

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292094 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.04.03(22) Дата подачи заявки  
2021.02.01(51) Int. Cl. A61K 38/04 (2006.01)  
A61K 38/06 (2006.01)  
A61K 38/12 (2006.01)  
C07K 5/00 (2006.01)  
C07K 5/08 (2006.01)  
C07K 5/12 (2006.01)

## (54) ДИАМИН-СВЯЗАННЫЕ РЕЦЕПТОР-СПЕЦИФИЧНЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ

(31) 62/969,311; 63/124,927

(32) 2020.02.03; 2020.12.14

(33) US

(86) PCT/US2021/016007

(87) WO 2021/158463 2021.08.12

(71) Заявитель:  
ПАЛАТИН ТЕКНОЛОДЖИЗ, ИНК.  
(US)

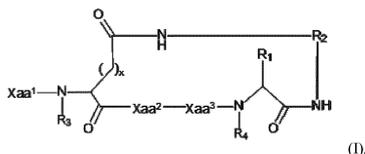
(72) Изобретатель:

Ян Вэй, Додд Джон Х., Мецгер Аксель  
(US)

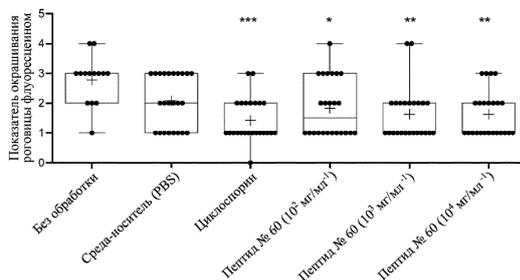
(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

## (57) Рецептор-специфичные циклические пептиды формулы



где Хаа<sup>1</sup>, Хаа<sup>2</sup>, Хаа<sup>3</sup>, x, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> определены в настоящем описании, композиции и составы, содержащие пептиды указанной выше формулы, а также способы предупреждения, снижения выраженности или лечения опосредованных меланокортиновыми рецепторами заболеваний, показаний, состояний и синдромов с использованием специфичных в отношении меланокортиновых рецепторов циклических пептидов формулы (I).



A1

202292094

202292094

A1

## Диамин-связанные рецептор-специфичные циклические пептиды

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка является родственной предварительной заявке на патент США № 62/969311, имеющей название "Диамин-связанные рецептор-специфичные циклические пептиды" и поданной 3 февраля 2020 года, и предварительной заявке на патент США № 63/124927, имеющей название "Диамин-связанные рецептор-специфичные циклические пептиды" и поданной 14 декабря 2020 года, и описание и формула изобретения каждой из упомянутых выше предварительных заявок на патент США включены в данный документ посредством ссылки.

### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Область техники, к которой относится изобретение (область техники)

Настоящее изобретение относится к диамин-связанным по типу "боковая цепь-хвост" циклическим пептидам, в том числе к рецептор-специфичным пептидам, которые являются агонистами, частичными агонистами, антагонистами или смешанными агонист-антагонистами меланокортиновых рецепторов, и к применению специфичных в отношении меланокортиновых рецепторов диамин-связанных циклических пептидов в лечении опосредованных меланокортиновыми рецепторами заболеваний, показаний, состояний и синдромов.

Описание уровня техники

Пептиды были циклизированы посредством боковых цепей двух аминокислотных остатков, один из которых является проксимальным по отношению к N-концу, а другой является проксимальным по отношению к C-концу пептидной последовательности, обычно посредством дисульфидных связей (например, посредством боковых цепей двух остатков Cys) или амидных связей (например, посредством боковых цепей двух остатков, в случае которых один имеет боковую цепь, содержащую карбоксильную группу, а другой боковую цепь, содержащую амин). Известны также циклизированные по типу "голова-хвост" пептиды, такие как пептиды, в которых амид образуется путем сочетания N-концевой группы (например, амина) и C-концевой группы (например, карбоновой кислоты) с образованием тем самым амид-связанного циклического пептида.

