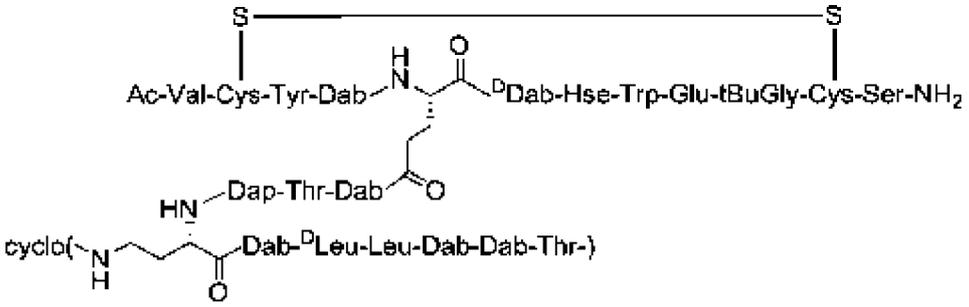
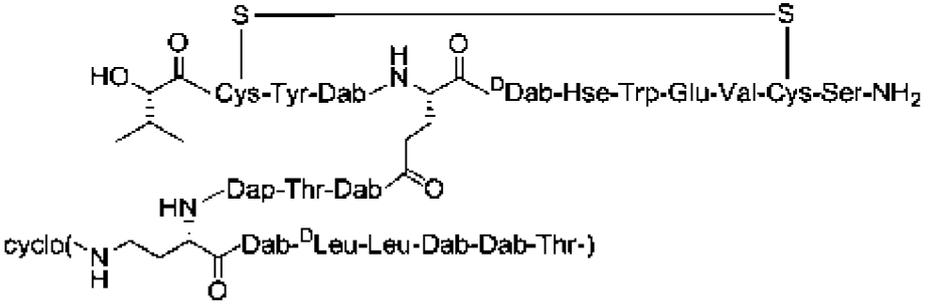
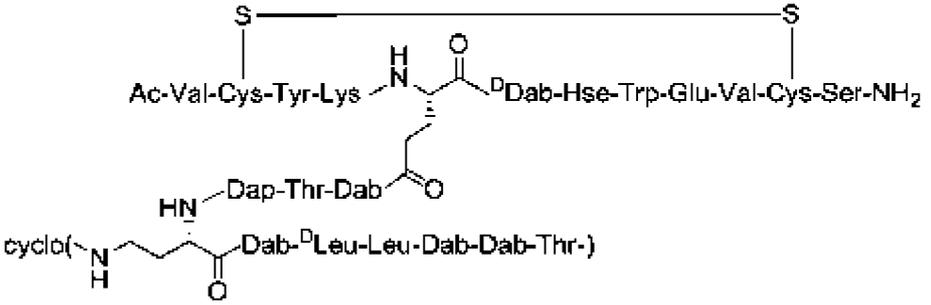
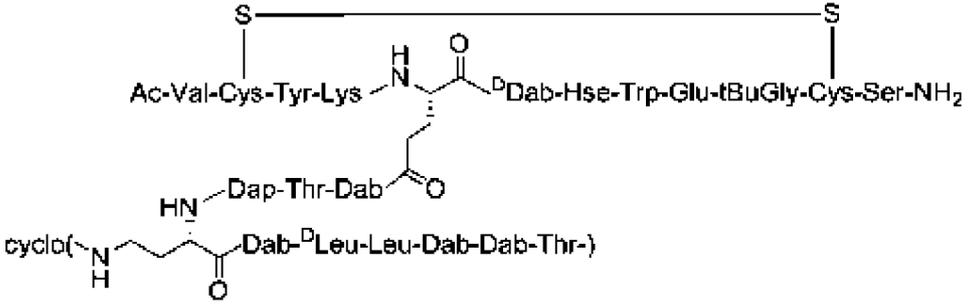
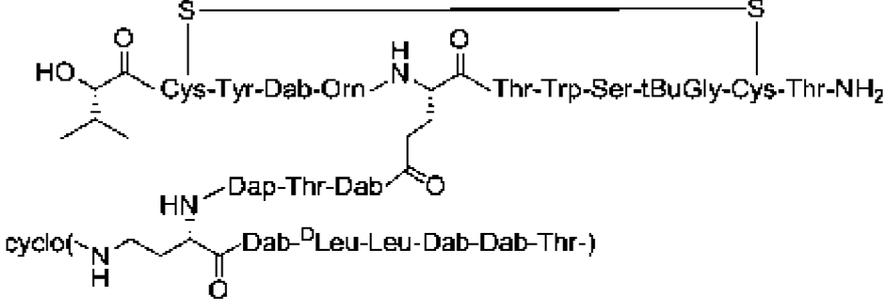
Пр. №	Последовательность
Пр. 132 а)	
Пр. 133 а)	
Пр. 134 а)	
Пр. 135 а)	
Пр. 136 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 137 а)	
Пр. 138 а)	
Пр. 139 а)	
Пр. 140 а)	
Пр. 141 а)	

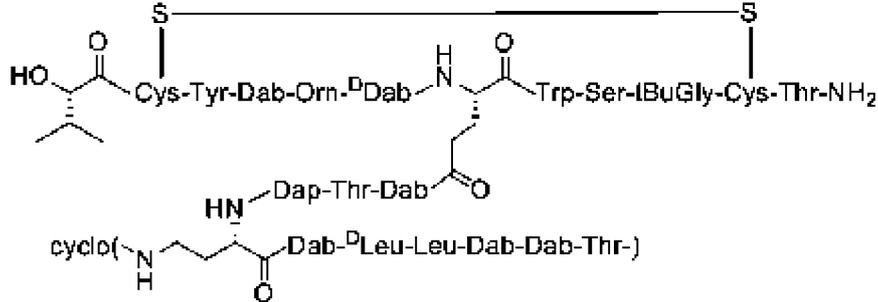
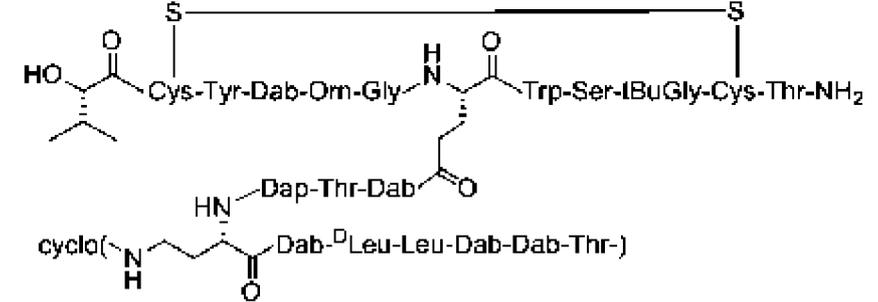
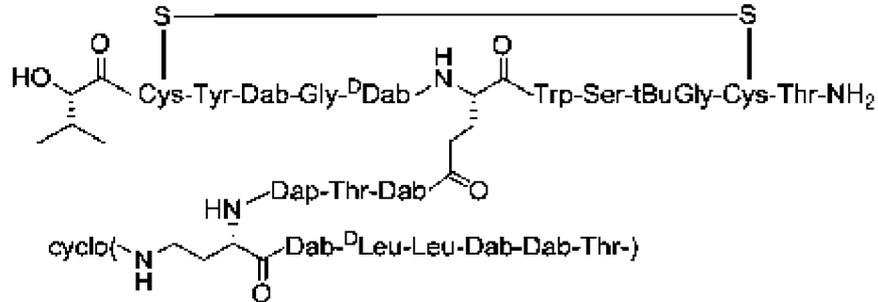
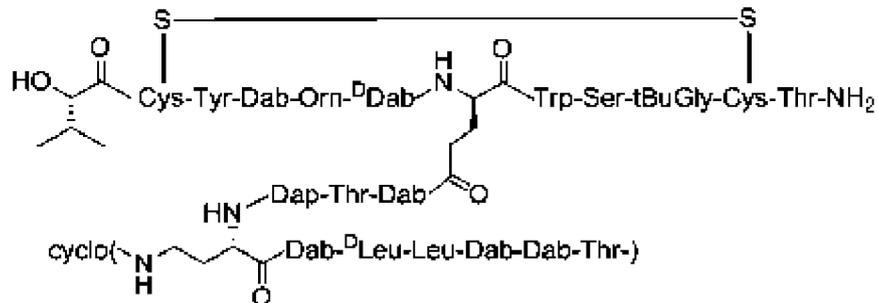
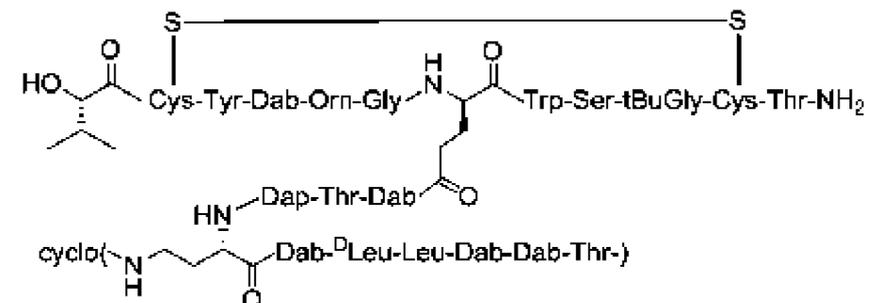
Пр. №	Последовательность
Пр. 142 а)	
Пр. 143 а)	
Пр. 144 а)	
Пр. 145 а)	
Пр. 146 б)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 147 г)	
Пр. 148 г)	
Пр. 149 г)	
Пр. 150 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 151 а)	
Пр. 152 а)	
Пр. 153 а)	
Пр. 154 а)	
Пр. 155 а)	

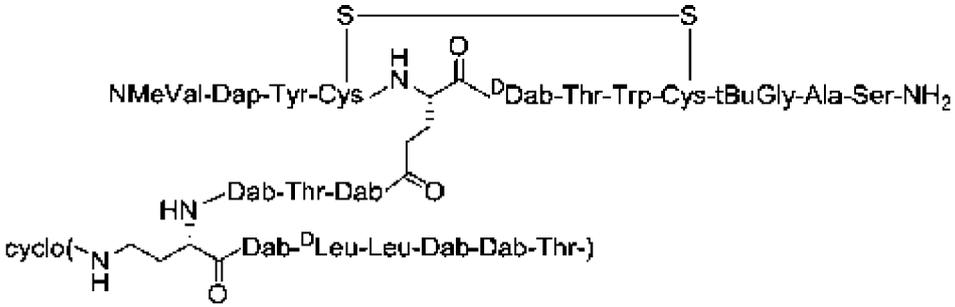
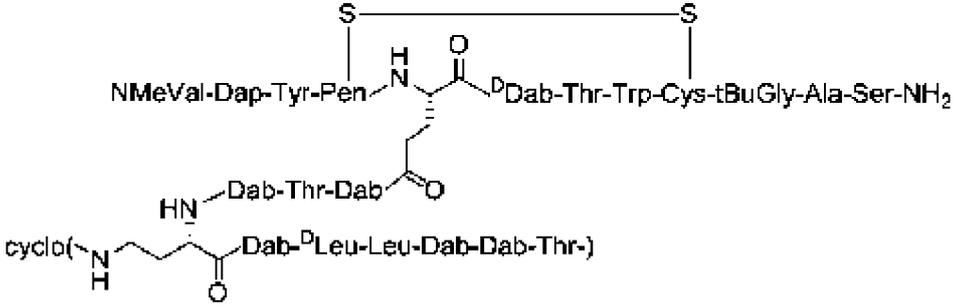
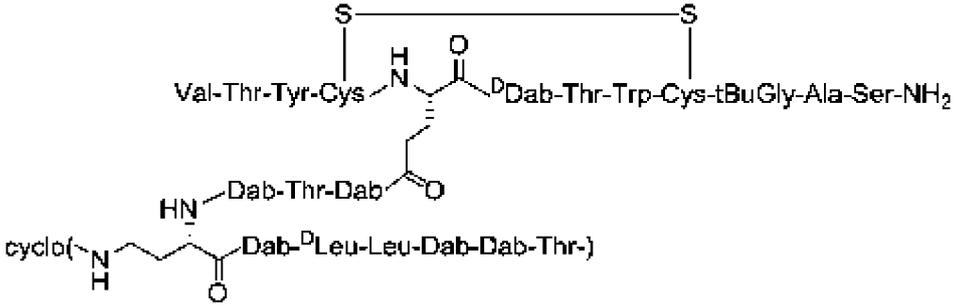
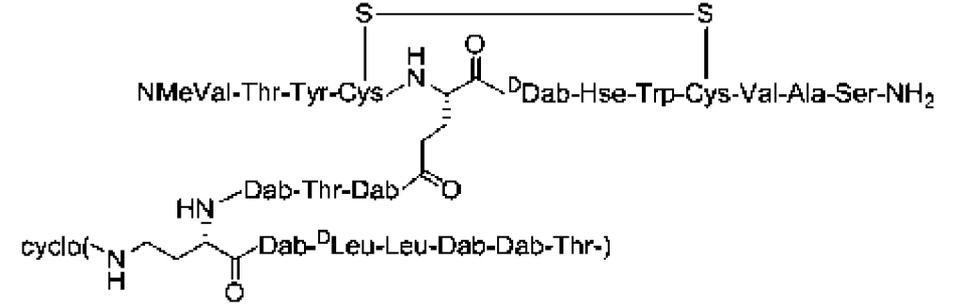
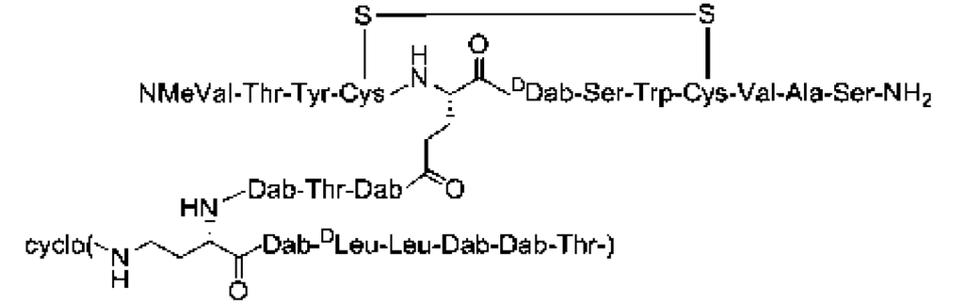
Пр. №	Последовательность
Пр. 156 a)	
Пр. 157 a) e)	
Пр. 158 a)	
Пр. 159 a)	
Пр. 160 a) e)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 161 a) e)	
Пр. 162 a) h)	
Пр. 163 a) h)	
Пр. 164 a) e)	
Пр. 165 a) e)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 166 а) е)	
Пр. 167 а) е)	
Пр. 168 а) е)	
Пр. 169 а) е)	
Пр. 170 а) е)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 171 a) e)	
Пр. 172 a) h)	
Пр. 173 a) h)	
Пр. 174 a) h)	
Пр. 175 a)	

