

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042477**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.17

(51) Int. Cl. **C07K 14/81** (2006.01)

(21) Номер заявки
201691330

(22) Дата подачи заявки
2013.12.27

**(54) БЕТА-ШПИЛЕЧНЫЕ ПЕПТИДОМИМЕТИКИ В КАЧЕСТВЕ СЕЛЕКТИВНЫХ
ИНГИБИТОРОВ ЭЛАСТАЗЫ**

(43) **2016.10.31**

(86) **PCT/EP2013/078073**

(87) **WO 2015/096873 2015.07.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПОЛИФОР АГ (CH)

(56) JEFFREY D. MCBRIDE ET AL: "Peptide mimics of the Bowman-Birk inhibitor reactive site loop", BIOPOLYMERS, vol. 66, no. 2, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 79-92, XP55099422, ISSN: 0006-3525, DOI: 10.1002/bip.10228 the whole document
WO-A1-2006087001

(72) Изобретатель:
**Гомберт Франк Отто, Обрехт Даниэль (CH), Селье-Кесслер Одиль (FR),
Ледерер Александер, Лудин Кристиан (CH), Шмитт-Билле Мануэлла (FR),
Вайнбреннер Штеффен (DE)**

(74) Представитель:
Квашнин В.П. (RU)

(57) β-Шпилечные пептидомиметики общей формулы цикло(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-) и их фармацевтически приемлемые соли, причем Xaa¹, Xaa², Xaa⁴, Xaa⁶, Xaa⁷, Xaa⁸, Xaa⁹, Xaa¹⁰, Xaa¹¹, Xaa¹² и Xaa¹³ представляют собой аминокислотные остатки определенных типов, которые определены в описании изобретения и в формуле изобретения, имеют ингибирующие свойства в отношении эластазы, особенно в отношении человеческой нейтрофильной эластазы, и могут применяться для профилактики инфекций или заболеваний, связанных с такими инфекциями, у здоровых субъектов, или для уменьшения инфекций у инфицированных пациентов. Соединения согласно настоящему изобретению могут также применяться, когда рак, или иммунологические заболевания, или легочные заболевания, или сердечнососудистые заболевания, или нейродегенеративные заболевания, или воспаление, или заболевания, связанные с воспалением, опосредованы или являются результатом эластазной активности. Эти пептидомиметики могут быть получены способом, который основан на смешанной стратегии твердофазного синтеза и синтеза в растворе.

B1**042477****042477****B1**

β -Шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению представляют собой соединения общей формулы цикло(Хаа¹-Хаа²-Тхр³-Хаа⁴-Сер⁵-Хаа⁶-Хаа⁷-Хаа⁸-Хаа⁹-Хаа¹⁰-Хаа¹¹-Хаа¹²-Хаа¹³-), и их фармацевтически приемлемые соли, где Хаа¹, Хаа², Хаа⁴, Хаа⁶, Хаа⁷, Хаа⁸, Хаа⁹, Хаа¹⁰, Хаа¹¹, Хаа¹² и Хаа¹³ представляют собой аминокислотные остатки определенных типов, которые определяются в описании настоящего изобретения и в формуле изобретения.

Эти β -шпилечные пептидомиметики полезны в качестве ингибиторов протеазных ферментов и имеют особую ценность в качестве ингибиторов определенных серинпротеаз, таких как эластаза.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает эффективный способ, посредством которого эти соединения, если желательно, могут быть получены в формате библиотеки.

β -шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению показывают высокую ингибирующую активность против нейтрофильной эластазы человека, при этом имея низкую ингибирующую активность против протеиназы 3 и неожиданно низкую ингибирующую активность против свиной панкреатической эластазы (PPE). Эти благоприятные профили активность/селективность зависят от соответствующего выбора определенных типов α -, β - или γ -аминокислотных остатков и их положений в моноциклическом пептидомиметике.

Ингибиторы протеаз показывают перспективные терапевтические применения при лечении заболеваний, таких как рак (R. P. Beckett, A. Davidson, A. H. Drummond, M. Whittaker, *Drug Disc. Today* 1996, 7, 16-26; L. L. Johnson, R. Dyer, D. J. Hupe, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1998, 2, 466-71; D. Leung, G. Abbenante, и D. P. Fairlie, *J. Med. Chem.* 2000, 43, 305-341, T. Rockway, *Expert Opin. Ther. Patents* 2003, 13, 773-786), паразитические, грибковые и вирусные инфекции [например, бильгарциоз (M. M. Becker, S. A. Harrop, J. P. Dalton, B. H. Kalinna, D. P. McManus, D. P. Brindley, *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 24496-501); *C. albicans* (C. Abad-Zapetero, R. Goldman, S. W. Muchmore, C. Hutchins, K. Stewart, J. Navaza, C. D. Payne, T. L. Ray, *Protein Sci.* 1996, 5, 640-52), ВИЧ (A. Wlodawer, J. W. Erickson, *Annu. Rev. Biochem.* 1993, 62, 543-85; P. L. Darke, J. R. Huff, *Adv. Pharmacol.* 1994, 5, 399-454), гепатит (J. L. Kim, K. A. Morgenstern, C. Lin, T. Fox, M. D. Dwyer, J. A. Landro, S. P. Chambers, W. Markland, C. A. Lepre, E. T. O'Malley, S. L. Harbeson, C. M. Rice, M. A. Murcko, P. R. Caron, J. A. Thomson, *Cell*, 1996, 87, 343-55; R. A. Love, H. E. Parge, J. A. Wickersham, Z. Hostomsky, N. Habuka, E. W. Moomaw, T. Adachi, Z. Hostomska, *Cell*, 1996, 87, 331-342), герпес (W. Gibson, M. R. Hall, *Drug. Des. Discov.* 1997, 15, 39-47)], и воспалительные, иммунологические, респираторные (P. R. Bernstein, P. D. Edwards, J. C. Williams, *Prog. Med. Chem.* 1994, 31, 59-120; T.E. Hugh, *Trends Biotechnol.* 1996, 14, 409-12), сердечно-сосудистые (M. T. Stubbs, W. A. Bode, *Thromb. Res.* 1993, 69, 1-58; H. Fukami et al, *Current Pharmaceutical Design* 1998, 4, 439-453), и нейродегенеративные нарушения, включая синдром Альцгеймера (R. Vassar, B. D. Bennett, S. Babu-Kahn, S. Kahn, E. A. Mendiaz, *Science*, 1999, 286, 735-41), ангиогенез (M. Kaatinen et al, *Atherosclerosis* 1996, 123 1-2, 123-131), и рассеянный склероз (M. Z. Ibrahim et al, *J. Neuroimmunol* 1996, 70, 131-138).

Большинство протеаз связывают их субстраты в расширенной или β -нитевой конформациях, таким образом, хорошие ингибиторы должны быть способны имитировать такую конформацию. β -шпилечные миметики, таким образом, идеально подходят к замку пептидных последовательностей в расширенной конформации.

Среди протеаз, серинпротеазы представляют собой важные терапевтические мишени. Серинпротеазы классифицируются по их специфичности к субстрату, в частности по типу остатка, обнаруженного при P1, как либо трипсин-подобные (положительно заряженные остатки Lys/Arg, предпочтительные при P1), эластаза-подобные (малые гидрофобные остатки Ala/Val при P1), или химотрипсин-подобные (большие гидрофобные остатки Phe/Tyr/Leu при P1). Серинпротеазы, для которых данные рентген-кристаллографии протеазного ингибитора доступны в базе данных PDB (PDB: www.rcsb.org/pdb) включают трипсин, α -химотрипсин, γ -химотрипсин, человеческую нейтрофильную эластазу, свиную панкреатическую эластазу, тромбин, субтилизин, человеческую цитомегаловирусную протеазу А, ахромобактер протеазу I, человеческий катепсин G, глутаминовая кислота-специфическую протеазу, карбопептидазу D, фактор свертывания крови VIIa, свиной фактор свертывания крови IXA, мезентерикопептидазу, ВИЧ протеазу и термитазу. Другие серинпротеазы, которые представляют терапевтический интерес, включают триптазу, комплемент конвертазу, протеазу гепатита C-NS3. Ингибиторы тромбина (например, J. L. Metha, L. Y. Chen, W. W. Nichols, C. Mattsson, D. Gustaffson, T. G. P. Saldeen, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998, 31, 345-51; C. Lila, P. Gloanec, L. Cadet, Y. Herve, J. Fournier, F. Leborgne, T. J. Verbeuren, G. DeNanteuil, *Synth. Comm.* 1998, 28, 4419-29) и фактор Ха (например, J. P. Vacca, *Annu. Rep. Med. Chem.* 1998, 33, 81-90) применялись в клинических оценках в качестве анти-тромболитиков, ингибиторы эластазы (J. R. Williams, R. C. Falcone, C. Knee, R. L. Stein, A. M. Strimpler, B. Reaves, R. E. Giles, R. D. Krell, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991, 144, 875-83) применялись в клинических исследованиях эмфиземы и других легочных заболеваний, тогда как триптазные ингибиторы применялись в фазе II клинических исследований астмы (C. Seife, *Science* 1997, 277, 1602-3), урокиназные ингибиторы рака молочных желез и химазные ингибиторы для заболеваний, связанных с сердцем. Наконец, катепсин G, эластаза и протеиназа 3 непосредственно участвуют в модуляции активностей цитокинов и их рецепторов. Особенно в местах воспаления, высокая концентрация этих трех нейтрофильных серинпротеаз (NSP) высвобождаются в результате ин-

филтрации полиморфноядерных клеток в близкой временной корреляции с повышенными уровнями воспалительных цитокинов, явно показывая, что эти протеазы участвуют в контроле биоактивности и доступности цитокинов (U. Bank, S. Ansorge, J. Leukoc. Biol. 2001, 69, 177-90). Таким образом, высокоселективные ингибиторы эластазы представляют собой ценные мишени для кандидатов в новые лекарственные средства для лечения инфекционных воспалительных заболеваний, включая заболевания легких, такие как хроническое обструктивное заболевание легких, синдром острой дыхательной недостаточности, фиброзно-кистозная дегенерация и ишемическое реперфузионное повреждение, и в неинфекционных процессах, таких как гломерулонефрит, артрит и буллезный пемфигоид (H. Ohbayashi, Epert Opin. Investig. Drugs 2002, 11, 965-980; B. Korkmaz, T. Moreau, F. Gauthier, Biochimie 2008, 90, 227).

Из множества встречающихся белковых серинпротеазных ингибиторов, одним является циклический пептид из 14 аминокислот из семян подсолнечника, называемый подсолнечковым ингибитором трипсина (SFTI-1) (S. Luckett, R. Santiago Garcia, J. J. Barker, A. V. Konarev, P. R. Shewry, A. R. Clarke, R. L. Brady, J. Mol. Biol. 1999, 290, 525-533; Y.-Q. Long, S.-L. Lee, C.-Y. Lin, I. J. Enyedy, S. Wang, P. Li, R. B. Dickson, P. P. Roller, *Bior. & Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 2515-2519), который показывает как подобие последовательности, так и подобие конформации с трипсин-реакционноспособной петлей серинпротеазных ингибиторов семейства Баумана-Бирка. Ингибитор адаптируется к β -шпилечной конформации при связывании с активным сайтом бычьим β -трипсином. SFTI-1 ингибировал β -трипсин ($K_i < 0.1$ нМ), катепсин G ($K_i \sim 0.15$ нМ), эластазу ($K_i \sim 105$ мкМ), химотрипсин ($K_i \sim 7.4$ мкМ) и тромбин ($K_i \sim 136$ мМ).

β -шпилечная конформация соединений цикло(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-) основана на β -шпилечной петле из пептида природного происхождения, объединенного с D-аминокислотным остатком в положении 12, при присутствии консервативных аминокислотных остатков Thr и Ser в положении 3 и 5, соответственно.

Кроме того, включение структурных элементов, полученных из β - и γ -аминокислот, было реализовано, новый подход, который ранее не был оценен для разработки β -шпилечных пептидомиметиков этого размера, полезных в качестве ингибиторов протеазных ферментов. Неожиданно было обнаружено, что несмотря на дополнительные степени конформационной свободы после вставки одной или двух дополнительных метиленовых групп согласно β - или γ -аминокислотам в основную цепь β -шпилечных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению, упомянутый выше предпочтительный профиль активность/селективность может поддерживаться.

Так как человеческие пептидазы в общем не распознают пептиды, содержащие β -или γ -аминокислоты, эти пептиды должны быть более резистентными к протеолитическому расщеплению (M. I. Aguilar, A. W. Purcell, R. Devi, R. Lew, J. Rossjohn, A. I. Smith, P. Perlmutter, *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 2884; D. F. Hook, P. Bindschaedler, Y. R. Mahayan, R. Sebesta, P. Kast, D. Seebach, *Chem. Biodivers.* 2005, 2, 591; P. Zubrzak, H. Williams, G.M. Coast, R. E. Isaac, G. Reyes-Rangel, E. Juaristi, J. Zabrocki, R. J. Nachman, *Biopolymers* 2007, 88, 76; S. Sagan, Th. Milcent, R. Ponsinet, O. Convert, O. Tasseau, G. Chassaing, S. Lavielle, O. Lequin, *Eur. J. Biochem.* 2003, 270, 939).

Связанные с матрицей β -шпилечные пептидомиметики были 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 ингибирующие серинпротеазу закрепленные на матрице пептидомиметики и способы их синтеза были описаны в международных заявках на патент WO2003/054000 A1, WO2006/087001 A1 и в A. Descours, K. Moehle, A. Renard, J. A. Robinson, *ChemBioChem* 2002, 3, 318-323, но ранее описанные молекулы не проявляют такие предпочтительные профили активность/селективность, и они не имеют включенные структурные элементы, полученные из β - или γ -аминокислотных остатков.

Была установлена способность получать β -шпилечные пептидомиметики, применяя комбинаторные и параллельные способы синтеза (L. Jiang, K. Moehle, B. Dhanapal, D. Obrecht, J. A. Robinson, *Helv. Chim. Acta.* 2000, 83, 3097-3112). Дополнительное включение структурных элементов, полученных из β - и γ -аминокислот, в β -шпилечные миметики путем применения и изменения этих способов ранее было оценено для разработки CXCR4 антагонизирующих пептидов (WO2010/127704 A1). Однако эти пептиды с циклизованной основной цепью имеют больший размер кольца и дополнительно стабилизированы дисульфидным мостиком. Способы, описанные в настоящей заявке, обеспечивают синтез и скрининг больших библиотек шпилечных миметиков. Это значительно облегчает изучение структуры-активности, и следовательно открывает новые молекулы с весьма эффективной и селективной ингибирующей активностью в отношении серинпротеаз, особенно с такими предпочтительными профилями активность/селективность, как описано в настоящей заявке, имеющие свойства соединений, подходящих для новых лекарственных средств.

β -шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению представляют собой соединения общей формулы цикло(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-)(I), и их фармацевтически приемлемые соли, где

Xaa¹ представляет собой OctGly; Arg; hArg; Cha; дипептидный остаток аминокислоты типа O; или типа P; или аминокислотный остаток с ограниченной длиной боковой цепи типа Q; или типа R;

Хаа² представляет собой Glu; Val; Leu; Nle; Phe; hPhe; DiHPhe; Tyr; hTyr; Trp; или дипептидный остаток аминокислоты типа О; или типа Р;

Хаа⁴ представляет собой Ala; АллилGly; Abu; или Val;

Хаа⁶ представляет собой Ile; или OctGly;

Хаа⁷ представляет собой Pro; или N-замещенный глицин типа I;

Хаа⁸ представляет собой -B-CO-; или N-замещенный глицин типа I;

Хаа⁹ представляет собой Gln; Tyr; или β-аминокислотный остаток типа N;

Хаа¹⁰ представляет собой Lys; Asn; Gly; β-аминокислотный остаток типа N; или γ-аминокислотный остаток типа M;

Хаа¹¹ представляет собой hLeu; Ser; hSer; hSer(Me); Thr; alloThr; Asn; Gln; hGln; Dap; Tyr; His; или γ-аминокислотный остаток типа M;

Хаа¹² представляет собой Gly; -A-CO-; N-замещенный глицин типа I; или D-изомер аминокислотного остатка типа C; или типа D; или типа E; или типа F; и

Хаа¹³ представляет собой -B-CO-; N-замещенный глицин типа I; β-аминокислотный остаток типа N; γ-аминокислотный остаток типа M; -A-CO-; или D-изомер аминокислотного остатка типа C; или типа D; или типа E; или типа F;

при условии, что

Хаа¹ представляет собой дипептидный остаток аминокислоты типа О; или типа Р; и/или

Хаа² представляет собой дипептидный остаток аминокислоты типа О; или типа Р; и/или

Хаа⁷ представляет собой N-замещенный глицин типа I; и/или

Хаа⁸ представляет собой Oic; 2Ind; Pip; Azt; или N-замещенный глицин типа I; и/или

Хаа⁹ представляет собой β-аминокислотный остаток типа N; и/или

Хаа¹⁰ представляет собой β-аминокислотный остаток типа N; или γ-аминокислотный остаток типа M; и/или

Хаа¹¹ представляет собой γ-аминокислотный остаток типа M; и/или

Хаа¹² представляет собой N-замещенный глицин типа I; или D-изомер аминокислотного остатка типа C; или типа D; или типа E; или типа F; и/или

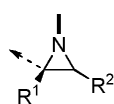
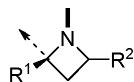
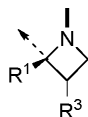
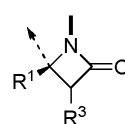
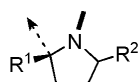
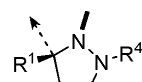
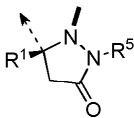
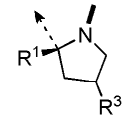
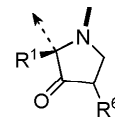
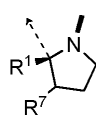
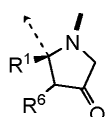
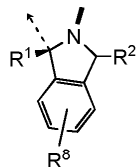
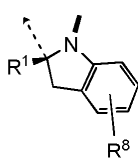
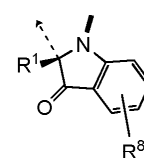
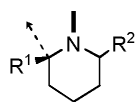
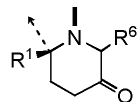
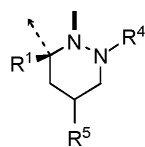
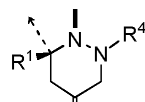
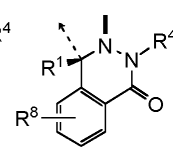
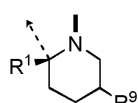
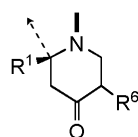
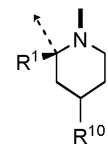
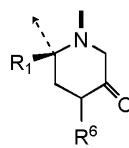
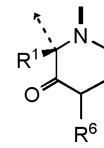
Хаа¹³ представляет собой N-замещенный глицин типа I; β-аминокислотный остаток типа N; γ-аминокислотный остаток типа M; -A-CO-; или D-изомер аминокислотного остатка типа C; или типа D; или типа E; или типа F;

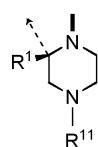
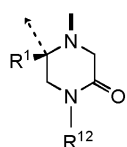
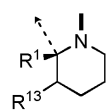
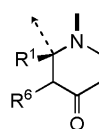
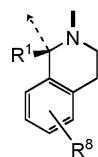
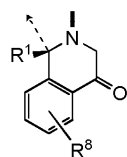
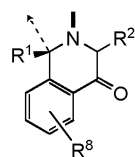
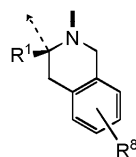
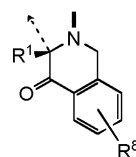
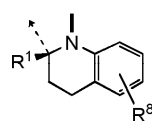
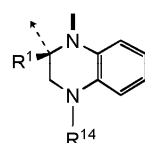
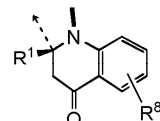
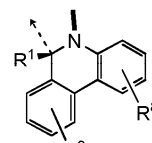
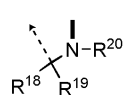
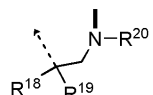
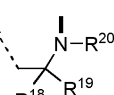
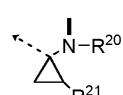
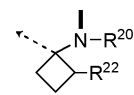
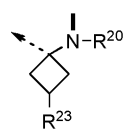
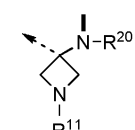
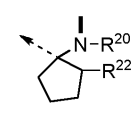
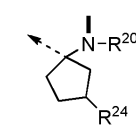
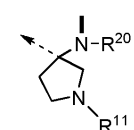
и при дополнительном условии, что если

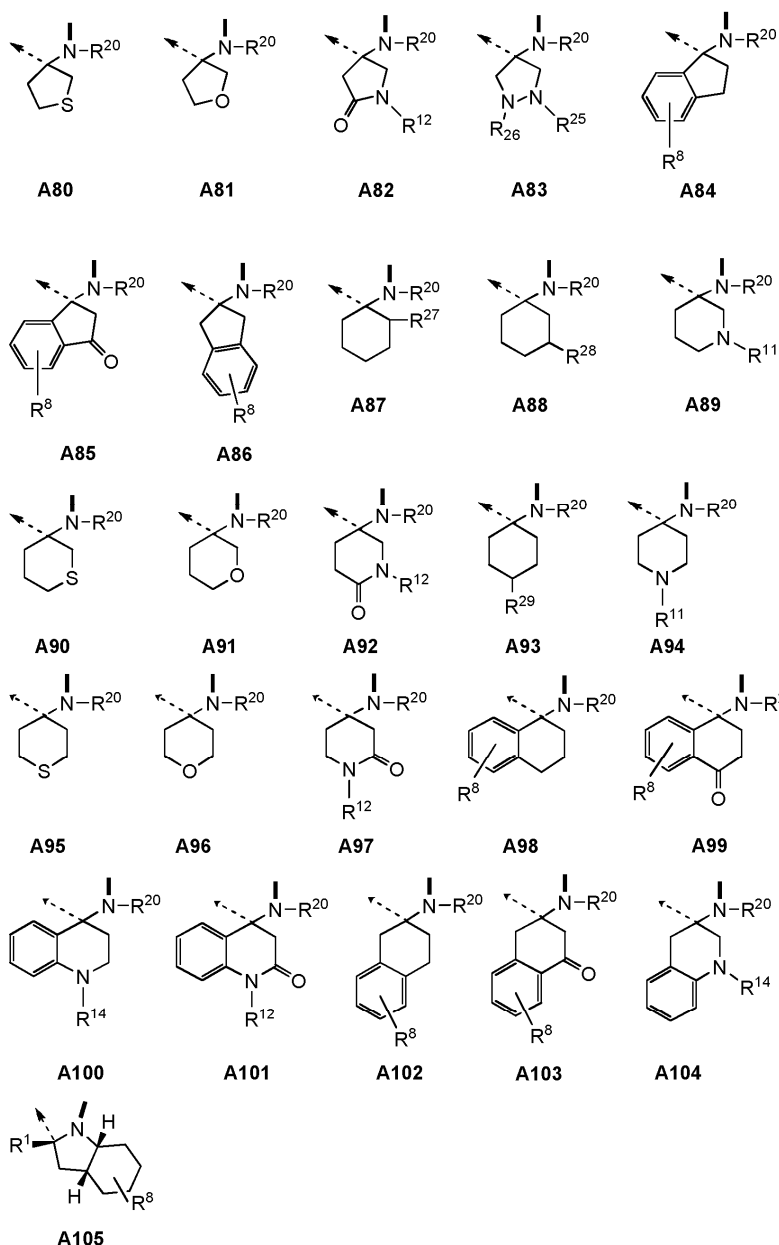
Хаа¹¹ представляет собой Tyr; или His, тогда Хаа¹ представляет собой Arg; hArg; или дипептидный остаток аминокислоты типа О; или типа Р; и/или Хаа² представляет собой дипептидный остаток аминокислоты типа О; или типа Р;

-B-CO- представляет собой остаток L-α-аминокислоты, причем В представляет собой остаток формулы -NR²⁰CH(R⁷¹)-; -NR²⁰CH(R⁷²)-; -NR²⁰CH(R⁷³)-; -NR²⁰CH(R⁷⁴)-; -NR²⁰CH(R⁸⁴)-; или энантиомер одной из групп A1 - A37 и A105, как определено выше;

-A-CO- представляет собой остаток аминокислоты, причем А представляет собой группу одной из формул:

**A1****A2****A3****A4****A5****A6****A7****A8****A9****A10****A11****A12****A13****A14****A15****A16****A17****A18****A19****A20****A21****A22****A23****A24**

**A25****A26****A27****A28****A29****A30****A31****A32****A33****A34****A35****A36****A37****A70****A71****A72****A73****A74****A75****A76****A77****A78****A79**



R^1 представляет собой H; низший алкил; или арил-низший алкил;

R^2 представляет собой H; алкил; алкенил; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_pNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$; R^3 представляет собой алкил; алкенил; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

R^4 представляет собой H; алкил; алкенил; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_mNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

R^5 представляет собой H; алкил; алкенил; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

R^6 представляет собой H; алкил; алкенил; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$;

$$\begin{aligned} &-(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}; -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{PO}(\text{OR}^{60})_2; -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{SO}_2\text{R}^{62}; \text{или } -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8; \\ &\quad \text{R}^7 \text{ представляет собой алкил; алкенил; } -(\text{CH}_2)_q(\text{CHR}^{61})_s\text{OR}^{55}; -(\text{CH}_2)_q(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{33}\text{R}^{34}; \\ &-(\text{CH}_2)_q(\text{CHR}^{61})_s\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}; -(\text{CH}_2)_q(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}; -(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{20}(\text{CHR}^{61})_s\text{COR}^{64}; \\ &-(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{COOR}^{57}; -(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}; -(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{PO}(\text{OR}^{60})_2; -(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{SO}_2\text{R}^{62}; \\ &\text{или } -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8; \end{aligned}$$

R^8 представляет собой H; Cl; F; CF_3 ; NO_2 ; низший алкил; низший алкенил; арил; арил-низший алкил; $-(CH_2)_0(CHR^{61})_sR^{77}$; $-(CH_2)_0(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_0(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_0(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_0(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_0(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_0NR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_0(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_0(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_0(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_0(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_0(CHR^{61})_sCOR^{64}$;

R^9 представляет собой алкил; алкенил; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33R^{34}}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33R^{75}}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33R^{82}}$;
 $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58R^{59}}$;
 $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

R^{10} представляет собой алкил; алкенил; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33R^{34}}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33R^{75}}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33R^{82}}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58R^{59}}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

$$\begin{aligned} & \text{R}^{11} \text{ представляет собой Н; алкил; алкенил; } -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{OR}^{52}; -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{N}^3\text{R}^3\text{R}^{34}; \\ & -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}; -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}; -(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{20}(\text{CHR}^{61})_s\text{COR}^{64}; \\ & -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{COOR}^{57}; -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}; -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{PO}(\text{OR}^{60})_2; -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{SO}_2\text{R}^{62}; \\ & \text{или } -(\text{CH}_2)_0(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8; \end{aligned}$$
$$\begin{aligned} & \text{R}^{12} \text{ представляет собой H; алкил; алкенил; } -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{OR}^{55}; -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{SR}^{56}; \\ & -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{33}\text{R}^{34}; -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}; -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}; \\ & -(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{20}(\text{CHR}^{61})_s\text{COR}^{64}; -(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{COOR}^{57}; \\ & -(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}; -(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{PO}(\text{OR}^{60})_2; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{SO}_2\text{R}^{62}; \text{ или} \\ & -(\text{CH}_2)_r(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8; \end{aligned}$$

R^{13} представляет собой алкил; алкенил; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_qNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sCOOR^{37}$; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_q(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

$$\begin{aligned} & \text{R}^{14} \text{ представляет собой Н; алкил; алкенил; } -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{OR}^{55}, -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{33}\text{R}^{34}, \\ & -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}, -(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}, -(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{20}(\text{CHR}^{61})_s\text{COR}^{64}, \\ & -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{COOR}^{57}, -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}, -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{PO}(\text{OR}^{60})_2, -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{SOR}^{62}, \\ & \text{или } -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8; \end{aligned}$$

R¹⁸ представляет собой низший алкил; низший алкенил; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{33R^{34}}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOCONR^{33R^{75}}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33R^{82}}$; $-(CH_2)_pNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sCOOR^{37}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sCONR^{58R^{59}}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$.

$$\begin{aligned} & \text{R}^{19} \text{ представляет собой алкил; алкенил } -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{OR}^{55}, \quad -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{SR}^{56}, \\ & -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{33}\text{R}^{34}, \quad -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{ONR}^{33}\text{R}^{75}, \quad -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}, \\ & -(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{20}(\text{CHR}^{61})_s\text{COR}^{64}, \quad -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{COOR}^{37}, \quad -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}, \\ & -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{PO}(\text{OR}^{60})_2; -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{SO}_2\text{R}^{62}; \text{или } -(\text{CH}_2)_p(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8; \text{или} \end{aligned}$$

R^{18} и R^{19} вместе могут образовывать: $-(\text{CH}_2)_{2-6}-$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2-$; или $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2-$;

R^{20} представляет собой H; алкил; алкенил; или арил-низший алкил;

$$\begin{aligned} & \text{R}^{21} \text{ представляет собой H; алкил; алкенил; } -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{OR}^{55}; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{SR}^{56}; \\ & -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{33}\text{R}^{34}; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}; \\ & -(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{20}(\text{CHR}^{61})_s\text{COR}^{64}; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{COOR}^{37}; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}; \\ & -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{PO}(\text{OR}^{60})_2; -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{SO}_2\text{R}^{62}; \text{ или } -(\text{CH}_2)_o(\text{CHR}^{61})_s\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8; \end{aligned}$$