Было идентифицировано семейство типов и подтипов меланокортиновых рецепторов, включающих меланокортиновый рецептор-1 (MC1r), экспрессируемый на нормальных человеческих меланоцитах, меланомных клетках, макрофагах и других клетках;

меланокортиновый рецептор-2 (MC2r) к АСТН (адренокортикотропину), экспрессируемый в клетках надпочечника; меланокортиновый рецептор-3 и меланокортиновый рецептор-4 (MC3r и MC4r), экспрессируемые в клетках гипоталамуса, среднего мозга, ствола головного мозга и в периферических тканях; а также меланокортиновый рецептор-5 (MC5r), экспрессируемый в широком спектре периферических тканей. MC1r, как полагают, связан с опосредованием воспаления, пигментацией волос и кожи и другими функциями; MC2r, как полагают, опосредует стероидогенез; MC3r, как полагают, связан с энергетическим гомеостазом, пищевым поведением, опосредованием воспаления и другими функциями; MC4r, как полагают, связан с пищевым поведением, энергетическим гомеостазом, половой функцией и другими функциями; и MC5r, как полагают, связан с регуляцией системы экзокринных желез и другими функциями.

Известны как агонистические, так и антагонистические специфичные в отношении меланокортиновых рецепторов соединения, включая агонистические и антагонистические пептиды. Например, считается, что агонистические по отношению к MC4r пептиды могут быть применимыми для лечения ожирения или индуцировании снижения веса, а также для лечения различных форм половой дисфункции, включая мужскую эректильную дисфункцию и женскую половую дисфункцию. Считается, что антагонистические по отношению к MC4r пептиды приводят к увеличению веса, что потенциально может быть применимо при таких состояниях, как кахексия и другие истощающих синдромах и состояниях.

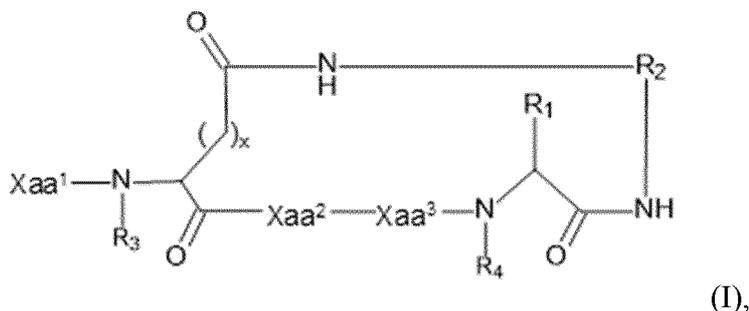
Известны пептидные аналоги эндогенного агониста альфа-меланокортинстимулирующего гормона ( $\alpha$ -MSH). Они включают как линейные, так и циклические пептиды. Циклические специфичные в отношении меланокортиновых рецепторов пептиды обычно циклизированы посредством боковых цепей, как например амидные или цистеиновые связи, и ацилированы на N-конце и амидированы на C-конце (эндогенный  $\alpha$ -MSH ацилирован на N-конце и амидирован на C-конце), но известно, что аналоги  $\alpha$ -MSH могут иметь C-концевую карбоксильную группу, как раскрыто в патенте США № 6579968.

Несмотря на большой научный и фармацевтический интерес к специфичным в отношении меланокортиновых рецепторов пептидам, о чем свидетельствуют многочисленные статьи в научной литературе и многочисленные патентные заявки и выданные патенты, единственными лекарственными средствами на основе специфичных в отношении меланокортиновых рецепторов пептидов, одобренными в США, являются

бромеланотид, продаваемый под торговым наименованием VYLEESI®, показанный для лечения гипоактивного расстройства полового влечения у женщин в пременопаузе, афамеланотид, продаваемый под торговым наименованием SCENESSE®, показанный для предупреждения фототоксичности у взрослых пациентов с эритропоэтической протопорфирией, и сетмеланотид, продаваемый под торговым наименованием INCIVREE™, показанный для лечения ожирения, вызванного дефицитом проопиомеланокортина (POMC), пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексин типа 1 (PCSK1) или лептинового рецептора (LEPR). Сохраняется значительная и существенная потребность в специфичных в отношении меланокортиновых рецепторов пептидах для применения в связанных с фармацевтикой областях, в частности в лечении связанных с воспалением заболеваний, показаний, состояний и синдромов. Исходя из данных предпосылок было создано настоящее изобретение.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящее изобретение относится к диамин-связанному циклизированному по типу "боковая цепь-хвост" пептиду формулы I:



включая все его энантимеры, стереоизомеры или диастереомеры, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного,

где

Xaa<sup>1</sup> представляет собой -R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>;

каждый Xaa<sup>2</sup> и Xaa<sup>3</sup> независимо представляет собой от одного до трех L- или D-изомеров аминокислот или их комбинацию, причем они связаны амидными связями остова, при этом любой атом азота в остовае необязательно алкилирован линейным или разветвленным C<sub>1</sub>-С-алкилом, и в случае, если он необязательно алкилирован, алкил необязательно образует кольцо с боковой цепью той же аминокислоты, если указанная боковая цепь является алифатической, при этом кольцо необязательно является замещенным;

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ

В ответ на уведомление от 16.11.2022

$R_1$  представляет собой H или боковую цепь L- или D-изомера аминокислоты;

$R_2$  представляет собой  $-(CH_2)_u-$  или  $-(CH_2)_v-O-(CH_2)_w-$ ;

$R_3$  представляет собой H или линейную или разветвленную алифатическую  $C_1$ - $C_9$ цепь, необязательно содержащую одну или несколько двойных связей  $C=C$ ;

$R_4$  представляет собой -H или линейный или разветвленный  $C_1$ - $C_8$ алкил;

$R_5$  необязательно присутствует и, если он присутствует, представляет собой от одного до трех L- или D-изомеров аминокислот или их комбинацию, причем они связаны амидными связями остова, при этом любой атом азота в остове необязательно метилирован;

$R_6$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_{17}$ ацильную группу, предусматривающую необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, аралкил или гетероарил;

x составляет от 1 до 5;

u составляет от 2 до 8;

v составляет от 2 до 5; и

w составляет от 2 до 5.

В пептиде формулы I  $Xaa^2$ - $Xaa^3$  может предусматривать аминокислотную последовательность -D-Phe-Arg- или -Phe-Arg-, где фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным. В качестве альтернативы  $Xaa^2$ - $Xaa^3$  может предусматривать аминокислотную последовательность -His-D-Phe-Arg- или -His-Phe-Arg- или может состоять из нее, при этом фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным, и  $R_1$  представляет собой боковую цепь L- или D-изомера аминокислоты Tgr.

В другом аспекте  $R_1$  может представлять собой боковую цепь L- или D-изомера аминокислоты Tgr.

В еще одном аспекте  $Xaa^2$ - $Xaa^3$  может предусматривать аминокислотную последовательность -His-D-Phe- или -His-Phe-, где фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным, и  $R_1$  представляет собой боковую цепь L- или D-изомера аминокислоты Arg.

В еще одном аспекте предусматривается пептид формулы I, где  $R_5$  может представлять собой L- или D-изомер Nle или Arg. В этом аспекте  $Xaa^2$ - $Xaa^3$  может предусматривать аминокислотную последовательность -D-Phe-Arg- или -Phe-Arg-, где фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным. В качестве альтернативы в этом аспекте  $Xaa^2$ - $Xaa^3$  может предусматривать аминокислотную последовательность -D-Phe-

Arg- или -Phe-Arg-, где фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным, и R<sub>1</sub> представляет собой боковую цепь L- или D-изомера аминокислоты Trp.