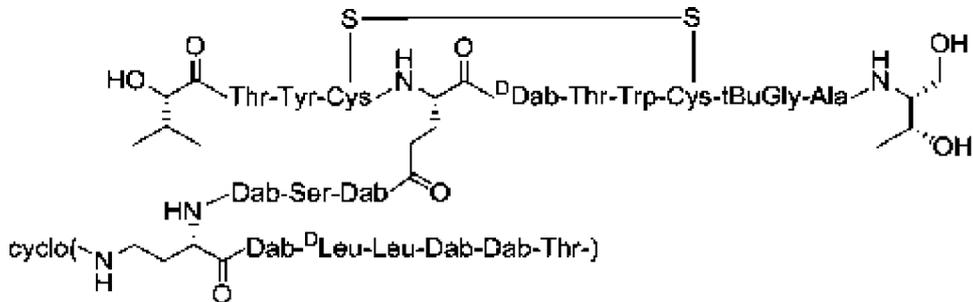
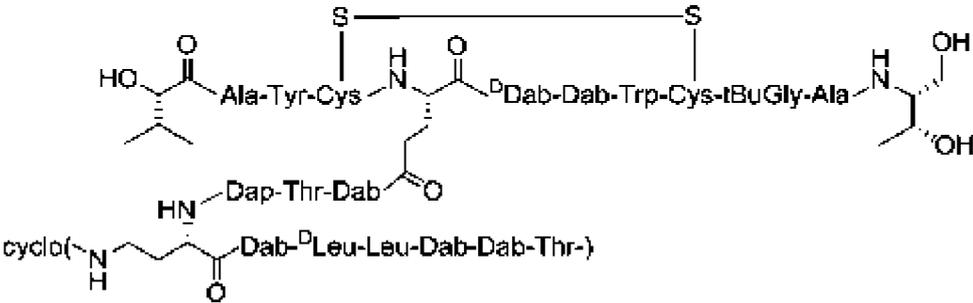
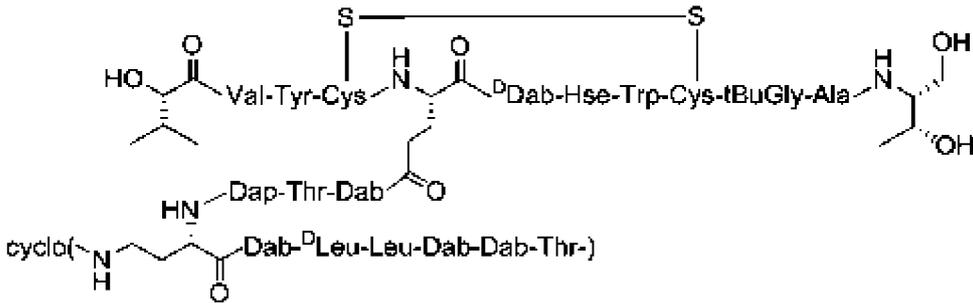
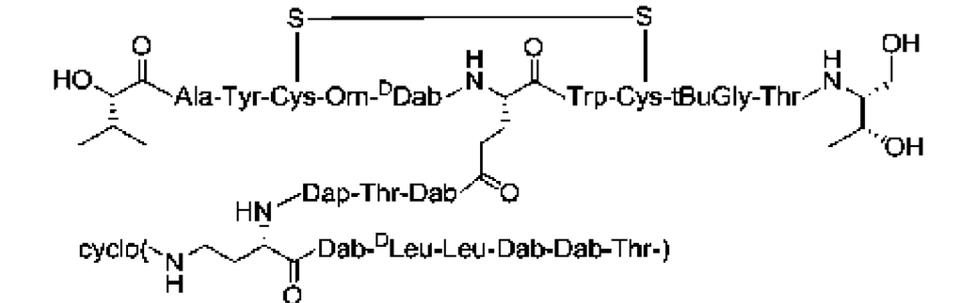
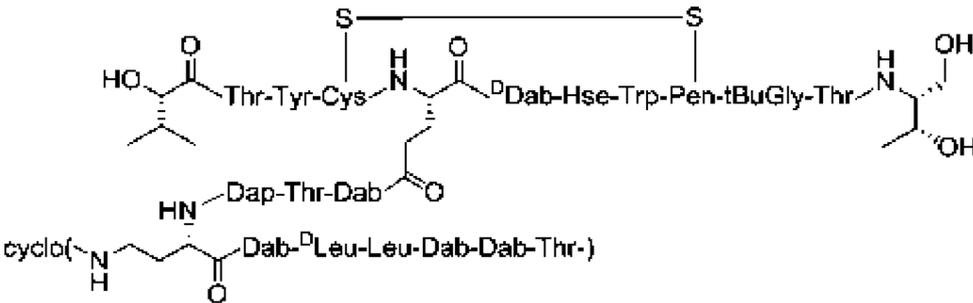
Пр. №	Последовательность
Пр. 176 a)	
Пр. 177 a)	
Пр. 178 a)	
Пр. 179 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 180 a)	 <p>Chemical structure of peptide Pr. 180 a) showing a linear chain NMeVal-Dap-Tyr-Cys and a cyclic peptide Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr- with a side chain Dab-Thr-Dab attached to the Cys residue.</p>
Пр. 181 a)	 <p>Chemical structure of peptide Pr. 181 a) showing a linear chain NMeVal-Dap-Tyr-Pen and a cyclic peptide Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr- with a side chain Dab-Thr-Dab attached to the Pen residue.</p>
Пр. 182 a)	 <p>Chemical structure of peptide Pr. 182 a) showing a linear chain Val-Thr-Tyr-Cys and a cyclic peptide Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr- with a side chain Dab-Thr-Dab attached to the Cys residue.</p>
Пр. 183 a)	 <p>Chemical structure of peptide Pr. 183 a) showing a linear chain NMeVal-Thr-Tyr-Cys and a cyclic peptide Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr- with a side chain Dab-Hse-Trp-Cys-Val-Ala-Ser-NH<sub>2</sub> attached to the Cys residue.</p>
Пр. 184 a)	 <p>Chemical structure of peptide Pr. 184 a) showing a linear chain NMeVal-Thr-Tyr-Cys and a cyclic peptide Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr- with a side chain Dab-Ser-Trp-Cys-Val-Ala-Ser-NH<sub>2</sub> attached to the Cys residue.</p>

Пр. №	Последовательность
Пр. 185 a)	
Пр. 186 a)	
Пр. 187 g)	
Пр. 188 a) h)	
Пр. 189 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 190 a) h)	
Пр. 191 a) h)	
Пр. 192 a) h)	
Пр. 193 a) h)	
Пр. 194 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 195 a) h)	
Пр. 196 a) b)	
Пр. 197 a) h)	
Пр. 198 a) h)	
Пр. 199 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 200 a) h)	
Пр. 201 a) h)	
Пр. 202 a) h)	
Пр. 203 a) h)	
Пр. 204 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 205 a)	
Пр. 206 a)	
Пр. 207 a)	
Пр. 208 a)	
Пр. 209 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 210 a) h)	
Пр. 211 a) h)	
Пр. 212 a) h)	
Пр. 213 a) h)	
Пр. 214 a) h)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 215 a)	
Пр. 216 a) h)	
Пр. 217 a) h)	
Пр. 218 a)	
Пр. 219 a)	

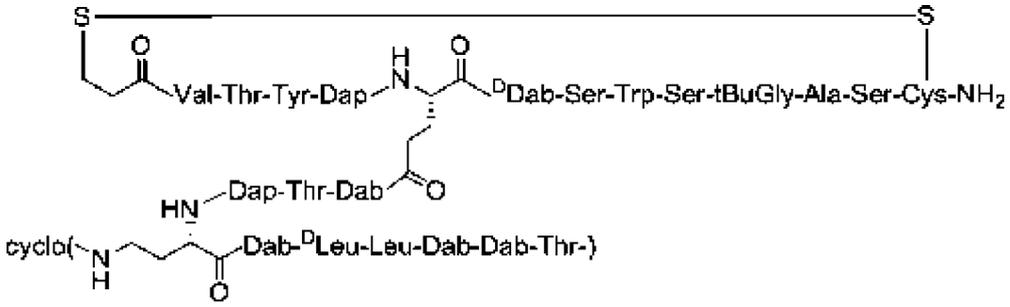
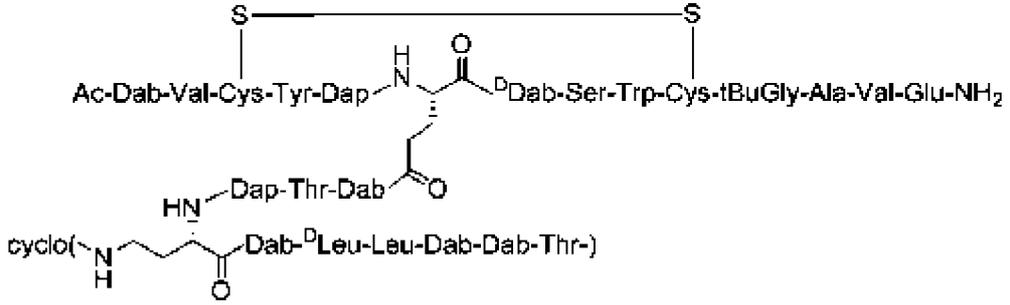
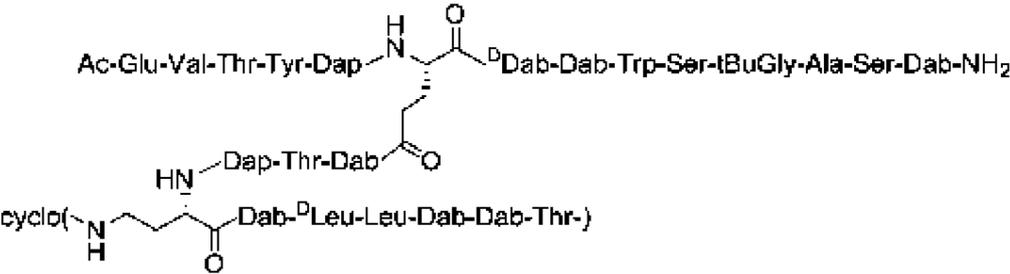
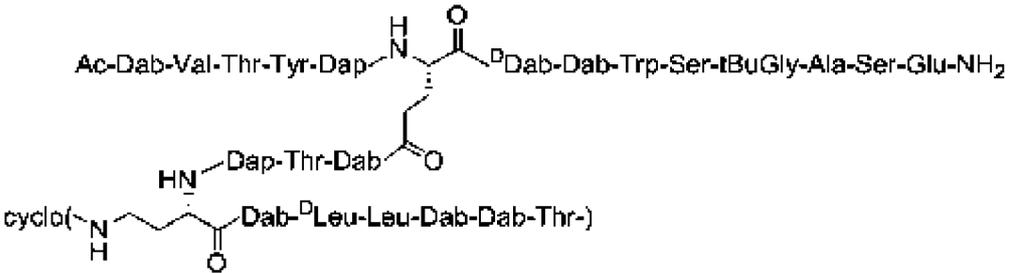
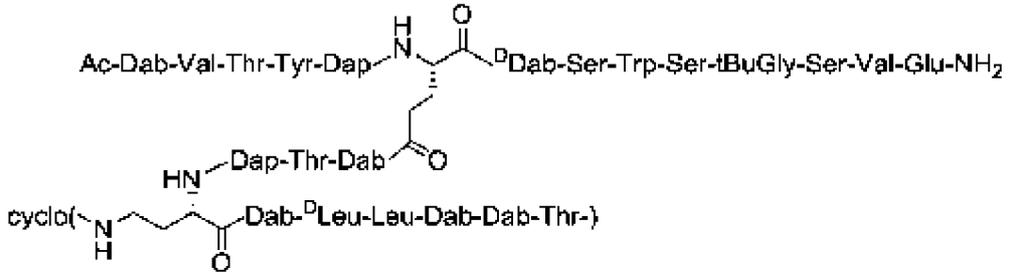
Пр. №	Последовательность
Пр. 220 a)	
Пр. 221 a)	
Пр. 222 a)	
Пр. 223 a)	
Пр. 224 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 225 a)	
Пр. 226 a)	
Пр. 227 a)	
Пр. 228 a)	
Пр. 229	