R^{22} представляет собой H; алкил; алкенил; $-(CH_2)_6(CHR^{61})_5OR^{55}$; $-(CH_2)_6(CHR^{61})_5SR^{56}$; $-(CH_2)_6(CHR^{61})_5NR^{33R^{34}}$; $-(CH_2)_6(CHR^{61})_5OCONR^{33R^{75}}$; $-(CH_2)_6(CHR^{61})_5NR^{20}CONR^{33R^{82}}$; $-(CH_2)_6NR^{20}(CHR^{61})_5COR^{64}$; $-(CH_2)_6(CHR^{61})_5COOR^{57}$; $-(CH_2)_6(CHR^{61})_5CONR^{58R^{59}}$; $-(CH_2)_6(CHR^{61})_5PO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_6(CHR^{61})_5SO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_6(CHR^{61})_5C_6H_4R^8$;

R^{23} представляет собой алкил; алкенил; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33R^{34}}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33R^{75}}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33R^{82}}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58R^{59}}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

R^{24} представляет собой алкил; алкенил; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33R^{34}}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33R^{75}}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33R^{82}}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58R^{59}}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

R^{25} представляет собой H; алкил; алкенил; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_mNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

R^{26} представляет собой H; алкил; алкенил; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_mNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$; или

R^{25} и R^{26} вместе могут образовывать: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_r$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_r$; или $-(CH_2)_rNR^{57}(CH_2)_r$;

R^{27} представляет собой H; алкил; алкенил; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

R^{28} представляет собой алкил; алкенил; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

R^{29} представляет собой алкил; алкенил; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOR^{55}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSR^{56}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_oNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

R^{33} представляет собой H; алкил; алкенил; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{57}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{34}R^{63}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{78}R^{82}$; $-(CH_2)_mNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sC_6H_4R^8$;

R^{34} представляет собой H; низший алкил; арил, или арил-низший алкил; или

R^{33} и R^{34} вместе могут образовывать: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$;

R^{50} представляет собой H; низший алкил; или арил-низший алкил;

R^{55} представляет собой H; низший алкил; низший алкенил; арил-низший алкил; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{57}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{34}R^{63}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{78}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{57}$; или $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$;

R^{56} представляет собой H; низший алкил; низший алкенил; арил-низший алкил; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOR^{57}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{34}R^{63}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sOCONR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_m(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{78}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOR^{64}$; или $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCONR^{58}R^{59}$;

R^{57} представляет собой H; низший алкил; низший алкенил; арил низший алкил; или гетероарил-низший алкил;

R^{58} представляет собой H; низший алкил; низший алкенил; арил; гетероарил; арил-низший алкил; или гетероарил-низший алкил;

R^{59} представляет собой H; низший алкил; низший алкенил; арил; гетероарил; арил-низший алкил; или гетероарил-низший алкил; или

R^{58} и R^{59} вместе могут образовывать: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$;

R^{60} представляет собой H; низший алкил; низший алкенил; арил; или арил-низший алкил;

R^{61} представляет собой алкил; алкенил; арил; гетероарил; арил-низший алкил; гетероарил-низший алкил; $-(CH_2)_pOR^{57}$; $-(CH_2)_pNR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_pOCONR^{75}R^{82}$; $-(CH_2)_pNR^{20}CONR^{78}R^{82}$; $-(CH_2)_pNR^{20}(CHR^{61})_sCOR^{64}$; $-(CH_2)_oCOOR^{57}$; $-(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$; или $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$;

R^{62} представляет собой низший алкил; низший алкенил; арил, гетероарил; или арил-низший алкил;

R^{63} представляет собой H; низший алкил; низший алкенил; арил, гетероарил; арил-низший алкил; гетероарил-низший алкил; $-COR^{64}$; $-COOR^{57}$; $-CONR^{58}R^{59}$; $-SO_2R^{62}$; или $-PO(OR^{60})_2$; или

R^{34} и R^{63} вместе могут образовывать: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$;

R^{64} представляет собой H; низший алкил; низший алкенил; арил; гетероарил; арил-низший алкил; гетероарил-низший алкил; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOR^{65}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSR^{66}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{34}R^{63}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOCONR^{75}R^{82}$; или $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{78}R^{82}$;

R^{65} представляет собой H; низший алкил; низший алкенил; арил, арил-низший алкил; гетероарил-низший алкил; $-COR^{57}$; $-COOR^{57}$; или $-CONR^{58}R^{59}$;

R^{66} представляет собой H; низший алкил; низший алкенил; арил; арил-низший алкил; гетероарил-низший алкил; или $-CONR^{58}R^{59}$;

R^{67} представляет собой H; Cl; Br; F; NO_2 ; $-NR^{34}COR^{57}$; $-CF_3$; CN; $-OCF_3$; $-OCHF_2$; $-OR^{57}$; $-SR^{62}$; низший алкил; или низший алкенил;

R^{68} представляет собой H; Cl; Br; F; NO_2 ; $-NR^{34}COR^{57}$; $-CF_3$; CN; $-OCF_3$; $-OCHF_2$; $-OR^{57}$; $-SR^{62}$; низший алкил; или низший алкенил;

R^{69} представляет собой H; Cl; Br; F; NO_2 ; $-NR^{34}COR^{57}$; $-CF_3$; CN; $-OCF_3$; $-OCHF_2$; $-OR^{57}$; $-SR^{62}$; низший алкил; или низший алкенил;

R^{70} представляет собой H; Cl; Br; F; NO_2 ; $-NR^{34}COR^{57}$; $-CF_3$; CN; $-OCF_3$; $-OCHF_2$; $-OR^{57}$; $-SR^{62}$; низший алкил; или низший алкенил;

R^{71} представляет собой низший алкил; низший алкенил; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOR^{75}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSR^{75}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sNR^{20}CONR^{33}R^{82}$; $-(CH_2)_o(CHR^{61})_sCOOR^{75}$; $-(CH_2)_pCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_pPO(OR^{62})_2$; $-(CH_2)_pSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_o-C_6R^{67}R^{68}R^{69}R^{70}R^{76}$;

R^{72} представляет собой алкил; алкенил; низший циклоалкил; низший циклоалкил-низший алкил; $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOR^{85}$; или $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSR^{85}$;

R^{73} представляет собой $-(CH_2)_oR^{77}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_oR^{77}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_oR^{77}$; или $-(CH_2)_rNR^{20}(CH_2)_oR^{77}$;

R^{74} представляет собой $-(CH_2)_pNR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pNR^{77}R^{80}$; $-(CH_2)_pC(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC(=NOR^{50})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC(=NNR^{78}R^{79})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pNR^{80}C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pN=C(NR^{78}R^{80})NR^{79}R^{80}$; $-(CH_2)_pC_6H_4NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC_6H_4NR^{77}R^{80}$; $-(CH_2)_pC_6H_4C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC_6H_4C(=NOR^{50})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC_6H_4C(=NNR^{78}R^{79})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC_6H_4NR^{80}C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC_6H_4N=C(NR^{78}R^{80})NR^{79}R^{80}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_mNR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_mNR^{77}R^{80}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC(=NOR^{50})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_mNR^{80}C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC_6H_4C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC_6H_4C(=NOR^{50})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC_6H_4C(=NNR^{78}R^{79})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rO(CH_2)_pC_6H_4NR^{80}C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_mNR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_mNR^{77}R^{80}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC(=NOR^{50})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_mNR^{80}C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_mN=C(NR^{78}R^{80})NR^{79}R^{80}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC_6H_4C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC_6H_4C(=NOR^{50})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC_6H_4C(=NNR^{78}R^{79})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_rS(CH_2)_pC_6H_4NR^{80}C(=NR^{80})NR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pNR^{80}COR^{77}$; $-(CH_2)_pNR^{80}CONR^{78}R^{79}$; или $-(CH_2)_pC_6H_4NR^{80}CONR^{78}R^{79}$;

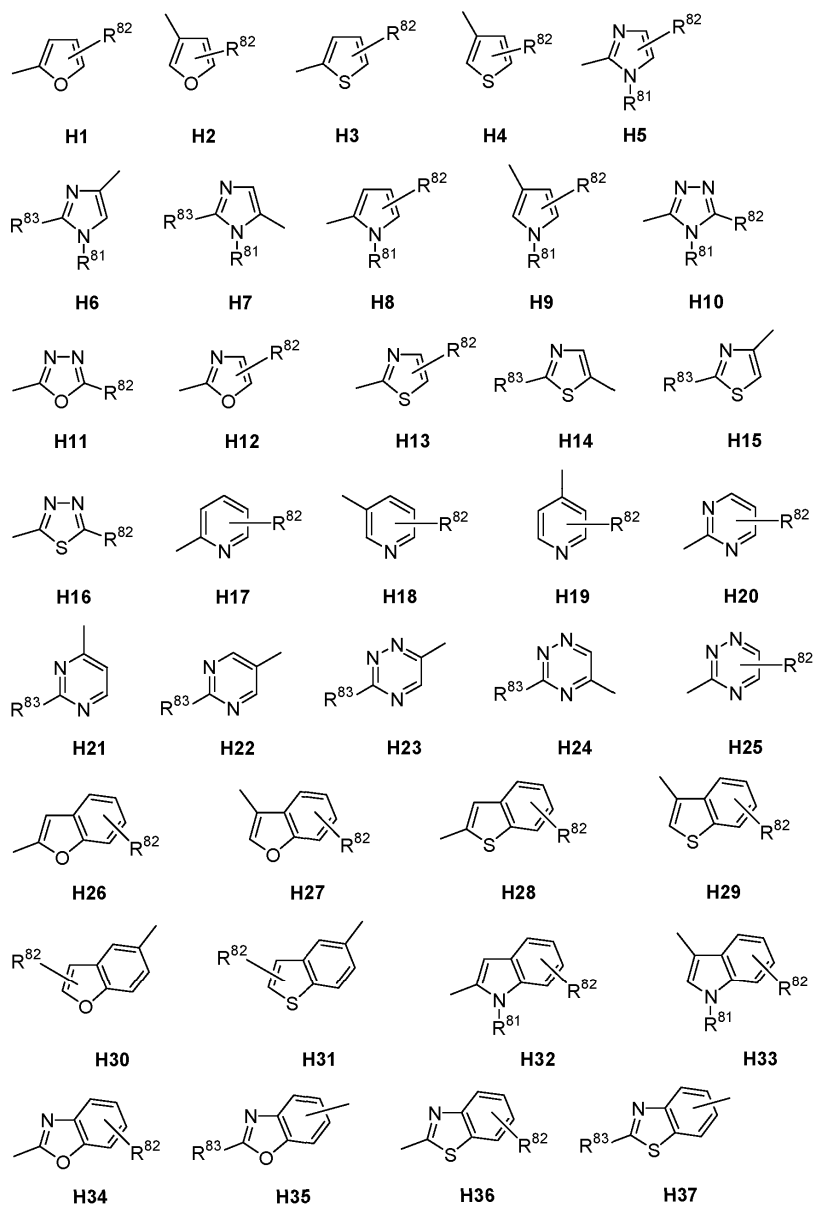
R^{75} представляет собой низший алкил; низший алкенил; низший циклоалкил; низший циклоалкил-низший алкил; или арил-низший алкил; или

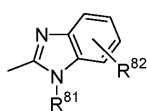
R^{33} и R^{75} вместе могут образовывать: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$; или

R^{75} и R^{82} вместе могут образовывать: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$;

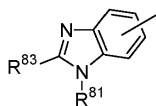
R^{76} представляет собой H; низший алкил; низший алкенил; арил-низший алкил; $-(CH_2)_oOR^{72}$; $-(CH_2)_oSR^{72}$; $-(CH_2)_oNR^{33}R^{34}$; $-(CH_2)_oOCONR^{33}R^{75}$; $-(CH_2)_oNR^{20}CONR^{33}R^{81}$; $-(CH_2)_oCOOR^{75}$; $-(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$; $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$; $-(CH_2)_oSO_2R^{62}$; или $-(CH_2)_oCOR^{64}$;

R^{77} представляет собой $-C_6R^{67}R^{68}R^{69}R^{70}R^{76}$ при условии, что по меньшей мере два из R^{67} , R^{68} , R^{69} и R^{70} представляют собой H; или гетероарильную группу одной из формул

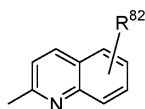




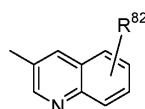
H38



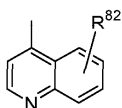
H39



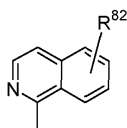
H40



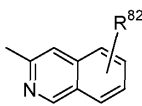
H41



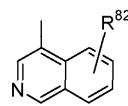
H42



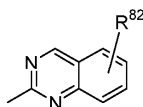
H43



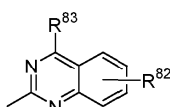
H44



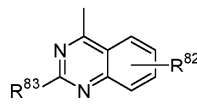
H45



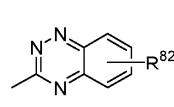
H46



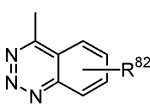
H47



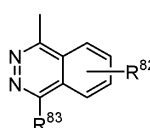
H48



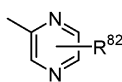
H49



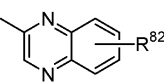
H50



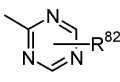
H51



H52



H53



H54



H55

R^{78} представляет собой H; низший алкил; арил; или арил-низший алкил; или
 R^{78} и R^{82} вместе могут образовывать: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$;
 R^{79} представляет собой H; низший алкил; арил; или арил-низший алкил; или
 R^{78} и R^{79} вместе могут представлять собой $-(CH_2)_{2-7}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$;
 R^{80} представляет собой H; или низший алкил;
 R^{81} представляет собой H; низший алкил; или арил-низший алкил; или
 R^{33} и R^{81} вместе могут образовывать: $-(CH_2)_{2-6}-$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2-$;
 R^{82} представляет собой H; $-CF_3$; низший алкил; арил; гетероарил; или арил-низший алкил;
 R^{83} представляет собой H; низший алкил; арил; или $-NR^{78}R^{79}$;
 R^{84} представляет собой $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOH$; $-(CR^{86}R^{87})_pOR^{80}$; $-(CR^{86}R^{87})_pCOOR^{80}$;
 $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sSH$; $-(CR^{86}R^{87})_pSR^{80}$; $-(CH_2)_pCONR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pNR^{80}CONR^{78}R^{79}$; $-(CH_2)_pC_6H_4CONR^{78}R^{79}$;
или $-(CH_2)_pC_6H_4NR^{80}CONR^{78}R^{79}$; $-(CR^{86}R^{87})_pO(OR^{60})_2$; $-(CR^{86}R^{87})_pSO_2R^{60}$; $-(CR^{86}R^{87})_pSOR^{60}$;
 $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOPO(OR^{60})_2$; или $-(CH_2)_p(CHR^{61})_sOSO_2R^{60}$;
 R^{85} представляет собой низший алкил; или низший алкенил;
 R^{86} представляет собой H; низший алкил, где H может быть замещен галогеном; или галоген;
 R^{87} представляет собой H; низший алкил, где H может быть замещен галогеном; или галоген;
 R^{88} представляет собой R^{74} или R^{84} ;
 R^{89} представляет собой $-(CH_2)_pNR^{20}CO(CHNHR^{20})R^{72}$; $-(CH_2)_pNR^{20}CO(CHNHR^{20})R^{73}$;
 $-(CH_2)_pNR^{20}CO(CHNHR^{20})R^{74}$; или $-(CH_2)_pNR^{20}CO(CHNHR^{20})R^{84}$;
 R^{90} представляет собой $-(CH_2)_pCONR^{20}(CHCOOR^{80})R^{72}$; $-(CH_2)_pCONR^{20}(CHCOOR^{80})R^{73}$;
 $-(CH_2)_pCONR^{20}(CHCOOR^{80})R^{74}$; или $-(CH_2)_pCONR^{20}(CHCOOR^{80})R^{84}$;
 R^{91} представляет собой $-(CH_2)_pNR^{20}COR^{75}$;
 R^{92} представляет собой $-(CH_2)_pCONR^{20}R^{75}$;
m равно 2-4; o равно 0-4; p равно 1-4; q равно 0-2; r равно 1 или 2; s равно 0 или 1;
аминокислотный остаток типа C представляет собой остаток формулы $-NR^{20}CH(R^{72})CO-$;
аминокислотный остаток типа D представляет собой остаток формулы $-NR^{20}CH(R^{73})CO-$;
аминокислотный остаток типа E представляет собой остаток формулы $-NR^{20}CH(R^{74})CO-$;
аминокислотный остаток типа F представляет собой остаток формулы $-NR^{20}CH(R^{84})CO-$;
N-замещенный глициновый остаток типа I представляет собой остаток формулы $-NR^{88}CH_2CO-$;
аминокислотный остаток типа M представляет собой остаток одной из формул
 $-NR^{20}CH(R^{73})(CH_2)_2CO-$; $-NR^{20}CH(R^{74})(CH_2)_2CO-$; или $-NR^{20}CH(R^{84})(CH_2)_2CO-$;

аминокислотный остаток типа N представляет собой остаток одной из формул $-\text{NR}^{20}\text{CH}(\text{R}^{72})(\text{CH}_2)\text{CO}-$; $-\text{NR}^{20}\text{CH}(\text{R}^{73})(\text{CH}_2)\text{CO}-$; $-\text{NR}^{20}\text{CH}(\text{R}^{74})(\text{CH}_2)\text{CO}-$, или $-\text{NR}^{20}\text{CH}(\text{R}^{84})(\text{CH}_2)\text{CO}-$; аминокислотный остаток типа O представляет собой остаток формулы $-\text{NR}^{20}\text{CH}(\text{R}^{89})\text{CO}-$; аминокислотный остаток типа P представляет собой остаток формулы $-\text{NR}^{20}\text{CH}(\text{R}^{90})\text{CO}-$; аминокислотный остаток типа Q представляет собой остаток формулы $-\text{NR}^{20}\text{CH}(\text{R}^{91})\text{CO}-$; и аминокислотный остаток типа R представляет собой остаток формулы $-\text{NR}^{20}\text{CH}(\text{R}^{92})\text{CO}-$.

Согласно настоящему изобретению эти β -шпилечные пептидомиметики могут быть получены способом, который включает

(a) связывание соответствующим образом функционализированной твердой подложки с соответствующим образом N-защищенной производной той аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте соответствует Хааⁿ, где n равно 13, 8, 7, 6, 5 или 4, причем любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанной N-защищенной аминокислотной производной, подобным образом, защищена соответствующим образом;

(b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;

(c) связывание продукта, полученного таким образом, с соответствующим образом N-защищенной производной той аминокислоты, которая в желаемом конечном продукте соответствует Хааⁿ⁻¹, причем любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанной N-защищенной аминокислотной производной, подобным образом, защищена соответствующим образом;

(d) удаление N-защитной группы из продукта, полученного на стадии (c);

(e) осуществление стадий по существу в соответствии со стадиями (c) и (d), применяя соответствующим образом N-защищенные производные аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях n-2-1, причем любая функциональная группа (группы), которые могут присутствовать в указанных N-защищенных аминокислотных производных, подобным образом, являются защищенными соответствующим образом;

(f) если n не равно 13, далее осуществляются стадии, по существу, в соответствии со стадиями (c) и (d), применяя соответствующим образом N-защищенные производные аминокислот, которые в желаемом конечном продукте находятся в положениях 13-n+1, причем любая функциональная группа (группы), которые могут присутствовать в указанных N-защищенных аминокислотных производных, подобным образом, являются защищенными соответствующим образом;

(g) если желательно, перед удалением N-защитной группы из продукта, полученного на стадиях (e) или (f), селективно удаляется защита одной или нескольких защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и соответствующим образом замещается реакционноактивная группа (группы), высвободившиеся таким образом, путем присоединения одной или нескольких составляющих, полученных из кислот, аминокислот и аминов, и удаляется N-защитная группа из полученного продукта;

(h) отделение продукта, полученного таким образом, от твердой подложки;

(i) циклизация продукта, отщепленного от твердой подложки;

(j) удаление любых защитных групп, присутствующих при функциональных группах любых членов цепи аминокислотных остатков; и

(k) если желательно, превращение продукта, полученного таким образом, в фармацевтически приемлемую соль, или превращение фармацевтически приемлемой, или неприемлемой, соли, полученной таким образом, в соответствующее свободное соединение или в другую фармацевтически приемлемую соль.

Как применяется в описании настоящего изобретения, термин "алкил", сам по себе или в комбинациях, означает насыщенные, неразветвленные или разветвленные углеводородные радикалы, имеющие до 24, предпочтительно до 12, атомов углерода. Подобным образом, термин "алкенил" означает неразветвленные или разветвленные углеводородные радикалы, имеющие до 24, предпочтительно до 12, атомов углерода, и содержащие по меньшей мере одну или, в зависимости от длины цепи, до четырех олефиновых двойных связей. Термин "низший" означает радикалы, имеющие до 8 атомов углерода. Таким образом, например, термин "низший алкил" означает насыщенные, неразветвленные или разветвленные углеводородные радикалы, имеющие до 8 атомов углерода, как например метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, втор.-бутил, изобутил, трет.-бутил и тому подобное. Подобным образом, термин "низший циклоалкил" означает насыщенные циклические углеводородные радикалы, имеющие до 8 атомов углерода, как например циклобутил, циклопентил, циклогексил и тому подобное. Термин "арил" означает ароматические карбо циклические углеводородные радикалы, содержащие одно или два шести-членных колец, как например фенил или нафтил, которые могут иметь до трех заместителей, таких как Br, Cl, F, CF₃, NO₂, низший алкил или низший алкенил. Термин "гетероарил" означает ароматические гетероциклические радикалы, содержащие одно или два пяти- и/или шести-членных колец, причем по меньшей мере одно из которых содержит до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, S и N, и причем указанное кольцо (кольца) необязательно замещены; соответствующие примеры таких необязательно замещенных гетероарильных радикалов указаны выше в контексте определения R⁷⁷.

Строительные блоки A1-A37 и A105 структурного элемента -A-CO- относятся к классу аминокислот, где N-конец представляет собой вторичный амин, образующий часть кольца. Среди генетически ко-

дированных аминокислот только пролин относится к этому классу. Конфигурация строительного блока A1 - A37 и A105 представляет собой (D), и они могут быть объединены со строительным блоком -B-CO-(L)-конфигурации. Предпочтительными комбинациями являются от $^D\text{A1-CO-}^L\text{B-CO-}$ до $^D\text{A37-CO-}^L\text{B-CO-}$ и $^D\text{A105-CO-}^L\text{B-CO-}$. Таким образом, например, Pro- Pro представляет собой прототип такой комбинации.

Предпочтительно, что строительные блоки от -A1-CO- до -A37-CO- и A105-CO-, которые имеют (D)-конфигурацию, несут группу R^1 в β -положении к N-концу. Предпочтительными значениями R^1 являются H и низший алкил, причем наиболее предпочтительными значениями R^1 являются H и метил. Специалистам в данной области техники очевидно, что A1-A37 и A105 показаны в (D)-конфигурации, которая, когда R^1 представляет собой H и метил, соответствует (R)-конфигурации. В зависимости от приоритета других значений R^1 согласно номенклатуре Кана - Ингольда - Прелога, эта конфигурация также может быть выражена как (S).

В дополнение к R^1 строительные блоки от -A1-CO- до -A37-CO- и -A105-CO-могут нести дополнительный заместитель, обозначенный как R^2 - R^{17} . Этим дополнительным заместителем может быть H, и если он отличен от H, он предпочтительно представляет собой алифатические или ароматические группы от маленького до среднего размера. Примерами предпочтительных значений R^2 - R^{17} являются:

R^2 : H; низший алкил; низший алкенил; $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{55}$ (где R^{55} : H; низший алкил; или низший алкенил); $(\text{CH}_2)_p\text{SR}^{56}$ (где R^{56} : низший алкил; или низший алкенил); $(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ (где R^{33} : H; низший алкил; или низший алкенил; R^{34} : H; или низший алкил; R^{33} и R^{34} вместе образуют: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; или $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $(\text{CH}_2)_m\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}$ (где R^{33} : H; или низший алкил; или низший алкенил; R^{75} : низший алкил; или R^{33} и R^{75} вместе образуют: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; или $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}$ (где R^{20} : H; или низший алкил; R^{33} : H; или низший алкил; или низший алкенил; R^{82} : H; или низший алкил; или R^{33} и R^{82} вместе образуют: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; или $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^{20})\text{COR}^{64}$ (где R^{20} : H; или низший алкил; R^{64} : низший алкил; или низший алкенил); $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{57}$ (где R^{57} : низший алкил; или низший алкенил); $-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}$ (где R^{58} : низший алкил; или низший алкенил; и R^{59} : H; или низший алкил; или R^{58} и R^{59} вместе образуют: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; или $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(\text{CH}_2)_o\text{PO}(\text{OR}^{60})_2$ (где R^{60} : низший алкил; или низший алкенил); $-(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{R}^{62}$ (где R^{62} : низший алкил; или низший алкенил); или $-(\text{CH}_2)_q\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8$ (где R^8 : H; F; Cl; CF_3 ; низший алкил; низший алкенил; или низший алкокси).

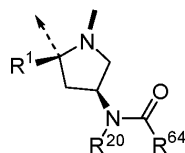
R^3 : H; низший алкил; низший алкенил; $-(\text{CH}_2)_o\text{OR}^{55}$ (где R^{55} : H; низший алкил; или низший алкенил); $-(\text{CH}_2)_o\text{SR}^{56}$ (где R^{56} : низший алкил; или низший алкенил); $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ (где R^{33} : H; низший алкил; или низший алкенил; R^{34} : H; или низший алкил; или R^{33} и R^{34} вместе образуют: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; или $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(\text{CH}_2)_o\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}$ (где R^{33} : H; или низший алкил; или низший алкенил; R^{75} : низший алкил; или R^{33} и R^{75} вместе образуют: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; или $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(\text{CH}_2)_o\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}$ (где R^{20} : H; или низший алкил; R^{33} : H; или низший алкил; или низший алкенил; R^{82} : H; или низший алкил; или R^{33} и R^{82} вместе образуют: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; или $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(\text{CH}_2)_o\text{N}(\text{R}^{20})\text{COR}^{64}$ (где R^{20} : H; или низший алкил; R^{64} : низший алкил; или низший алкенил); $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{57}$ (где R^{57} : низший алкил; или низший алкенил); $-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}$ (где R^{58} : низший алкил; или низший алкенил; и R^{59} : H; низший алкил; или R^{58} и R^{59} вместе образуют: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; или $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $(\text{CH}_2)_q\text{PO}(\text{OR}^{60})_2$ (где R^{60} : низший алкил; или низший алкенил); $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{R}^{62}$ (где R^{62} : низший алкил; или низший алкенил); или $-(\text{CH}_2)_q\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8$ (где R^8 : H; F; Cl; CF_3 ; низший алкил; низший алкенил; или низший алкокси).

R^4 : H; низший алкил; низший алкенил; $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{55}$ (где R^{55} : H; низший алкил; или низший алкенил); $-(\text{CH}_2)_m\text{SR}^{56}$ (где R^{56} : низший алкил; или низший алкенил); $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ (где R^{33} : H; низший алкил; или низший алкенил; R^{34} : H; или низший алкил; или R^{33} и R^{34} вместе образуют: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; или $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(\text{CH}_2)_m\text{OCONR}^{33}\text{R}^{75}$ (где R^{33} : H; или низший алкил; или низший алкенил; R^{75} : низший алкил; или R^{33} и R^{75} вместе образуют: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; или $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^{20}\text{CONR}^{33}\text{R}^{82}$ (где R^{20} : H; или низший алкил; R^{33} : H; или низший алкил; или низший алкенил; R^{82} : H; или низший алкил; или R^{33} и R^{82} вместе образуют: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; или $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^{20})\text{COR}^{64}$ (где R^{20} : H; или низший алкил; R^{64} : низший алкил; или низший алкенил); $-(\text{CH}_2)_o\text{COOR}^{57}$ (где R^{57} : низший алкил; или низший алкенил); $-(\text{CH}_2)_o\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}$ (где R^{58} : низший алкил; или низший алкенил; и R^{59} : H; или низший алкил; или R^{58} и R^{59} вместе образуют: $-(\text{CH}_2)_{2-6}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$; или $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^{57}(\text{CH}_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(\text{CH}_2)_o\text{PO}(\text{OR}^{60})_2$ (где R^{60} : низший алкил; или низший алкенил); $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{R}^{62}$ (где R^{62} : низший алкил; или низший алкенил); или $-(\text{CH}_2)_q\text{C}_6\text{H}_4\text{R}^8$ (где R^8 : H; F; Cl; CF_3 ; низший алкил; низший алкенил; или низший алкокси).

$-(CH_2)_qSR^{56}$ (где R^{56} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_qNR^{33}R^{34}$ (где R^{33} : H; низший алкил; или низший алкенил; R^{34} : H; или низший алкил; или R^{33} и R^{34} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_qOCONR^{33}R^{75}$ (где R^{33} : H; или низший алкил; или низший алкенил; R^{75} : низший алкил; или R^{33} и R^{75} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_qNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (где R^{20} : H; или низший низший алкил; R^{33} : H; или низший алкил; или низший алкенил; R^{82} : H; или низший алкил; или R^{33} и R^{82} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_qN(R^{20})COR^{64}$ (где R^{20} : H; или низший алкил; R^{64} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_rCOO^{57}$ (где R^{57} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_qCONR^{58}R^{59}$ (где R^{58} : низший алкил; или низший алкенил; и R^{59} : H; или низший алкил; или R^{58} и R^{59} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_rPO(OR^{60})_2$ (где R^{60} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_rSO_2R^{62}$ (где R^{62} : низший алкил; или низший алкенил); или $-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (где R: H; F; Cl; CF_3 ; низший алкил; низший алкенил; или низший алкокси).