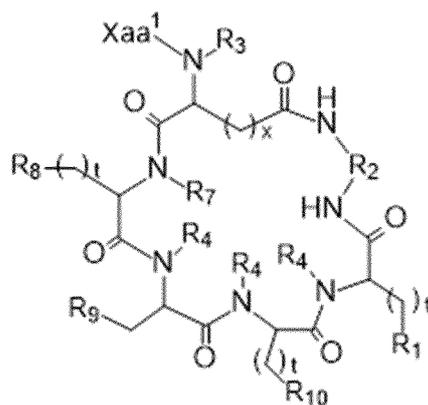
В другом аспекте пептида формулы I R<sub>3</sub> отсутствует, и R<sub>4</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>ацильную группу. В этом аспекте Xaa<sup>2</sup>-Xaa<sup>3</sup> может предусматривать аминокислотную последовательность -D-Phe-Arg- или -Phe-Arg-, где фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным. В качестве альтернативы Xaa<sup>2</sup>-Xaa<sup>3</sup> может предусматривать аминокислотную последовательность -D-Phe-Arg- или -Phe-Arg-, где фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным, и R<sub>1</sub> представляет собой боковую цепь L- или D-изомера аминокислоты Trp.

В другом аспекте пептида формулы I R<sub>5</sub> представляет собой L- или D-изомер Nle или Arg, и R<sub>6</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>ацильную группу. В этом аспекте Xaa<sup>2</sup> и Xaa<sup>3</sup> предусматривают аминокислотную последовательность -D-Phe-Arg- или -Phe-Arg-, где фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным. В качестве альтернативы Xaa<sup>2</sup> и Xaa<sup>3</sup> может предусматривать аминокислотную последовательность -D-Phe-Arg- или -Phe-Arg-, где фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным, и R<sub>1</sub> представляет собой боковую цепь L- или D-изомера аминокислоты Trp.

В другом аспекте, где фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным, оно необязательно замещено одним-тремя заместителями в кольце, где заместители являются одинаковыми или разными, и каждый независимо предусматривает галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкилгалоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкилтио, арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкиларил, арилокси, нитро, нитрил, сульфонамид, амино, монозамещенный амино, дизамещенный амино, гидроксид, карбамоил, карбокси, карбамоил, алкоксикарбонил или арилоксикарбонил.

В пептиде формулы I L- или D-изомеры аминокислот могут включать альфа-аминокислоты, бета-аминокислоты, гамма-аминокислоты или дельта-аминокислоты или их комбинацию.

Дополнительно представлен пептид формулы I, который представляет собой пептид формулы II:



(II),

включая все его энантимеры, стереоизомеры или диастереомеры, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного,

где

Xaa<sup>1</sup> представляет собой -R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>;

R<sub>1</sub> представляет собой замещенный или незамещенный индол, фенил или нафтил;

R<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-;

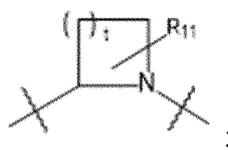
R<sub>3</sub> представляет собой H или линейную или разветвленную алифатическую C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>цепь, необязательно содержащую одну или несколько двойных связей C=C;

R<sub>4</sub> представляет собой -H или -CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> необязательно присутствует и, если он присутствует, представляет собой от одного до трех L- или D-изомеров аминокислот или их комбинацию, при этом любой атом азота в остове необязательно метилирован;

R<sub>6</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>ацильную группу, предусматривающую необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, аралкил или гетероарил;

R<sub>7</sub> представляет собой -H, -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>-, и если он представляет собой -



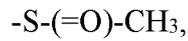
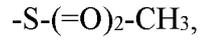
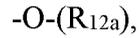
CH<sub>2</sub>-, то образует с R<sub>8</sub> кольцо общей структуры

R<sub>8</sub> представляет собой -H в случае, если R<sub>8</sub> образует кольцо с R<sub>7</sub>, или R<sub>8</sub> представляет собой

-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>,

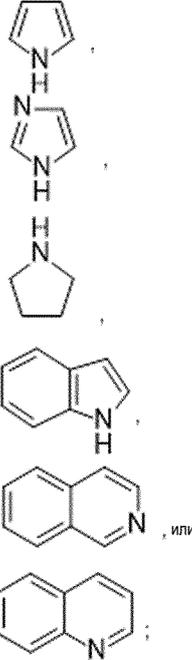
-N(R<sub>12a</sub>)(R<sub>12b</sub>),

-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-N(R<sub>12a</sub>)(R<sub>12b</sub>),