Пр. №	Последовательность
Пр. 230	
Пр. 232 a) b)	
Пр. 233 a) b)	
Пр. 234 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 235 a)	<p>Ac-Dab-Leu((3R)OH)-Cys-Tyr-Cys-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Ser-Trp-Cys-Val-Cys-Val-NH<sub>2</sub>)-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dap-Thr-Dab  cyclo(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>
Пр. 236 a) h)	<p>HO-CH(CH<sub>3</sub>)-CO-Thr-Ser-Cys-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Hse-Trp-Cys-tBuGly-Ala-Tyr-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH)-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dap-Thr-Dab  cyclo(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>
Пр. 237 a)	<p>Ac-Dab-Val-Thr-Tyr-Cys-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Ser-Trp-Cys-tBuGly-Ala-Ser-NH<sub>2</sub>)-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dap-Thr-Dab  cyclo(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>
Пр. 238 a)	<p>Ac-Dab-Val-Thr-Tyr-Cys-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Ser-Trp-Cys-tBuGly-Ala-Val-NH<sub>2</sub>)-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dap-Thr-Dab  cyclo(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>
Пр. 239 a)	<p>Ac-Dab-Leu-Thr-Tyr-Cys-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Trp-Cys-tBuGly-Ala-Val-NH<sub>2</sub>)-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dap-Thr-Dab  cyclo(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>

Пр. №	Последовательность
Пр. 240 а)	<p>Ac-Dab-Leu((3R)OH)-Thr-Tyr-Cys-S-S-Dab-Dab-Trp-Cys-tBuGly-Ala-Val-NH<sub>2</sub></p> <p>HN-Dap-Thr-Dab</p> <p>cyclo(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>
Пр. 241 а)	<p>D-Ser-Val-Cys-Tyr-Dab-S-S-Dab-Thr-Trp-Ser-tBuGly-Cys-Ser-D-Ala</p> <p>HN-Dab-Thr-Dab</p> <p>cyclo(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>
Пр. 242 а)	<p>D-Ser-Val-Cys-Tyr-Dab-S-S-Dab-Thr-Trp-Ser-tBuGly-Cys-Ser-D-Ser</p> <p>HN-Dab-Thr-Dab</p> <p>cyclo(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>
Пр. 243 а)	<p>Ac-Dab-Val-Cys-Tyr-Ser-S-S-Dab-Dab-Trp-Ser-tBuGly-Cys-Ser-Glu-NH<sub>2</sub></p> <p>HN-Dap-Thr-Dab</p> <p>cyclo(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>
Пр. 244 а)	<p>Ac-Cys-Val-Thr-Tyr-Dap-S-S-Dab-Ser-Trp-Ser-tBuGly-Ala-Ser-Cys-NH<sub>2</sub></p> <p>HN-Dap-Thr-Dab</p> <p>cyclo(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>

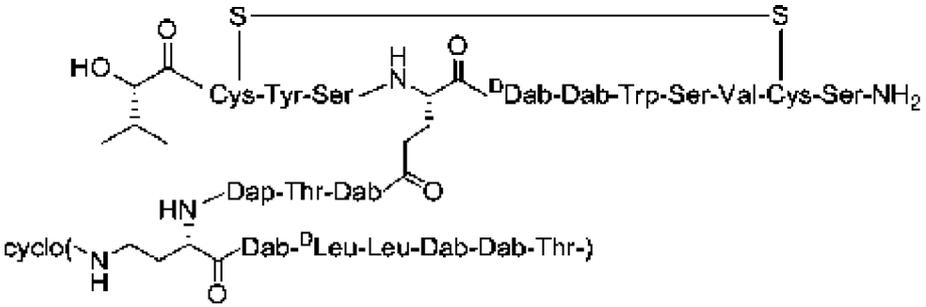
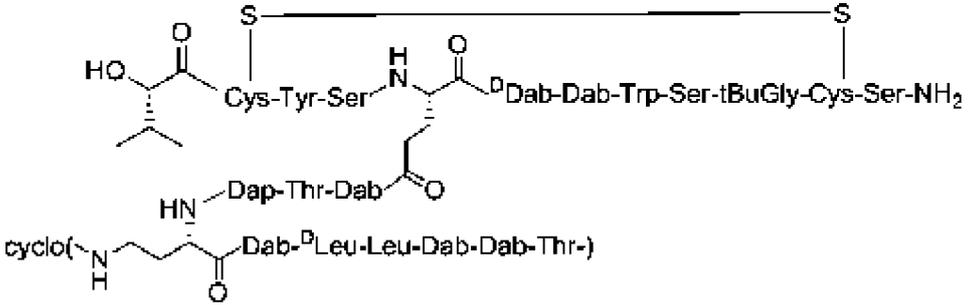
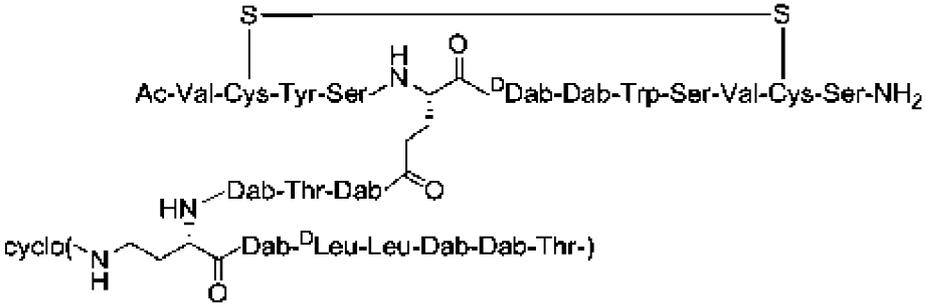
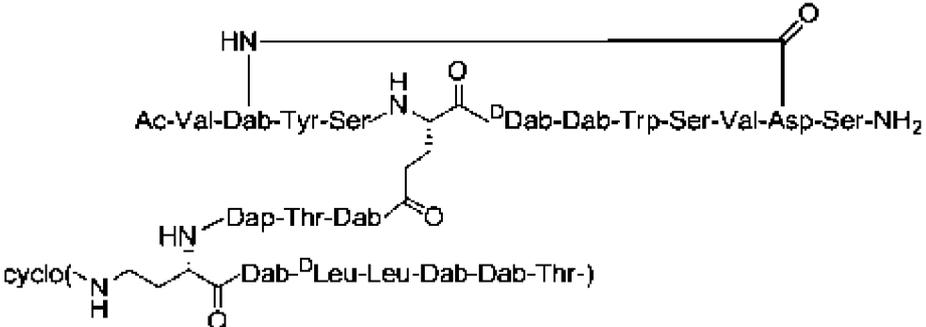
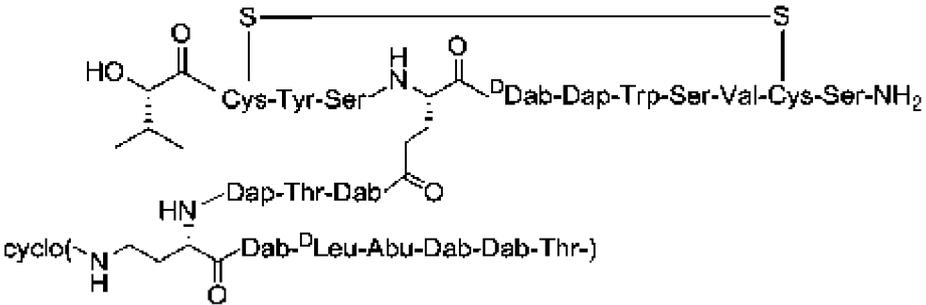
Пр. №	Последовательность
Пр. 245 a) c) i)	
Пр. 246 a)	
Пр. 247	
Пр. 248	
Пр. 249	

Пр. №	Последовательность
Пр. 250 a) c) i)	
Пр. 251 a)	
Пр. 252 a)	
Пр. 253 a)	
Пр. 254 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 255 a)	
Пр. 256 a)	
Пр. 257 a)	
Пр. 258 a)	
Пр. 259 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 260 а)	
Пр. 261 а)	
Пр. 262 а)	
Пр. 263 а)	
Пр. 264 а)	

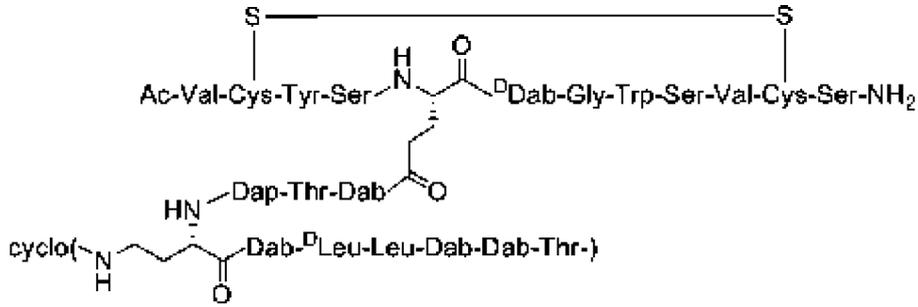
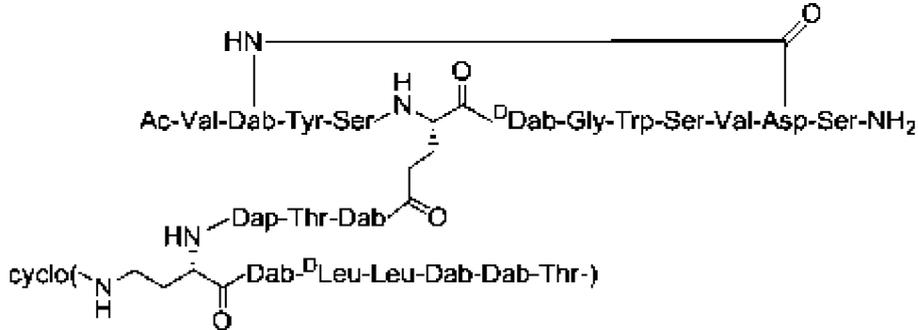
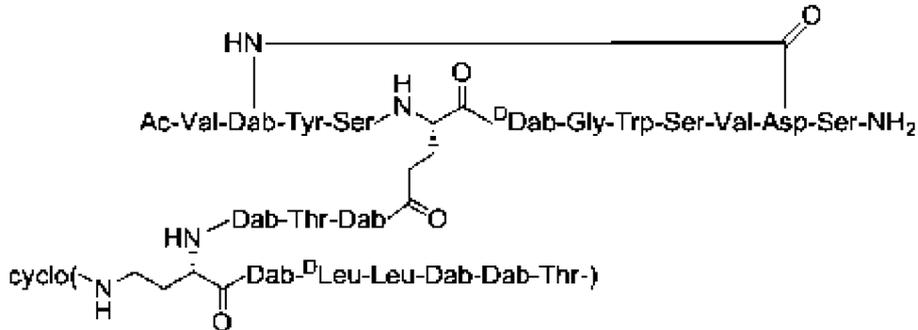
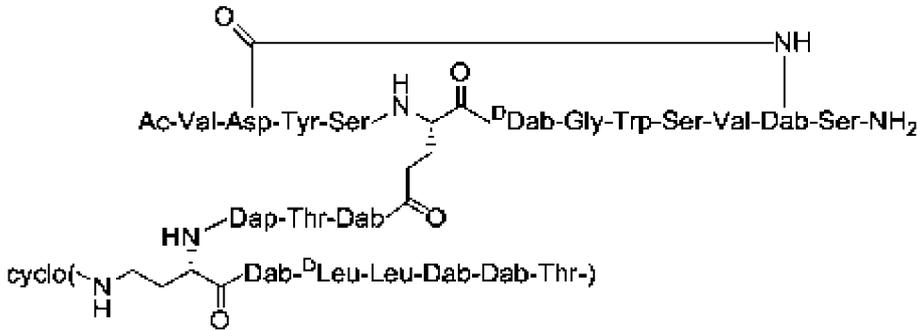
Пр. №	Последовательность
Пр. 265 г)	<p>Ac-Val-Dab-Tyr-Ser-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Trp-Ser-tBuGly-Asp-Ser-NH<sub>2</sub>)-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dap-Thr-Dab  cyclo(-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)-)</p>
Пр. 266 а)	<p>Ac-Val-Thr-Tyr-Cys-S-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Trp-Pen-Val-Thr-Thr-NH<sub>2</sub>)-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dap-Thr-Dab  cyclo(-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-D-Leu-Abu-Dab-Dab-Thr-)-)</p>
Пр. 267 а)	<p>Ac-Val-Cys-Tyr-Ser-S-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Trp-Ser-Val-Cys-Thr-NH<sub>2</sub>)-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dap-Thr-Dab  cyclo(-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)-)</p>
Пр. 268 а)	<p>Ac-Val-Cys-Tyr-Ser-S-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Trp-Glu-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub>)-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dap-Thr-Dab  cyclo(-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)-)</p>
Пр. 269 а)	<p>Ac-Val-Cys-Tyr-Ser-S-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Dab-Trp-Glu-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub>)-CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dap-Thr-Dab  cyclo(-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-D-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)-)</p>