R^{14} : H; низший алкил; низший алкенил; $-(CH_2)_mOR^{55}$ (где R^{55} : H; низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_mSR^{56}$ (где R^{56} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_mNR^{33}R^{34}$ (где R^{33} : H; низший алкил; или низший алкенил; R^{34} : H; или низший алкил; или R^{33} и R^{34} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_mOCONR^{33}R^{75}$ (где R^{33} : H; или низший алкил; или низший алкенил; R^{75} : низший алкил; или R^{33} и R^{75} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_mNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (где R^{20} : H; или низший низший алкил; R^{33} : H; или низший алкил; или низший алкенил; R^{82} : H; или низший алкил; или R^{33} и R^{82} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_mN(R^{20})COR^{64}$ (где R^{20} : H; низший алкил; R^{64} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_qCOOR^{57}$ (где R^{57} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_qCONR^{58}R^{59}$ (где R^{58} : низший алкил; или низший алкенил; и R^{59} : H; или низший алкил; или R^{58} и R^{59} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_qPO(OR^{60})_2$ (где R^{60} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_qSO_2R^{62}$ (где R^{62} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (где R^8 : H; F; Cl; CF_3 ; низший алкил; низший алкенил; или низший алкокси).

Среди строительных блоков A1-A37 и A105 предпочтительными являются: A2, где R^2 представляет собой H; A5, где R^2 представляет собой H; A8; A13; A15; A22; A25; A32; и A105. Наиболее предпочтительными являются строительные блоки типа A8':



A8'

где R^{20} представляет собой H; или низший алкил; и R^{64} представляет собой алкил; алкенил; арил; арил-низший алкил; или гетероарил-низший алкил; особенно те, в которых R^{64} представляет собой н-гексил (A8'-1); н-гептил (A8'-2); 4-(фенил)бензил (A8'-3); дифенилметил (A8'-4); 3-амино-пропил (A8'-5); 5-амино-пентил (A8'-6); метил (A8'-7); этил (A8'-8); изопропил (A8'-9); изобутил (A8'-10); н-пропил (A8'-11); циклогексил (A8'-12); циклогекси́лметил (A8'-13); н-бутил (A8'-14); фенил (A8'-15); бензил (A8'-16); (3-индолил)метил (A8'-17); 2-(3-индолил)этил (A8'-18); (4-фенил)фенил (A8'-19); и н-нонил (A8'-20).

Строительный блок A70 относится к классу α -замещенных α -аминокислот с открытой цепью, строительные блоки A71 и A72 относятся к соответствующим β -аминокислотным аналогам, и строительные блоки A73-A104 относятся к циклическим аналогам A70. Такие аминокислотные производные, как было показано, ограничивают маленькие пептиды в хорошо определенных обратимых или U-формованных конформациях (С.М. Venkatachalam, Biopolymers 1968, 6, 1425-1434; W. Kabsch, C. Sander, Biopolymers 1983, 22, 2577). Такие строительные блоки идеально подходят для стабилизации β -шпильчатых конформаций в пептидных петлях (D. Obrecht, M. Altorfer, J.A. Robinson, "Novel Peptide Mimetic Building Blocks and Strategies for Efficient Lead Finding", Adv. Med. Chem. 1999, Vol.4, 1-68; P. Balaram, "Non-standard amino acid in peptide design and protein engineering", Curr. Opin. Struct. Biol. 1992, 2, 845-851; M. Crisma, G. Valle, C. Toniolo, S. Prasad, R.B. Rao, P. Balaram, " β -turn conformations in crystal structures of model peptides containing α,α -disubstituted amino acid", Biopolymers 1995, 35, 1-9; V.J. Hruby, F. Al-Obeidi, W. Kazmierski, Biochem. J. 1990, 268, 249-262).

Было показано, что оба энантиомера строительных блоков от -A70-CO- до A104-CO- в комбинации со строительным блоком -B-CO-, представляющим собой α -аминокислоту с L-конфигурацией, могут эффективно стабилизировать и индуцировать β -шпильчатые конформации (D. Obrecht, M. Altorfer, J.A. Robinson, "Novel Peptide Mimetic Building Blocks and Strategies for Efficient Lead Finding", Adv. Med.

низший алкил); $-(CH_2)_oNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (где R^{20} : H; или низший низший алкил; R^{33} : H; или низший алкил; или низший алкенил; R^{82} : H; или низший алкил; или R^{33} и R^{82} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_oN(R^{20})COR^{64}$ (где: R^{20} : H; или низший алкил; R^{64} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_oCOOR^{57}$ (где R^{57} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$ (где R^{58} : низший алкил, или низший алкенил; и R^{59} : H; низший алкил; или R^{58} и R^{59} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$ (где R^{60} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_oSO_2R^{62}$ (где R^{62} : низший алкил; или низший алкенил); или $-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (где R^8 : H; F; Cl; CF_3 ; низший алкил; низший алкенил; или низший алкокси).

R^{28} : низший алкил; низший алкенил; $-(CH_2)_oOR^{55}$ (где R^{55} : H; низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_oSR^{56}$ (где R^{56} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_oNR^{33}R^{34}$ (где R^{33} : H; низший алкил; или низший алкенил; R^{34} : H; или низший алкил; или R^{33} и R^{34} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_oOCONR^{33}R^{75}$ (где R^{33} : H; или низший алкил; или низший алкенил; R^{75} : низший алкил; или R^{33} и R^{75} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_oNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (где R^{20} : H; или низший низший алкил; R^{33} : H; или низший алкил; или низший алкенил; R^{82} : H; или низший алкил; или R^{33} и R^{82} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_oN(R^{20})COR^{64}$ (где: R^{20} : H; или низший алкил; R^{64} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_oCOOR^{57}$ (где R^{57} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$ (где R^{58} : низший алкил, или низший алкенил; и R^{59} : H; низший алкил; или R^{58} и R^{59} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$ (где R^{60} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_oSO_2R^{62}$ (где R^{62} : низший алкил; или низший алкенил); или $-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (где R^8 : H; F; Cl; CF_3 ; низший алкил; низший алкенил; или низший алкокси).

R^{29} : низший алкил; низший алкенил; $-(CH_2)_oOR^{55}$ (где R^{55} : H; низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_oSR^{56}$ (где R^{56} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_oNR^{33}R^{34}$ (где R^{33} : H; низший алкил; или низший алкенил; R^{34} : H; или низший алкил; или R^{33} и R^{34} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_oOCONR^{33}R^{75}$ (где R^{33} : H; или низший алкил; или низший алкенил; R^{75} : низший алкил; или R^{33} и R^{75} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_oNR^{20}CONR^{33}R^{82}$ (где R^{20} : H; или низший низший алкил; R^{33} : H; или низший алкил; или низший алкенил; R^{82} : H; или низший алкил; или R^{33} и R^{82} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$; где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_oN(R^{20})COR^{64}$ (где: R^{20} : H; или низший алкил; R^{64} : низший алкил; или низший алкенил); особенно предпочтительными являются $-(CH_2)_oNR^{20}CO$ низший-алкил ($R^{20}=H$; или низший алкил); $-(CH_2)_oCOOR^{57}$ (где R^{57} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_oCONR^{58}R^{59}$ (где R^{58} : низший алкил, или низший алкенил; и R^{59} : H; низший алкил; или R^{58} и R^{59} вместе образуют: $-(CH_2)_{2-6}$; $-(CH_2)_2O(CH_2)_2$; $-(CH_2)_2S(CH_2)_2$; или $-(CH_2)_2NR^{57}(CH_2)_2$ (где R^{57} : H; или низший алкил); $-(CH_2)_oPO(OR^{60})_2$ (где R^{60} : низший алкил; или низший алкенил); $-(CH_2)_oSO_2R^{62}$ (где R^{62} : низший алкил; или низший алкенил); или $-(CH_2)_qC_6H_4R^8$ (где R^8 : H; F; Cl; CF_3 ; низший алкил; низший алкенил; или низший алкокси).

Среди строительных блоков A70-A104 предпочтительными являются: A74, где R^{22} представляет собой H; A75; A76; A77, где R^{22} представляет собой H; A78; и A79.

Строительный блок -B-CO- обозначает L-аминокислотный остаток. Предпочтительными значениями B являются: $-NR^{20}CH(R^{71})-$; $-NR^{20}CH(R^{72})-$; $-NR^{20}CH(R^{73})-$; $-NR^{20}CH(R^{74})-$; $-NR^{20}CH(R^{84})-$; или энантиомерные группы A2, где R^2 представляет собой H; A5, где R^2 представляет собой H; A8; A13; A15; A22; A25; A32; и A105. Наиболее предпочтительными строительными блоками -B-CO-являются

Ala	L- аланин
Arg	L-аргинин
Asn	L-аспарагин
Asp	L-аспарагиновая кислота
Gln	L-глутамин
Glu	L-Глутаминовая кислота
Gly	Глицин
His	L-Гистидин
Ile	L-Изолейцин
Leu	L-Лейцин
Lys	L-Лизин
Met	L-Метионин
Phe	L-Фенилаланин

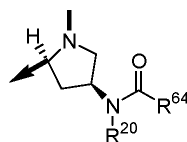
Pro	L-Пролин
Ser	L-Серин
Thr	L-Треонин
Trp	L-Триптофан
Tyr	L-Тирозин
Val	L-Валин
Cit	L-Цитруллин
Orn	L-Орнитин
tBuA	L-трет-Бутилаланин
Sar	Саркозин
t-BuG	L-трет.-Бутилглицин
4AmPhe	L-пара-Аминофенилаланин
3AmPhe	L-мета-Аминофенилаланин
2AmPhe	L-орто-Аминофенилаланин
Phe(mC(NH ₂)=NH)	L-мета-Амидинофенилаланин

Phe(pC(NH ₂)=NH)	L-пара-Амидинофенилаланин
Phe(mNHC (NH ₂)=NH)	L-мета-Гуанидинофенилаланин
Phe(pNHC (NH ₂)=NH)	L-пара-Гуанидинофенилаланин
Phg	L-Фенилглицин
Cha	L-Циклогексилаланин
C ₄ al	L-3-Циклобутилаланин
C ₅ al	L-3-Циклопентилаланин
Nle	L-Норлейцин
2-Nal	L-2-Нафтилаланин
1-Nal	L-1-Нафтилаланин
4Cl-Phe	L-4-Хлорфенилаланин
3Cl-Phe	L-3-Хлорфенилаланин
2Cl-Phe	L-2-Хлорфенилаланин
3,4Cl ₂ -Phe	L-3,4-Дихлорфенилаланин
4F-Phe	L-4-Фторфенилаланин

3F-Phe	L-3-Фторфенилаланин
2F-Phe	L-2-Фторфенилаланин
Tic	L-1,2,3,4-Тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота
Thi	L-β-2-Тиенилаланин
Tza	L-2-Тиазолилаланин
Mso	L-Метинин сульфоксид
AcLys	L-N-Ацетиллизин
Dpr	L-2,3-Диаминопропионовая кислота
A ₂ Bu	L-2,4-Диаминомасляная кислота
Dbu	(2S, 3S)-2,3-Диаминомасляная кислота
Abu	L-α -Аминомасляная кислота
Aha	ε-Аминогексановая кислота
Aib	α-Аминоизомасляная кислота
Tyr(Bzl)	L-O-Бензилтирозин
Bip	L-Бифенилаланин

Ser(Bzl)	L-О-Бензилсерин
Thr(Bzl)	L-О-Бензилтреонин
hCha	L-Гомо-циклогексилаланин
hSer	L-Гомо-серин
hSer(Me)	L-Гомо-О-метилсерин
hArg	L-Гомо-аргинин
hPhe	L-Гомо-фенилаланин
Bpa	L-4-Бензоилфенилаланин
Azt	L-Азетидин-2-карбоновая кислота
Pip	L-Пипеколиновая кислота
OctG	L-Октилглицин
MePhe	L-N-Метилфенилаланин
MeNle	L-N-Метилнорлейцин
MeAla	L-N-Метилаланин
Melle	L-N-Метилизолейцин
MeVal	L-N-метвалин
MeLeu	L-N-Метиллейцин
4Hyp1	(4S)-L-Гидроксипролин
4Hyp2	(4R)-L-Гидроксипролин
4Mp1	(4S)-L-Меркаптопролин
4Mp2	(4R)-L-Меркаптопролин
Oic	(3aS, 7aS)-L-1-Октагидро-1H-индол-2- карбоновая кислота
2Ind	L-1H-индол-2-карбоновая кислота

Кроме того, наиболее предпочтительные значения В также включают группы типа А8" (L)-конфигурации:



A8''

где R^{20} представляет собой H; или низший алкил; и R^{64} представляет собой алкил; алкенил; $-[(CH_2)_u-X]_tCH_3$ (где X представляет собой -O-; $-NR^{20}$ -, или -S-; $u=1-3$, и $t=1-6$), арил; арил-низший алкил; или гетероарил-низший алкил; особенно те, в которых R^{64} представляет собой н-гексил (A8''-21); н-гептил (A8''-22); 4-(фенил)бензил (A8''-23); дифенилметил (A8''-24); 3-амино-пропил (A8''-25); 5-аминопентил (A8''-26); метил (A8''-27); этил (A8''-28); изопропил (A8''-29); изобутил (A8''-30); н-пропил (A8''-31); циклогексил (A8''-32); циклогексил-метил (A8''-33); н-бутил (A8''-34); фенил (A8''-35); бензил (A8''-36); (3-индолил)метил (A8''-37); 2-(3-индолил)этил (A8''-38); (4-фенил)-фенил (A8''-39); н-нонил (A8''-40); $CH_3-OCH_2CH_2-OCH_2-$ (A8''-41) и $CH_3-(OCH_2CH_2)_2-OCH_2-$ (A8''-42).

Помимо структурного элемента -В-СО- β-спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут содержать структурный элемент -А-СО- и аминокислотные остатки, принадлежащие к одной из следующих групп:

Группа С: $-NR^{20}CH(R^{72})CO-$; "гидрофобные: размер от малого до среднего"

Группа D: $-NR^{20}CH(R^{73})CO-$; "гидрофобные: большие ароматические или гетероароматические"

Группа E: $-NR^{20}CH(R^{74})CO-$; "полярные-катионные" и "производные мочевины"

Группа F: $-NR^{20}CH(R^{84})CO-$; "полярные -незаряженные или анионные"

Группа I: $-NR^{88}CH_2CO-$; "N-замещенный глициновый остаток"

Группа M: $-NR^{20}CH(R^{73})(CH_2)_2CO-$;
 $-NR^{20}CH(R^{74})(CH_2)_2CO-$; или
 $-NR^{20}CH(R^{84})(CH_2)_2CO-$; "γ⁴-аминокислоты"

-Группа N: $-NR^{20}CH(R^{72})(CH_2)CO-$;
 $-NR^{20}CH(R^{73})(CH_2)CO-$;
 $-NR^{20}CH(R^{74})(CH_2)CO-$; или
 $-NR^{20}CH(R^{84})(CH_2)CO-$; "β³-аминокислоты"

Группа О: $-\text{NR}^{20}\text{CH}(\text{R}^{89})\text{CO}-$; "дипептидный аминокислотный остаток на основе полярной боковой цепи группы Е"

Группа Р: $-\text{NR}^{20}\text{CH}(\text{R}^{90})\text{CO}-$; "дипептидный аминокислотный остаток на основе анионной боковой цепи группы F"

Группа Q: $-\text{NR}^{20}\text{CH}(\text{R}^{91})\text{CO}-$; "аминокислотный остаток на основе полярной катионной боковой цепи группы Е, пролонгированной посредством дополнительной боковой цепи с ограниченной длиной"

Группа R: $-\text{NR}^{20}\text{CH}(\text{R}^{92})\text{CO}-$; "аминокислотный остаток на основе анионной боковой цепи группы F, пролонгированной посредством дополнительной боковой цепи с ограниченной длиной"

Группа С содержит аминокислотные остатки с алифатическими гидрофобными группами боковой цепи, размера от малого до среднего, согласно общему определению заместителя R^{72} . Гидрофобный остаток относится к аминокислотной боковой цепи, которая является незаряженной при физиологическом значении pH и которая отталкивается водным раствором. Кроме того, эти боковые цепи, в общем, не содержат донорные группы водородной связи, такие как (но без ограничения к этому) первичные и вторичные амиды, первичные и вторичные амины и их соответствующие протонированные соли, тиолы, спирты, фосфонаты, фосфаты, мочевины или тиомочевины. Однако они могут содержать акцепторные группы, такие как простые эфиры, простые тиоэфиры, сложные эфиры, третичные амиды, алкил- или арил-фосфонаты и фосфаты или третичные амины. Генетически кодированные гидрофобные аминокислоты размера от малого до среднего включают аланин, изолейцин, лейцин, метионин и валин.

Группа D содержит аминокислотные остатки с ароматическими и гетероароматическими группами боковой цепи, размера от малого до среднего, согласно общему определению заместителя R^{73} . Ароматический аминокислотный остаток относится к гидрофобной аминокислоте, имеющей боковую цепь, содержащую по меньшей мере одно кольцо, имеющее конъюгированную π -электронную систему (ароматическая группа). Кроме того, они могут содержать донорные группы водородной связи, такие как (но без ограничения к этому) первичные и вторичные амиды, первичные и вторичные амины, и их соответствующие протонированные соли, тиолы, спирты, фосфонаты, фосфаты, мочевины или тиомочевины, и акцепторные группы водородной связи, такие как (но без ограничения к этому) простые эфиры, простые тиоэфиры, сложные эфиры, третичные амиды, алкил- или арил-фосфонаты и фосфаты или третичные амины. Генетически кодированные ароматические аминокислоты включают фенилаланин и тирозин.

Гетероароматический аминокислотный остаток относится к гидрофобной аминокислоте, имеющей боковую цепь, содержащую по меньшей мере одно кольцо, имеющее конъюгированную π -систему, включающую по меньшей мере один гетероатом, такой как (но без ограничения к этому) O, S и N, согласно общему определению заместителя R^{77} . Кроме того, такие остатки могут содержать донорные группы водородной связи, такие как (но без ограничения к этому) первичные и вторичные амиды, первичные и вторичные амины, и их соответствующие протонированные соли, тиолы, спирты, фосфонаты, фосфаты, мочевины или тиомочевины, и акцепторные группы водородной связи, такие как (но без ограничения к этому) простые эфиры, простые тиоэфиры, сложные эфиры, третичные амиды, алкил- или арил-фосфонаты и фосфаты или третичные амины. Генетически кодированные гетероароматические аминокислоты включают триптофан и гистидин.

Группа E содержит аминокислоты, содержащие боковые цепи с полярными-катионными, ациламино остатками и производными мочевины согласно общему определению заместителя R^{74} . Полярно-катионный относится к основной боковой цепи, которая протонирована при физиологическом pH. Генетически кодированные полярные-катионные аминокислоты включают аргинин, лизин и гистидин. Цитруллин является примером аминокислотного остатка, полученного из мочевины.

Группа F содержит аминокислоты, содержащие боковые цепи с полярными-незаряженными или анионными остатками согласно общему определению заместителя R^{84} . Полярные-позаряженные или анионные остатки относятся к гидрофильной боковой цепи, которая является не заряженной и соответственно анионной при физиологическом pH (причем карбоновые кислоты включены), но которая не отталкивается водными растворами. Такие боковые цепи, как правило, содержат донорные группы водородной связи, такие как (но без ограничения к этому) первичные и вторичные амиды, карбоновые кислоты и сложные эфиры, первичные и вторичные амины, тиолы, спирты, фосфонаты, фосфаты, мочевины или тиомочевины. Эти группы могут образовывать сеть водородных связей с молекулами воды. Кроме того, они могут также содержать акцепторные группы водородной связи, такие как (но без ограничения к это-

му) простые эфиры, простые тиоэфиры, сложные эфиры, третичные амиды, карбоновые кислоты и карбоксидаты, алкил- или арил- фосфонаты и фосфаты или третичные амины. Генетически кодированные полярные-незаряженные аминокислоты включают аспарагин, цистеин, глутамин, серин и треонин, а также аспарагиновую кислоту и глутаминовую кислоту.

Группа I содержит глицин, имеющий аминогруппу, замещенную цепями, содержащими полярные-катионные, полярные-незаряженные или анионные остатки согласно общему определению заместителя R^{88} . Полярный-катионный относится к основной боковой цепи, которая является протонированной при физиологическом pH. Полярный-незаряженный или анионный остаток относится к гидрофильной боковой цепи, которая является незаряженной и, соответственно, анионной при физиологическом pH (причем карбоновые кислоты включены), но которая не отталкивается водными растворами.

Группа M содержит γ^4 -аминокислотные остатки, имеющие как аминогруппы, так и боковую цепь, присоединенную к γ -атому углерода; γ^4 -аминокислотные остатки с ароматическими и гетероароматическими группами боковой цепи согласно общему определению заместителя R^{73} ; γ^4 -аминокислотные остатки с полярными-катионными, ациламино- и производными от мочевины группами боковой цепи согласно общему определению заместителя R^{74} ; и γ -аминокислотные остатки с полярными-незаряженными или анионными группами согласно общему определению заместителя R^{84} . Ароматическая группа боковой цепи является гидрофобной и содержит по меньшей мере одно кольцо, имеющее конъюгированную π -электронную систему (ароматическая группа). Гетероароматическая группа боковой цепи является гидрофобной и содержит по меньшей мере одно кольцо, имеющее конъюгированную π -систему, включающее по меньшей мере один гетероатом, такой как (но без ограничения к этому) O, S и N, согласно общему определению заместителя R^{77} . Полярная-катионная группа боковой цепи относится к основной боковой цепи, которая является протонированной при физиологическом pH. Полярная-незаряженная или анионная группа боковой цепи является незаряженной и, соответственно, анионной при физиологическом pH (причем карбоновые кислоты включены), но не отталкивается водными растворами.

Группа N содержит β^3 -аминокислотные остатки, имеющие как аминогруппу, так и боковую цепь, присоединенную к β -атому углерода, с группами боковой цепи согласно общему определению заместителя R^{71} ; β^3 -аминокислотные остатки с гидрофобными группами боковой цепи, размера от малого до среднего, согласно общему определению заместителя R^{72} ; β^3 -аминокислотные остатки с ароматическими и гетероароматическими группами боковой цепи согласно общему определению заместителя R^{73} ; β^3 -аминокислотные остатки с полярными-катионными, ациламино- и производными от мочевины группами боковой цепи согласно общему определению заместителя R^{74} ; и β^3 -аминокислотные остатки с полярными-незаряженными или анионными группами согласно общему определению заместителя R^{84} . Гидрофобные группы боковой цепи являются незаряженными при физиологическом pH и отталкиваются водным раствором. Ароматическая группа боковой цепи является гидрофобной и содержит по меньшей мере одно кольцо, имеющее конъюгированную π -электронную систему (ароматическая группа). Гетероароматическая группа боковой цепи является гидрофобной и содержит по меньшей мере одно кольцо, имеющее конъюгированную π -систему, включающее по меньшей мере один гетероатом, такой как (но без ограничения к этому) O, S и N, согласно общему определению заместителя R^{77} . Полярная-катионная группа боковой цепи относится к основной боковой цепи, которая протонирована при физиологическом pH. Полярная-незаряженная или анионная группа боковой цепи является незаряженной и, соответственно, анионной при физиологическом pH (причем карбоновые кислоты включены), но не отталкиваются водными растворами.

Группа O содержат аминокислоты, содержащие боковые цепи согласно общему определению R^{89} . Эти боковые цепи основаны на полярных-катионных остатках, имеющих терминальные аминогруппы, которые образуются путем образования амидной связи с α -карбоксильной группой другой аминокислоты группы C, D, E или F, с получением, наконец, дипептидного остатка аминокислоты. Образование таких дипептидных аминокислотных строительных блоков, а также их соответствующая защита, подходящая для Fmoc-основных SPPS, хорошо известна в данной области техники.

Группа P содержат аминокислоты, содержащие боковые цепи согласно общему определению R^{90} . Эти боковые цепи основаны на анионных остатках, имеющих терминальные карбоксильные группы, которые образуются путем образования амидной связи с α -карбоксильной группой другой аминокислоты группы C, D, E или F с получением, наконец, дипептидного остатка аминокислоты. Образование таких дипептидных аминокислотных строительных блоков, а также их соответствующая защита, подходящая для Fmoc-основных SPPS, хорошо известна в данной области техники.

Группа Q содержат аминокислоты, содержащие боковые цепи согласно общему определению R^{91} . Эти боковые цепи основаны на полярных-катионных остатках, имеющих терминальные аминогруппы, которые образуются путем образования амидной связи с карбоксильной группой органической карбоновой кислоты, имеющей ограниченную длину, согласно R^{75} . Образование таких аминокислотных строительных блоков, а также их соответствующая защита, подходящая для Fmoc-основных SPPS, хорошо известна в данной области техники.

Группа R содержат аминокислоты, содержащие боковые цепи согласно общему определению R^{92} .

Эти боковые цепи основаны на анионных остатках, имеющих терминальные карбоксильные группы, которые образуются путем образования амидной связи с аминогруппой органического амина, имеющего ограниченную длину, согласно R⁷⁵. Образование таких аминокислотных строительных блоков, а также их соответствующая защита, подходящая для Fmoc-основных SPPS, хорошо известна в данной области техники.

Наиболее предпочтительные аминокислотные остатки в цикло(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-) представляют собой полученные из α -, β - и γ -аминокислот. Далее приводится перечень аминокислот, которые или остатки которых, являются подходящими в целях согласно настоящему изобретению, причем аббревиатуры соответствуют в общем адаптированной стандартной практике:

Трехбуквенный код		однобуквенный код
Ala	L-Аланин	A
^D Ala	D-Аланин	^D A
Arg	L-Аргинин	R
^D Arg	D-Аргинин	^D R
Asn	L-Аспарагин	N

^D Asn	D-Аспарагин	^D N
Asp	L-Аспарагиновая кислота	D
^D Asp	D-Аспарагиновая кислота	^D D
Glu	L-Глутаминовая кислота	E
^D Glu	D-Глутаминовая кислота	^D E
Gln	L-Глутамин	Q
^D Gln	D-Глутамин	^D Q
Gly	Глицин	G
His	L-Гистидин	H
^D His	D-Гистидин	^D H
Ile	L-Изолейцин	I
^D Ile	D-Изолейцин	^D I
Leu	L-Лейцин	L
^D Leu	D-Лейцин	^D L
Lys	L-Лизин	K

^D Lys	D-Лизин	^D K
Met	L-Метионин	M
^D Met	D-Метионин	^D M
Phe	L-Фенилаланин	F
^D Phe	D-Фенилаланин	^D F
Pro	L-Пролин	P
^D Pro	D-Пролин	^D P
Ser	L-Серин	S
^D Ser	D-Серин	^D S
Thr	L-Треонин	T
^D Thr	D-Треонин	^D T
Trp	L-Триптофан	W
^D Trp	D-Триптофан	^D W
Tyr	L-Тирозин	Y
^D Tyr	D-Тирозин	^D Y

Val	L-Валин	V
^D Val	D-Валин	^D V
H-β ³ -HAla-OH	(3S)-3-Амино-масляная кислота	
H-β ³ -HVal-OH	(3R)-3-Амино-4-метил-валериановая кислота	
H-β ³ -Hlle-OH	(3R, 4S)-3-Амино-4-метил-гексановая кислота	
H-β ³ -HLeu-OH	(3S)-3-Амино-5-метил-гексановая кислота	
H-β ³ -HMet-OH	(3S)-3-Амино-5-метилтио-пентановая кислота	
H-β ³ -HTyr-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-гидроксифенил)-масляная кислота	
H-β ³ -HHis-OH	(3S)-3-Амино-4-(имидазол-4'-ил)-масляная кислота	
H-β ³ -HPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-фенил-масляная кислота	
H-β ³ -HTrp-OH	(3S)-3-Амино-4-(индол-3'-ил)-масляная кислота	
H-β ³ -HSer-OH	(3R)-3-Амино-4-гидрокси-масляная кислота	
H-β ³ -HAsp-OH	3-Амино-пентандиовая кислота	
H-β ³ -HGlu-OH	(3S)-3-Амино-гександиовая кислота	
H-β ³ -HLys-OH	(3S)-3,7-Диамино-гептановая кислота	

H- β^3 -HArg-OH	(3S)-3-Амино-6-гуанидино-гексановая кислота
H- β^3 -HCys-OH	(3R)-3-Амино-4-меркапто-масляная кислота
H- β^3 -HAsn-OH	(3S)-3-Амино-4-карбамоил-масляная кислота
H- β^3 -HGln-OH	(3S)-3-Амино-5-карбамоил-пентановая кислота
H- β^3 -HThr-OH	(3R, 4R)-3-Амино-4-гидрокси-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHTyr-OH	(4R)-4-Амино-5-(4'-гидроксифенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHHis-OH	(4R)-4-Амино-5-(имидазол-4'-ил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHPhe-OH	(4R)-4-Амино-5-фенил-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHTrp-OH	(4R)-4-Амино-5-(индол-3'-ил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHSer-OH	(4R)-4-Амино-5-гидрокси-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHAsp-OH	(4R)-4-Амино-гександиовая кислота
H- γ^4 -DiHGlu-OH	4-Амино-гептандиовая кислота
H- γ^4 -DiHlys-OH	(4S)-4,8-Диамино-октановая кислота
H- γ^4 -DiHArg-OH	(4S)-4-Амино-7-гуанидино-гептановая кислота
H- γ^4 -DiHCys-OH	(4R)-4-Амино-5-меркапто-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHAsn-OH	(4R)-4-Амино-5-карбамоил-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHGln-OH	(4S)-4-Амино-6-карбамоил-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHThr-OH	(4R, 5R)-4-Амино-5-гидрокси-гексановая кислота

Другие α -, β - и γ -аминокислоты, которые и остатки которых, являются подходящими в целях согласно настоящему изобретению, включают:

АллилGly	L-Аллилглицин
OctGly	L-Октилглицин
Ala(CF ₃)	L-Трифтораланин
Cit	L-Цитруллин
^D Cit	D-Цитруллин
Orn	L-Орнитин
^D Orn	D-Орнитин
tBuA	L-трет-Бутилаланин
^D tBuA	D-трет-Бутилаланин
Sar	Саркозин
Pen	L-Пеницилламин