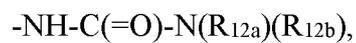
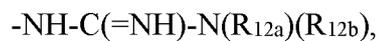
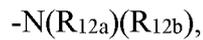
замещенный или незамещенный фенил,

$-O-CH_2$ -фенил, где фенил является замещенным или незамещенным,

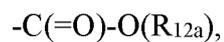
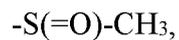
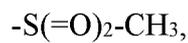


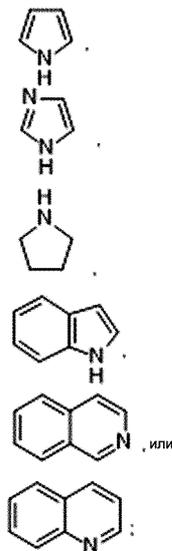
$R_9$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или нафтил,

$R_{10}$  представляет собой



линейную, разветвленную или циклическую  $-C_1-C_{17}$ алкильную цепь,





$R_{11}$  представляет собой  $-O-CH_2$ -фенил, при этом фенил является замещенным или незамещенным;

каждый  $R_{12a}$  и  $R_{12b}$  независимо и в каждом случае независимо представляет собой H или линейную, разветвленную или циклическую  $C_1$ - $C_4$ алкильную цепь;

t в каждом случае независимо составляет от 1 до 4;

x составляет от 1 до 5;

u составляет от 2 до 8;

каждый v и w независимо составляет от 2 до 5; и

z составляет от 1 до 3.

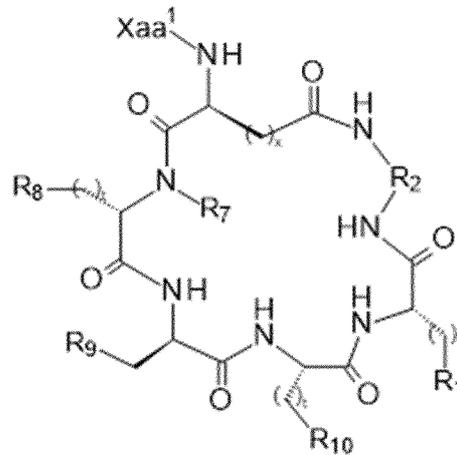
В пептиде формулы II  $R_9$  может представлять собой незамещенный нафтил.

В другом аспекте в пептиде формулы II любой замещенный фенил или нафтил может быть в каждом случае является независимо замещенным одним-тремя заместителями в кольце, где заместители являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой галоген,  $(C_1-C_{10})$ алкилгалоген,  $(C_1-C_{10})$ алкил,  $(C_1-C_{10})$ алкокси,  $(C_1-C_{10})$ алкилтио, арил,  $(C_1-C_{10})$ алкиларил, арилокси, нитро, нитрил, сульфонамид, amino, монозамещенный amino, дизамещенный amino, гидроксид, карбамоил, карбокси, карбамоил, алкоксикарбонил или арилоксикарбонил.

В другом аспекте пептида формулы II  $R_5$  предусматривает по меньшей мере один L- или D-изомер аминокислоты, который может являться одним L- или D-изомером аминокислоты с алифатической боковой цепью, в том числе где алифатическая боковая цепь представляет собой  $-(CH_2)_3-CH_3$ . В качестве альтернативы в пептиде формулы II  $R_5$  может являться одним L- или D-изомером аминокислоты с боковой цепью, содержащей

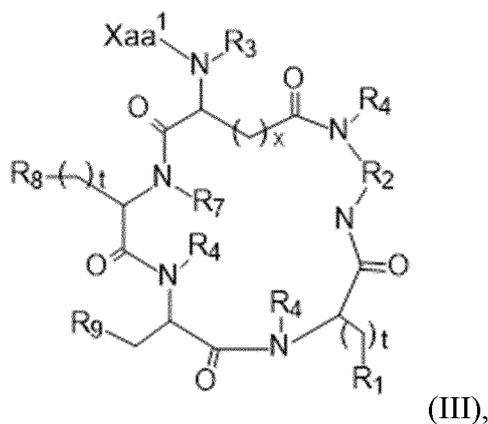
по меньшей мере один атом азота, в том числе без ограничения где  $R_5$  представляет собой L- или D-изомер Arg, Lys, Orn, Dab, Dar или Cit.