Пр. №	Последовательность
Пр. 270 a)e)	
Пр. 271 a)e)	
Пр. 272 a)	
Пр. 273 e)	
Пр. 274 a)e)	

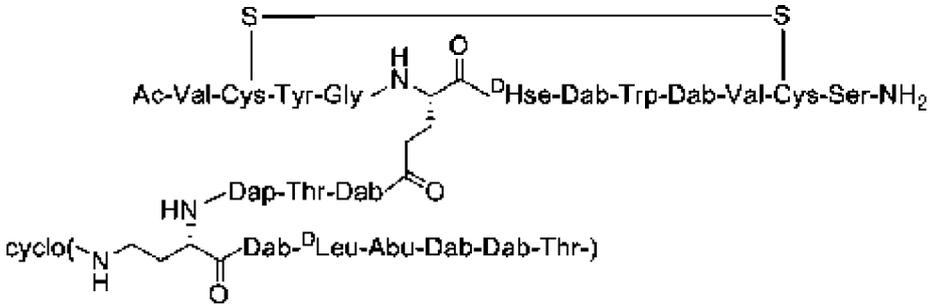
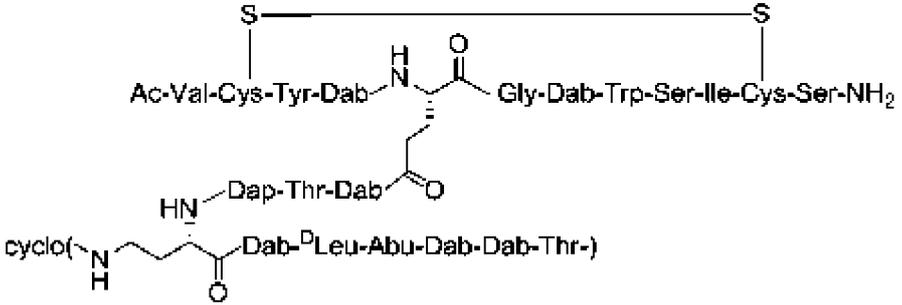
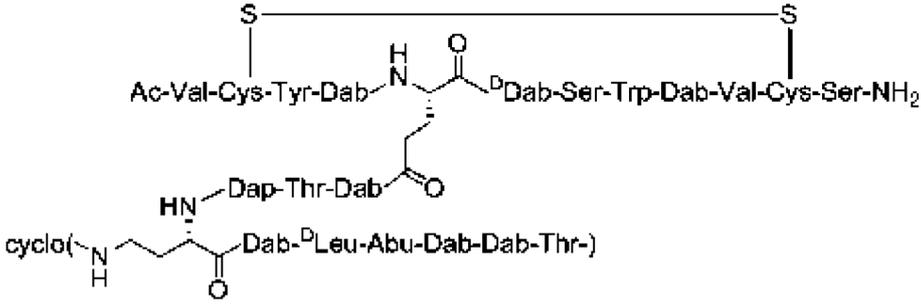
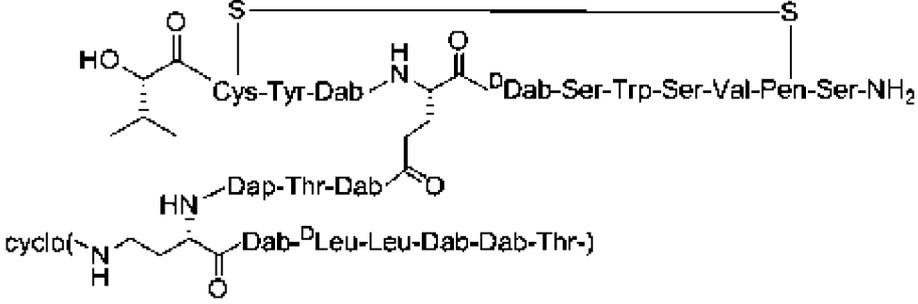
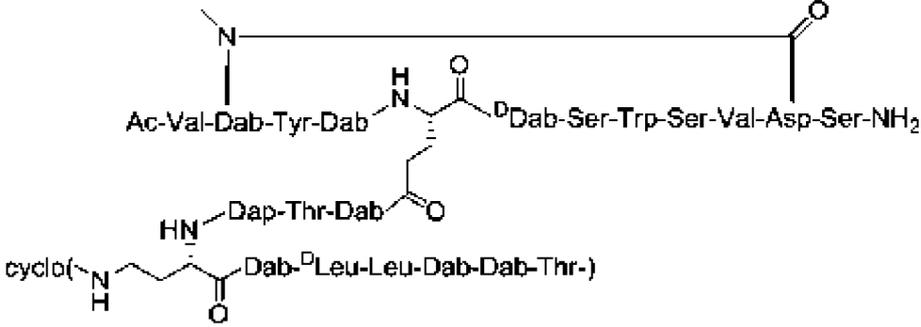
Пр. №	Последовательность
Пр. 275 a)	
Пр. 276 a)	
Пр. 277 a)e)	
Пр. 278 a)	
Пр. 279 в)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 280 а)	
Пр. 281 а)	
Пр. 282 а)	
Пр. 283 а)	
Пр. 284 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 285 г)	
Пр. 286 г)	
Пр. 287 г)	
Пр. 288 г)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 289 а)	
Пр. 290 г)	
Пр. 291 г)	
Пр. 292 г)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 293 a)	
Пр. 294 a)	
Пр. 295 a)	
Пр. 296 a)	
Пр. 297 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 298 а)	
Пр. 299 а)	
Пр. 300 а)	
Пр. 301 а)е)	
Пр. 302 г)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 303 g)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 303 g). The main chain is Ac-Val-Dab-Tyr-Dab-Dab-Ser-Trp-Ser-Val-Glu-Ser-NH<sub>2</sub>. A side chain is attached to the Dab residue at position 5, consisting of a Dab-Thr-Dab peptide. A cyclic peptide is attached to the Dab residue at position 6, consisting of Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr.</p>
Пр. 304 g)e)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 304 g)e). The main chain is Ac-Val-Dab-Tyr-Dab-Dab-Ser-Trp-Ser-Val-Asp-Ser-NH<sub>2</sub>. A side chain is attached to the Dab residue at position 5, consisting of a Dap-Thr-Dab peptide. A cyclic peptide is attached to the Dab residue at position 6, consisting of Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr.</p>
Пр. 305 a)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 305 a). The main chain is Ac-Val-Cys-Tyr-Dab-Dab-Ser-Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub>. A side chain is attached to the Dab residue at position 5, consisting of a Dap-Thr-Dab peptide. A cyclic peptide is attached to the Dab residue at position 6, consisting of Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr.</p>
Пр. 306 a)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 306 a). The main chain is Ac-Val-Cys-Tyr-Dab-Dab-Ser-Trp-AlloThr-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub>. A side chain is attached to the Dab residue at position 5, consisting of a Dap-Thr-Dab peptide. A cyclic peptide is attached to the Dab residue at position 6, consisting of Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr.</p>
Пр. 307 a)	<p>Chemical structure of peptide Pr. 307 a). The main chain is Ac-Val-Cys-Tyr-Dab-Dab-Ser-Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub>. A side chain is attached to the Dab residue at position 5, consisting of a Dap-Gly-Dab peptide. A cyclic peptide is attached to the Dab residue at position 6, consisting of Dab-Leu-Leu-Dab-Dab-Thr.</p>

Пр. №	Последовательность
Пр. 308 а)	
Пр. 309 а)	
Пр. 310 а)	
Пр. 311 а)	
Пр. 312 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 313 a)	
Пр. 314 a)	
Пр. 315 a)	
Пр. 316 a)	
Пр. 317 a)	

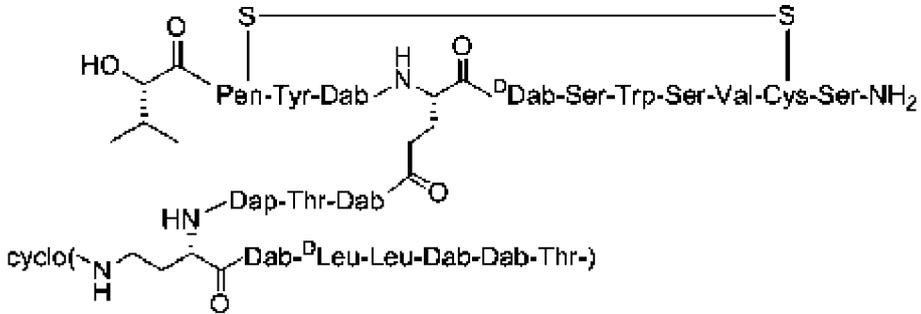
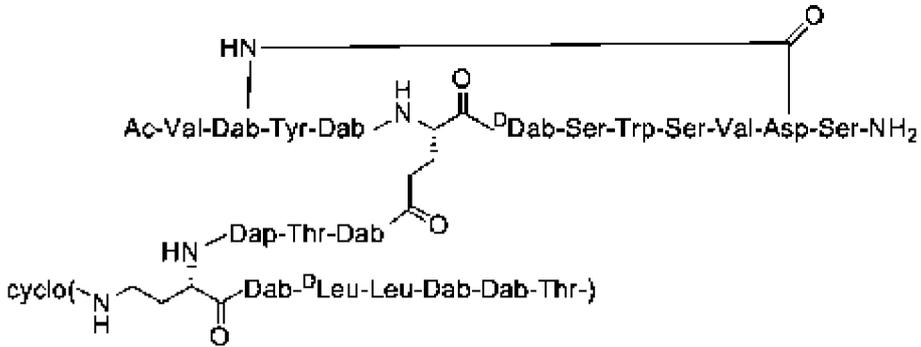
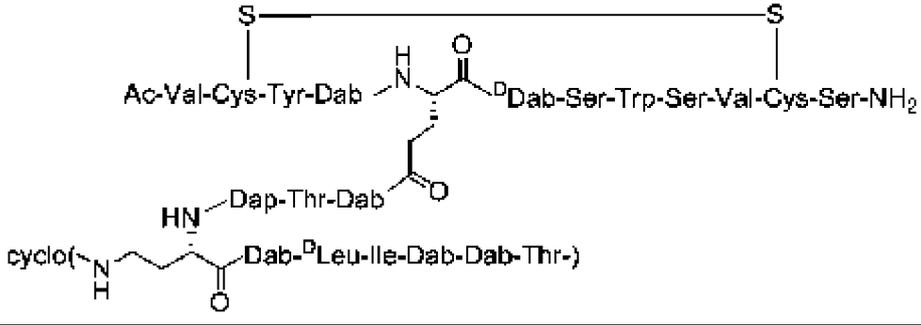
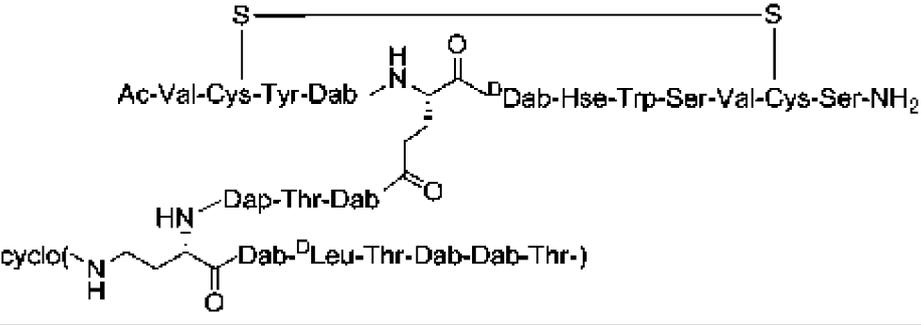
Пр. №	Последовательность
Пр. 318 а)	
Пр. 319 в)	
Пр. 320 в)	
Пр. 321 в)	