^D Pen	D-Пеницилламин
tBuG	L-трет.-Бутилглицин
^D tBuG	D-трет.-Бутилглицин
4AmPhe	L-пара-Аминофенилаланин
^D 4AmPhe	D-пара-Аминофенилаланин
3AmPhe	L-мета-Аминофенилаланин
^D 3AmPhe	D-мета-Аминофенилаланин
2AmPhe	L-орто-Аминофенилаланин
^D 2AmPhe	D-орто-Аминофенилаланин
Phe(mC(NH ₂)=NH)	L-мета-Амидинофенилаланин
^D Phe(mC(NH ₂)=NH)	D-мета-Амидинофенилаланин
Phe(pC(NH ₂)=NH)	L-пара-Амидинофенилаланин
^D Phe(pC(NH ₂)=NH)	D-пара-Амидинофенилаланин
Phe(mNHC(NH ₂)=NH)	L-мета-Гуанидинофенилаланин
^D Phe(mNHC(NH ₂)=NH)	D-мета-Гуанидинофенилаланин

Phe(pNHC(NH ₂)=NH)	L-пара-Гуанидинофенилаланин
^D Phe(pNHC(NH ₂)=NH)	D-пара-Гуанидинофенилаланин
2Pal	(2S)-2-Амино-3-(пиридин-2'-ил)-пропионовая кислота
^D 2Pal	(2R)-2-Амино-3-(пиридин-2'-ил)-пропионовая кислота
4Pal	(2S)-2-Амино-3-(пиридин-4'-ил)-пропионовая кислота
^D 4Pal	(2R)-2-Амино-3-(пиридин-4'-ил)-пропионовая кислота
Phg	L-Фенилглицин
^D Phg	D-Фенилглицин
Cha	L-Циклогексилаланин
^D Cha	D-Циклогексилаланин
C ₄ al	L-3-Циклобутилаланин
^D C ₄ al	D-3-Циклобутилаланин
C ₅ al	L-3-Циклопентилаланин
^D C ₅ al	D-3-Циклопентилаланин
Nle	L-Норлейцин

^D Nle	D-Норлейцин
2-Nal	L-2-Нафтилаланин
^D 2Nal	D-2-Нафтилаланин
1-Nal	L-1-Нафтилаланин
^D 1Nal	D-1-Нафтилаланин
4ClPhe	L-4-Хлорфенилаланин
^D 4ClPhe	D-4-Хлорфенилаланин
3ClPhe	L-3-Хлорфенилаланин
^D 3ClPhe	D-3-Хлорфенилаланин
2ClPhe	L-2-Хлорфенилаланин
^D 2ClPhe	D-2-Хлорфенилаланин
3,4Cl ₂ Phe	L-3,4-Дихлорфенилаланин
^D 3,4Cl ₂ Phe	D-3,4-Дихлорфенилаланин
4FPhe	L-4-Фторфенилаланин
^D 4FPhe	D-4-Фторфенилаланин

3FPhe	L-3-Фторфенилаланин
^D 3FPhe	D-3-Фторфенилаланин
2FPhe	L-2-Фторфенилаланин
^D 2FPhe	D-2-Фторфенилаланин
Thi	L-β-2-Тиенилаланин
^D Thi	D-β-2-Тиенилаланин
Tza	L-2-Тиазолилаланин
^D Tza	D-2-Тиазолилаланин
Mso	L-Метионин сульфоксид
^D Mso	D-Метионин сульфоксид
AcLys	N-Ацетиллизин
^D AcLys	N-Ацетил-D-лизин
Dap	L-2,3-Диаминопропионовая кислота
^D Dap	D-2,3-Диаминопропионовая кислота
Dpr	2,3-Диаминопропионовая кислота

^D Dpr	D-2,3-Диаминопропионовая кислота
Dab	L-2,4-Диаминомасляная кислота
^D Dab	D-2,4-Диаминомасляная кислота
Dbu	(2S)-2,3-Диамино-масляная кислота
^D Dbu	(2R)-2,3-Диамино-масляная кислота
Abu	L- α -Аминомасляная кислота
Aha	ϵ -Аминогексановая кислота
Aib	α -Аминоизомасляная кислота
Cyp	1-Аминоциклопентанкарбоновая кислота
Tyr(Bzl)	L-О-Бензилтирозин
^D Tyr(Bzl)	D-О-Бензилтирозин
His(Bzl)	(3S)-2-Амино-3-(1'-бензилимидазол-4'-ил)-пропионовая кислота
^D His(Bzl)	(3R)- 2-Амино-3-(1'-бензилимидазол-4'-ил)-пропионовая кислота
Bip	L-(4-фенил)фенилаланин
^D Bip	D-(4-фенил)фенилаланин

Ser(Bzl)	L-О-Бензилсерин
^D Ser(Bzl)	D-О-Бензилсерин
Thr(Bzl)	L-О-Бензилтреонин
^D Thr(Bzl)	D-О-Бензилтреонин
alloThr	(2S, 3S)-2-Амино-3-гидрокси-масляная кислота
^D alloThr	(2R, 3S)-2-Амино-3-гидрокси-масляная кислота
Leu3OH	(2S, 3R)-2-Амино-3-гидрокси-4-метил-пентановая кислота
^D Leu3OH	(2R, 3R)-2-Амино-3-гидрокси-4-метил-пентановая кислота
hAla	L-Гомо-аланин
^D hAla	D-Гомо-аланин
hArg	L-Гомо-аргинин
^D hArg	D-Гомо-аргинин
hCys	L-Гомо-цистеин
^D hCys	D-Гомо-цистеин
hGlu	L-Гомо-глутаминовая кислота

^D hGlu	D-глутаминовая кислота
hGln	L-Гомо-глутамин
^D hGln	D-Гомо-глутамин
hHis	L-Гомо-гистидин
^D hHis	D-Гомо-гистидин
hIle	L-Гомо-изолейцин
^D hIle	D-Гомо-изолейцин
hLeu	L-Гомо-лейцин
^D hLeu	D-Гомо-лейцин
hNle	L-Гомо-норлейцин
^D hNle	D-Гомо-норлейцин
hLys	L-Гомо-лизин
^D hLys	D-Гомо-лизин
hMet	L-Гомо-Метионин
^D hMet	D-Гомо-Метионин

hPhe	L-Гомо-фенилаланин
DiHPhe	L-дигомо-фенилаланин, (2S)-2-амино-5-фенилпентановая кислота
^D hPhe	D-Гомо-фенилаланин
hSer	L-Гомо-серин
^D hSer	D-Гомо-серин
hSer(Me)	L-Гомо-O-метилсерин
^D hSer(Me)	D-Гомо-O-метилсерин
hThr	L-Гомо-треонин
^D hThr	D-Гомо-треонин
hTrp	L-Гомо-триптофан
^D hTrp	D-Гомо-триптофан
hTyr	L-Гомо-тирозин
^D hTyr	D-Гомо-тирозин
hVal	L-Гомо-валин
^D hVal	D-Гомо-валин

hCha	L-Гомо-циклогексилаланин
^D hCha	D-Гомо-циклогексилаланин
Bpa	L-4-Бензоилфенилаланин
^D Bpa	D-4-Бензоилфенилаланин
OctG	L-Октилглицин
^D OctG	D-Октилглицин
Tic	(3S)-1,2,3,4-Тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота
^D Tic	(3R)-1,2,3,4-Тетрагидроизохинолин-3-карбоновая кислота
Tiq	(1S)-1,2,3,4-Тетрагидроизохинолин-1-карбоновая кислота
^D Tiq	(1R)-1,2,3,4-Тетрагидроизохинолин-1-карбоновая кислота
Oic	(2S, 3aS, 7aS)-1-Октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота
^D Oic	(2R, 3aS, 7aS)-1-Октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота
2Ind	L-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновая кислота
^D 2Ind	D-2,3-дигидро-1H-индол-2-карбоновая кислота
4AmPyrrol	(2S, 4S)-4-Амино-пирролидин-2-карбоновая кислота

^D 4AmPyrГ1	(2R, 4S)-4-Амино-пирролидин-2-карбоновая кислота
4AmPyrГ2	(2S, 4R)-4-Амино-пирролидин-2-карбоновая кислота
^D 4AmPyrГ2	(2R, 4R)-4-Амино-пирролидин-2-карбоновая кислота
4PhePyrГ1	(2S, 4R)-4-Фенил-пирролидин-2-карбоновая кислота
^D 4PhePyrГ1	(2R, 4R)-4-Фенил-пирролидин-2-карбоновая кислота
4PhePyrГ2	(2S, 4S)-4-Фенил-пирролидин-2-карбоновая кислота
^D 4PhePyrГ2	(2R, 4S)-4-Фенил-пирролидин-2-карбоновая кислота
5PhePyrГ1	(2S, 5R)-5-Фенил-пирролидин-2-карбоновая кислота
^D 5PhePyrГ1	(2R, 5R)-5-Фенил-пирролидин-2-карбоновая кислота
5PhePyrГ2	(2S, 5S)-5-Фенил-пирролидин-2-карбоновая кислота
^D 5PhePyrГ2	(2R, 5S)-5-Фенил-пирролидин-2-карбоновая кислота
4Hyp1	(4S)-L-Гидроксипролин
^D 4Hyp1	(4S)-D-Гидроксипролин
4Hyp2	(4R)-L-Гидроксипролин
^D 4Hyp2	(4R)-D-Гидроксипролин

4Mp1	(4S)-L-Меркаптопролин
^D 4Mp1	(4S)-D-Меркаптопролин
4Mp2	(4R)-L-Меркаптопролин
^D 4Mp2	(4R)-D-Меркаптопролин
Azt	L-Азетидин-2-карбоновая кислота
^D Azt	D- Азетидин-2-карбоновая кислота
Pip	L-Пипеколиновая кислота
^D Pip	D-Пипеколиновая кислота
H-β ³ -HCit-OH	(3S)-3-Амино-6-карбамидил-гексановая кислота
H-β ³ -HOrn-OH	(3S)-3,6-Диамино-гексановая кислота
H-β ³ -HtBuA-OH	(3S)-3-Амино-5,5-диметил-гексановая кислота
H-β ³ -HSar-OH	N-Метил-3-амино-пропионовая кислота
H-β ³ -HPen-OH	(3R)-3-Амино-4-метил-4-меркапто-пентановая кислота
H-β ³ -HtBuG-OH	(3R)-3-Амино-4,4-диметил-пентановая кислота
H-β ³ -H4AmPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-аминофенил)-масляная кислота

H- β^3 -H3AmPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(3'-аминофенил)-масляная кислота
H- β^3 -H2AmPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(2'-аминофенил)-масляная кислота
H- β^3 -HPhe(mC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-Амино-4-(3'-амидинофенил)-масляная кислота
H- β^3 -HPhe(pC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-амидинофенил)-масляная кислота
H- β^3 -HPhe(mNHC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-Амино-4-(3'-гуанидинофенил)-масляная кислота
H- β^3 -HPhe(pNHC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-гуанидинофенил)-масляная кислота
H- β^3 -H2Pal-OH	(3S)-3-Амино-4-(пиридин-2'-ил)-масляная кислота
H- β^3 -H4Pal-OH	(3S)-3-Амино-4-(пиридин-4'-ил)-масляная кислота
H- β^3 -HPhg-OH	(3R)-3-Амино-3-фенил-пропионовая кислота
H- β^3 -HCha-OH	(3S)-3-Амино-4-циклогексил-масляная кислота
H- β^3 -HC ₄ al-OH	(3S)-3-Амино-4-циклобутил-масляная кислота
H- β^3 -HC ₅ al-OH	(3S)-3-Амино-4-циклопентил-масляная кислота
H- β^3 -HNle-OH	(3S)-3-Амино-гептановая кислота

H- β^3 -H2Nal-OH	(3S)-3-Амино-4-(2'-нафтил)-масляная кислота
H- β^3 -H1Nal-OH	(3S)-3-Амино-4-(1'-нафтил)-масляная кислота
H- β^3 -H4ClPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-хлорфенил)-масляная кислота
H- β^3 -H3ClPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(3'-хлорфенил)-масляная кислота
H- β^3 -H2ClPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(2'-хлорфенил)-масляная кислота
H- β^3 -H3,4Cl ₂ Phe-OH	(3S)-3-Амино-4-(3',4'-дихлорфенил)-масляная кислота
H- β^3 -H4FPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-фторфенил)-масляная кислота
H- β^3 -H3FPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(3'-фторфенил)-масляная кислота
H- β^3 -H2FPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(2'-фторфенил)-масляная кислота
H- β^3 -HThi-OH	(3R)-3-Амино-4-(2'-тиенил)-масляная кислота
H- β^3 -HTza-OH	(3R)-3-Амино-4-(2'-тиазолил)-масляная кислота
H- β^3 -HMso-OH	(3R)-3-Амино-4-метилсульфоксил-масляная кислота
H- β^3 -HAcLys-OH	(3S)-7-Ацетиламино-3-амино-гептановая кислота
H- β^3 -HDpr-OH	(3R)-3,4-диамино-масляная кислота
H- β^3 -HA ₂ Bu-OH	(3S)-3,5-Диамино-пентановая кислота

H-β ³ -HDbu-OH	(3R)-3,4-Диамино-пентановая кислота
H-β ³ -HAib-OH	Амино-диметил-уксусная кислота
H-β ³ -HCyp-OH	1-Амино-циклопентан-1-ил-уксусная кислота
H-β ³ -HY(Bzl)-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-бензилоксифенил)-масляная кислота
H-β ³ -HH(Bzl)-OH	(3S)-3-Амино-4-(1'-бензилимидазол-4'-ил)-масляная кислота
H-β ³ -HBip-OH	(3S)-3-Амино-4-бифенилил-масляная кислота
H-β ³ -HS(Bzl)-OH	(3S)-3-Амино-4-(бензилокси)-масляная кислота
H-β ³ -HT(Bzl)-OH	(3R, 4R)-3-Амино-4-бензилокси-пентановая кислота
H-β ³ -HalloT-OH	(3R, 4S)-3-Амино-4-гидрокси-пентановая кислота
H-β ³ -HLeu3OH-OH	(3R, 4R)-3-Амино-4-гидрокси-5-метил-гексановая кислота
H-β ³ -HhAla-OH	(3S)-3-Амино-пентановая кислота
H-β ³ -HhArg-OH	(3S)-3-Амино-7-гуанидино-гептановая кислота
H-β ³ -HhCys-OH	(3R)-Амино-5-меркапто-пентановая кислота
H-β ³ -HhGlu-OH	(3S)-3-Амино-гептандиовая кислота

H- β^3 -HhGln-OH	(3S)-3-Амино-6-карбамоил-гексановая кислота
H- β^3 -HhHis-OH	(3S)-3-Амино-5-(имидазол-4'-ил)-пентановая кислота
H- β^3 -HhIle-OH	(3S, 5S)-3-Амино-5-метил-гептановая кислота
H- β^3 -HhLeu-OH	(3S)-3-Амино-6-метил-гептановая кислота
H- β^3 -HhNle-OH	(3S)-3-Амино-октановая кислота
H- β^3 -DiAoc-OH	(3S)-3,8-Диамино-октановая кислота
H- β^3 -HhMet-OH	(3S)-3-Амино-6-метилтио-гексановая кислота
H- β^3 -HhPe-OH	(3S)-3-Амино-5-фенил-пентановая кислота
H- β^3 -HhSer-OH	(3S)-3-Амино-5-гидрокси-пентановая кислота
H- β^3 -HhThr-OH	(3S, 5R)-3-Амино-5-гидрокси-гексановая кислота
H- β^3 -HhTrp-OH	(3S)-3-Амино-5-(индол-3'-ил)-пентановая кислота
H- β^3 -HhThr-OH	(3S)-3-Амино-5-(4'-гидроксифенил)-пентановая кислота
H- β^3 -HhCha-OH	(3S)-3-Амино-5-циклогексил-пентановая кислота
H- β^3 -HbPa-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-бензоилфенил)-масляная кислота
H- β^3 -HOctG-OH	(3S)-3-Амино-ундекановая кислота

H- β^3 -HNle-OH	(3S)-3-Амино-гептановая кислота
H- β^3 -HTic-OH	(3S)-1,2,3,4-Тетрагидроизохинолин-3-ил-уксусная кислота
H- β^3 -HTiq-OH	(1S)-1,2,3,4-Тетрагидроизохинолин-1-уксусная кислота
H- β^3 -HOic-OH	(2S, 3aS, 7aS)-1-Октагидро-1H-индол-2-ил-уксусная кислота
H- β^3 -H4AmPyr1-OH	(2S, 4S)-4-Амино-пирролидин-2-уксусная кислота
H- β^3 -H4AmPyr2-OH	(2S, 4R)-4-Амино-пирролидин-2-уксусная кислота
H- β^3 -H4PhePyr1-OH	(2S, 4R)-4-Фенил-пирролидин-2-уксусная кислота
H- β^3 -H4PhePyr2-OH	(2S, 4S)-4-Фенил-пирролидин-2-уксусная кислота
H- β^3 -H5PhePyr1-OH	(2S, 5R)-5-Фенил-пирролидин-2-уксусная кислота
H- β^3 -H5PhePyr2-OH	(2S, 5S)-5-Фенил-пирролидин-2-уксусная кислота
H- β^3 -H4Hyp1-OH	(2S, 4S)-4-Гидрокси-пирролидин-2-уксусная кислота
H- β^3 -H4Hyp2-OH	(2S, 4R)-4-Гидрокси-пирролидин-2-уксусная кислота
H- β^3 -H4Mp1-OH	(2R, 4S)-4-Меркапто-пирролидин-2-уксусная кислота
H- β^3 -H4Mp2-OH	(2R, 4R)-4-Меркапто-пирролидин-2-уксусная кислота
H- β^3 -HPip-OH	(2S)-пиперидин-2-уксусная кислота

$\text{H-}\beta^3\text{-HPro-OH}$	(2S)-пирролидин-2-уксусная кислота
$\text{H-}\beta^3\text{-H}^{\text{D}}\text{Pro-OH}$	(2R)-пирролидин-2-уксусная кислота
$\text{H-}\gamma^4\text{-DiHCit-OH}$	(4S)-4-Амино-7-карбамидил-гептановая кислота
$\text{H-}\gamma^4\text{-DiHOrn-OH}$	(4S)-4,7-Диамино-гептановая кислота
$\text{H-}\gamma^4\text{-DiH4AmPhe-OH}$	(4R)-4-Амино-5-(4'-аминофенил)-пентановая кислота
$\text{H-}\gamma^4\text{-DiH3AmPhe-OH}$	(4R)-4-Амино-5-(3'-аминофенил)-пентановая кислота
$\text{H-}\gamma^4\text{-DiH2AmPhe-OH}$	(4R)-4-Амино-5-(2'-аминофенил)-пентановая кислота
$\text{H-}\gamma^4\text{-DiHPhe(mC(NH}_2\text{)=NH)-OH}$	(4R)-4-Амино-5-(3'-амидинофенил)-пентановая кислота
$\text{H-}\gamma^4\text{-DiHPhe(pC(NH}_2\text{)=NH)-OH}$	(4R)-4-Амино-5-(4'-амидинофенил)-пентановая кислота
$\text{H-}\gamma^4\text{-DiHPhe(mNHC(NH}_2\text{)=NH)-OH}$	(4R)-4-Амино-5-(3'-гуанидино-фенил)- пентановая кислота
$\text{H-}\gamma^4\text{-DiHPhe(pNHC(NH}_2\text{)=NH)-OH}$	(4R)-4-Амино-5-(4'-гуанидино-фенил)- пентановая кислота
$\text{H-}\gamma^4\text{-DiH2Pal-OH}$	(4R)-4-Амино-5-(пиридин-4'-ил)-пентановая кислота
$\text{H-}\gamma^4\text{-DiH4Pal-OH}$	(4R)-4-Амино-5-(пиридин-4'-ил)-пентановая кислота

H- γ^4 -DiHPhg-OH	(4R)-4-Амино-4-фенил-масляная кислота
H- γ^4 -DiH2Nal-OH	(4S)-4-Амино-5-(2'-нафтил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiH1Nal-OH	(4S)-4-Амино-5-(1'-нафтил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiH4ClPhe-OH	(4R)-4-Амино-5-(4'-хлорфенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiH3ClPhe-OH	(4R)-4-Амино-5-(3'-хлорфенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiH2ClPhe-OH	(4R)-4-Амино-5-(2'-хлорфенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiH3,4Cl ₂ Phe-OH	(4R)-4-Амино-5-(3',4'-дихлор-фенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiH4FPhe-OH	(4R)-4-Амино-5-(4'-фторфенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiH3FPhe-OH	(4R)-4-Амино-5-(3'-фторфенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiH2FPhe-OH	(4R)-4-Амино-5-(2'-фторфенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHThi-OH	(4R)-4-Амино-5-(2'-тиенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHTza-OH	(4R)-4-Амино-5-(2'-тиазолил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHMso-OH	(4R)-4-Амино-5-метилсульфоксил-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHAcLys-OH	(4S)-8-Ацетиламино-4-амино-октановая кислота
H- γ^4 -DiHDpr-OH	(4R)-4,5-диамино-пентановая кислота

H- γ^4 -DiHA ₂ Bu-OH	(4R)-4,5-Диамино-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHDbu-OH	(4R)-4,5-Диамино-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHAib-OH	3-Амино-3,3-диметил-пропионовая кислота
H- γ^4 -DiHY(Bzl)-OH	(4R)-4-Амино-5-(4'-бензилоксифенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHN(Bzl)-OH	(4R)-4-Амино-5-(1'-бензилимидазол-4'-ил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHBip-OH	(4R)-4-Амино-5-бифенилил-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHS(Bzl)-OH	(4S)-4-Амино-5-(бензилокси)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHT(Bzl)-OH	(4R, 5R)-4-Амино-5-бензилокси-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHaloT-OH	(4R, 5S)-4-Амино-5-гидрокси-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHLeu3OH-OH	(4R, 5R)-4-Амино-5-гидрокси-6-метил-гептановая кислота
H- γ^4 -DiHhArg-OH	(4S)-4-Амино-8-гуанидино-октановая кислота
H- γ^4 -DiHhGlu-OH	(4S)-4-Амино-октандикарбоновая кислота
H- γ^4 -DiHhGln-OH	(4S)-4-Амино-7-карбамоил-гептановая кислота

H- γ^4 -DiHhHis-OH	(4S)-4-Амино-6-(имидазол-4'-ил)-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHhLys-OH	(4S)-4,9-Диамино-нонановая кислота
H- γ^4 -DiHhPhe-OH	(4S)-4-Амино-6-фенил-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHhSer-OH	(4R)-4-Амино-6-гидрокси-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHhThr-OH	(4R, 6R)-4-Амино-6-гидрокси-гептановая кислота
H- γ^4 -DiHhTrp-OH	(4S)-4-Амино-6-(индол-3'-ил)-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHhTyr-OH	(4S)-4-Амино-6-(4'-гидроксифенил)-гексановая кислота
H- γ^4 -DihBpa-OH	(4R)-4-Амино-5-(4'-бензоилфенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHTic-OH	(3R)-1',2',3',4'-Тетрагидроизохинолин-3'-ил-3- пропионовая кислота
H- γ^4 -DiHTiq-OH	(1'R)-1',2',3',4'-Тетрагидроизохинолин-1'-ил-3- пропионовая кислота
H- γ^4 -DiHOic-OH	(2'S, 3'aS, 7'aS)-1'-Октагидро-1H-индол-2'-ил-3- пропионовая кислота
H- γ^4 -DiH4AmPyr1-OH	(2'R, 4'S)-4'-Амино-пирролидин-2'-ил-3-пропионовая кислота
H- γ^4 -DiH4AmPyr2-OH	(2'R, 4'R)-4'-Амино-пирролидин-2'-ил-3-пропионовая кислота

H- γ^4 -DiH4PhePyr1-OH (2'R, 4'R)-4'-Фенил-пирролидин-2'-ил-3-пропионовая
кислота

H- γ^4 -DiH4PhePyr2-OH (2'R, 4'S)-4'-Фенил-пирролидин-2'-ил-3-пропионовая
кислота

H- γ^4 -DiH5PhePyr1-OH (2'S, 5'R)-5'-Фенил-пирролидин-2'-ил-3-пропионовая
кислота

H- γ^4 -DiH5PhePyr2-OH (2'S, 5'S)-5'-Фенил-пирролидин-2'-ил-3-пропионовая
кислота

H- γ^4 -DiH4Hyp1-OH (2'R, 4'S)-4'-Гидроксипирролидин-2'-ил-2-пропионовая
кислота

H- γ^4 -DiH4Hyp2-OH (2'R, 4'R)-4'-Гидроксипирролидин-2'-ил-3-пропионовая
кислота

H- γ^4 -DiH4Mp1-OH (2'R, 4'S)-4'-Меркаптопирролидин-2'-ил-3-пропионовая
кислота

H- γ^4 -DiH4Mp2-OH (2'R, 4'R)-4'-Меркаптопирролидин-2'-ил-3-пропионовая
кислота

H- γ^4 -DiHPip-OH (2'S)-Пиперидин-2'-ил-3-пропионовая кислота

H- γ^4 -DiHPro-OH (2'S)-Пирролидин-2'-ил-3-пропионовая кислота

H- γ^4 -DiH^DPro-OH (2'R)-Пирролидин-2'-ил-3-пропионовая кислота

(AEt)G	N-(2-Аминоэтил)глицин
(APr)G	N-(3-Амино-н-пропил)глицин
(ABu)G, Nglu	N-(4-Амино-н-бутил)глицин
(APe)G	N-(5-Амино-н-пентил)глицин
(GuEt)G	N-(2-Гуанидиноэтил)глицин
(GuPr)G	N-(3-Гуанидино-н-пропил)глицин
(GuBu)G	N-(4-Гуанидино-н-бутил)глицин
(GuPe)G	N-(5-Гуанидино-н-пентил)глицин
(CboMe)G	N-(Карбоксиметил)глицин
(CboEt)G, Nglu	N-(2-Карбоксиэтил)глицин
(CboPr)G	N-(3-Карбоксипропил)глицин
(CbaMe)G	N-(Карбамоилметил)глицин
(CbaEt)G	N-(2-Карбамоилэтил)глицин
(CbaPr)G	N-(3-Карбамоилпропил)глицин
(HyEt)G	N-(2-Гидроксиэтил)глицин

(HyPr)G	(2R)-N-(2-Гидроксипропил)глицин
(Mcet)G	N-(2-Меркаптоэтил)глицин
NMeAla	L-N-Метилаланин
NMe ^D Ala	D-N-Метилаланин
NMeVal	L-N-Метилвалин
NMe ^D Val	D-N-Метилвалин
NMeIle	L-N-Метилизолейцин
NMe ^D Ile	D-N-Метилизолейцин
NMeLeu	L-N-Метиллейцин
NMe ^D Leu	D-N-Метиллейцин
NMeNle	L-N-Метилнорлейцин
NMe ^D Nle	D-N-Метилнорлейцин
NMeMet	L-N-Метилметионин
NMe ^D Met	D-N-Метилметионин
NMeTyr	L-N-Метилтирозин

NMe ^D Tyr	D-N-Метилтирозин
NMeHis	L-N-Метилгистидин
NMe ^D His	D-N-Метилгистидин
NMePhe	L-N-Метилфенилаланин
NMe ^D Phe	D-N-Метилфенилаланин
NMeTrp	L-N-Метилтриптофан
NMe ^D Trp	D-N-Метилтриптофан
NMeSer	L-N-Метилсерин
NMe ^D Ser	D-N-Метилсерин
NMeAsp	L-N-Метиласпарагиновая кислота
NMe ^D Asp	D-N-Метиласпарагиновая кислота
NMeGlu	L-N-Метилглутаминовая кислота
NMe ^D Glu	D-N-Метилглутаминовая кислота
NMeLys	L-N-Метиллизин
NMe ^D Lys	D-N-Метиллизин

NMeArg	L-N-Метиларгинин
NMe ^D Arg	D-N-Метиларгинин
NMeDab	L-N-Метил-2,4-диамино масляная кислота
NMe ^D Dab	D-N-Метил-2,4-диамино масляная кислота
NMeCys	L-N-Метилцистеин
NMe ^D Cys	D-N-Метилцистеин
NMeAsn	L-N-Метиласпарагин
NMe ^D Asn	D-N-Метиласпарагин
NMeGln	L-N-Метилглутамин
NMe ^D Gln	D-N-Метилглутамин
NMeThr	L-N-Метилтреонин
NMe ^D Thr	D-N-Метилтреонин
Dap(Phe)	(2S)-2-Амино-3-((2S)-2-амино-3-фенил)-пропанамидо)-пропановая кислота
Dap(Tyr)	(2S)-2-Амино-3-((2S)-2-амино-(4-гидроксифенил)-пропанамидо)-пропановая кислота

Dap(His)	(2S)-2-Амино-3-((2S)-2-амино-(1H-имидазол-5-ил)-пропанамидо)-пропановая кислота
Dap(Trp)	(2S)-2-Амино-3-((2S)-2-амино-(1H-индол-3-ил)-пропанамидо)-пропановая кислота
Dab(Phe)	(2S)-2-Амино-4-((2S)-2-амино-3-фенил)-пропанамидо)-бутановая кислота
Dab(Tyr)	(2S)-2-Амино-4-((2S)-2-амино-(4-гидроксифенил)-пропанамидо)-бутановая кислота
Dab(His)	(2S)-2-Амино-4-((2S)-2-амино-(1H-имидазол-5-ил)-пропанамидо)-бутановая кислота
Dab(Trp)	(2S)-2-Амино-4-((2S)-2-амино-(1H-индол-3-ил)-пропанамидо)-бутановая кислота
Orn(Phe)	(2S)-2-Амино-5-((2S)-2-амино-3-фенил)-пропанамидо)-пентановая кислота
Lys(Phe)	(2S)-2-Амино-6-((2S)-2-амино-3-фенил)-пропанамидо)-гексановая кислота
Asp(Phe)	(2S)-2-Амино-4-((1S)-1-карбокси-2-фенилэтиламино)-4-оксобутановая кислота
Asp(Tyr)	(2S)-2-Амино-4-((1S)-1-карбокси-2-(4-гидроксифенил)этиламино)-4-оксобутановая кислота