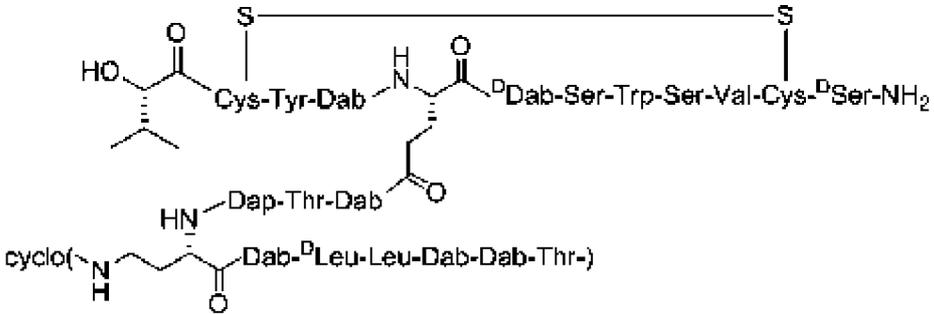
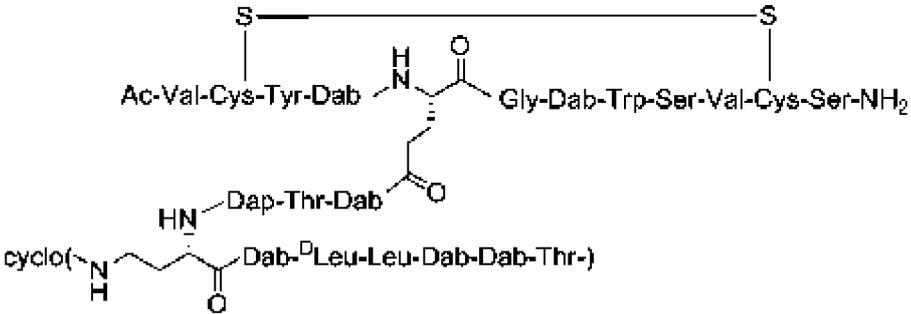
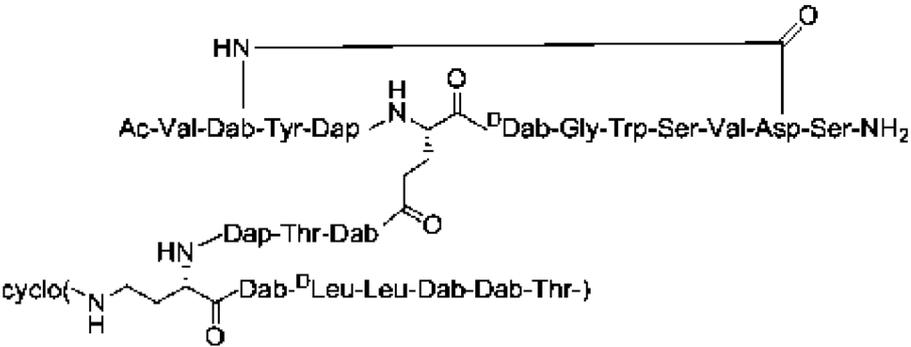
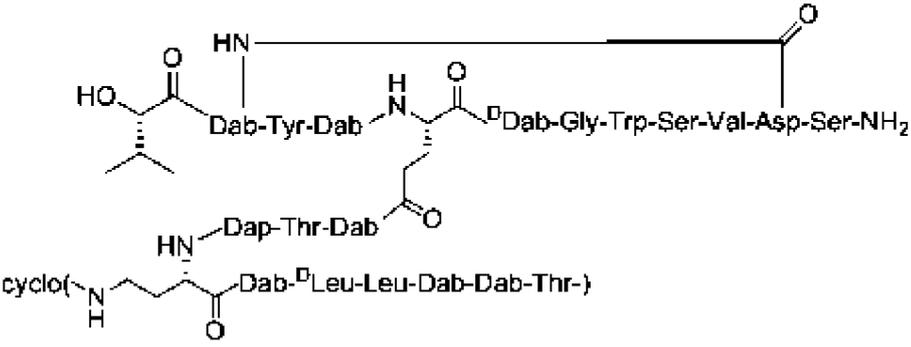
Пр. №	Последовательность
Пр. 322 г)	
Пр. 323 г)	
Пр. 324 г)	
Пр. 325 г)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 326 в)	
Пр. 327 в)	
Пр. 328 а)	
Пр. 329 а)	

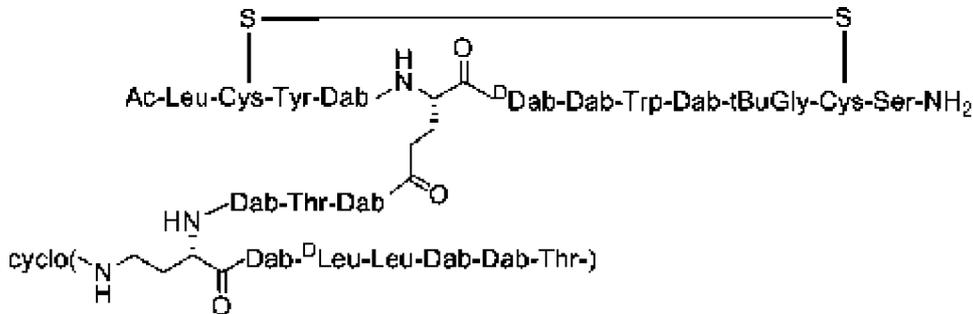
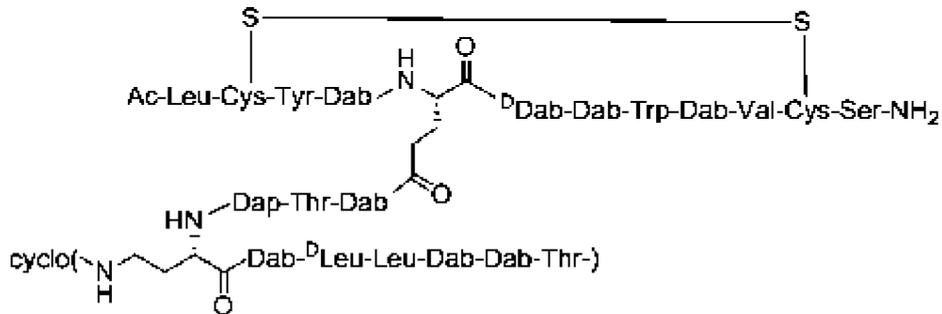
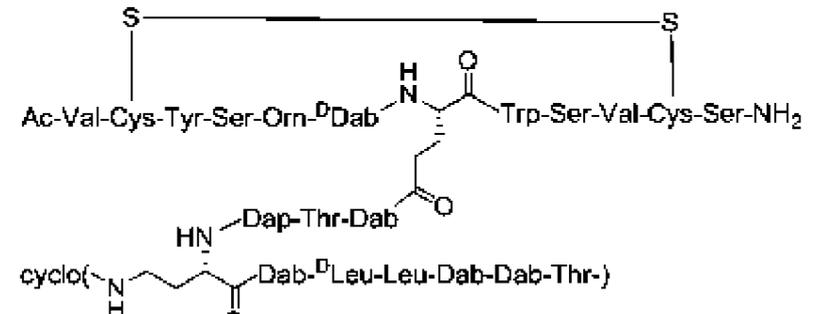
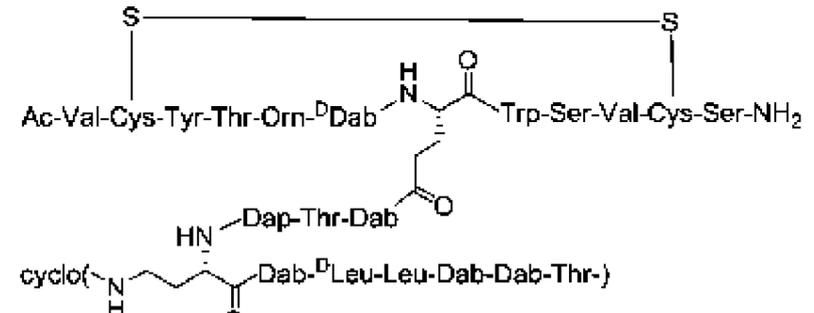
Пр. №	Последовательность
Пр. 330 a)	
Пр. 331 a)	
Пр. 332 a)	
Пр. 333 a)	
Пр. 334 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 335 a)	
Пр. 336 a)	
Пр. 337 a)	
Пр. 338 a)	
Пр. 339 a)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 340 a)е)	 <p>Chemical structure showing a protein backbone with a disulfide bridge (S-S) connecting the Cysteine (Cys) residue in the main chain to the Penicillanic acid (Pen) residue. The main chain sequence is Pen-Tyr-Dab-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Ser-Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub>). A side chain is attached to the Dab residue: -CH(CH<sub>2</sub>-CO-NH-Dap-Thr-Dab)-CH<sub>2</sub>-CO-NH-cyclo(-Iz-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-D<sup>1</sup>Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>
Пр. 341 g)	 <p>Chemical structure showing a protein backbone with a disulfide bridge (S-S) connecting the Dab residue in the main chain to the Aspartic acid (Asp) residue. The main chain sequence is Ac-Val-Dab-Tyr-Dab-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Ser-Trp-Ser-Val-Asp-Ser-NH<sub>2</sub>). A side chain is attached to the Dab residue: -CH(CH<sub>2</sub>-CO-NH-Dap-Thr-Dab)-CH<sub>2</sub>-CO-NH-cyclo(-Iz-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-D<sup>1</sup>Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-).</p>
Пр. 342 a)	 <p>Chemical structure showing a protein backbone with a disulfide bridge (S-S) connecting the Cysteine (Cys) residue in the main chain to the Tyrosine (Tyr) residue. The main chain sequence is Ac-Val-Cys-Tyr-Dab-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Ser-Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub>). A side chain is attached to the Dab residue: -CH(CH<sub>2</sub>-CO-NH-Dap-Thr-Dab)-CH<sub>2</sub>-CO-NH-cyclo(-Iz-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-D<sup>1</sup>Leu-Ile-Dab-Dab-Thr-).</p>
Пр. 343 a)	 <p>Chemical structure showing a protein backbone with a disulfide bridge (S-S) connecting the Cysteine (Cys) residue in the main chain to the Tyrosine (Tyr) residue. The main chain sequence is Ac-Val-Cys-Tyr-Dab-NH-CH(CH<sub>2</sub>-CO-Dab-Hse-Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub>). A side chain is attached to the Dab residue: -CH(CH<sub>2</sub>-CO-NH-Dap-Thr-Dab)-CH<sub>2</sub>-CO-NH-cyclo(-Iz-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-Dab-D<sup>1</sup>Leu-Thr-Dab-Dab-Thr-).</p>

Пр. №	Последовательность
Пр. 344 a)e)	
Пр. 345 a)	
Пр. 346 g)	
Пр. 347 g)e)	

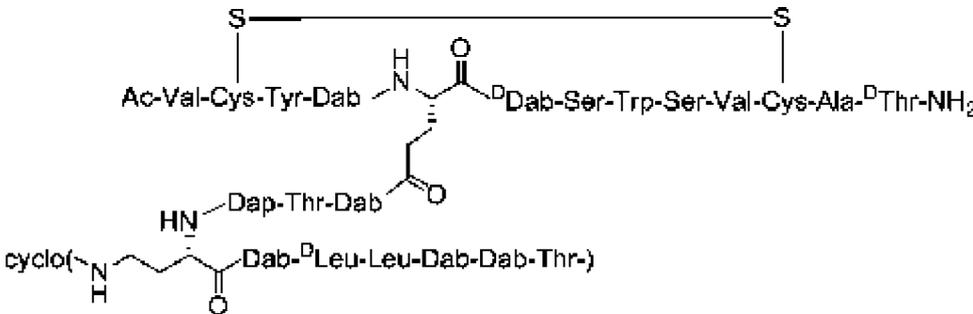
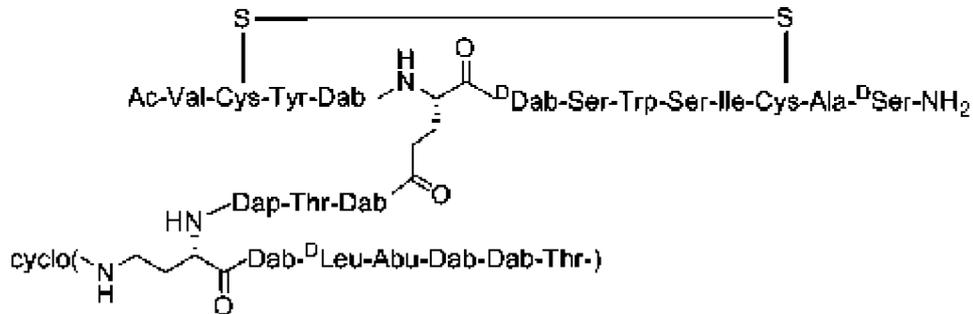
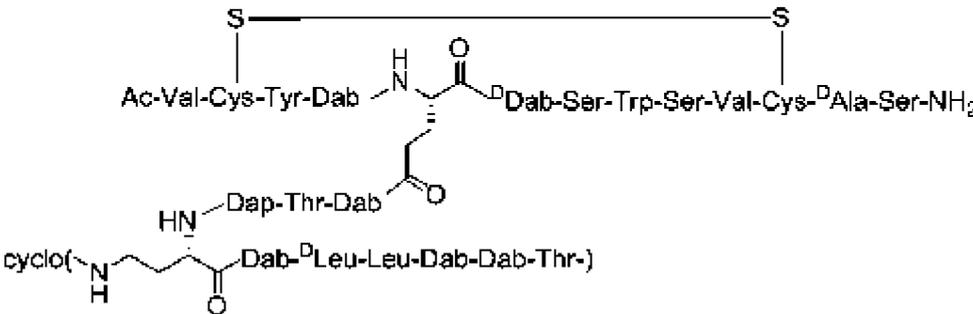
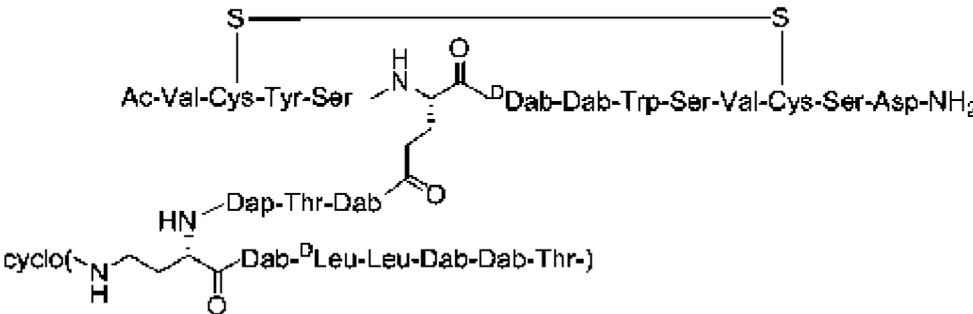
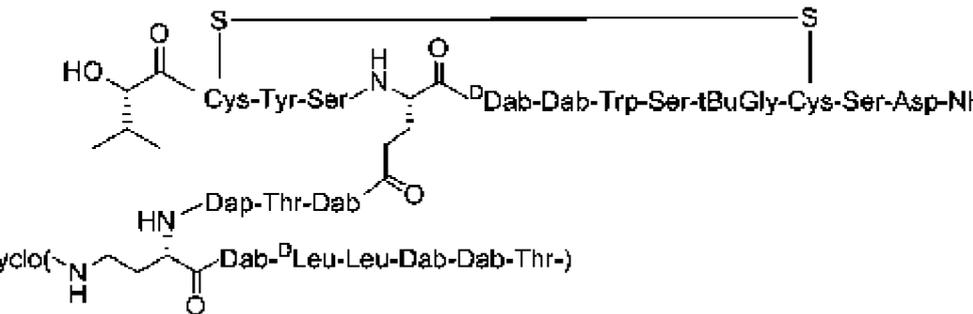
Пр. №	Последовательность
Пр. 348 в)	
Пр. 349 в)	
Пр. 350 а)	
Пр. 351 в)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 352 a)	
Пр. 353 a)	
Пр. 354 a)	
Пр. 355 a)	

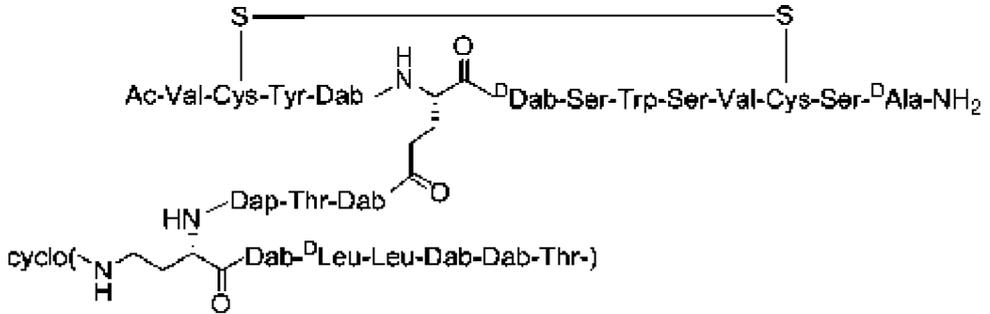
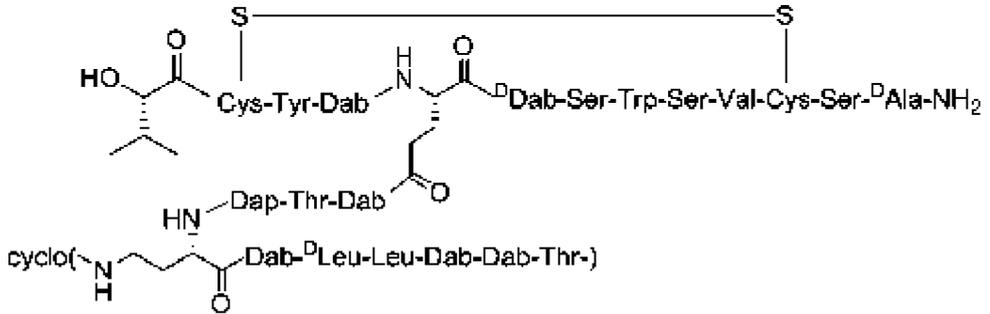
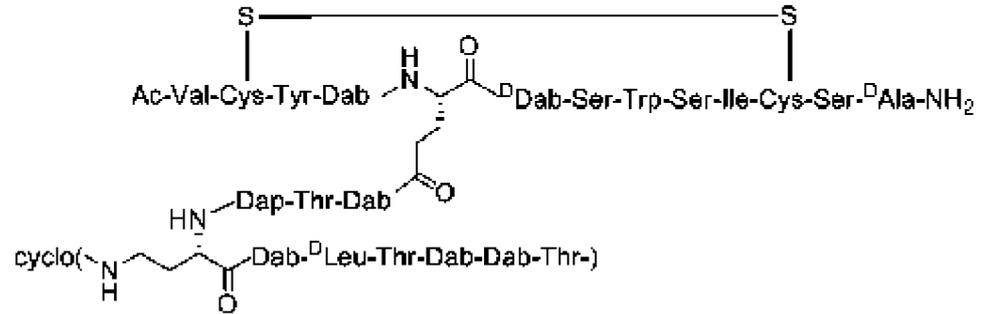
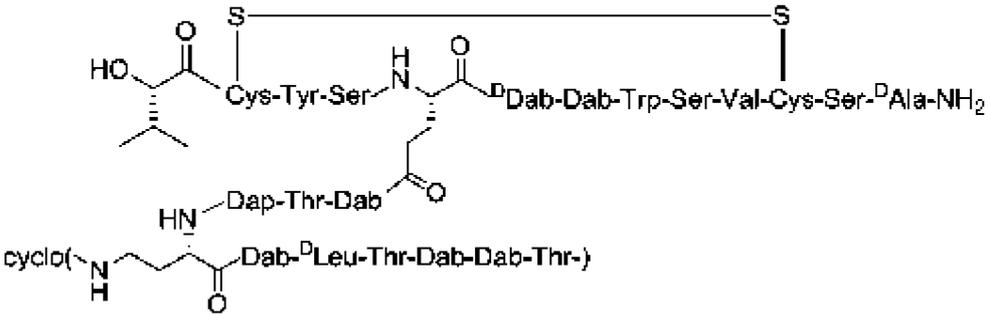
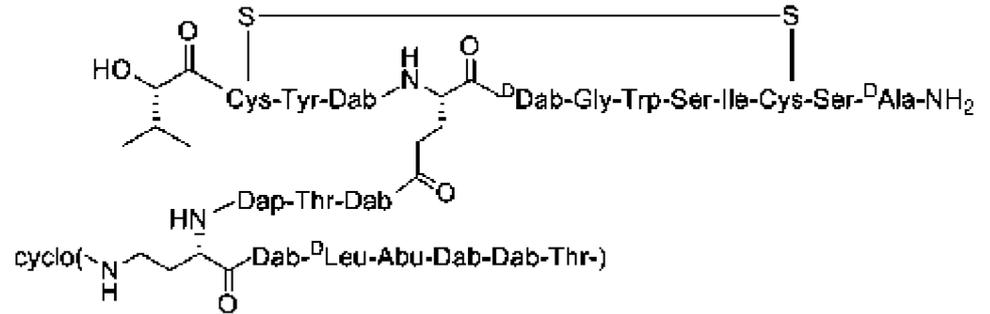
Пр. №	Последовательность
Пр. 356 а)	<p>Ac-Val-Cys-Tyr-Ser-Dab-Dab-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dap-Thr-Dab)-C(=O)-Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub></p> <p>cyclo(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dab-D<sup>D</sup>Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>
Пр. 357 а)	<p>Ac-Val-Cys-Tyr-Ser-Gly-Dab-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dap-Thr-Dab)-C(=O)-Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub></p> <p>cyclo(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dab-D<sup>D</sup>Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>
Пр. 358 а)	<p>Ac-Val-Cys-Tyr-Ser-His-Dab-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dap-Thr-Dab)-C(=O)-Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub></p> <p>cyclo(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dab-D<sup>D</sup>Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>
Пр. 359 а)	<p>Ac-Val-Cys-Tyr-Dab-Orn-Dab-NH-CH(CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dap-Thr-Dab)-C(=O)-Trp-Ser-Val-Cys-Ser-NH<sub>2</sub></p> <p>cyclo(-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dab-D<sup>D</sup>Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>

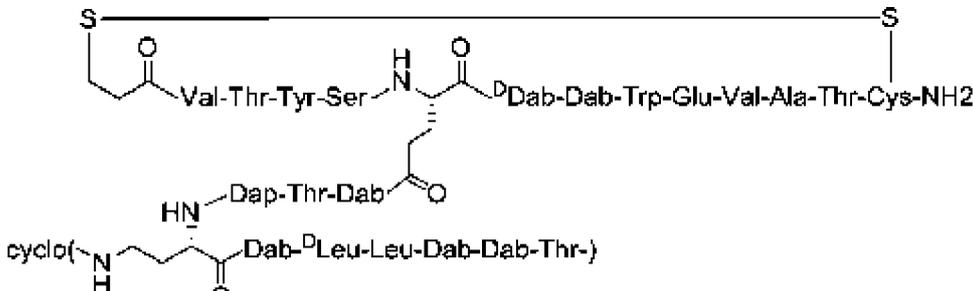
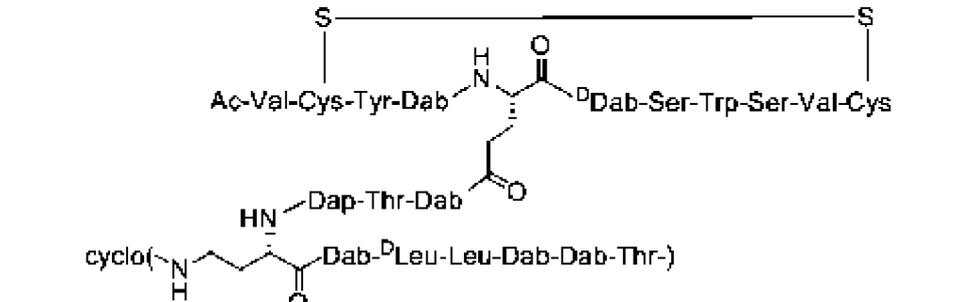
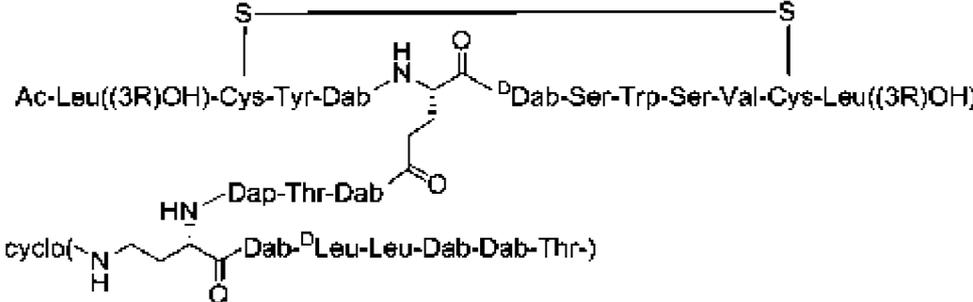
Пр. №	Последовательность
Пр. 360 а)	
Пр. 361 а)	
Пр. 362 а)	
Пр. 363 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 364 а)	
Пр. 365 а)	
Пр. 366 а)	
Пр. 367 а)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 368 a)	
Пр. 369 a)	
Пр. 370 a)	
Пр. 371 a)	
Пр. 372 a)e)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 373 a)	<p>Ac-Val-Cys-Tyr-Ser-Dab-Dab-Trp-Ser-Val-Cys-Ser-Asn-NH<sub>2</sub></p> <p>cyclo(-IZ-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dab-D<sup>D</sup>Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>
Пр. 374 a)	<p>Ac-Val-Cys-Tyr-Dab-Dab-Ser-Trp-Ser-Val-Cys-Ser-Asp-NH<sub>2</sub></p> <p>cyclo(-IZ-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dab-D<sup>D</sup>Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>
Пр. 375 a)	<p>Ac-Val-Cys-Tyr-Dab-Dab-Ser-Trp-Ser-Val-Cys-Ser-Ser-NH<sub>2</sub></p> <p>cyclo(-IZ-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dab-D<sup>D</sup>Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>
Пр. 376 a)e)	<p>Ac-Val-Cys-Tyr-Dab-Dab-Gly-Trp-Ser-Ile-Cys-Ser-Ser-NH<sub>2</sub></p> <p>cyclo(-IZ-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dab-D<sup>D</sup>Leu-Abu-Dab-Dab-Thr-)</p>
Пр. 377 a)	<p>Ac-Val-Cys-Tyr-Dab-Dab-Ser-Trp-Ser-Val-Cys-Gly-Ser-NH<sub>2</sub></p> <p>cyclo(-IZ-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Dab-D<sup>D</sup>Leu-Leu-Dab-Dab-Thr-)</p>

Пр. №	Последовательность
Пр. 378 a)	
Пр. 379 a)e)	
Пр. 380 a)	
Пр. 381 a)e)	
Пр. 382 a)e)	

Пр. №	Последовательность
Пр. 383 а)	
Пр. 384 а)	
Пр. 385 а)	

а) Дисульфидная межцепочечная связь (связи) между указанными аминокислотными остатками в модуле А, включая дисульфидную связь (связи) между парой (парами) тиольных групп боковой цепи, как указано.