Asp(His)	(2S)-2-Амино-4-((1S)-1-карбокси-2-(1H-имидазол-5-ил)этиламино)-4-оксобутановая кислота
Asp(Trp)	(2S)-2-Амино-4-((1S)-1-карбокси-2-(1H-индол-3-ил)этиламино)-4-оксобутановая кислота
Glu(Phe)	(2S)-2-Амино-5-((1S)-1-карбокси-2-фенилэтиламино)-5-оксопентановая кислота
Glu(Tyr)	(2S)-2-Амино-5-((1S)-1-карбокси-2-(4-гидроксифенил)этиламино)-5-оксопентановая кислота
Glu(His)	(2S)-2-Амино-5-((1S)-1-карбокси-2-(1H-имидазол-5-ил)этиламино)-5-оксопентановая кислота
Glu(Trp)	(2S)-2-Амино-5-((1S)-1-карбокси-2-(1H-индол-3-ил)этиламино)-5-оксопентановая кислота
Dap(Пентаноил)	(2S)-2-Амино-3-пентанамидо-пропановая кислота
Dap(Гексаноил)	(2S)-2-Амино-3-гексанамидо-пропановая кислота
Dap(Гептаноил)	(2S)-2-Амино-3-гептанамидо-пропановая кислота
Dap(Октаноил)	(2S)-2-Амино-3-октанамидо-пропановая кислота
Dab(Пропаноил)	(2S)-2-Амино-4-пропанамидо-бутановая кислота
Dab(Бутаноил)	(2S)-2-Амино-4-бутанамидо-бутановая кислота

Dab(Пентаноил)	(2S)-2-Амино-4-пентанамидо-бутановая кислота
Dab(Гексаноил)	(2S)-2-Амино-4-гексанамидо-бутановая кислота
Dab(Гептаноил)	(2S)-2-Амино-4-гептанамидо-бутановая кислота
Dab(Октаноил)	(2S)-2-Амино-4-октанамидо-бутановая кислота
Orn(Пропаноил)	(2S)-2-Амино-5-пропанамидо-пентановая кислота
Orn(Бутаноил)	(2S)-2-Амино-5-бутанамидо-пентановая кислота
Orn(Пентаноил)	(2S)-2-Амино-5-пентанамидо-пентановая кислота
Orn(Гексаноил)	(2S)-2-Амино-5-гексанамидо-пентановая кислота
Orn(Гептаноил)	(2S)-2-Амино-5-гептанамидо-пентановая кислота
Orn(Октаноил)	(2S)-2-Амино-5-октанамидо-пентановая кислота
Glu(Фенэтил)	(2S)-2-Амино-5-фенэтиламино-5-оксопентановая кислота
Glu(Фенпропил)	(2S)-2-Амино-5-(фенилпропил)амино-5-оксопентановая кислота
Glu(Фенбутил)	(2S)-2-Амино-5-(фенилбутил)амино-5-оксопентановая кислота
Glu(Фенпентил)	(2S)-2-Амино-5-(фенилпентил)амино-5-оксопентановая кислота
Asp(Фенэтил)	(2S)-2-Амино-4-фенэтиламино-4-оксобутановая кислота
Asp(Фенпропил)	(2S)-2-Амино-4-(фенилпропил)амино-4-оксобутановая кислота
Asp(Фенбутил)	(2S)-2-Амино-4-(фенилбутил)амино-4-оксобутановая кислота
Asp(Фенпентил)	(2S)-2-Амино-4-(фенилпентил)амино-4-оксобутановая кислота

Особенно предпочтительными остатками для группы С являются:

АллилGly	L-Аллилглицин
Ala(CF ₃)	L-Трифтораланин
Abu	L-α -Аминомасляная кислота
Ala	L-Аланин
^D Ala	D-Аланин
Ile	L-Изолейцин
^D Ile	D-Изолейцин
Leu	L-Лейцин
^D Leu	D-Лейцин

Met	L-Метионин
^D Met	D-Метионин
Val	L-Валин
^D Val	D-Валин
tBuA	L-т-Бутилаланин
^D tBuA	D-т-Бутилаланин
tBuG	L-трет.-Бутилглицин
^D tBuG	D-трет.-Бутилглицин
Cha	L-Циклогексилаланин
^D Cha	D-Циклогексилаланин
C ₄ al	L-3-Циклобутилаланин
^D C ₄ al	D-3-Циклобутилаланин
C ₅ al	L-3-Циклопентилаланин
^D C ₅ al	D-3-Циклопентилаланин
Nle	L-Норлейцин

^D Nle	D-Норлейцин
hAla	L-Гомо-аланин
^D hAla	D-Гомо-аланин
hIle	L-Гомо-изолейцин
^D hIle	D-Гомо-изолейцин
hLeu	L-Гомо-лейцин
^D hLeu	D-Гомо-лейцин
hNle	L-Гомо-норлейцин
^D hNle	D-Гомо-норлейцин
hMet	L-Гомо-Метионин
^D hMet	D-Гомо-Метионин
hSer(Me)	L-Гомо-О-метилсерин
^D hSer(Me)	D-Гомо-О-метилсерин
hVal	L-Гомо-валин
^D hVal	D-Гомо-валин

hCha	L-Гомо-циклогексилаланин
^D hCha	D-Гомо-циклогексилаланин
OctGly	L-Октилглицин
^D OctGly	D-Октилглицин
NMeAla	L-N-Метилаланин
NMe ^D Ala	D-N-Метилаланин
NMeVal	L-N-Метилвалин
NMe ^D Val	D-N-Метилвалин
NMeIle	L-N-Метилизолейцин
NMe ^D Ile	D-N-Метилизолейцин
NMeLeu	L-N-Метиллейцин
NMe ^D Leu	D-N-Метиллейцин
NMeNle	L-N-Метилнорлейцин
NMe ^D Nle	D-N-Метилнорлейцин
NMeNle	L-N-Метилнорлейцин
NMe ^D Nle	D-N-Метилнорлейцин
NMeMet	L-N-Метилметионин
NMe ^D Met	D-N-Метилметионин

Особенно предпочтительными остатками для группы D являются:

His	L-Гистидин
^D His	D-Гистидин
Phe	L-Фенилаланин
^D Phe	D-Фенилаланин
Trp	L-Триптофан
^D Trp	D-Триптофан
Tyr	L-Тирозин
^D Tyr	D-Тирозин
2Pal	(2S)-2-Амино-3-(пиридин-2'-ил)-пропионовая кислота
^D 2Pal	(2R)-2-Амино-3-(пиридин-2'-ил)-пропионовая кислота
4Pal	(2S)-2-Амино-3-(пиридин-4'-ил)-пропионовая кислота

^D 4Pal	(2R)-2-Амино-3-(пиридин-4'-ил)-пропионовая кислота
Phg	L-Фенилглицин
^D Phg	D-Фенилглицин
2Nal	L-2-Нафтилаланин
^D 2Nal	D-2-Нафтилаланин
1-Nal	L-1-Нафтилаланин
^D 1Nal	D-1-Нафтилаланин
4ClPhe	L-4-Хлорфенилаланин
^D 4ClPhe	D-4-Хлорфенилаланин
3ClPhe	L-3-Хлорфенилаланин
^D 3ClPhe	D-3-Хлорфенилаланин
2ClPhe	L-2-Хлорфенилаланин
^D 2ClPhe	D-2-Хлорфенилаланин
3,4Cl ₂ Phe	L-3,4-Дихлорфенилаланин
^D 3,4Cl ₂ Phe	D-3,4-Дихлорфенилаланин

4FPhe	L-4-Фторфенилаланин
^D 4FPhe	D-4-Фторфенилаланин
3FPhe	L-3-Фторфенилаланин
^D 3FPhe	D-3-Фторфенилаланин
2FPhe	L-2-Фторфенилаланин
^D 2FPhe	D-2-Фторфенилаланин
Thi	L-β-2-Тиенилаланин
^D Thi	D-β-2-Тиенилаланин
Tza	L-2-Тиазолилаланин
^D Tza	D-2-Тиазолилаланин
Tyr(Bzl)	L-О-Бензилтирозин
^D Tyr(Bzl)	D-О-Бензилтирозин
His(Bzl)	(3S)-2-Амино-3-(1'-бензилимидазол-4'-ил)-пропионовая кислота
^D His(Bzl)	(3R)- 2-Амино-3-(1'-бензилимидазол-4'-ил)-пропионовая кислота

Bip	L-(4-фенил)фенилаланин
^D Bip	D-(4-фенил)фенилаланин
Ser(Bzl)	L-О-Бензилсерин
^D Ser(Bzl)	D-О-Бензилсерин
Thr(Bzl)	L-О-Бензилтреонин
^D Thr(Bzl)	D-О-Бензилтреонин
hPhe	L-Гомо-фенилаланин
^D hPhe	D-Гомо-фенилаланин
DiHPhe	L-Diгомо-фенилаланин, (2S)-2-амино-5-фенилпентановая кислота
hTrp	L-Гомо-триптофан
^D hTrp	D-Гомо-триптофан
hTyr	L-Гомо-тирозин
^D hTyr	D-Гомо-тирозин
hHis	L-Гомо-гистидин
^D hHis	D-Гомо-гистидин

Bpa	L-4-Бензоилфенилаланин
^D Bpa	D-4-Бензоилфенилаланин
NMePhe	L-N-Метилфенилаланин
NMe ^D Phe	D-N-Метилфенилаланин
NMeTyr	L-N-Метилтирозин
NMe ^D Tyr	D-N-Метилтирозин
NMeHis	L-N-Метилгистидин
NMe ^D His	D-N-Метилгистидин
NMeTrp	L-N-Метилтриптофан
NMe ^D Trp	D-N-Метилтриптофан

Особенно предпочтительными остатками для группы Е являются:

Arg	L-Аргинин
^D Arg	D-Аргинин
Lys	L-Лизин
^D Lys	D-Лизин

Orn	L-Орнитин
^D Orn	D-Орнитин
Dap	L-2,3-Диаминопропионовая кислота
^D Dap	D-2,3-Диаминопропионовая кислота
Dpr	L-2,3-Диаминопропионовая кислота
^D Dpr	D-2,3-Диаминопропионовая кислота
Dab	L-2,4-Диаминомасляная кислота
^D Dab	D-2,4-Диаминомасляная кислота
Dbu	(2S, 3S)-2,3-Диаминомасляная кислота
^D Dbu	(2R)-2,3-Диамино-масляная кислота
Cit	L-Цитруллин
^D Cit	D-Цитруллин
4AmPhe	L-пара-Аминофенилаланин
^D 4AmPhe	D-пара-Аминофенилаланин
3AmPhe	L-мета-Аминофенилаланин

^D 3AmPhe	D-мета-Аминофенилаланин
2AmPhe	L-орто-Аминофенилаланин
^D 2AmPhe	D-орто-Аминофенилаланин
Phe(mC(NH ₂)=NH)	L-мета-Амидинофенилаланин
^D Phe(mC(NH ₂)=NH)	D-мета-Амидинофенилаланин
Phe(pC(NH ₂)=NH)	L-пара-Амидинофенилаланин
^D Phe(pC(NH ₂)=NH)	D-пара-Амидинофенилаланин
Phe(mNHC(NH ₂)=NH)	L-мета-Гуанидинофенилаланин
^D Phe(mNHC(NH ₂)=NH)	D-мета-Гуанидинофенилаланин
Phe(pNHC(NH ₂)=NH)	L-пара-Гуанидинофенилаланин
^D Phe(pNHC(NH ₂)=NH)	D-пара-Гуанидинофенилаланин
hArg	L-Гомо-аргинин
^D hArg	D-Гомо-аргинин
hLys	L-Гомо-лизин
^D hLys	D-Гомо-лизин
AcLys	L-N'-Ацетиллизин
^D AcLys	N-Ацетил-D-лизин
NMeLys	L-N-Метиллизин
NMe ^D Lys	D-N-Метиллизин
NMeArg	L-N-Метиларгинин
NMe ^D Arg	D-N-Метиларгинин
NMeDab	L-N-Метил-2,4-диамино масляная кислота
NMe ^D Dab	D-N-Метил-2,4-диамино масляная кислота

Особенно предпочтительными остатками для группы F являются:

Asn	L-Аспарагин
^D Asn	D-Аспарагин
Asp	L-Аспарагиновая кислота
^D Asp	D-Аспарагиновая кислота
Cys	L-Цистеин
^D Cys	D-Цистеин
Gln	L-Глутамин
^D Gln	D-Глутамин
Glu	L-Глутаминовая кислота
^D Glu	D-Глутаминовая кислота
Ser	L-Серин
^D Ser	D-Серин
Thr	L-Треонин
^D Thr	D-Треонин
Pen	L-Пеницилламин
^D Pen	D-Пеницилламин
alloThr	(2S, 3S)-2-Амино-3-гидрокси-масляная кислота
^D alloThr	(2R, 3S)-2-Амино-3-гидрокси-масляная кислота
Leu3OH	(2S, 3R)-2-Амино-3-гидрокси-4-метил-пентановая кислота
^D Leu3OH	(2R, 3R)-2-Амино-3-гидрокси-4-метил-пентановая кислота
hCys	L-Гомо-цистеин

^D hCys	D-Гомо-цистеин
hSer	L-Гомо-серин
^D hSer	D-Гомо-серин
hGlu	L-Гомо-глутаминовая кислота
^D hGlu	D-глутаминовая кислота
hGln	L-Гомо-глутамин
^D hGln	D-Гомо-глутамин
hThr	L-Гомо-треонин
^D hThr	D-Гомо-треонин
NMeSer	L-N-Метилсерин
NMe ^D Ser	D-N-Метилсерин
NMeAsp	L-N-Метиласпарагиновая кислота
NMe ^D Asp	D-N-Метиласпарагиновая кислота
NMeGlu	L-N-Метилглутаминовая кислота
NMe ^D Glu	D-N-Метилглутаминовая кислота

NMeCys	L-N-Метилцистеин
NMe ^D Cys	D-N-Метилцистеин
NMeAsn	L-N-Метиласпарагин
NMe ^D Asn	D-N-Метиласпарагин
NMeGln	L-N-Метилглутамин
NMe ^D Gln	D-N-Метилглутамин
NMeThr	L-N-Метилтреонин
NMe ^D Thr	D-N-Метилтреонин

Особенно предпочтительными остатками для группы I являются:

(AEt)G	N-(2-Аминоэтил)глицин
(APr)G	N-(3-Амино-н-пропил)глицин
(ABu)G, Nlys	N-(4-Амино-н-бутил)глицин
(APe)G	N-(5-Амино-н-пентил)глицин
(GuEt)G	N-(2-Гуанидиноэтил)глицин
(GuPr)G	N-(3-Гуанидино-н-пропил)глицин

(GuBu)G	N-(4-Гуанидино-н-бутил)глицин
(GuPe)G	N-(5-Гуанидино-н-пентил)глицин
(CboMe)G	N-(Карбоксиметил)глицин
(CboEt)G, Nglu	N-(2-Карбоксиэтил)глицин
(CboPr)G	N-(3-Карбоксипропил)глицин
(CbaMe)G	N-(Карбамоилметил)глицин
(CbaEt)G	N-(2-Карбамоилэтил)глицин
(CbaPr)G	N-(3-Карбамоилпропил)глицин
(HyEt)G	N-(2-Гидроксиэтил)глицин
(HyPr)G	(2R)-N-(2-Гидроксипропил)глицин

Особенно предпочтительными остатками для группы М являются:

H- γ^4 -DihTyr-OH	(4R)-4-Амино-5-(4'-гидроксифенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DihHis-OH	(4R)-4-Амино-5-(имидазол-4'-ил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DihPhe-OH	(4R)-4-Амино-5-фенил-пентановая кислота
H- γ^4 -DiTrp-OH	(4R)-4-Амино-5-(индол-3'-ил)-пентановая кислота

H- γ^4 -DihSer-OH	(4R)-4-Амино-5-гидрокси-пентановая кислота
H- γ^4 -DihAsp-OH	(4R)-4-Амино-гександиовая кислота
H- γ^4 -DihGlu-OH	4-Амино-гептандиовая кислота
H- γ^4 -DihLys-OH	(4S)-4,8-Диамино-октановая кислота
H- γ^4 -DihArg-OH	(4S)-4-Амино-7-гуанидино-гептановая кислота
H- γ^4 -DihAsn-OH	(4R)-4-Амино-5-карбамоил-пентановая кислота
H- γ^4 -DihGln-OH	(4S)-4-Амино-6-карбамоил-гексановая кислота
H- γ^4 -DihThr-OH	(4R, 5R)-4-Амино-5-гидрокси-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHCit-OH	(4S)-4-Амино-7-карбамидил-гептановая кислота
H- γ^4 -DiHOrn-OH	(4S)-4,7-Диамино-гептановая кислота
HH- γ^4 -DiH4AmPhe-OH	(4R)-4-Амино-5-(4'-аминофенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiH3AmPhe-OH	(4R)-4-Амино-5-(3'-аминофенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiH2AmPhe-OH	(4R)-4-Амино-5-(2'-аминофенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHPhe(mC(NH ₂)=NH)-OH	(4R)-4-Амино-5-(3'-амидинофенил)-пентановая кислота

H- γ^4 -DiHPhe(pC(NH₂)=NH)-OH (4R)-4-Амино-5-(4'-амидинофенил)-пентановая
кислота

H- γ^4 -DiHPhe(mNHC(NH₂)=NH)-OH (4R)-4-Амино-5-(3'-гуанидино-фенил)-
пентановая кислота

H- γ^4 -DiHPhe(pNHC(NH₂)=NH)-OH (4R)-4-Амино-5-(4'-гуанидино-фенил)-
пентановая кислота

H- γ^4 -DiH2Pal-OH (4R)-4-Амино-5-(пиридин-4'-ил)-пентановая кислота

H- γ^4 -DiH4Pal-OH (4R)-4-Амино-5-(пиридин-4'-ил)-пентановая кислота

H- γ^4 -DiHPhg-OH (4R)-4-Амино-4-фенил-масляная кислота

H- γ^4 -DiH2Nal-OH (4S)-4-Амино-5-(2'-нафтил)-пентановая кислота

H- γ^4 -DiH1Nal-OH (4S)-4-Амино-5-(1'-нафтил)-пентановая кислота

H- γ^4 -DiH4ClPhe-OH (4R)-4-Амино-5-(4'-хлорфенил)-пентановая кислота

H- γ^4 -DiH3ClPhe-OH (4R)-4-Амино-5-(3'-хлорфенил)-пентановая кислота

H- γ^4 -DiH2ClPhe-OH (4R)-4-Амино-5-(2'-хлорфенил)-пентановая кислота

H- γ^4 -DiH3,4Cl₂Phe-OH (4R)-4-Амино-5-(3',4'-дихлор-фенил)-пентановая кислота

H- γ^4 -DiH4FPhe-OH (4R)-4-Амино-5-(4'-фторфенил)-пентановая кислота

H- γ^4 -DiH3FPhe-OH (4R)-4-Амино-5-(3'-фторфенил)-пентановая кислота

H- γ^4 -DiH2FPhe-OH	(4R)-4-Амино-5-(2'-фторфенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHThi-OH	(4R)-4-Амино-5-(2'-тиенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHTza-OH	(4R)-4-Амино-5-(2'-тиазолил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHMso-OH	(4R)-4-Амино-5-метилсульфоксил-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHAcLys-OH	(4S)-8-Ацетиламино-4-амино-октановая кислота
H- γ^4 -DiHDpr-OH	(4R)-4,5-Диамино-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHA ₂ Bu-OH	(4R)-4,5-Диамино-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHDbu-OH	(4R)-4,5-Диамино-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHY(Bzl)-OH	(4R)-4-Амино-5-(4'-бензилоксифенил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHH(Bzl)-OH	(4R)-4-Амино-5-(1'-бензилимидазол-4'-ил)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHBip-OH	(4R)-4-Амино-5-бифенилул-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHS(Bzl)-OH	(4S)-4-Амино-5-(бензилокси)-пентановая кислота
H- γ^4 -DiHT(Bzl)-OH	(4R, 5R)-4-Амино-5-бензилокси-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHaloT-OH	(4R, 5S)-4-Амино-5-гидрокси-гексановая кислота

H- γ^4 -DiHLeu3OH-OH	(4R,5R)-4-Амино-5-гидрокси-6-метил-гептановая кислота
H- γ^4 -DiHhArg-OH	(4S)-4-Амино-8-гуанидино-октановая кислота
H- γ^4 -DiHhGlu-OH	(4S)-4-Амино-октандикарбоновая кислота
H- γ^4 -DiHhGln-OH	(4S)-4-Амино-7-карбамоил-гептановая кислота
H- γ^4 -DiHhHis-OH	(4S)-4-Амино-6-(имидазол-4'-ил)-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHhLys-OH	(4S)-4,9-Диамино-нонановая кислота
H- γ^4 -DiHhPhe-OH	(4S)-4-Амино-6-фенил-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHhSer-OH	(4R)-4-Амино-6-гидрокси-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHhThr-OH	(4R, 6R)-4-Амино-6-гидрокси-гептановая кислота
H- γ^4 -DiHhTrp-OH	(4S)-4-Амино-6-(индол-3'-ил)-гексановая кислота
H- γ^4 -DiHhTyr-OH	(4S)-4-Амино-6-(4'-гидроксифенил)-гексановая кислота
H- γ^4 -DihBpa-OH	(4R)-4-Амино-5-(4'-бензоилфенил)-пентановая кислота

Особенно предпочтительными остатками для группы N являются:

H- β^3 -HAla-OH	(3S)-3-Амино-масляная кислота
H- β^3 -HVal-OH	(3R)-3-Амино-4-метил-валериановая кислота

H-β ³ -Hlle-OH	(3R, 4S)-3-Амино-4-метил-гексановая кислота
H-β ³ -HLeu-OH	(3S)-3-Амино-5-метил-гексановая кислота
H-β ³ -HMet-OH	(3S)-3-Амино-5-метилтио пентановая кислота
H-β ³ -HTyr-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-гидроксифенил)-масляная кислота
H-β ³ -HHis-OH	(3S)-3-Амино-4-(имидазол-4'-ил)-масляная кислота
H-β ³ -HPhе-OH	(3S)-3-Амино-4-фенил-масляная кислота
H-β ³ -HTrp-OH	(3S)-3-Амино-4-(индол-3'-ил)-масляная кислота
H-β ³ -HSer-OH	(3R)-3-Амино-4-гидрокси-масляная кислота
H-β ³ -HAsp-OH	3-Амино-пентандиовая кислота
H-β ³ -HGlu-OH	(3S)-3-Амино-гександиовая кислота
H-β ³ -HLys-OH	(3S)-3,7-Диамино-гептановая кислота
H-β ³ -HArg-OH	(3S)-3-Амино-6-гуанидино-гексановая кислота
H-β ³ -HAsn-OH	(3S)-3-Амино-4-карбамоил-масляная кислота
H-β ³ -HGln-OH	(3S)-3-Амино-5-карбамоил-пентановая кислота
H-β ³ -HThr-OH	(3R, 4R)-3-Амино-4-гидрокси-пентановая кислота

H- β^3 -HCit-OH	(3S)-3-Амино-6-карбамидил-гексановая кислота
H- β^3 -HOrn-OH	(3S)-3,6-Диамино-гексановая кислота
H- β^3 -HtBuA-OH	(3S)-3-Амино-5,5-диметил-гексановая кислота
H- β^3 -HSar-OH	N-Метил-3-амино-пропионовая кислота
H- β^3 -HPen-OH	(3R)-3-Амино-4-метил-4-меркапто-пентановая кислота
H- β^3 -HtBuG-OH	(3R)-3-Амино-4,4-диметил-пентановая кислота
H- β^3 -H4AmPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-аминофенил)-масляная кислота
H- β^3 -H3AmPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(3'-аминофенил)-масляная кислота
H- β^3 -H2AmPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(2'-аминофенил)-масляная кислота
H- β^3 -HPhe(mC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-Амино-4-(3'-амидинофенил)-масляная кислота
H- β^3 -HPhe(pC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-амидинофенил)-масляная кислота
H- β^3 -HPhe(mNHC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-Амино-4-(3'-гуанидинофенил)-масляная кислота
H- β^3 -HPhe(pNHC(NH ₂)=NH)-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-гуанидино-фенил)-масляная кислота

H-β ³ -H2Pal-OH	(3S)-3-Амино-4-(пиридин-2'-ил)-масляная кислота
H-β ³ -H4Pal-OH	(3S)-3-Амино-4-(пиридин-4'-ил)-масляная кислота
H-β ³ -HPhg-OH	(3R)-3-Амино-3-фенил-пропионовая кислота
H-β ³ -HCha-OH	(3S)-3-Амино-4-циклогексил-масляная кислота
H-β ³ -HC ₄ al-OH	(3S)-3-Амино-4-циклобутил-масляная кислота
H-β ³ -HC ₅ al-OH	(3S)-3-Амино-4-циклопентил-масляная кислота
H-β ³ -HNle-OH	(3S)-3-Амино-гептановая кислота
H-β ³ -H2Nal-OH	(3S)-3-Амино-4-(2'-нафтил)-масляная кислота
H-β ³ -H1Nal-OH	(3S)-3-Амино-4-(1'-нафтил)-масляная кислота
H-β ³ -H4ClPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-хлорфенил)-масляная кислота
H-β ³ -H3ClPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(3'-хлорфенил)-масляная кислота
H-β ³ -H2ClPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(2'-хлорфенил)-масляная кислота
H-β ³ -H3,4Cl ₂ Phe-OH	(3S)-3-Амино-4-(3',4'-дихлорфенил)-масляная кислота
H-β ³ -H4FPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-фторфенил)-масляная кислота
H-β ³ -H3FPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(3'-фторфенил)-масляная кислота

H- β^3 -H2FPhe-OH	(3S)-3-Амино-4-(2'-фторфенил)-масляная кислота
H- β^3 -HThi-OH	(3R)-3-Амино-4-(2'-тиенил)-масляная кислота
H- β^3 -HTza-OH	(3R)-3-Амино-4-(2'-тиазолил)-масляная кислота
H- β^3 -HMso-OH	(3R)-3-Амино-4-метилсульфоксил-масляная кислота
H- β^3 -HAcLys-OH	(3S)-7-Ацетиламино-3-амино-гептановая кислота
H- β^3 -HDpr-OH	(3R)-3,4-диамино-масляная кислота
H- β^3 -HA ₂ Bu-OH	(3S)-3,5-Диамино-пентановая кислота
H- β^3 -HDbu-OH	(3R)-3,4-Диамино-пентановая кислота
H- β^3 -HY(Bzl)-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-бензилоксифенил)-масляная кислота
H- β^3 -HH(Bzl)-OH	(3S)-3-Амино-4-(1'-бензилимидазол-4'-ил)-масляная кислота
H- β^3 -HBip-OH	(3S)-3-Амино-4-бифенилил-масляная кислота
H- β^3 -HS(Bzl)-OH	(3S)-3-Амино-4-(бензилокси)-масляная кислота
H- β^3 -HT(Bzl)-OH	(3R, 4R)-3-Амино-4-бензилокси-пентановая кислота
H- β^3 -HalloT-OH	(3R, 4S)-3-Амино-4-гидрокси-пентановая кислота
H- β^3 -HLeu3OH-OH	(3R, 4R)-3-Амино-4-гидрокси-5-метил-гексановая кислота

H- β^3 -HhAla-OH	(3S)-3-Амино-пентановая кислота
H- β^3 -HhArg-OH	(3S)-3-Амино-7-гуанидино-гептановая кислота
H- β^3 -HhGlu-OH	(3S)-3-Амино-гептандиовая кислота
H- β^3 -HhGln-OH	(3S)-3-Амино-6-карбамоил-гексановая кислота
H- β^3 -HhHis-OH	(3S)-3-Амино-5-(имидазол-4'-ил)-пентановая кислота
H- β^3 -HhIle-OH	(3S, 5S)-3-Амино-5-метил-гептановая кислота
H- β^3 -HhLeu-OH	(3S)-3-Амино-6-метил-гептановая кислота
H- β^3 -HhNle-OH	(3S)-3-Амино-октановая кислота
H- β^3 -DiAoc-OH	(3S)-3,8-Диамино-октановая кислота
H- β^3 -HhMet-OH	(3S)-3-Амино-6-метилтио-гексановая кислота
H- β^3 -HhPe-OH	(3S)-3-Амино-5-фенил-пентановая кислота
H- β^3 -HhSer-OH	(3S)-3-Амино-5-гидрокси-пентановая кислота
H- β^3 -HhThr-OH	(3S, 5R)-3-Амино-5-гидрокси-гексановая кислота
H- β^3 -HhTrp-OH	(3S)-3-Амино-5-(индол-3'-ил)-пентановая кислота
H- β^3 -HhThr-OH	(3S)-3-Амино-5-(4'-гидроксифенил)-пентановая кислота
H- β^3 -HhCha-OH	(3S)-3-Амино-5-циклогексил-пентановая кислота
H- β^3 -HbPa-OH	(3S)-3-Амино-4-(4'-бензоилфенил)-масляная кислота
H- β^3 -HOctG-OH	(3S)-3-Амино-ундекановая кислота
H- β^3 -HNle-OH	(3S)-3-Амино-гептановая кислота

Особенно предпочтительными остатками для группы О являются:

Dap(Phe)	(2S)-2-Амино-3-((2S)-2-амино-3-фенил)-пропанамидо)-пропановая кислота
Dap(Tyr)	(2S)-2-Амино-3-((2S)-2-амино-(4-гидроксифенил)-пропанамидо)-пропановая кислота
Dap(His)	(2S)-2-Амино-3-((2S)-2-амино-(1H-имидазол-5-ил)-пропанамидо)-пропановая кислота
Dap(Trp)	(2S)-2-Амино-3-((2S)-2-амино-(1H-индол-3-ил)-пропанамидо)-пропановая кислота
Dab(Phe)	(2S)-2-Амино-4-((2S)-2-амино-3-фенил)-пропанамидо)-бутановая кислота
Dab(Tyr)	(2S)-2-Амино-4-((2S)-2-амино-(4-гидроксифенил)-пропанамидо)-бутановая кислота
Dab(His)	(2S)-2-Амино-4-((2S)-2-амино-(1H-имидазол-5-ил)-пропанамидо)-бутановая кислота
Dab(Trp)	(2S)-2-Амино-4-((2S)-2-амино-(1H-индол-3-ил)-пропанамидо)-бутановая кислота
Orn(Phe)	(2S)-2-Амино-5-((2S)-2-амино-3-фенил)-пропанамидо)-пентановая кислота
Lys(Phe)	(2S)-2-Амино-6-((2S)-2-амино-3-фенил)-пропанамидо)-гексановая кислота

Особенно предпочтительными остатками для группы Р являются:

Asp(Phe)	(2S)-2-Амино-4-((1S)-1-карбокси-2-фенилэтиламино)-4-оксобутановая кислота
Asp(Tyr)	(2S)-2-Амино-4-((1S)-1-карбокси-2-(4-гидроксифенил)этиламино)-4-оксобутановая кислота
Asp(His)	(2S)-2-Амино-4-((1S)-1-карбокси-2-(1H-имидазол-5-ил)этиламино)-4-оксобутановая кислота
Asp(Trp)	(2S)-2-Амино-4-((1S)-1-карбокси-2-(1H-индол-3-ил)этиламино)-4-оксобутановая кислота
Glu(Phe)	(2S)-2-Амино-5-((1S)-1-карбокси-2-фенилэтиламино)-5-оксопентановая кислота
Glu(Tyr)	(2S)-2-Амино-5-((1S)-1-карбокси-2-(4-гидроксифенил)этиламино)-5-оксопентановая кислота
Glu(His)	(2S)-2-Амино-5-((1S)-1-карбокси-2-(1H-имидазол-5-ил)этиламино)-5-оксопентановая кислота
Glu(Trp)	(2S)-2-Амино-5-((1S)-1-карбокси-2-(1H-индол-3-ил)этиламино)-5-оксопентановая кислота

Особенно предпочтительными остатками для группы Q являются:

Dap(Пентаноил)	(2S)-2-Амино-3-пентанамидо-пропановая кислота
Dap(Гексаноил)	(2S)-2-Амино-3-гексанамидо-пропановая кислота
Dap(Гептаноил)	(2S)-2-Амино-3-гептанамидо-пропановая кислота
Dap(Октаноил)	(2S)-2-Амино-3-октанамидо-пропановая кислота
Dab(Пропаноил)	(2S)-2-Амино-4-пропанамидо-бутановая кислота
Dab(Бутаноил)	(2S)-2-Амино-4-бутанамидо-бутановая кислота
Dab(Пентаноил)	(2S)-2-Амино-4-пентанамидо-бутановая кислота
Dab(Гексаноил)	(2S)-2-Амино-4-гексанамидо-бутановая кислота
Dab(Гептаноил)	(2S)-2-Амино-4-гептанамидо-бутановая кислота
Dab(Октаноил)	(2S)-2-Амино-4-октанамидо-бутановая кислота
Orn(Пропаноил)	(2S)-2-Амино-5-пропанамидо-пентановая кислота
Orn(Бутаноил)	(2S)-2-Амино-5-бутанамидо-пентановая кислота
Orn(Пентаноил)	(2S)-2-Амино-5-пентанамидо-пентановая кислота
Orn(Гексаноил)	(2S)-2-Амино-5-гексанамидо-пентановая кислота
Orn(Гептаноил)	(2S)-2-Амино-5-гептанамидо-пентановая кислота
Orn(Октаноил)	(2S)-2-Амино-5-октанамидо-пентановая кислота

Особенно предпочтительными остатками для группы R являются:

Glu(Фенэтил) (2S)-2-Амино-5-фенэтиламино-5-оксопентановая кислота

Glu(Фенпропил) (2S)-2-Амино-5-(фенилпропил)амино-5-оксопентановая кислота

Glu(Фенбутил) (2S)-2-Амино-5-(фенилбутил)амино-5-оксопентановая кислота

Glu(Фенпентил) (2S)-2-Амино-5-(фенилпентил)амино-5-оксопентановая кислота

Asp(Фенэтил) (2S)-2-Амино-4-фенэтиламино-4-оксобутановая кислота

Asp(Фенпропил) (2S)-2-Амино-4-(фенилпропил)амино-4-оксобутановая кислота

Asp(Фенбутил) (2S)-2-Амино-4-(фенилбутил)амино-4-оксобутановая кислота

Asp(Фенпентил) (2S)-2-Амино-4-(фенилпентил)амино-4-оксобутановая кислота

В особенно предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения β -шпиленные пептидомиметики представляют собой соединения общей формулы I, и их фармацевтически приемлемые соли, где

Хаа¹ представляет собой OctGly; Dab(Phe); Arg; Dab(Октаноил); или Glu(Phe);

Хаа² представляет собой Glu; Phe; Dap(Phe); Val; или hTyr;

Хаа⁴ представляет собой Ala; или Аллил Gly;

Хаа⁶ представляет собой Ile;

Хаа⁷ представляет собой Pro; Nglu; или Nlys;

Хаа⁸ представляет собой Pro; Nglu; Nlys; Pip; Azt; или Oic;

Хаа⁹ представляет собой Gln; или H- β^3 -HGln-OH;

Хаа¹⁰ представляет собой Lys; H- β^3 -HLys-OH; или H- γ^4 -DiHLys-OH;

Хаа¹¹ представляет собой hSer; hSer(Me); Thr; alloThr; hGln; Dap; Tyr; или H- γ^4 -DiHTyr-OH; H- γ^4 -DiHThr-OH; Ser; или Asn;

Хаа¹² представляет собой ^DPro; ^DAla; ^DVal; ^DTyr; ^DLys; или ^DSer; и

Хаа¹³ представляет собой Pro; ^DPro; Oic; Ala; Tyr; Val; Lys; H- β^3 -HPro-OH; ^DGlu; или Glu;

при условии, что выполняется по меньшей мере одно из следующих условий (1)-(8):

(1) Хаа¹ представляет собой Dab(Phe); Dab(Октаноил); или Glu(Phe);

(2) Хаа⁷ представляет собой Nglu; или Nlys;

(3) Хаа⁸ представляет собой Nglu; Nlys; Pip; Azt; или Oic;

(4) Хаа⁹ представляет собой H- β^3 -HGln-OH;

(5) Хаа¹⁰ представляет собой H- β^3 -HLys-OH; или H- γ^4 -DiHLys-OH;

(6) Хаа¹¹ представляет собой hSer; hSer(Me); alloThr; hGln; Dap; H- γ^4 -DiHTyr-OH; или H- γ^4 -DiHThr-OH;

(7) Хаа¹² представляет собой ^DAla; ^DVal; ^DTyr; ^DLys; или ^DSer;

(8) Хаа¹³ представляет собой ^DPro; Oic; H- β^3 -HPro-OH; или ^DGlu; и при дополнительном условии, что если Хаа¹¹ представляет собой Tyr, тогда Хаа¹ представляет собой Dab(Phe); Arg; или Glu(Phe); и/или Хаа² представляет собой Dap(Phe).

В другом конкретном варианте выполнения настоящего изобретения β -шпиленные пептидомиметики представляют собой соединения общей формулы I, и их фармацевтически приемлемые соли, где Хаа¹ представляет собой OctGly; или Dab(Phe); Хаа² представляет собой Glu; Хаа⁴ представляет собой Ala; Хаа⁶ представляет собой Ile;

Хаа⁷ представляет собой Pro; Nglu; или Nlys;

Хаа⁸ представляет собой Pro; Nglu; Nlys; Pip; или Azt;

Хаа⁹ представляет собой Gln; или H- β^3 -HGln-OH;

Хаа¹⁰ представляет собой Lys; H- β^3 -HLys-OH; или H- γ^4 -DiHLys-OH;

Хаа¹¹ представляет собой hSer; hSer(Me); Thr; alloThr; hGln; Dap; Tyr; или H- γ^4 -DiHTyr-OH;

Хаа¹² представляет собой ^DPro; ^DAla; ^DVal; ^DTyr; или ^DLys; и Хаа¹³ представляет собой Pro; Oic; Ala; Tyr; или Val;

при условии, что выполняется по меньшей мере одно из следующих условий (1)-(8):

(1) Хаа¹ представляет собой Dab(Phe);

(2) Хаа⁷ представляет собой Nglu; или Nlys;

- (3) Xaa⁸ представляет собой Nglu; Nlys; Pip; или Azt;
- (4) Xaa⁹ представляет собой H-β³-HGln-OH;
- (5) Xaa¹⁰ представляет собой H-β³-HLys-OH; или H-γ⁴-DiHLys-OH;
- (6) Xaa¹¹ представляет собой hSer; hSer(Me); alloThr; hGln; Dap или H-γ⁴-DiHTyr-OH;
- (7) Xaa¹² представляет собой ^DAla; ^DVal; ^DTyr; или ^DLys;
- (8) Xaa¹³ представляет собой Oic; и при дополнительном условии, что если Xaa¹¹ представляет собой Tyr, тогда Xaa¹ представляет собой Dab(Phe).

В другом конкретном варианте выполнения настоящего изобретения β-шпильчатые пептидомиметики представляют собой соединения общей формулы I, и их фармацевтически приемлемые соли, где

- Xaa¹ представляет собой OctGly; Arg; Dab(Октаноил); или Glu(Phe);
 - Xaa² представляет собой Glu; Phe; Dap(Phe); Val; или hTyr;
 - Xaa⁴ представляет собой Ala; или АллилGly;
 - Xaa⁶ представляет собой Ile;
 - Xaa⁷ представляет собой Pro;
 - Xaa⁸ представляет собой Pro; или Oic;
 - Xaa⁹ представляет собой Gln;
 - Xaa¹⁰ представляет собой Lys;
 - Xaa¹¹ представляет собой Thr; H-γ⁴-DiHThr-OH; Tyr;
 - Xaa¹² представляет собой ^DPro; ^DVal; ^DTyr; ^DLys; или ^DSer; и
 - Xaa¹³ представляет собой Pro; ^DPro; Lys; Val; Tyr; H-β³-HPro-OH; ^DGlu; или Glu;
- при условии, что выполняется по меньшей мере одно из следующих условий (1)-(5):
- (1) Xaa¹ представляет собой Dab(Октаноил); или Glu(Phe);
 - (2) Xaa представляет собой Oic;
 - (3) Xaa¹¹ представляет собой H-γ⁴-DiHThr-OH;
 - (4) Xaa¹² представляет собой ^DVal; ^DTyr; ^DLys; или ^DSer;
 - (5) Xaa¹³ представляет собой ^DPro; H-β³-HPro-OH; или ^DGlu; и при дополнительном условии, что если Xaa¹¹ представляет собой Tyr, тогда Xaa¹ представляет собой Arg; или Glu(Phe); и/или Xaa² представляет собой Dap(Phe).

В другом конкретном варианте выполнения настоящего изобретения β-шпильчатый пептидомиметик представляет собой соединение общей формулы I, и их фармацевтически приемлемые соли, выбранные из

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hSer(Me)-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Dap-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-alloThr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hSer-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hGln-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Oic-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Nglu-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-[H- γ^4 -DiHTyr-OH]-^DPro-Pro-);

Цикло(-Dab(Phe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DAla-Ala-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DVal-Tyr-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Tyr-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Val-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Nlys-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Nglu-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Nlys-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-[H- β^3 -HGln-OH]-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H- β^3 -HLys-OH]-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H- γ^4 -DiHLys-OH]-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pip-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Azt-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-).

В другом конкретном варианте выполнения настоящего изобретения β -шпильчатый пептидоми-

метик представляет собой соединение общей формулы I, и их фармацевтически приемлемые соли, выбранные из

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-[H-γ⁴-DiHThr-OH]-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-);

Цикло(-OctGly-Phe-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Dap(Phe)-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);

Цикло(-Dab(Октаноил)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-Arg-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-Glu(Phe)-Glu-Thr-АллилGly-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);

Цикло(-Glu(Phe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);

Цикло(-Glu(Phe)-Glu-Thr-АллилGly-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-).

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DVal-Lys-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Val-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Lys-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Tyr-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Lys-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Glu-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Val-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Tyr-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Lys-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-[H-β³-HPro-OH]-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DGlu-);

Цикло(-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-);

Цикло(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-);

Цикло(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Glu-);

Цикло(-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Glu-).

В другом особенно предпочтительном варианте выполнения настоящего изобретения Хаа¹² представляет собой ^DPro; Gly; ^DAla; ^DVal; ^DLys; ^DArg; ^DTyr; ^DSer; ^DGlu; или Nlys; и Хаа¹³ представляет собой Pro; ^DPro; Glu; Asp; Ala; Val; Thr; Lys; Tyr; Oic; Tic; H-β³-HPro-OH; H-γ⁴-DiHPro-OH; Nglu; или ^DGlu.

β-шпильчатые пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут быть получены, например, посредством следующей методики, включающей синтез линейного пептида на смоле. Дипептидный аминокислотный остаток (остатки) и/или аминокислотный остаток (остатки), пролонгированный дополнительной боковой цепью с ограниченной длиной, включают в качестве аминокислотного строительного блока (блоков), являющегося коммерчески доступным или синтезированным ранее, как известно в данной области техники; или посредством следующей методики, включающей синтез линейного пептида на смоле путем применения стратегии ортогональной защитной группы. Например, боковая цепь, несущая аминокислотную группу, аминокислотного остатка является Allos-защищенной или тому подобное, и, таким обра-

зом, подвергается индивидуальному удалению защиты и последующей дериватизации до полученного в результате дипептидного остатка аминокислоты или аминокислотного остатка, пролонгированного дополнительной боковой цепью с ограниченной длиной, на смоле. Подобным образом, если, например, несущая карбоксильную группу боковая цепь аминокислотного остатка является Аллил-защищенной или тому подобное, индивидуальное удаление защиты и последующая дериватизация до полученного в результате дипептидного остатка аминокислоты или аминокислотного остатка, пролонгированного дополнительной боковой цепью с ограниченной длиной, также могут быть осуществлены на смоле.

Способ согласно настоящему изобретению может быть преимущественно проведен как параллельный синтез, чтобы получить библиотеки β -шпиленных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению. Такие параллельные матричные синтезы позволяют получать массивы многочисленных (как правило, от 24 до 192, обычно 96) соединений, как описано выше с выходами от умеренных до высоких и определенной чистоты, сводя к минимуму образование димерных и полимерных продуктов. Правильный выбор функционализованного твердого носителя (т.е. твердого носителя плюс линкерная молекула) и сайта циклизации играют, таким образом, ключевую роль.

Функционализированный твердый носитель удобно получать из поперечносшитого полистирола предпочтительно с 1-5% дивинилбензола; полистирола, покрытого полиэтиленгликолевыми спейсерами (Tentagel™); и полиакриламидной смолы (см. также D. Obrecht, J.-M. Villagordo, "Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries", Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 17, Pergamon, Elsevier Science, 1998).

Твердый носитель функционализируется с помощью линкера, т.е. бифункциональной спейсерной молекулы, которая содержит на одном конце якорную группу для прикрепления к твердому носителю, и на другом конце избирательно расщепляемую функциональную группу, используемую для последующих химических превращений и процессов отщепления. Для целей настоящего изобретения используются два типа линкеров.

Линкеры типа 1 предназначены, чтобы высвобождать амидную группу в кислых условиях (Rink H, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3783-3790). Линкеры этого вида образуют амиды карбоксильной группы аминокислот; примерами смол, функционализированных такими линкерными структурами, являются 4-[[[(2,4-диметоксифенил)Fmoc-аминометил]феноксиацетида]аминометил] PS смола, 4-[[[(2,4-диметоксифенил)Fmoc-аминометил]феноксиацетида]аминометил] бензгидриламин PS-смола (амидная полистироловая MBHA смола Ринка), и 4 [[[(2,4 диметоксифенил)Fmoc-аминометил]феноксиацетида]аминометил] бензгидриламина PS смола (амидная полистироловая ВНА смола Ринка). Предпочтительно, чтобы носитель был получен из полистирола, поперечно сшитого с дивинилбензолом (наиболее предпочтительно 1-5%), и функционализирован при помощи 4-[[[(2,4-диметоксифенил)Fmoc-аминометил]феноксиацетида] линкера.

Линкеры типа 2 предназначены, чтобы в конечном счете высвобождать карбоксильную группу в кислых условиях. Линкеры такого рода образуют кислотно-лабильные сложные эфиры с карбоксильной группой аминокислот, как правило, лабильные в кислых условиях бензильные, бензгидрильные и тритильные сложные эфиры; примеры таких линкерных структур включают 2-метокси-4-гидроксиметилфенокси (Sasrin™ linker), 4-(2,4-диметоксифенил гидроксиметил)фенокси (линкер Ринка), 4-(4-гидроксиметил-3-метоксифенокси)бутановая кислота (линкер HMPB), тритильный и 2-хлортритильный. Предпочтительно, чтобы носитель был получен из полистирола, поперечно сшитого наиболее предпочтительно с 1-5% дивинилбензола, и функционализированного при помощи 2-хлортритильного линкера.

При проведении параллельного матричного синтеза способ согласно настоящему изобретению может быть успешно осуществлен, как описано ниже, но это будет естественным образом очевидно специалистам в данной области техники, каким образом эти методики должны будут модифицироваться в случае, если необходимо синтезировать одно конкретное соединение по настоящему изобретению.

Ряд реакционных сосудов, число которых равно суммарному числу соединений, которые должны быть синтезированы параллельным методом, загружают от 25 до 1000 мг, предпочтительно 60 мг, подходящего функционализированного твердого носителя, предпочтительно от 1 до 5% поперечно сшитого полистирола или смолы Tentagel.

Применяемый растворитель должен привести к набуханию смолы и включает, но не ограничивается этим, дихлорометан (DCM), диметилформамид (DMF), N-метилпирролидон (NMP), диоксан, толуол, тетрагидрофуран (THF), этанол (EtOH), трифторэтанол (TFE), изопропиловый спирт и им подобные. Смеси растворителей, содержащие по меньшей мере один компонент полярного растворителя (например, 20% TFE/DCM, 35% THF/NMP) являются полезными 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 карбоксильную группу в мягких кислых условиях, не воздействующих на кислотно-лабильные группы, которые защищают функциональные группы в боковой цепи(ях), был сделан значительный прогресс в синтезе защищенных пеп-

тидных фрагментов. Линкер - производное 2-метокси-4-гидроксibenзильного спирта (Sasrin™ linker, Mergler et al, Tetrahedron Lett. 1988, 29 4005-4008) расщепляется разбавленной трифторуксусной кислотой (0,5-1% TFA в DCM) и устойчив в условиях удаления защитных групп Fmoc в течение пептидного синтеза, причем дополнительные защитные группы на основе Boc/tBu совместимы с этой схемой защиты. Другие линкеры, которые подходят для способа согласно изобретению, включают суперкислотно-лабильный 4-(2,4-диметоксифенилгидроксиметил)-фенокси линкер (линкер Ринка, Н. Rink, Tetrahedron Lett. 1987, 28, 3787-3790), когда удаление пептида требует 10% уксусную кислоту в DCM или 0,2% трифторуксусную кислоту в DCM; линкер -производное 4-(4-гидроксиметил-3-метоксифенокси)бутановой кислоты (HMPB-linker, Flörsheimer & Riniker, 1991, Peptides 1990: Proceedings of the Twenty-First European Peptide Symposium, 131), который также отщепляется 1% TFA/DCM, давая пептидный фрагмент, содержащий все кислотно-лабильные защитные группы боковой цепи; и дополнительно, 2-хлоротриэтилхлоридный линкер (Barlos et al., Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3943-3946), который обеспечивает отщепление пептида, при использовании смеси ледяная уксусная кислота/трифторуксусная кислота/DCM (1:2:7), в течение 30 мин.

Подходящие защитные группы для аминокислот и, соответственно, для их остатков представляют собой, например, для аминокислот (которая присутствует, например, также в боковой цепи лизина)

Cbz	бензилоксикарбонил;
Boc	трет-бутилоксикарбонил;
Fmoc	9-фторенилметоксикарбонил;
Alloc	аллилоксикарбонил;
Teoc	триметилсилилэтоксикарбонил;
Tsc	трихлорэтоксикарбонил;
Nps	о-нитрофенилсульфонил;
Trt	трифенилметил или тритил;

для карбоксильной группы (которая, например, также присутствует в боковой цепи аспарагиновой и глутаминовой кислот) посредством превращения в сложные эфиры со спиртовыми компонентами:

tBu	трет-бутил;
Bn	бензил;
Me	метил;
Ph	фенил;
Pac	фенацил;
	аллил;
Tse	триметилсилилэтил;
Tce	трихлорэтил;

для гуанидиновой группы (которая, например, присутствует в боковой цепи аргинина)

Pmc	2,2,5,7,8-пентаметилхроман-6-сульфонил;
Ts	тозил (т. е. п-толуолсульфонил);
Cbz	бензилоксикарбонил;
Pbf	пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил;

для гидроксигруппы, которая, например, также присутствует в боковой цепи треонина и серина)

tBu	трет-бутил;
Bn	бензил;
Trt	третил.

9-Флуоренилметоксикарбонил-(Fmoc)-защищенные производные аминокислот предпочтительно используются в качестве составных элементов для конструирования петлевидных β-спиральных миметиков согласно настоящему изобретению. Для удаления защитной группы, т.е. отщепления Fmoc-группы, могут быть использованы 20% пиперидин в DMF или 2% Dbu/2% пиперидин в DMF или 2% Dbu/2% пиперидин в DMF, а также 25% гексафторизопропанол в CH₂Cl₂.

Количество реагента, т.е. производного аминокислоты, составляет обычно от 1 до 20 эквивалентов, в расчете миллиэквивалент на грамм (мэкв/г) загрузки функционализированного твердого носителя (обычно от 0,1 до 2,85 мэкв/г полистироловой смолы), первоначально взвешенной в реакционной пробирке. Можно использовать дополнительные эквиваленты реагентов, если потребуется, чтобы довести

реакцию до завершения в течение приемлемого времени. Предпочтительными рабочими станциями (при этом, однако, не ограничиваясь ими) являются Labsource's Combichem station, Protein Technologies' Symphony и MultiSyn Tech's-Syro synthesizer, последний дополнительно оснащен транспортным устройством и резервуарным блоком в течение процесса отщепления полностью защищенного линейного пептида от твердого носителя. Все синтезаторы способны обеспечить контролируемую среду, например, реакции может осуществляться при температурах, отличных от комнатной температуры, а также в атмосфере инертного газа, если это необходимо.

Для образования амидной связи требуется активация α -карбоксильной группы для стадии ацилирования. Когда эта активация осуществляется с помощью широко используемых карбодиимидов, таких как дициклогексилкарбодиимид (DCC, Sheehan & Hess, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1067-1068) или диизопропилкарбодиимид (DIC, Sarantakis et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 1976, 73, 336-342), получающаяся дициклогексилмочевина и, соответственно, диизопропилмочевина являются нерастворимыми и, соответственно, растворимыми в обычно используемых растворителях. В одном из вариантов карбодиимидного метода 1-гидроксibenзотриазол (HOBt, König & Geiger, Chem. Ber. 1970, 103, 788-798) включается в качестве добавки в конденсирующую смесь. HOBt предотвращает дегидратацию, подавляет рацемизацию активированных аминокислот и действует в качестве катализатора для ускорения медленных реакций связывания. Некоторые фосфониевые реагенты были использованы в качестве прямых реагентов сочетания, таких как бензотриазол-1-ил-окси-трис-(диметиламино)-фосфония гексафторфосфат (BOP, Castro et al., Tetrahedron Lett. 1975, 14, 1219-1222; Synthesis 1976, 751-752), или бензотриазол-1-ил-окси-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат (Py BOP, Coste et al., Tetrahedron Lett. 1990, 31, 205-208), или 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3 тетраметилуроний тетрафторборат (TBTU), или гексафторфосфат (HBTU, Knorr et al., Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927-1930); эти фосфониевые реагенты также пригодны для образования *in situ* HOBt-эфиров с защищенными производными аминокислот. Совсем недавно также были использованы в качестве конденсирующих реагентов дифеноксифосфорилизид (DPPA) или O-(7-аза-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний тетрафторборат (TATU) или O-(7-аза-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (HATU)/7-аза-1-гидроксibenзотриазол (HOAt, Carpino et al., Tetrahedron Lett. 1994, 35, 2279-2281) или (6-хлор-1H-бензотриазол 1-ил) N,N,N',N'-1,1,3,3 тетраметилуроний 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)хлоруроний гексафторфосфат (PyClU), особенно для конденсации N-метилированных аминокислот (J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, B. Castro, Tetrahedron Lett. 1991, 32, 1967) или пентафторфенил дифенил-фосфинат (S. Chen, J. Xu, Tetrahedron Lett. 1991, 32, 6711).

В связи с тем, что почти количественные выходы реакции конденсации являются существенными, желательно иметь экспериментальные данные о завершении реакции. Нингидриновый тест (Kaiser et al, Anal. Biochemistry 1970, 34, 595), где положительный колориметрический ответ на аликвоты связанного со смолой пептида или пептида качественно показывает присутствие первичного амина, может быть легко и быстро выполнен после каждой стадии конденсации. Fmoc-химия позволяет спектрофотометрическое детектирование хромофора Fmoc, когда он высвобождается с основанием (Meienhofer et al., Int. J. Peptide Protein Res. 1979, 13, 35-42).

Связанный со смолой промежуточный продукт внутри каждого реакционного сосуда промывают от избытка оставшихся реагентов, растворителей, а также побочных продуктов повторным воздействием чистого растворителя(ей) одним из двух следующих способов.

- 1) Реакционные сосуды заполняются растворителем (предпочтительно 5 мл), встряхиваются в течение 5-300 минут, предпочтительно 15 минут, и откачиваются до удаления растворителя.
- 2) Реакционные сосуды заполняются растворителем (предпочтительно 5 мл) и откачиваются в получающие сосуды, такие как тестовая пробирка или ампула.

Процедуры промывания повторяются до около 50 раз (предпочтительно около 10 раз), контролируя эффективность удаления реагента, растворителя и побочных продуктов такими способами, как ТСХ, ГХ или проверкой промывочных жидкостей.

Вышеописанный порядок реакции соединения, связанного со смолой, с реагентами в реакционных ячейках с последующим удалением избытка реагентов, побочных продуктов и растворителей повторяется при каждом последующем превращении, пока не будет получен конечный полностью защищенный линейный пептид, связанный со смолой.

Перед этим полностью защищенный линейный пептид отщепляется от твердого носителя, возможно, если желательно, удаляется селективно одна или несколько защищенных функциональных групп, присутствующих в молекуле, и соответствующим образом замещенная реакционноспособная группа(ы) таким образом, освобождается. С этой целью, рассматриваемая функциональная группа(ы) изначально должна быть защищена защитной группой, которую можно селективно удалить, не затрагивая остальные присутствующие защитные группы. Alloc (аллилоксикарбонил) является примером такой аминозащитной группой, тогда как Allyl является примером карбоксильной защитной группы. Обе защитные группы могут быть селективно удалены, например, посредством Pd^0 и фенилсилана в CH_2Cl_2 , не влияя на

остальные защитные группы, такие как Fmoc, присутствующие в молекуле. Реакционноспособная группа, высвобождающаяся таким образом, может быть затем обработана агентом, подходящим для введения заместителя. Таким образом, например, аминогруппа может быть ацилирована посредством ацилирующего агента, соответствующего вводимому ацильному заместителю, тогда как карбоксильная группа может быть дериватизирована путем введения аминозаместителя. Предпочтительно, Alloc или Аллил будет удаляться путем применения 0.2 экв. тетраakis(трифенил-фосфин)палладия (0) (10 mM) в сухом CH_2Cl_2 и 10 экв. фенилсилана в течение 15 минут при комнатной температуре. После фильтрации и промывки смолы удаление защиты завершается путем повторения процедуры со свежим раствором реагентов. В случае высвободившейся аминогруппы последующее связывание подходящим образом защищенной аминокислоты и карбоновой кислоты может быть осуществлено, например, путем применения реагентов/реакционных условий для образования амидной связи, как описано выше. Подобным образом, например, такие же реагенты/реакционные условия могут применяться для связывания подходящим образом защищенной аминокислоты и амина после высвобождения карбоксильной группы.

Отщепление полностью защищенного линейного пептида от твердой подложки достигается путем воздействия на загруженную смолу раствора реагента, применяемого для отщепления (предпочтительно 3-5 мл). Температурный контроль, встряхивание и мониторинг реакции осуществляются, как описано выше. Посредством транспортного устройства реакционные сосуды соединяются с резервуаром, содержащим пробирки для осуществления сбора растворов отщепленных продуктов. Смолы, оставшиеся в реакционных сосудах, затем промываются 2-5 раз, как описано выше, с помощью 3-5 мл подходящего растворителя для экстракции (промывки) настолько большого количества отщепленных продуктов, насколько возможно. Растворы продукта, полученные таким образом, объединяются, соблюдая меры предосторожности, чтобы избежать поперечного смешивания. Отдельные растворы/экстракты затем обрабатываются как требуется, чтобы выделить конечные соединения. Типичные обработки включают, но без ограничения к этому, выпаривание, концентрацию, экстракцию жидкость/жидкость, подкисление, подщелачивание, нейтрализацию или дополнительные реакции в растворе.

Растворы, содержащие производные полностью защищенного линейного пептида, которые были отщеплены от твердого носителя и нейтрализованы основанием, упаривают. Циклизацию затем осуществляют в растворе, используя растворители, такие как DCM, DMF, диоксан, THF и тому подобное. Различные конденсирующие реагенты, которые упоминались выше в качестве активаторов для формирования амидной связи, могут быть использованы для циклизации. Продолжительность циклизации составляет около 6-48 часов, предпочтительно около 16 часов. За ходом реакции следят, например, с помощью ОФ-ВЭЖХ (обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии). Затем растворитель удаляют упариванием, производное полностью защищенного циклического пептида растворяют в растворителе, который не смешивается с водой, таком как DCM, и раствор экстрагируют водой или смесью смешивающихся с водой растворителей, чтобы удалить любой избыток конденсирующего агента.