5 б) Остаток 1,2-аминоспирта, присоединенный к С-концевому аминокислотному остатку в модуле А, включая амидную связь между  $\alpha$ -карбоксильной группой С-концевого аминокислотного остатка и аминогруппой остатка аминоспирта.

с) Остаток кислоты, присоединенный к N-концевому аминокислотному остатку в модуле А, включая амидную связь между карбоксильной группой остатка кислоты и  $\alpha$ -аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка.

10

е) Остаток  $\alpha$ -гидрокси кислоты, присоединенный к N-концевому аминокислотному остатку в модуле А, включая амидную связь между

карбоксильной группой остатка гидроксикислоты и  $\alpha$ -аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка.

5 f) Лактамная связь между двумя указанными аминокислотными остатками в модуле А, включая амидную связь между аминогруппой боковой цепи остатка при  $R^2$  и  $\alpha$ -карбоксильной группой остатка при  $R^{11}$ .

g) Лактамная межцепочечная связь между двумя указанными аминокислотными остатками в модуле А, включая амидную связь между аминогруппой боковой цепи и карбоксильной группой боковой цепи.

10 h) Остаток 1,2-аминоспирта, присоединенный к С-концевому аминокислотному остатку модуля А, включая амидную связь между  $\alpha$ -карбоксильной группой С-концевого аминокислотного остатка и аминогруппой остатка аминокспирта, и остатком  $\alpha$ -гидроксикислоты, присоединенным к N-концевому аминокислотному остатку в модуле А, включая амидную связь между карбоксильной группой остатка гидроксикислоты и  $\alpha$ -аминогруппой N-концевого аминокислотного остатка.

15 i) Дисульфидная межцепочечная связь между указанным аминокислотным остатком и указанным остатком в модуле А, включая дисульфидную связь между парой тиольных групп боковой цепи, как указано.

или их фармацевтически приемлемая соль.

20

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или смесь соединений по любому из пп. 1-15 и по меньшей мере один фармацевтически инертный носитель.

25 17. Фармацевтическая композиция по п. 16 в форме, подходящей для перорального, местного, чрескожного введения, введения путем инъекции, буккального, трансмукозального, ректального, легочного или ингаляционного введения, в частности в форме таблеток, драже, капсул, растворов, жидкостей, гелей, пластырей, кремов, мазей, сиропов, паст, суспензий, спрея, распыляемых  
30 средств или суппозиториев.

18. Соединения формулы (I) по любому из пп. 1-15, или их фармацевтически приемлемые соли, для применения в качестве лекарственного средства.
- 5 19. Соединения по любому из пп. 1-15 для применения в качестве фармацевтически активных веществ, обладающих антибиотической активностью.
20. Применение соединений по любому из пп. 1-15 для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения инфекций или  
10 заболеваний, связанных с такими инфекциями; в частности инфекций, связанных с респираторными заболеваниями, или инфекций, связанных с заболеваниями кожи или мягких тканей, или заболеваниями желудочно-кишечного тракта, или заболеваниями глаз, или заболеваниями ушей, или заболеваниями ЦНС, или  
15 заболеваниями костей, или сердечно-сосудистыми заболеваниями, или заболеваниями мочеполовой системы, или внутрибольничных инфекций или катетер-ассоциированных и некатетер-ассоциированных инфекций, или инфекций мочевыводящих путей, или инфекций кровотока, или вызванного инфекцией сепсиса; или в качестве дезинфицирующих агентов или консервантов для пищевых  
20 продуктов, косметических средств, лекарственных средств или других продуктов, содержащих питательные вещества.
21. Применение соединений по любому из пп. 1-15 в качестве фармацевтически активных веществ, обладающих антибиотической активностью.
- 25 22. Применение соединений по любому из пп. 1-15 или композиции по п. 16 или 17 для лечения или предотвращения инфекций или заболеваний, связанных с такими инфекциями; в частности, инфекций, связанных с респираторными  
заболеваниями, или заболеваниями кожи или мягких тканей, или заболеваниями желудочно-кишечного тракта, или заболеваниями глаз, или заболеваниями ушей,  
30 или заболеваниями ЦНС, или заболеваниями костей, или сердечно-сосудистыми

заболеваниями, или заболеваниями мочеполовой системы, или внутрибольничных инфекций, или катетер-ассоциированных и некатетер-ассоциированных инфекций, или инфекций мочевыводящих путей, или инфекций кровотока, или вызванного инфекцией сепсиса; или в качестве дезинфицирующих 5 агентов или консервантов для пищевых продуктов, косметических средств, лекарственных средств и других продуктов, содержащих питательные вещества.

23. Способ лечения инфекции, в частности инфекций, таких как внутрибольничные инфекции, катетер-ассоциированные и некатетер-ассоциированные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, инфекции кровотока, или заболевания, или расстройства, связанного с инфекцией, в частности заболеваний или расстройств, таких как вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), вентилятор-ассоциированная бактериальная пневмония (ВАБП), внутрибольничная пневмония (ВБП), внутрибольничная бактериальная пневмония 15 (ВББП), пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи (healthcare-associated pneumonia, HCAP), муковисцидоз, эмфизема, астма, пневмония, эпидемическая диарея, некротизирующий энтероколит, тифлит, гастроэнтерит, панкреатит, кератит, эндофтальмит, отит, абсцесс головного мозга, менингит, энцефалит, остеохондрит, перикардит, эпидидимит, простатит, уретрит, сепсис; 20 операционные раны, травматические раны, ожоги, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтически приемлемого количества соединения, или соединений, или фармацевтической композиции по любому из пп. 1-17.

25 24. Способ получения соединений по любому из пп. 1-15, который включает стадии:

(I) получения полностью защищенного пептидного фрагмента (модуля В и линкера L), содержащего аминокислотные остатки модуля В и линкера L, как определено выше,

если присоединение к твердой подложке аминокислотного остатка в положении Q<sup>7</sup> модуля В, как определено выше, проводят по гидроксильной группе указанного аминокислотного остатка,

путем проведения стадий, включающих:

- 5 (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении Q<sup>7</sup> модуля В, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-
- 10 N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного на стадии (a);
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом
- 15 конечном продукте соответствует Q<sup>6</sup>, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких
- 20 защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;
- 25 (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях Q<sup>5</sup> - Q<sup>1</sup>, при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных

производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;

- 5 (f) если это желательно или необходимо, селективное удаление N-защитной группы в положении  $Q^1$  и карбоксилзащитной группы в положении  $Q^7$ ; и получение макролактамого цикла, как определено выше, путем обеспечения образования амидной связи между высвобожденной таким образом карбоксильной группой в положении  $Q^7$  и аминогруппой в положении  $Q^1$  модуля В;
- 10 (g) если L присутствует ( $k = 1, 2$  или  $3$ ), как определено выше, проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $L^k - L^1$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является
- 15 аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно или необходимо, после присоединения селективное удаление N-защитной группы в положении  $Q^1$  и карбоксилзащитной группы в положении  $Q^7$ ; и получение макролактамого цикла, как определено выше, путем обеспечения образования амидной связи между
- 20 высвобожденной таким образом карбоксильной группой в положении  $Q^7$  и аминогруппой в положении  $Q^1$  модуля В;
- (h) если L присутствует и если это желательно, удаление N-защитной группы в положении  $L^1$ ;
- (i) если L не присутствует и если это желательно, удаление N-защитной
- 25 группы в положении  $Q^1$ ;
- (j) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- (k) если это желательно, обеспечение селективной защиты высвобожденной таким образом гидроксильной группы в положении  $Q^7$ ;
- (l) если L присутствует, и если это необходимо, удаление N-защитной группы
- 30 в положении  $L^1$ ; и

(m) если L не присутствует, и если это необходимо, удаление N-защитной группы в положении Q<sup>1</sup>;

5 если присоединение к твердой подложке аминокислотного остатка в положении Q<sup>7</sup> модуля В, как определено выше, проводят по карбоксильной группе указанного аминокислотного остатка, путем проведения стадий, включающих:

10 (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении Q<sup>7</sup> модуля В, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;

15 (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного на стадии (a);

20 (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте соответствует Q<sup>6</sup>, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;

25 (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;

30 (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте

находятся в положениях  $Q^5 - Q^1$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;

- 5 (f) если L присутствует ( $k = 1, 2$  или  $3$ ), как определено выше, проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $L^k - L^1$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в
- 10 указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (g) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в положении  $Q^1$ ;
- (h) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- 15 (i) если это желательно и необходимо, селективное удаление N-защитной группы в положении  $Q^1$ ;
- (j) получение макролактамого цикла, как определено выше, путем обеспечения образования амидной связи между высвобожденной карбоксильной группой в положении  $Q^7$  и аминогруппой в положении  $Q^1$
- 20 модуля B;
- (k) если L присутствует, удаление N-защитной группы в положении  $L^1$ ; и
- (l) если L не присутствует, удаление N-защитной группы в положении  $Q^1$ ;
- (II) получение пептида (модуль A, модуль B и линкер L), содержащего остатки
- 25 модуля A, модуля B и линкера L, определенных выше, если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 1$ ;
- путем проведения стадий, включающих:
- (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой
- 30 аминокислоты или, если это желательно, соответственно N-защищенного

- производного такого аминспирта, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении  $X^{13}$  модуля А, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном минокислоты или N-защищенном производном аминспирта, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 5
- (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $X^{12}$ , при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 10
- (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;
- 15
- (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{11}$  -  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ), при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 20
- 25
- (f) селективное удаление карбоксилзащитной группы в положении  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) и присоединение защищенного пептидного фрагмента (модуль В и линкер L) путем обеспечения образования амидной связи между свободной функциональной аминогруппой в пептидном фрагменте,
- 30

полученном в процедуре (l), и высвобожденной карбоксильной функциональной группой при  $R^n$ ;

- 5 (g) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $R^{n-1}$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) -  $R^1$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это
- 10 желательно, после присоединения аминокислоты селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- 15 (h) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенного производного аминокислоты или, если это желательно, соответственно защищенного производного кислоты, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении  $X^{14}$ , при этом любая функциональная
- 20 группа (группы), которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты или производном кислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в
- 25 молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- 30 (i) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в положении  $X^{14}$ , и химическое превращение полученной таким образом функциональной аминогруппы;

- (j) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле;
- (k) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- 5 (l) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием, например, межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (m) если это желательно, селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- 10 (n) удаление любой защитной группы, присутствующей на функциональной группе любого из членов цепи остатков и, если это желательно, любой защитной группы (групп), которая может также присутствовать в указанной молекуле;
- 15 (o) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более реакционноспособных групп, присутствующих в молекуле;
- 20 (p) если это желательно и необходимо, осуществление дополнительных химических превращений двух или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше; и
- (q) если это желательно, превращение полученного таким образом продукта в фармацевтически приемлемую соль или превращение полученной таким образом фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли в соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую фармацевтически приемлемую соль;
- 25
- если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ;
- 30 путем проведения стадий, включающих:

- 5 (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты или, если это желательно, соответственно N-защищенного производного такого аминспирта, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении X<sup>12</sup> модуля А, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты или N-защищенном производном аминспирта, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 10 (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении R<sup>11</sup>, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 15 (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;
- 20 (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях R<sup>10</sup> - R<sup>n</sup> (n = 5, 6 или 7), при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 25

- (f) селективное удаление карбоксилзащитной группы в положении  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) и присоединение защищенного пептидного фрагмента (модуль В и линкер L) путем обеспечения образования амидной связи между свободной функциональной аминогруппой в пептидном фрагменте, полученном в процедуре (l), и высвобожденной карбоксильной функциональной группой при  $P^n$ ;
- (g) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{n-1}$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) -  $P^1$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения аминокислоты селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (h) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенного производного аминокислоты или, если это желательно, соответственно защищенного производного кислоты, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении  $X^{14}$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты или производном кислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом

реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;

- 5 (i) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в положении  $\chi^{14}$  и химическое превращение полученной таким образом функциональной аминогруппы;
- (j) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле;
- (k) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- 10 (l) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием, например, межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (m) если это желательно, селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и
- 15 химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (n) удаление любой защитной группы, присутствующей на функциональной группе любого из членов цепи остатков и, если это желательно, любой
- 20 защитной группы (групп), которая может также присутствовать в указанной молекуле;
- (o) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более реакционноспособных групп, присутствующих в молекуле;
- 25 (p) если это желательно и необходимо, осуществление дополнительных химических превращений двух или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше; и
- (q) если это желательно, превращение полученного таким образом продукта
- 30 в фармацевтически приемлемую соль или превращение полученной

таким образом фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли в соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую фармацевтически приемлемую соль;

5 если  $s = 1$ ,  $t = 1$ , и  $u = 0$ ;

путем проведения стадий, включающих:

- (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты или, если это желательно, соответственно N-защищенного производного такого аминспирта, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении  $X^{13}$  модуля A, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты или N-защищенном производном аминспирта, является аналогичным образом
- 10 соответственно защищенной;
- (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $X^{12}$ , при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-
- 20 защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;
- 25
- (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных
- 30

- производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{11}$  -  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ), при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является
- 5 аналогичным образом соответственно защищенной;
- (f) селективное удаление карбоксилзащитной группы в положении  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) и присоединение защищенного пептидного фрагмента (модуль В и линкер L) путем обеспечения образования амидной связи между
- 10 свободной функциональной аминогруппой в пептидном фрагменте, полученном в процедуре (l), и высвобожденной карбоксильной функциональной группой при  $P^n$ ;
- (g) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте
- 15 находятся в положениях  $P^{n-1}$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) -  $P^2$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это
- 20 желательно, после присоединения аминокислоты селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (h) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих
- 25 стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенного производного аминокислоты, или, если это желательно, соответственно защищенного производного гидроксикислоты, или, если это желательно, соответственно защищенного производного кислоты, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении  $P^1$ , при этом любая
- 30 функциональная группа (группы), которая может присутствовать в

- указанном N-защищенном производном аминокислоты, производном гидроксикислоты или производном кислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения селективное снятие защиты с одной или нескольких
- 5 защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (i) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в
- 10 положении  $R^1$  и химическое превращение полученной таким образом функциональной аминогруппы;
- (j) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле;
- (k) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- 15 (l) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием, например, межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (m) если это желательно, селективное снятие защиты с одной или нескольких
- 20 защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (n) удаление любой защитной группы, присутствующей на функциональных
- 25 группах любого из членов цепи остатков и, если это желательно, любой защитной группы (групп), которая может также присутствовать в указанной молекуле;
- (o) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более реакционноспособных групп,
- 30 присутствующих в молекуле;

- (р) если это желательно и необходимо, осуществление дополнительных химических превращений двух или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше; и
- 5 (q) если это желательно, превращение полученного таким образом продукта в фармацевтически приемлемую соль или превращение полученной таким образом фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли в соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую фармацевтически приемлемую соль;
- 10
- если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 1$ ;
- путем проведения стадий, включающих:
- (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой
- 15 аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $R^{11}$  модуля А, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 20 (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $R^{10}$ , при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-
- 25 защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы
- 30 (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного

или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;

- 5 (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^9 - P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ), при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 10 (f) селективное удаление карбоксилзащитной группы в положении  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) и присоединение защищенного пептидного фрагмента (модуль В и линкер L) путем обеспечения образования амидной связи между свободной функциональной аминогруппой в пептидном фрагменте, полученном в процедуре (l), и высвобожденной карбоксильной функциональной группой при  $P^n$ ;
- 15 (g) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{n-1}$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) -  $P^1$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения аминокислоты селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп,
- 20 присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межпочечной связи (связей), как определено выше;
- 25 (h) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенного производного аминокислоты или, если это желательно, соответственно
- 30

- защищенного производного кислоты, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении  $X^{14}$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты или производном кислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (i) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в положении  $X^{14}$ , и химическое превращение полученной таким образом функциональной аминогруппы;
- (j) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле;
- (k) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- (l) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием, например, межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (m) если это желательно, селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (n) удаление любой защитной группы, присутствующей на функциональной группе любого из членов цепи остатков и, если это желательно, любой защитной группы (групп), которая может также присутствовать в указанной молекуле;

- (o) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более реакционноспособных групп, присутствующих в молекуле;
- 5 (p) если это желательно и необходимо, осуществление дополнительных химических превращений двух или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше; и
- 10 (q) если это желательно, превращение полученного таким образом продукта в фармацевтически приемлемую соль или превращение полученной таким образом фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли в соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую фармацевтически приемлемую соль;

если  $s = 1$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ;

15 путем проведения стадий, включающих:

- (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты или, если это желательно, соответственно N-защищенного производного такого аминспирта, которые в желаемом конечном
- 20 продукте находятся в положении  $X^{12}$  модуля A, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты или N-защищенном производном аминспирта, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 25 (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $P^{11}$ , при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-

защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;

- 5 (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;
- 10 (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{10} - P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ), при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 15 (f) селективное удаление карбоксилзащитной группы в положении  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) и присоединение защищенного пептидного фрагмента (модуль B и линкер L) путем обеспечения образования амидной связи между свободной функциональной аминогруппой в пептидном фрагменте, полученном в процедуре (l), и высвобожденной карбоксильной функциональной группой при  $P^n$ ;
- 20 (g) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{n-1}$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) -  $P^2$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это
- 25 желательно, после присоединения аминокислоты селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп,
- 30

присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;

- 5 (h) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенного производного аминокислоты, или, если это желательно, соответственно защищенного производного гидроксикислоты, или, если это желательно, соответственно защищенного производного кислоты, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении  $R^1$ , при этом любая
- 10 функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, производном гидроксикислоты или производном кислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения селективное снятие защиты с одной или нескольких
- 15 защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (i) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в
- 20 положении  $R^1$  и химическое превращение полученной таким образом функциональной аминокислоты;
- (j) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле;
- (k) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- 25 (l) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием, например, межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (m) если это желательно, селективное снятие защиты с одной или нескольких
- 30 защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и

химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;

5 (n) удаление любой защитной группы, присутствующей на функциональной группе любого из членов цепи остатков и, если это желательно, любой защитной группы (групп), которая может также присутствовать в указанной молекуле;

10 (o) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более реакционноспособных групп, присутствующих в молекуле;

(p) если это желательно и необходимо, осуществление дополнительных химических превращений двух или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше; и

15 (q) если это желательно, превращение полученного таким образом продукта в фармацевтически приемлемую соль или превращение полученной таким образом фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли в соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую фармацевтически приемлемую соль;

20

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и  $R^{11}$  не присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $R^2$ ;

путем проведения стадий, включающих:

25 (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $R^{11}$  модуля A, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;

30

- (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $P^{10}$ , при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 5
- (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;
- 10
- (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^9 - P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ), при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- 15
- (f) селективное удаление карбоксилзащитной группы в положении  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) и присоединение защищенного пептидного фрагмента (модуль В и линкер L) путем обеспечения образования амидной связи между свободной функциональной аминогруппой в пептидном фрагменте, полученном в процедуре (l), и высвобожденной карбоксильной функциональной группой при  $P^n$ ;
- 20
- 25
- (g) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{n-1}$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) -  $P^2$ , при этом любая
- 30

- функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения аминокислоты селективное снятие
- 5 защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (h) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих
- 10 стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенного производного аминокислоты, или, если это желательно, соответственно защищенного производного гидроксикислоты, или, если это желательно, соответственно защищенного производного кислоты, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении  $R^1$ , при этом любая
- 15 функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, производном гидроксикислоты или производном кислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной; и, если это желательно, после присоединения селективное снятие защиты с одной или нескольких
- 20 защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- (i) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в
- 25 положении  $R^1$  и химическое превращение полученной таким образом функциональной аминокислоты;
- (j) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле;
- (k) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;

- (l) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием, например, межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- 5 (m) если это желательно, селективное снятие защиты с одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и химическое превращение высвобожденной таким образом реакционноспособной группы (групп) с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше;
- 10 (n) удаление любой защитной группы, присутствующей на функциональной группе любого из членов цепи остатков и, если это желательно, любой защитной группы (групп), которая может также присутствовать в указанной молекуле;
- (o) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более реакционноспособных групп, присутствующих в молекуле;
- 15 (p) если это желательно и необходимо, осуществление дополнительных химических превращений двух или более групп, присутствующих в молекуле, с образованием межцепочечной связи (связей), как определено выше; и
- 20 (q) если это желательно, превращение полученного таким образом продукта в фармацевтически приемлемую соль или превращение полученной таким образом фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли в соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую
- 25 фармацевтически приемлемую соль;

если  $s = 0$ ,  $t = 0$ , и  $u = 0$ ; и  $R^{11}$  присоединен со стороны места присоединения  $\alpha$ -карбонила к  $\omega$ -азоту (N)  $R^2$ ;

путем проведения стадий, включающих:

- (a) присоединение к соответственно функционализированной твердой подложке соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $P^{11}$  модуля А, как определено выше, при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;
- (c) присоединение к полученному таким образом продукту соответственно N-защищенного производного такой аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте находится в положении  $P^{10}$ , при этом любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (d) если это желательно, селективное удаление одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в указанной молекуле, и соответствующее замещение реакционноспособной группы (групп), высвобожденной таким образом, путем присоединения одного или нескольких фрагментов, полученных из кислот, аминокислот или аминов;
- (e) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^9 - P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ), при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является аналогичным образом соответственно защищенной;
- (f) селективное удаление карбоксилзащитной группы в положении  $P^n$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) и присоединение защищенного пептидного фрагмента (модуль В и линкер L) путем обеспечения образования амидной связи между

свободной функциональной аминогруппой в пептидном фрагменте, полученном в процедуре (l), и высвобожденной карбоксильной функциональной группой при  $P^n$ ;

- 5 (g) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенных производных аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях  $P^{n-1}$  ( $n = 5, 6$  или  $7$ ) -  $P^2$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанных N-защищенных производных аминокислот, является
- 10 аналогичным образом соответственно защищенной;
- (h) дополнительное проведение стадий, по существу соответствующих стадиям (b) - (d), с применением соответственно N-защищенного производного аминокислоты, или, если это желательно, соответственно защищенного производного гидроксикислоты, или, если это желательно,
- 15 соответственно защищенного производного кислоты, которые в желаемом конечном продукте находятся в положении  $P^1$ , при этом любая функциональная группа (группы), которая может присутствовать в указанном N-защищенном производном аминокислоты, производном гидроксикислоты или производном кислоты, является аналогичным
- 20 образом соответственно защищенной;
- (i) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в положении  $P^1$  и химическое превращение полученной таким образом функциональной аминогруппы;
- (j) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более групп, присутствующих в молекуле;
- 25 (k) если это желательно, селективное удаление N-защитной группы в положении  $P^2$ ;
- (l) отсоединение полученного таким образом продукта от твердой подложки;
- (m) если это желательно, обеспечение образования межцепочечной связи,
- 30 как определено выше, путем обеспечения образования амидной связи

между высвобожденной таким образом карбоксильной группой в положении  $P^{11}$  и аминогруппой в положении  $P^2$ ;

- 5 (n) если это желательно и необходимо, селективное удаление N-защитной группы в положении  $P^2$ ; и обеспечение образования межцепочечной связи, как определено выше, путем обеспечения образования амидной связи между карбоксильной группой в положении  $P^{11}$  и высвобожденной таким образом аминогруппой в положении  $P^2$ ;
- 10 (o) удаление любой защитной группы, присутствующей на функциональной группе любого из членов цепи остатков и, если это желательно, любой защитной группы (групп), которая может также присутствовать в указанной молекуле;
- (p) если это желательно, осуществление дополнительных химических превращений одной или более реакционноспособных групп, присутствующих в молекуле; и
- 15 (q) если это желательно, превращение полученного таким образом продукта в фармацевтически приемлемую соль или превращение полученной таким образом фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли в соответствующее свободное соединение формулы (I) или в другую фармацевтически приемлемую соль.