И, наконец, производное полностью защищенного пептида обрабатывают 95% TFA, 2,5% H_2O , 2,5% TIS, или другой комбинацией акцепторов для эффективного отщепления защитных групп. Время реакции отщепления обычно составляет от 30 минут до 12 часов, предпочтительно около 2,5 часов.

Альтернативно, отсоединение и полное удаление защиты полностью защищенного пептида от твердой подложки может быть достигнуто вручную в стеклянных сосудах.

После полного удаления защиты, например, следующие способы могут применяться для дальнейшей обработки.

1) Летучие вещества выпариваются до сухости, и неочищенный пептид растворяется в 20% AcOH в воде и экстрагируется с помощью изопропилового простого эфира или других растворителей, которые являются подходящими для этого. Водный слой собирается и выпаривается до сухости, и пептид с полностью удаленной защитой, цикло(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-), получают в качестве конечного продукта.

2) Смесь после удаления защиты концентрируется в вакууме. После осаждения пептида с полностью удаленной защитой в диэтиловом простом эфире при предпочтительно 0°C, твердое вещество промывается до около 10 раз, предпочтительно 3 раза, высушивается, и пептид с полностью удаленной защитой, цикло(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-), получают в качестве конечного продукта.

В зависимости от его чистоты, конечный продукт, как получено выше, может непосредственно применяться для биологических анализов или должен быть далее очищен, например, посредством препаративной ВЭЖХ.

Как упомянуто ранее, после этого возможно, если желательно, превратить циклический продукт с полностью удаленной защитой, полученный таким образом, в его фармацевтически приемлемую соль, или превратить фармацевтически приемлемую, или неприемлемую, соль, полученную таким образом, в соответствующее свободное соединение или в другую фармацевтически приемлемую соль. Любые эти действия могут быть осуществлены способами, хорошо известными в данной области техники.

β-спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут применяться в широком

диапазоне применений, где воспалительные заболевания или легочные заболевания или инфекции или иммунологические заболевания или сердечно-сосудистые заболевания или нейродегенеративные заболевания опосредованы и являются результатом серинпротеазной активностью. Для контроля или профилактики болезней или заболеваний, подлежащих лечению протеазными ингибиторами, β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут вводиться как таковые или могут применяться в виде подходящей композиции вместе с носителями, разбавителями или эксципиентами, хорошо известными в данной области техники.

При применении для лечения, профилактики, модуляции или модификации заболеваний, таких как дефицит альфа-1-антитрипсина (AATD), эмфизема легких, ревматоидный артрит, остеоартрит, атеросклероз, псориаз, фиброзно-кистозная дегенерация (CF), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), идиопатический легочный фиброз (IPF), бронхоэктаз, бронходилатация, хронический бронхит, рассеянный склероз, острое респираторное заболевание (ARDS), острое повреждение легких (ALI), легочная гипертензия (PH), артериальная легочная гипертензия (PAH), панкреатит, астма, аллергический ринит, воспалительный дерматоз, постангиопластический рестеноз, системный воспалительный респираторный синдром (SIRS), ишемически-реперфузионное повреждение, гипертрофия сердца, миокардит, острый инфаркт миокарда (AMI), сердечная недостаточность, сердечный трансплантат, воспалительное заболевание кишечника (IBD), колит, болезнь Крона, слизистый колит или рак, такой как, но без ограничения к этому, рак легких, рак молочной железы, или рак, связанный с ангиогенезом или метастазом, β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут вводиться отдельно, в виде смесей нескольких β -спилечных пептидомиметиков, в комбинации с другими противовоспалительными средствами, или противомикробными средствами или противораковыми средствами и/или в комбинации с другими фармацевтически активными средствами. β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут вводиться как таковые или в виде фармацевтических композиций.

Фармацевтические композиции, содержащие β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут быть изготовлены с помощью обычных процессов смешения, растворения, гранулирования, изготовления таблеток, покрытых оболочкой, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, захвата (в полимер) или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены обычным способом с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, разбавителей, эксципиентов или вспомогательных средств, которые облегчают превращение активных β -спилечных пептидомиметиков в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Правильная композиция зависит от выбранного способа введения.

Для местного введения β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде растворов, гелей, мазей, кремов, суспензий и т.д., которые хорошо известны в данной области техники.

Препараты для системного введения включают такие препараты, которые предназначены для введения путем инъекции, например, подкожной, внутривенной, внутримышечной, интратекальной или внутрибрюшинной инъекции, а также такие препараты, которые предназначены для трансдермального, трансмукозального перорального или легочного введения.

Для инъекций β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде адекватных растворов, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хинка, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. Растворы могут содержать вспомогательные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут перед использованием смешиваться в форме порошка для комбинации с подходящим носителем, например стерильной апиrogenой водой.

Для трансмукозального введения в композициях используются пенетранты, известные в данной области техники, соответствующие барьеру, через который должны проникнуть.

Для перорального введения соединения могут быть легко приготовлены путем комбинирования активных β -спилечных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области техники. Такие носители позволяют ввести β -спилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению в таблетки, пилюли, драже, капсулы, жидкости, гели, сиропы, взвеси, суспензии и т.п. для перорального приема пациентом, подлежащего лечению. Для пероральных препаратов, таких как, например, порошки, капсулы и таблетки, подходящие наполнители включают наполнители, такие как сахара, например, лактоза, сахароза, маннит и сорбит; целлюлозные препараты, такие как кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, камедь трагаканта, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу и/или поливинилпирролидон (PVP); гранулирующие агенты и связующие агенты. Если желательно, могут быть добавлены дезинтегрирующие агенты, такие как сшитые поливинилпирролидоны, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. Если желательно, твердые лекарственные формы могут быть покрыты сахаром или покрыты кишечнорастворимой оболочкой с использованием стандартных методик.

Для пероральных жидких препаратов, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы, подходящие носители, вспомогательные вещества или разбавители включают воду, гликоли, масла, спирты и т.п. Кроме того, могут быть добавлены вкусовые агенты, консерванты, красители и т.п.

Для трансбuccального введения композиция может принимать форму таблеток, таблеток для рассасывания и т.д., составленных обычным образом.

Для введения посредством ингаляции β -шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению обычно вводят в виде аэрозольного спрея из упаковок под давлением или распылителя с применением подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлордифторметана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением единица дозы может быть определена посредством обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Капсулы и картриджи, например, желатиновые, могут быть составлены для применения в ингаляторе или инсуффляторе, содержащими порошкообразную смесь β -шпилечных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению и подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал.

Соединения также могут быть составлены в композициях для ректального или вагинального введения, таких как суппозитории, вместе с соответствующей основой суппозитория, такой как масло какао или другие глицериды.

В дополнение к композициям, описанным выше, β -шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению также могут быть приготовлены в виде депо-препаратов. Такие длительно действующие препараты могут быть введены путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Для изготовления таких депо-препаратов β -шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут быть комбинированы с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых солей.

Кроме того, могут быть использованы 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. Кроме того, β -шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут быть доставлены с использованием системы с замедленным высвобождением, такой как полупроницаемые матрицы из твердых полимеров, содержащих терапевтический агент (например, для покрытых стентов). Различные материалы с замедленным высвобождением были созданы и хорошо известны специалистам в данной области техники. Капсулы с замедленным высвобождением могут, в зависимости от их химической природы, высвобождать соединения в течение от нескольких недель до более чем 100 дней. В зависимости от химической природы и биологической стабильности терапевтического агента могут быть использованы дополнительные стратегии для стабилизации белка.

Так как β -шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению могут содержать заряженные остатки, они могут быть включены в любую из описанных выше композиций, как таковые или в виде фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли, как правило, более растворимы в водных и других протонных растворителях, чем соответствующие свободные формы.

Особенно подходящие фармацевтически приемлемые соли включают соли с карбоновыми, фосфоновыми, сульфоновыми и сульфаминовыми кислотами, как например, уксусная кислота, пропионовая кислота, октановая кислота, декановая кислота, додекановая кислота, гликолевая кислота, молочная кислота, фумаровая кислота, сукциновая кислота, адипиновая кислота, пимелиновая кислота, пробковая кислота, азелаиновая кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, аминокислотами, такими как глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота, малеиновой кислотой, гидроксималеиновой кислотой, метилмалеиновой кислотой, циклогексанкарбоновой кислотой, адамантанкарбоновой кислотой, бензойной кислотой, салициловой кислотой, 4-аминосалициловой кислотой, фталевой кислотой, фенилуксусной кислотой, миндальной кислотой, коричной кислотой, метан- или этан-сульфоновой кислотой, 2-гидроксиэтансульфоновой кислотой, этан-1,2-дисульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, 2-нафталинсульфоновой кислотой, 1,5-нафталиндисульфоновой кислотой, 2-, 3- или 4-метилбензолсульфоновой кислотой, метилсерной кислотой, этилсерной кислотой, додецилсерной кислотой, N-циклогексилсульфаминовой кислотой, N-метил-, N-этил- или N-пропил-сульфаминовой кислотой, и другими органическими протонными кислотами, такими как аскорбиновая кислота. Подходящими неорганическими кислотами являются, например, галогенводородными кислотами, такими как соляная кислота, серная кислота и фосфорная кислота.

β -шпилечные пептидомиметики согласно настоящему изобретению или их композиции, как правило, будут использоваться в количестве, эффективном для достижения поставленной цели. Следует понимать, что используемое количество будет зависеть от конкретного применения.

Для местного введения для лечения или профилактики заболеваний, поддающихся лечению с помощью β -шпилечных миметиков, терапевтически эффективная доза может быть определена, применяя, например, *in vitro* анализы, приведенные в примерах. Лечение может применяться когда заболевание является очевидным, или даже когда оно не является очевидным. Специалист в данной области техники

способен определить эффективные количества для лечения местных заболеваний, без проведения затруднительных экспериментов.

Для системного введения терапевтически эффективная доза может быть оценена первоначально в анализах *in vitro*. Например, доза может быть выбрана на моделях животных для достижения диапазона концентраций циркулирующего β -спилечного пептидомиметика, который включает IC_{50} , как определенный в клеточной культуре (т.е. концентрация испытуемого соединения, которая является летальной для 50% клеточной культуры). Такая информация может быть использована для более точного определения доз у человека.

Начальные дозы также могут быть определены из данных *in vivo*, например, на животных моделях, с использованием методов, которые хорошо известны в данной области техники. Специалист в данной области техники может легко оптимизировать введение человеку на основе данных, полученных на животных.

Количества доз для применения в качестве агентов, ингибирующих серинпротеазу, можно регулировать индивидуально для обеспечения уровней в плазме β -спилечных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению, которые достаточны для поддержания терапевтического эффекта. Терапевтически эффективные уровни в сыворотке могут быть достигнуты посредством введения нескольких доз в день.

В случаях местного введения или селективного поглощения эффективная локальная концентрация β -спилечных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению может быть не связана с концентрацией в плазме. Любой специалист, имеющий обычную квалификацию в данной области техники, сможет оптимизировать терапевтически эффективные локальные дозы без чрезмерного экспериментирования.

Вводимое количество β -спилечных пептидомиметиков будет, конечно, зависеть от субъекта, которого лечат, от массы субъекта, тяжести заболевания, способа введения и решения лечащего врача. Как правило, терапевтически эффективная доза β -спилечных пептидомиметиков, описанных в настоящем документе, обеспечит терапевтический эффект, не вызывая существенной токсичности.

Токсичность β -спилечных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению может быть определена с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, например, путем определения LD_{50} (дозы, летальной для 50% популяции) или LD_{100} (дозы, летальной для 100% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс. Предпочтительными являются соединения, которые проявляют высокие терапевтические индексы. Данные, полученные на этих клеточных культурах и исследований на животных, могут быть использованы при разработке диапазонов доз, которые не проявляют токсичность при применении у людей. Дозировка β -спилечных пептидомиметиков согласно настоящему изобретению заключается предпочтительно в пределах диапазона циркулирующих концентраций, которые включают эффективную дозу с отсутствием токсичности или небольшой токсичности. Дозировка может варьироваться в пределах диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и способа введения. Точный состав, способ введения и доза может быть выбрана лечащим врачом с учетом состояния пациента (см, например, Fingl et al. 1975, In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch. 1, p.1).

Настоящее изобретение может также включать соединения, которые идентичны соединениям общей формулы цикло(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-), за исключением того, что один или более атомов замещены атомом, имеющим чисто атомной массы или массу, отличные от числа атомной массы или массы, как правило, обнаруживаемых в природе, например, соединения, обогащенные ²H (D), ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹²⁹I и т.д. Эти изотопные аналоги и их фармацевтические соли и композиции рассматриваются в качестве полезных агентов для лечения и/или диагностики, например, но без ограничения к этому, где точная регулировка *in vivo* периода полураспада могла бы привести к оптимизации режима дозирования.

Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение, но они не должны быть истолкованы как ограничивающие его объем каким-либо образом.

Примеры

1) Пептидный синтез.

Связывание первого защищенного аминокислотного остатка со смолой 1 г (1.4 ммоль) 2-хлортритилхлоридной смолы (1.4 ммоль/г; 100 - 200 меш, сополи(стирол-1% DVB) полимерный матрикс; Barlos et al. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3943-3946) заполнили в высушенную колбу. Смолу суспендировали в CH_2Cl_2 (5 мл) и позволили ей набухать при комнатной температуре при постоянном встряхивании в течение 30 минут. Раствор 0.98 ммоль (0.7 экв.) первого подходящим образом защищенного аминокислотного остатка (смотрите ниже) в CH_2Cl_2 (5 мл) смешали с 960 мкл (4 экв.) диизопропилэтиламина (DIEA) добавили. После встряхивания реакционной смеси в течение 4 часов при 25°C, смолу отфильтровали и последовательно промыли CH_2Cl_2 (1x), DMF (1x) и CH_2Cl_2 (1x). Раствор CH_2Cl_2 /MeOH/DIEA (17/2/1, 10 мл) добавили к смоле, и суспензию встряхивали в течение 30 минут. После фильтрации смолу

промыли в следующем порядке CH_2Cl_2 (1х), DMF (1х), CH_2Cl_2 (1х), MeOH (1х), CH_2Cl_2 (1х), MeOH (1х), CH_2Cl_2 (2х), Et_2O (2х) и высушивали под вакуумом в течение 6 часов.

Загрузка, как правило, составляла 0.6-0.7 ммоль/г.

Следующие предварительно загруженные смолы были получены: Fmoc-Ser(tBu)-O-2-хлортритильная смола, Fmoc-Ala-O-2-хлортритильная смола, Fmoc-Pro-O-2-хлортритильная смола и Fmoc-Oic-O-2-хлортритильная смола.

Синтез осуществляли применяя синтезатор пептидов Syro (MultiSynTech), применяя 24-96 реакционных сосудов. В каждый сосуд поместили 0.04 ммоль вышеуказанной смолы, и смола набухла в CH_2Cl_2 и DMF в течение 15 минут, соответственно. Следующие реакционные циклы были запрограммированы и осуществлены:

Стадия	Реагент	Время
1	DMF, промывка	5х1 мин
2	20% пиперидин/DMF	1х5 мин, 1х15 мин
3	DMF, промывка	5х1 мин
4	3.6 экв. Fmoc аминокислота, 3.6 экв. HOAt/DMF +3.6 экв. DIC/DMF	1х40 мин
5	DMF, промывка	1х1 мин
6	3.6 экв. Fmoc аминокислота, 3.6 экв. HOAt/DMF +3.6 экв. NATU +7.2 экв. DIPEA	1х40 мин

Если иного не указано, конечное связывание аминокислоты сопровождалось удалением защиты Fmoc посредством применения стадий 1-3 вышеописанного реакционного цикла.

Соответствующим образом защищенные аминокислотные строительные блоки являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы, как известно в данной области техники.

Присоединение карбоновых кислот или аминокислот к боковым цепям, несущим аминокгруппу или карбоксильную группу.

Методика А.

Присоединение карбоновых кислот или аминокислот к линейным пептидам с селективно удаленной защитой на смоле.

Для удаления аллос-защитных групп от функциональных аминокгрупп или аллил-защитных групп от функциональных карбоксильных групп, присутствующих в пептиде, связанном со смолой, последняя (0.04 ммоль) набухла в свежее дистиллированное CH_2Cl_2 в течение по меньшей мере 15 минут с последующим добавлением 0.2 экв. тетраakis(трифенил-фосфин)палладия(0) (10 мМ) в сухом CH_2Cl_2 и 10 экв. фенилсилана. После смешивания реакционной смеси в течение 15 минут при комнатной температуре, смолу отфильтровали, и свежий раствор реагентов добавили для повторения методики. После последовательной промывки смолы с помощью CH_2Cl_2 , DMF и Et_2O , смола снова набухла в CH_2Cl_2 , и присоединение карбоновой кислоты или соответствующим образом защищенной аминокислоты осуществили путем последовательного добавления смеси 3.6 экв. желаемой кислоты и 3.6 экв. HOAt, растворенного в DMF, и 3.6 экв. DIC, растворенного в DMF, реакционной смеси позволили отстояться в течение 1 часа, прерываясь только изредка на перемешивание. После фильтрации и промывки смолы трижды с помощью DMF, связывание повторили путем повторения методики со свежим раствором смеси 3.6 экв. той же желаемой кислоты и 3.6 экв. HOAt, растворенного в DMF, и смеси 3.6 экв. NATU и 7.2 экв. DIPEA в DMF.

В случае боковых цепей, несущих аминокгруппы, кислотами, применяемыми для связывания посредством вышеописанного протокола, были октановая кислота или N-Вос защищенный фенилаланин, в случае боковых цепей, несущих карбокси группы, кислота, связанная посредством вышеописанного протокола, представляла собой фенилаланин, причем карбокси группа защищена с помощью tBu.

Циклизация и обработка пептидов с циклизованной основной цепью.

Отщепление полностью защищенного пептидного фрагмента.

После завершения синтеза, смолу (0.04 ммоль) суспендировали в 1 мл (0.13 ммоль, 3.4 экв.) 1% TFA в CH_2Cl_2 (об./об.) в течение 3 минут, отфильтровали, и фильтрат нейтрализовали с помощью 1 мл (0.58 ммоль, 14.6 экв.) 10% DIEA в CH_2Cl_2 (об./об.). Эту методику повторили трижды для обеспечения завершения отщепления. Фильтрат выпарили до сухости, и образец продукта, подвергнутый полному удалению защиты путем применения расщепляющей смеси, содержащей 95% трифторуксусной кислоты (TFA), 2.5% воды и 2.5% триизопропилсилана (TIS), проанализировали посредством обращеннофазной ВЭЖХ (C_{18} колонка) и ESI-MS для контроля эффективности синтеза линейного пептида.

Циклизация линейного пептида.

Полностью защищенный линейный пептид (0.04 ммоль) растворили в DMF (4 ммоль/мл). Затем добавили 30.4 мг (0.08 ммоль, 2 экв.) HATU, 10.9 мг (0.08 ммоль, 2 экв.) HOAt и 28 мкл (0.16 ммоль, 4 экв.) DIEA, и смесь перемешивали на вортексе при 25°C в течение 16 часов и затем концентрировали под высоким вакуумом. Остаток распределили между CH₂Cl₂ и H₂O/CH₃CN (90/10: об./об.). Фазу CH₂Cl₂ выпарили с получением полностью защищенного циклического пептида.

Полное удаление защиты циклического пептида.

Полученный циклический пептид растворили в 3 мл расщепляющей смеси, содержащей 82.5% трифторуксусной кислоты (TFA), 5% воды, 5% теоанизола, 5% фенола и 2.5% этандитиола (EDT). Смеси позволили отстояться при 25°C в течение 2.5 часов, и затем концентрировали под вакуумом. После осаждения циклического пептида с полностью удаленной защитой в диэтиловом простом эфире (Et₂O) при 0°C, твердое вещество дважды промыли с помощью Et₂O и высушили.

После очистки неочищенных продуктов посредством препаративной ВЭЖХ, пептиды лиофилизировали (порошки белого цвета) и проанализировали посредством следующих аналитических способов.

Аналитический способ А для примеров 1-17, 19, 39-49.

Время удерживания для аналитической ВЭЖХ (RT, в минутах) определяли, применяя колонку Ascentis Express C18, 50×3.0 мм, (cod. 53811-U-Supelco) со следующими растворителями А (H₂O+0.1% TFA) и В (CH₃CN+0.01% TFA) и градиентом: 0-0.05 мин: 97% А, 3% В; 4.95 мин: 3% А, 97% В; 5.35 мин: 3% А, 97% В; 5.40 мин: 97% А, 3% В. Скорость потока=1.3 мл/мин; UV_Vis=220 нм.

Аналитический способ В для примера 18.

Время удерживания для аналитической ВЭЖХ (RT, в минутах) определяли, применяя колонку Ascentis Express C18, 50×3.0 мм, (cod. 53811-U-Supelco) со следующими растворителями А (H₂O+0.1% TFA) и В (CH₃CN+0.01% TFA) и градиентом: 0-0.05 мин: 97% А, 3% В; 3.40 мин: 33% А, 67% В; 3.45 мин: 3% А, 97% В; 3.65 мин: 3% А, 97% В; 3.70 мин: 97% А, 3% В. Скорость потока=1.3 мл/мин; UV_Vis=220 нм.

Аналитический способ С для примеров 20-38.

Время удерживания для аналитической ВЭЖХ (RT, в минутах) определяли, применяя колонку Xselect CSH C18 XP, 100×3.0 мм, (cod. 186006107, Waters) со следующими растворителями А (H₂O+0.1% TFA) и В (CH₃CN+0.01% TFA) и градиентом: 0-0.05 мин: 95% А, 5% В; 10.05 мин: 3% А, 97% В; 12.05 мин: 3% А, 97% В; 12.10 мин: 95% А, 5% В. Скорость потока = 0.6 мл/мин; UV_Vis=220 нм.

Примеры 1-13, 16, 20, 22, 25-33, 35-37, 43, 47, 48 показаны в табл. 1. Пептиды были синтезированы следующим образом: Исходной смолой была Fmoc-Ser(tBu)-O-2-хлортритильная смола, которая была получена, как описано выше. К этой смоле Хаа⁴ был привит, наконец, в положении 4. Линейный пептид был синтезирован на твердой подложке согласно методике, описанной выше, в следующей последовательности: смола-Ser⁵-Хаа⁴-Thr³-Хаа²-Хаа¹-Хаа¹³-Хаа¹²-Хаа¹¹-Хаа¹⁰-Хаа⁹-Хаа⁸-Хаа⁷-Хаа⁶. После конечного удаления защиты Fmoc, как описано выше, пептид был отщеплен от смолы, циклизован, была удалена защита и проведена очистка, как указано выше.

Время удерживания для ВЭЖХ и УФ-чистота, как определено с применением аналитических способов, как описано выше, показаны в табл. 1.

Пример 14 показан в табл. 1. Пептид был синтезирован следующим образом: Исходной смолой была Fmoc-Ser(tBu)-O-2-хлортритильная смола, которая была получена, как описано выше. К этой смоле Хаа⁴ был привит, наконец, в положении 4. Линейный пептид был синтезирован на твердой подложке согласно методике, описанной выше, в следующей последовательности: Resin-Ser⁵-Хаа⁴-Thr³-Dap²-Хаа¹-Хаа¹³-Хаа¹²-Хаа¹¹-Хаа¹⁰-Хаа⁹-Хаа⁸-Хаа⁷-Хаа⁶. Перед последним удалением защиты Fmoc, была проведена методика А для присоединения фенилаланина к боковой цепи Dap². После конечного удаления защиты Fmoc, как описано выше, пептид был отщеплен от смолы, циклизован, была удалена защита и проведена очистка, как указано выше.

Время удерживания для ВЭЖХ и УФ-чистота, как определено с применением аналитических способов, как описано выше, показаны в табл. 1.

Пример 15 показан в табл. 1. Пептид был синтезирован следующим образом: Исходной смолой была Fmoc-Ser(tBu)-O-2-хлортритильная смола, которая была получена, как описано выше. К этой смоле Хаа⁴ был привит, наконец, в положении 4. Линейный пептид был синтезирован на твердой подложке согласно методике, описанной выше, в следующей последовательности: Resin-Ser⁵-Хаа⁴-Thr³-Хаа²-Dab¹-Хаа¹³-Хаа¹²-Хаа¹¹-Хаа¹⁰-Хаа⁹-Хаа⁸-Хаа⁷-Хаа⁶. Перед последним удалением защиты Fmoc, была проведена методика А для присоединения фенилаланина к боковой цепи Dab¹. После конечного удаления защиты Fmoc, как описано выше, пептид был отщеплен от смолы, циклизован, была удалена защита и проведена очистка, как указано выше.

Время удерживания для ВЭЖХ и УФ-чистота, как определено с применением аналитических способов, как описано выше, показаны в табл. 1.

Примеры 17-19 показаны в табл. 1. Пептиды были синтезированы следующим образом: Исходной смолой была Fmoc-Ser(tBu)-O-2-хлортритильная смола, которая была получена, как описано выше. К этой смоле Хаа⁴ был привит, наконец, в положении 4. Линейный пептид был синтезирован на твердой

подложке согласно методике, описанной выше, в следующей последовательности: Resin-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Glu¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹-Xaa⁸-Xaa⁷-Xaa⁶. Перед последним удалением защиты Fmoc, была проведена методика А для присоединения фенилаланина к боковой цепи Glu¹. После конечного удаления защиты Fmoc, как описано выше, пептид был отщеплен от смолы, циклизован, была удалена защита и проведена очистка, как указано выше.

Время удерживания для ВЭЖХ и УФ-чистота, как определено с применением аналитических способов, как описано выше, показаны в табл. 1.

Примеры 21, 23, 24 показаны в табл. 1. Пептиды были синтезированы следующим образом: Исходной смолой была Fmoc-Ala-O-2-хлортритильная смола, которая была получена, как описано выше. К этой смоле Thr был привит, наконец, в положении 3. Линейный пептид был синтезирован на твердой подложке согласно методике, описанной выше, в следующей последовательности: Resin-Ala⁴-Thr³-Xaa²-Xaa¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹-Xaa⁸-Xaa⁷-Xaa⁶-Ser⁵. После конечного удаления защиты Fmoc, как описано выше, пептид был отщеплен от смолы, циклизован, была удалена защита и проведена очистка, как указано выше.

Время удерживания для ВЭЖХ и УФ-чистота, как определено с применением аналитических способов, как описано выше, показаны в табл. 1.

Примеры 34, 38, 45, 46 показаны в табл. 1. Пептиды были синтезированы следующим образом: Исходной смолой была Fmoc-Pro-O-2-хлортритильная смола, которая была получена, как описано выше. К этой смоле Xaa¹² был привит, наконец, в положении 12. Линейный пептид был синтезирован на твердой подложке согласно методике, описанной выше, в следующей последовательности: Resin-Pro¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹-Xaa⁸-Xaa⁷-Xaa⁶-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Xaa¹. После конечного удаления защиты Fmoc, как описано выше, пептид был отщеплен от смолы, циклизован, была удалена защита и проведена очистка, как указано выше.

Время удерживания для ВЭЖХ и УФ-чистота, как определено с применением аналитических способов, как описано выше, показаны в табл. 1.

Примеры 39, 40, 49 показаны в табл. 1. Пептиды были синтезированы следующим образом: Исходной смолой была Fmoc-Pro-O-2-хлортритильная смола, которая была получена, как описано выше. К этой смоле Xaa⁷ был привит, наконец, в положении 7. Линейный пептид был синтезирован на твердой подложке согласно методике, описанной выше, в следующей последовательности: Resin-Pro⁸-Xaa⁷-Xaa⁶-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Xaa¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹. После конечного удаления защиты Fmoc, как описано выше, пептид был отщеплен от смолы, циклизован, была удалена защита и проведена очистка, как указано выше.

Время удерживания для ВЭЖХ и УФ-чистота, как определено с применением аналитических способов, как описано выше, показаны в табл. 1.

Примеры 41, 42, 44 показаны в табл. 1. Пептиды были синтезированы следующим образом: Исходной смолой была Fmoc-Oic-O-2-хлортритильная смола, которая была получена, как описано выше. К этой смоле Xaa⁷ был привит, наконец, в положении 7. Линейный пептид был синтезирован на твердой подложке согласно методике, описанной выше, в следующей последовательности: Resin-Oic⁸-Xaa⁷-Xaa⁶-Ser⁵-Xaa⁴-Thr³-Xaa²-Xaa¹-Xaa¹³-Xaa¹²-Xaa¹¹-Xaa¹⁰-Xaa⁹. После конечного удаления защиты Fmoc, как описано выше, пептид был отщеплен от смолы, циклизован, была удалена защита и проведена очистка, как указано выше.

Время удерживания для ВЭЖХ и УФ-чистота, как определено с применением аналитических способов, как описано выше, показаны в табл. 1.

Таблица 1. Примеры

При- мер	Хаа ^{1 а)}	Хаа ^{2 а)}	Хаа ^{3 а)}	Хаа ^{4 а)}	Хаа ^{5 а)}	Хаа ^{6 а)}	Хаа ^{7 а)}	Хаа ^{8 а)}	Хаа ^{9 а)}	Хаа ^{10 а)}	Хаа ^{11 а)}	Хаа ^{12 а)}	Хаа ^{13 а)}	Чистота [%]	MS ^{б)}	RT [мин]
1	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	hSer(Me)	^D Pro	Pro	85	1430.8	2.53
2	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Dap	^D Pro	Pro	72	701.5	2.14
3	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	alloThr	^D Pro	Pro	80	1416.8	2.35
4	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	hSer	^D Pro	Pro	71	1416.8	2.37
5	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	hGln	^D Pro	Pro	71	1457.8	2.29
6	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Oic	77	1470.8	2.73
7	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Nglu	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Pro	71	1448.8	2.41
8	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Γ ^L -Tyr ^{с)}	^D Pro	Pro	85	1506.8	2.57
9	Dab(Phe)	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Tyr	^D Pro	Pro	74	779.0	1.72
10	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Oic	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Pro	77	1470.8	2.56
11	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Γ ^L -Thr ^{с)}	^D Pro	Pro	70	1444.8	2.41
12	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Pro	^D Pro	88	1416.8	2.30
13	OctGly	Phe	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Pro	88	718.0	2.64
14	OctGly	Dap(Phe)	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Tyr	^D Pro	Pro	75	1584.0	2.52
15	Dab(Oct) ^{с)}	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Pro	71	1473.8	2.25
16	Arg	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Oic	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Pro	83	1457.8	1.78
17	Glu(Phe)	Glu	Thr	AllyGly	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Tyr	^D Pro	Pro	72	1612.8	2.21
18	Glu(Phe)	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Tyr	^D Pro	Pro	85	1587.2	2.07 ^{д)}
19	Glu(Phe)	Glu	Thr	AllyGly	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Pro	77	1550.8	2.12
20	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Ala	Ala	95	1364.8	4.69 ^{е)}
21	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Val	Tyr	95	1484.7	5.17 ^{е)}
22	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Val	Lys	95	1450.0	4.26 ^{е)}
23	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Tyr	Val	95	1484.6	5.17 ^{е)}
24	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Tyr	Tyr	95	1548.8	4.96 ^{е)}
25	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Tyr	Lys	84	1513.8	4.20 ^{е)}
26	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Lys	Val	94	1450.0	4.33 ^{е)}
27	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Lys	Tyr	95	1514.0	4.36 ^{е)}
28	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Lys	Lys	95	1479.0	3.74 ^{е)}
29	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Lys	Glu	83	1480.0	4.08 ^{е)}
30	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Ser	Val	95	1408.7	4.83 ^{е)}
31	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Ser	Tyr	91	1472.8	4.72 ^{е)}
32	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Ser	Lys	95	1437.8	4.02 ^{е)}
33	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Nlys	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Pro	67	724.4	4.79 ^{е)}
34	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Nglu	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Pro	81	724.9	5.07 ^{е)}
35	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Nlys	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Pro	88	724.4	4.69 ^{е)}
36	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	β ³ -Gln ^{с)}	Lys	Thr	^D Pro	Pro	95	1430.7	5.19 ^{е)}
37	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	β ³ -Lys ^{с)}	Thr	^D Pro	Pro	55	1430.7	5.03 ^{е)}
38	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	γ ^L -Lys ^{с)}	Thr	^D Pro	Pro	85	1444.7	5.13 ^{е)}
39	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Pro	β ³ -Pro ^{с)}	74	1432	2.22
40	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Pro	^D Glu	95	1449.1	2.31
41	Arg	Val	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Oic	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Pro	87	1427.8	2.09
42	Arg	hTyr	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Oic	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Pro	92	1506.1	2.02
43	Arg	hTyr	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Oic	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Glu	70	1539.1	1.95
44	Arg	Val	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Oic	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Glu	70	1460.1	1.97
45	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pip	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Pro	74	1431.1	2.28
46	OctGly	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Azt	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Pro	80	702.2	2.49
47	OctGly	hTyr	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Ser	^D Pro	Pro	85	1451.0	2.55
48	OctGly	hTyr	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Asn	^D Pro	Pro	86	1479.0	2.46
49	Arg	hTyr	Thr	Ala	Ser	Ile	Pro	Pro	Gln	Lys	Thr	^D Pro	Glu	70	1484.0	1.76

а) Перечень аббревиатур аминокислот приведен выше.

б) MS: либо $[M+1H]^{1+}$, либо $[M+2H]^{2+}$.

с) γ^4 -Tyr=H- γ^4 -DiHTyr-OH; γ^4 -Thr=H- γ^4 -DiHThr-OH; Dab(Oct)=Dab(Октаноил); β^3 -Gln=H- β^3 -HGln-OH; β^3 -Lys=H- β^3 -HLys-OH; γ^4 -Lys=H- γ^4 -DiHLys-OH; β^3 -Pro=H- β^3 -HPro-OH.

д) Аналитический способ В.

е) Аналитический способ С.

2. Биологические методы

2.1) Получение пептидных образцов.

Лиофилизированные пептиды взвешивали на микровесах (Mettler MT5) и растворяли DMSO до конечной концентрации 10 мМ. Сток-растворы хранили при +4°C, защищали от света. Биологические анализы осуществляли при условиях анализа, включающих менее 1% DMSO, если иного не указано.

2.2) Ингибирование человеческой нейтрофильной эластазы.

Способность пептидов согласно настоящему изобретению ингибировать способность к гидролизу человеческой нейтрофильной эластазы (Serva Electrophoresis, Germany), применяя синтетический тетрапептидный субстрат MeOSuc-AAPV-pNA (Bachem, Switzerland), определили следующим образом.

Вышеуказанный субстрат (0.3 мМ) и человеческую нейтрофильную эластазу (10 нМ) инкубировали при 37°C с серийными разбавлениями пептидов (1% DMSO конечный) в аналитическом буфере (50 мМ Tris, pH 8, 300 мМ NaCl, 0.01% Tween20). Высвобождение pNA сопровождалось контролем изменения поглощения при 405 нм в течение 30 минут. Контрольные анализы с тем же набором анализа, как указано выше, но без пептида, проводили линейно. Данные доза-ответ заполнили в 4-параметрическое уравнение Хилла, получая значение IC_{50} с применением Graphpad (Prism 5).

2.3) Ингибирование свиной панкреатической эластазы.

Способность пептидов согласно настоящему изобретению ингибировать способность к гидролизу свиной панкреатической эластазы (Sigma, USA), применяя синтетический трипептидный субстрат MeO-Suc-AAA-pNA (Bachem, Switzerland), определили следующим образом.

Вышеуказанный субстрат (1 мМ) и свиную панкреатическую эластазу (15 нМ) инкубировали при 37°C с серийными разбавлениями пептидов (0.5% DMSO конечный) в аналитическом буфере (50 мМ Tris, pH8, 100 мМ NaCl, 0.01% Tween20). Высвобождение pNA сопровождалось контролем изменения поглощения при 405 нм в течение 30 минут. Контрольные анализы с тем же набором анализа, как указано выше, но без пептида, проводили линейно. Данные доза-ответ заполнили в 4-параметрическое уравнение Хилла, получая значение IC_{50} с применением Graphpad (Prism 5).

2.4) Ингибирование человеческой протеиназы 3.

Инактивацию человеческой протеиназы 3 (Elastin Products Company, USA) посредством пептидов согласно настоящему изобретению, применяя синтетический трипептидный субстрат Boc-Ala-Ala-Nva-SBzl (Elastin Products Company, USA), определяли следующим образом.

Вышеуказанный субстрат (1 мМ), 4,4'-дитиодипиридин (250 мкМ) и человеческую протеиназу 3 (10 нМ) инкубировали при 37°C с серийными разбавлениями пептидов (0.5% DMSO конечный) в аналитическом буфере (50 мМ Tris, pH7.4, 150 мМ NaCl, 0.01% Tween20). Реакционный процесс сопровождался контролем изменения поглощения при 340 нм в течение 30 минут. Контрольные анализы с тем же набором анализа, как указано выше, но без пептида, проводили линейно. Данные доза-ответ заполнили в 4-параметрическое уравнение Хилла, получая значение IC_{50} с применением Graphpad (Prism 5).

3) Результаты.

Результаты экспериментов, описанных в пп.2.2-2.4, приведенных выше, приведены в табл. 2, показанной далее.

Таблица 2

При- мер	Человеческая нейтрофильная эластаза (hNE) [нМ]	hNE IC ₅₀ SD [нМ]	Свиная панкреатическая эластаза (PPE) IC ₅₀ [мкМ]	PPE IC ₅₀ SD [мкМ]	Человеческая протейназа 3 (hPr3) IC ₅₀ [мкМ]	hPr3 IC ₅₀ SD [мкМ]	hNE/PPE селективность	hNE/hPr3 селективность
1	4.8	1.2	0.62	0.10	0.72	0.44	129	150
2	5.5	0.7	1.20	0.44	3.54	1.07	218	644
3	6.8	1.1	1.42	0.03	1.01	0.41	209	149
4	8.6	2.8	1.35	0.01	1.02	0.13	157	119
5	9.9	2.1	1.59	0.33	2.35	0.80	161	237
6	12	4.9	3.85	0.63	4.46	3.07	321	372
7	13.3	3.7	3.92	0.88	4.06	1.27	295	305
8	19.8	9.6	1.81	0.08	3.33	0.47	91	168
9	17.3	1.0	3.72	0.34	12.3	3.5	215	711
10	7.3	0.4	36.2	1.8	>100	н.о.	4959	>13699
11	11.5	2.9	48.5	6.3	21.1	12.5	4217	1835
12	15.2	5.7	>100	н.о.	>100	н.о.	>6579	>6579
13	10.1	1.0	21.4	0.6	>100	н.о.	2119	>9901
14	15	9.5	5.5	1.1	26	0.7	367	1733
15	19.1	3.2	92.8	Н.о.	45.2	19.9	4859	2366
16	15	8.1	>100	Н.о.	>100	н.о.	>6667	>6667
17	15	1.3	31.2	0.1	60.2	13.3	2080	4013
18	15.9	5.4	74.1	12	46.2	23.2	4660	2906
19	33	5.7	>100	Н.о.	>100	н.о.	>3030	>3030
20	13.3	9.3	28.3	0.1	8.9	5.4	2128	669
21	12.9	7.9	10.6	0.2	13.0	1.9	822	1008
22	12.4	11.6	60.1	4.5	70.4	23.5	4847	5677
23	6.0	3.7	10.3	2.1	10.3	3.3	1717	1717
24	11.6	3.9	12.9	0.3	7.7	4.7	1112	664
25	6.4	1.9	45.0	0.7	41.8	21.9	7031	6531
26	10.6	8.3	46.8	8.1	5.0	0.2	4415	472
27	10.1	н.о.	44.1	4.0	39.6	н.о.	4366	3921
28	12.0	4.6	>100	Н.о.	>100	н.о.	>8333	>8333
29	11.8	7.9	12.8	1.6	62.6	3.7	1085	5305
30	12.0	10.1	51.2	11.2	14.3	10.1	4267	1192
31	22.9	1.0	52.1	7.1	32.8	19.4	2275	1432
32	22.3	8.5	90.0	4.1	>100	н.о.	4036	>4484
33	7.0	4.0	8.3	1.1	6.1	1.8	1186	871
34	30.3	15.1	15.5	0.3	5.2	1.7	512	172
35	7.7	7.3	1.6	0.8	1.5	0.4	208	195
36	16.2	6.4	11.1	0.9	5.9	0.9	685	364
37	41.5	32.5	8.8	0.5	15.4	2.1	212	371
38	17.2	10.1	9.2	0.6	9.2	3.1	535	535
39	2.9	0.1	87.9	13.6	71.5	26.0	30310	24655
40	1.3	0.2	>100	н.о.	>100	н.о.	>76923	>76923
41	7.9	2.8	>100	н.о.	>100	н.о.	>12658	>12658
42	4.8	3.1	>100	н.о.	>100	н.о.	>20833	>20833

43	2.7	1.9	>100	н.о.	>100	н.о.	>237037	>237037
44	9.6	4.9	>100	н.о.	>100	н.о.	>10417	>10417
45	7.1	1.9	2.3	0.5	0.9	0.4	324	127
46	7.1	5.5	1.9	0.1	2.2	0.1	268	310
47	1.4	0.2	0.5	0.3	1.0	0.2	357	714
48	2.7	1.0	0.4	0.3	1.1	0.7	148	407
49	15.3	6.4	38.1	1.6	9.6	7.1	2490	627

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пептидное соединение с циклизованной основной цепью, состоящее из 13 аминокислотных остатков, общей формулы цикло(-Xaa¹-Xaa²-Thr³-Xaa⁴-Ser⁵-Xaa⁶-Xaa⁷-Xaa⁸-Xaa⁹-Xaa¹⁰-Xaa¹¹-Xaa¹²-Xaa¹³-(I), и его фармацевтически приемлемые соли, в которой

Xaa¹ представляет собой OctGly; Dab(Phe); Arg; Dab(Октаноил); или Glu(Phe);

Xaa² представляет собой Glu; Phe; Dap(Phe); Val; или hTyr;

Xaa⁴ представляет собой Ala; или АллилGly;

Xaa⁶ представляет собой Ile;

Xaa⁷ представляет собой Pro; Nglu; или Nlys;

Xaa⁸ представляет собой Pro; Nglu; Nlys; Pip; Azt; или Oic;

Xaa⁹ представляет собой Gln; или H-β³-HGln-OH;

Xaa¹⁰ представляет собой Lys; H-β³-HLys-OH; или H-γ⁴-DiHLys-OH;

Xaa¹¹ представляет собой hSer; hSer(Me); Thr; alloThr; hGln; Dap; Tyr; или H-γ⁴-DiHTyr-OH; H-γ⁴-DiHThr-OH; Ser; или Asn;

Xaa¹² представляет собой ^DPro; ^DAla; ^DVal; ^DTyr; ^DLys; или ^DSer; и

Xaa¹³ представляет собой Pro; ^DPro; Oic; Ala; Tyr; Val; Lys; H-β³-HPro-OH; ^DGlu; или Glu;

при условии, что выполняется по меньшей мере одно из следующих условий (1)-(8):

(1) Xaa¹ представляет собой Dab(Phe); Dab(Октаноил); или Glu(Phe);

(2) Xaa⁷ представляет собой Nglu; или Nlys;

(3) Xaa⁸ представляет собой Nglu; Nlys; Pip; Azt; или Oic;

(4) Xaa⁹ представляет собой H-β³-HGln-OH;

(5) Xaa¹⁰ представляет собой H-β³-HLys-OH; или H-γ⁴-DiHLys-OH;

(6) Xaa¹¹ представляет собой hSer; hSer(Me); alloThr; hGln; Dap; H-γ⁴-DiHTyr-OH; или H-γ⁴-DiHThr-OH;

(7) Xaa¹² представляет собой ^DAla; ^DVal; ^DTyr; ^DLys; или ^DSer;

(8) Xaa¹³ представляет собой ^DPro; Oic; H-β³-HPro-OH; или ^DGlu;

и при дополнительном условии, что если Xaa¹¹ представляет собой Tyr, тогда Xaa¹ представляет собой Dab(Phe); Arg; или Glu(Phe); и/или Xaa² представляет собой Dap(Phe).

2. Соединение по п.1 формулы I, где

Xaa¹ представляет собой OctGly; или Dab(Phe);

Xaa² представляет собой Glu;

Xaa⁴ представляет собой Ala;

Xaa⁶ представляет собой Ile;

Xaa⁷ представляет собой Pro; Nglu; или Nlys;

Xaa⁸ представляет собой Pro; Nglu; Nlys; Pip; или Azt;

Xaa⁹ представляет собой Gln; или H-β³-HGln-OH;

Xaa¹⁰ представляет собой Lys; H-β³-HLys-OH; или H-γ⁴-DiHLys-OH;

Xaa¹¹ представляет собой hSer; hSer(Me); Thr; alloThr; hGln; Dap; Tyr; или H-γ⁴-DiHTyr-OH;

Xaa¹² представляет собой ^DPro; ^DAla; ^DVal; ^DTyr; или ^DLys; и

Xaa¹³ представляет собой Pro; Oic; Ala; Tyr; или Val;

при условии, что выполняется по меньшей мере одно из следующих условий (1)-(8):

(1) Xaa¹ представляет собой Dab(Phe);

(2) Xaa⁷ представляет собой Nglu; или Nlys;

(3) Xaa⁸ представляет собой Nglu; Nlys; Pip; или Azt;

(4) Xaa⁹ представляет собой H-β³-HGln-OH;

(5) Xaa¹⁰ представляет собой H-β³-HLys-OH; или H-γ⁴-DiHLys-OH;

(6) Xaa¹¹ представляет собой hSer; hSer(Me); alloThr; hGln; Dap или H-γ⁴-DiHTyr-OH;

(7) Xaa¹² представляет собой ^DAla; ^DVal; ^DTyr; или ^DLys;

(8) Xaa¹³ представляет собой Oic;

и при дополнительном условии, что если Xaa¹¹ представляет собой Tyr, тогда Xaa¹ представляет собой Dab(Phe).

3. Соединение по п.1 формулы I, где

Хаа¹ представляет собой OctGly; Arg; Dab(Октаноил); или Glu(Phe);

Хаа² представляет собой Glu; Phe; Dap(Phe); Val; или hTyr;

Хаа⁴ представляет собой Ala; или АллилGly;

Хаа⁶ представляет собой Ile;

Хаа⁷ представляет собой Pro;

Хаа⁸ представляет собой Pro; или Oic;

Хаа⁹ представляет собой Gln;

Хаа¹⁰ представляет собой Lys;

Хаа¹¹ представляет собой Thr; H- γ^4 -DiHThr-OH; Tyr;

Хаа¹² представляет собой ^DPro; ^DVal; ^DTyr; ^DLys; или ^DSer; и

Хаа¹³ представляет собой Pro; ^DPro; Lys; Val; Tyr; H- β^3 -HPro-OH; ^DGlu; или Glu;

при условии, что выполняется по меньшей мере одно из следующих условий (1)-(5):

(1) Хаа¹ представляет собой Dab(Октаноил); или Glu(Phe);

(2) Хаа⁸ представляет собой Oic;

(3) Хаа¹¹ представляет собой H- γ^4 -DiHThr-OH;

(4) Хаа¹² представляет собой ^DVal; ^DTyr; ^DLys; или ^DSer;

(5) Хаа¹³ представляет собой ^DPro; H- β^3 -HPro-OH; или ^DGlu;

и при дополнительном условии, что если Хаа¹¹ представляет собой Tyr, тогда Хаа¹ представляет собой Arg; или Glu(Phe); и/или Хаа² представляет собой Dap(Phe).

4. Соединение по п.1, которое выбирается из

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hSer(Me)-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Dap-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-alloThr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hSer-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-hGln-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Oic-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Nglu-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-[H- γ^4 -DiHTyr-OH]-^DPro-Pro-);

Цикло(-Dab(Phe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-[H- γ^4 -DiHThr-OH]-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-);

Цикло(-OctGly-Phe-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Dap(Phe)-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);

Цикло(-Dab(Октаноил)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-Arg-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-Glu(Phe)-Glu-Thr-АллилGly-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);

Цикло(-Glu(Phe)-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Tyr-^DPro-Pro-);

Цикло(-Glu(Phe)-Glu-Thr-АллилGly-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DAla-Ala-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DVal-Tyr-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DVal-Lys-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Val-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Tyr-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DTyr-Lys-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Val-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Tyr-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Lys-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DLys-Glu-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Val-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Tyr-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DSer-Lys-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Nlys-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Nglu-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Nlys-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-[H- β^3 -HGln-OH]-Lys-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H- β^3 -HLys-OH]-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-[H- γ^4 -DiHLys-OH]-Thr-^DPro-Pro-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-[H- β^3 -HPro-OH]-);

Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DGlu-);

Цикло(-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-);
 Цикло(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-^DPro-);
 Цикло(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Glu-);
 Цикло(-Arg-Val-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Oic-Gln-Lys-Thr-^DPro-Glu-);
 Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pip-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
 Цикло(-OctGly-Glu-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Azt-Gln-Lys-Thr-^DPro-Pro-);
 Цикло(-OctGly-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Ser-^DPro-Pro-);
 Цикло(-OctGly-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Asn-^DPro-Pro-);
 Цикло(-Arg-hTyr-Thr-Ala-Ser-Ile-Pro-Pro-Gln-Lys-Thr-^DPro-Glu-).

5. Применение соединения формулы I по любому из пп.1-4 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики рака легких; рака молочных желез; псориаза; дефицита альфа-1-антитрипсина; эмфиземы легких; фиброзно-кистозной дегенерации; хронического обструктивного заболевания легких; идиопатического легочного фиброза; бронхоэктаза; легочной гипертензии; артериальной легочной гипертензии; гипертрофии сердца; миокардита; острого инфаркта миокарда; ревматоидного артрита; остеоартрита; атеросклероза; рассеянного склероза; панкреатит; аллергического ринита; системного воспалительного респираторного синдрома; воспалительного дерматоза; воспалительного заболевания кишечника; или болезни Крона.

6. Применение соединения формулы I по любому из пп.1-4, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, имеющего ингибирующую активность против эластазы, для лечения или профилактики рака легких; рака молочных желез; псориаза; дефицита альфа-1-антитрипсина; эмфиземы легких; фиброзно-кистозной дегенерации; хронического обструктивного заболевания легких; идиопатического легочного фиброза; бронхоэктаза; легочной гипертензии; артериальной легочной гипертензии; гипертрофии сердца; миокардита; острого инфаркта миокарда; ревматоидного артрита; остеоартрита; атеросклероза; рассеянного склероза; панкреатита; аллергического ринита; системного воспалительного респираторного синдрома; воспалительного дерматоза; воспалительного заболевания кишечника; или болезни Крона.

7. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики заболеваний, опосредованных или являющихся результатом эластазной активности, выбранных из инфекций или заболеваний, связанных с такими инфекциями; или рака; или иммунологических заболеваний; или легочных заболеваний; или сердечно-сосудистых заболеваний; или нейродегенеративных заболеваний; или воспаления или заболевания, связанного с воспалением; или иммунологической реакции, причем указанная фармацевтическая композиция содержит соединение или смесь соединений формулы I по любому из пп.1-4, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически инертный носитель, в форме, подходящей для ингаляции, для перорального, местного, трансдермального, инъекционного, буккального, трансмукозального, ректального, легочного или ингаляционного введения.

8. Фармацевтическая композиция для лечения или профилактики заболеваний, опосредованных или являющихся результатом эластазной активности, выбранных из инфекций или заболеваний, связанных с такими инфекциями; или рака; или иммунологических заболеваний; или легочных заболеваний; или сердечно-сосудистых заболеваний; или нейродегенеративных заболеваний; или воспаления или заболевания, связанного с воспалением; или иммунологической реакции, причем указанная фармацевтическая композиция содержит соединение или смесь соединений формулы I по любому из пп.1-4, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически инертный носитель, в форме таблетки, драже, капсулы, раствора, жидкости, геля, пластыря, крема, мази, сиропа, взвеси, суспензии, порошка или суппозитория.

9. Применение соединения формулы I по любому из пп.1-4, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, в качестве фармацевтически активного вещества, имеющего селективную ингибирующую активность в отношении протеазы, и/или противораковую активность, и/или противовоспалительную активность, и/или противомикробную активность, и/или противосердечно-сосудистую активность, и/или противомикробную активность, и/или противонейродегенеративную активность.

10. Применение соединения по п.9 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, в качестве фармацевтически активного вещества, имеющего ингибирующую активность в отношении человеческой нейтрофильной эластазы.

11. Применение соединения по любому из пп.1-4 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, в качестве лекарственного средства, имеющего ингибирующую активность против эластазы, для лечения или профилактики заболеваний, опосредованных или являющихся результатом эластазной активности, выбранных из инфекций или заболеваний, связанных с такими инфекциями; или рака; или иммунологических заболеваний; или легочных заболеваний; или сердечно-сосудистых заболеваний; или нейродегенеративных заболеваний; или воспаления или заболеваний, связанных с воспалением; или иммунологической реакции.

12. Применение соединения по п.11, где раком является рак легких или рак молочных желез.

13. Применение соединения по п.11, где иммунологическим заболеванием является псориаз.

14. Применение соединения по п.11, где легочным заболеванием является дефицит альфа-1-антитрипсина; эмфизема легких; фиброзно-кистозная дегенерация; хроническое обструктивное заболевание легких; идиопатический легочный фиброз; бронхоэктаз; легочная гипертензия или артериальная легочная гипертензия.

15. Применение соединения по п.11, где сердечно-сосудистым заболеванием является гипертрофия сердца, миокардит или острый инфаркт миокарда.

16. Применение соединения по п.11, где воспалением или заболеваниями, связанными с воспалением, являются ревматоидный артрит, остеоартрит, атеросклероз, рассеянный склероз, панкреатит, аллергический ринит, системный воспалительный респираторный синдром, воспалительный дерматоз, воспалительное заболевание кишечника или болезнь Крона.

17. Применение композиции по п.7 или 8 в качестве лекарственного средства, имеющего ингибирующую активность против эластазы, для лечения или профилактики заболеваний, опосредованных или являющихся результатом эластазной активности, выбранных из инфекций или заболеваний, связанных с такими инфекциями; или рака; или иммунологических заболеваний; или легочных заболеваний; или сердечно-сосудистых заболеваний; или нейродегенеративных заболеваний; или воспаления или заболеваний, связанных с воспалением; или иммунологической реакции.

18. Применение композиции по п.17, где раком является рак легких или рак молочных желез.

19. Применение композиции по п.17, где иммунологическим заболеванием является псориаз.

20. Применение композиции по п.17, где легочным заболеванием является дефицит альфа-1-антитрипсина; эмфизема легких; фиброзно-кистозная дегенерация; хроническое обструктивное заболевание легких; идиопатический легочный фиброз; бронхоэктаз; легочная гипертензия или артериальная легочная гипертензия.

21. Применение композиции по п.17, где сердечно-сосудистым заболеванием является гипертрофия сердца, миокардит или острый инфаркт миокарда.

22. Применение композиции по п.17, где воспалением или заболеваниями, связанными с воспалением, являются ревматоидный артрит, остеоартрит, атеросклероз, рассеянный склероз, панкреатит, аллергический ринит, системный воспалительный респираторный синдром, воспалительный дерматоз, воспалительное заболевание кишечника или болезнь Крона.

23. Применение соединения по любому из пп.1-4 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства, имеющего ингибирующую активность против эластазы, для лечения или профилактики заболеваний, опосредованных или являющихся результатом эластазной активности, выбранных из инфекций или заболеваний, связанных с такими инфекциями; или рака; или иммунологических заболеваний; или легочных заболеваний; или сердечно-сосудистых заболеваний; или нейродегенеративных заболеваний; или воспаления или заболеваний, связанных с воспалением; или иммунологической реакции.

24. Применение соединения по п.23, где раком является рак легких или рак молочных желез.

25. Применение соединения по п.23, где иммунологическим заболеванием является псориаз.

26. Применение соединения по п.23, где легочным заболеванием является дефицит альфа-1-антитрипсина; эмфизема легких; фиброзно-кистозная дегенерация; хроническое обструктивное заболевание легких; идиопатический легочный фиброз; бронхоэктаз; легочная гипертензия или артериальная легочная гипертензия.

27. Применение соединения по п.23, где сердечно-сосудистым заболеванием является гипертрофия сердца, миокардит или острый инфаркт миокарда.

28. Применение соединения по п.23, где воспалением или заболеваниями, связанными с воспалением, являются ревматоидный артрит, остеоартрит, атеросклероз, рассеянный склероз, панкреатит, аллергический ринит, системный воспалительный респираторный синдром, воспалительный дерматоз, воспалительное заболевание кишечника или болезнь Крона.

29. Способ лечения инфекции, или заболевания, или нарушения, связанных с такой инфекцией, опосредованных или являющихся результатом эластазной активности; или рака, опосредованного или являющегося результатом эластазной активности; или иммунологических заболеваний, опосредованных или являющихся результатом эластазной активности; или легочных заболеваний, опосредованных или являющихся результатом эластазной активности; или сердечно-сосудистых заболеваний, опосредованных или являющихся результатом эластазной активности; или нейродегенеративных заболеваний, опосредованных или являющихся результатом эластазной активности; или воспаления, опосредованного или являющегося результатом эластазной активности; или где иммунологическая реакция опосредована или является результатом эластазной активности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтически приемлемого количества соединения по любому из пп.1-4 или композиции по п.7 или 8.

30. Способ получения соединения формулы I по любому из пп.1-4, включающий стадии

(а) связывание соответствующим образом функционализированной твердой подложки с соответствующим образом N-защищенной производной той аминокислоты, которая в желаемом соединении формулы I соответствует Хааⁿ, где n равно 13, 8, 7, 6, 5 или 4, причем любая функциональная группа, которая

может присутствовать в указанной N-защищенной аминокислотной производной, защищена соответствующим образом;

(b) удаление N-защитной группы из продукта, полученного таким образом;

(c) связывание продукта, полученного таким образом, с соответствующим образом N-защищенной производной той аминокислоты, которая в желаемом соединении формулы I соответствует Xaa^{n-1} , причем любая функциональная группа, которая может присутствовать в указанной N-защищенной аминокислотной производной, защищена соответствующим образом;

(d) удаление N-защитной группы из продукта, полученного на стадии (c);

(e) осуществление стадий, по существу, в соответствии со стадиями (c) и (d), применяя соответствующим образом N-защищенные производные аминокислот, которые в желаемом соединении формулы I находятся в положениях n-2-1, причем любая функциональная группа (группы), которые могут присутствовать в указанных N-защищенных аминокислотных производных, являются защищенными соответствующим образом;

(f) если n не равно 13, далее осуществляются стадии, по существу, в соответствии со стадиями (c) и (d), применяя соответствующим образом N-защищенные производные аминокислот, которые в желаемом соединении формулы I находятся в положениях 13-n+1, причем любая функциональная группа (группы), которые могут присутствовать в указанных N-защищенных аминокислотных производных, являются защищенными соответствующим образом;

(g) отделение продукта, полученного таким образом, от твердой подложки;

(h) циклизация продукта, отщепленного от твердой подложки; и

(i) удаление любых защитных групп, присутствующих при функциональных группах любых членов цепи аминокислотных остатков.

31. Способ по п.30, дополнительно включающий стадию

(j) превращение продукта, полученного таким образом, в фармацевтически приемлемую соль или превращение фармацевтически приемлемой или неприемлемой соли, полученной таким образом, в соответствующее свободное соединение или в другую фармацевтически приемлемую соль.