В другом аспекте пептида формулы II пептид может характеризоваться формулой



В любом из вариантов осуществления пептида формулы II  $Xaa^1$  может представлять собой Ac-Arg, Ac-D-Arg, Ac-Nle, Ac-D-Nle, Ac-Trp, циклопентилацетил, гексаноил, 3-фенилпропаноил, циклопентилацетил, ацетил, 2-нафтилацетил или 3-(1-нафтил)пропаноил;  $R_1$  может представлять собой индол или нафталин;  $R_7$  и  $R_8$  могут совместно предусматривать пирролидин, в том числе где пирролидин является замещенным, в том числе без ограничения где заместитель представляет собой -O-CH<sub>2</sub>-фенил, при этом фенил является замещенным или незамещенным;  $R_9$  может представлять собой замещенный фенил.

В альтернативном аспекте пептид формулы I может представлять собой пептид формулы III:



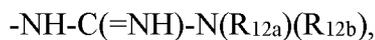
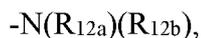
(III),

включая все его энантиомеры, стереоизомеры или диастереомеры, или фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленного,

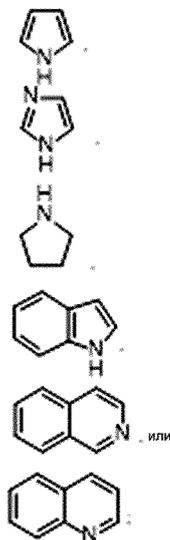
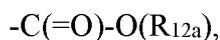
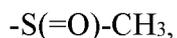
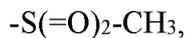
где

Хаа<sup>1</sup> представляет собой -R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>;

R<sub>1</sub> представляет собой



линейную, разветвленную или циклическую -C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>алкильную цепь,



R<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-;

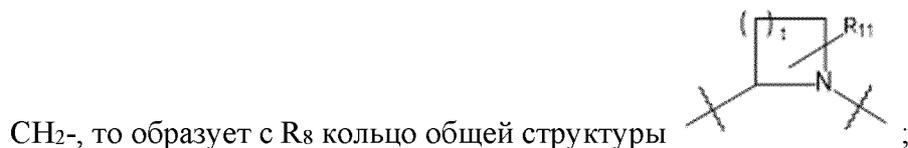
R<sub>3</sub> представляет собой H или линейную или разветвленную алифатическую C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>цепь, необязательно содержащую одну или несколько двойных связей C=C;

R<sub>4</sub> представляет собой -H или -CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> необязательно присутствует и, если он присутствует, представляет собой от одного до трех L- или D-изомеров аминокислот или их комбинацию, при этом любой атом азота в остове необязательно метилирован;

R<sub>6</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>ацильную группу, предусматривающую необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, аралкил или гетероарил;

R<sub>7</sub> представляет собой -H, -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>-, и если он представляет собой -



R<sub>8</sub> представляет собой -H в случае, если R<sub>8</sub> образует кольцо с R<sub>7</sub>, или R<sub>8</sub> представляет собой

-H,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>,

-N(R<sub>12a</sub>)(R<sub>12b</sub>),

-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-N(R<sub>12a</sub>)(R<sub>12b</sub>),

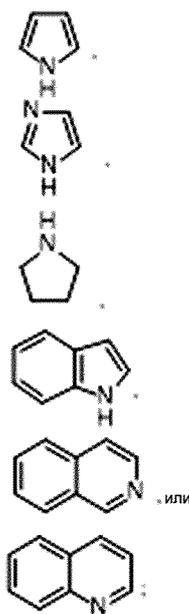
-C(=O)-N(R<sub>12a</sub>)(R<sub>12b</sub>),

-O-(R<sub>12a</sub>),

-S(=O)<sub>2</sub>-R<sub>12a</sub>,

замещенный или незамещенный фенил,

-O-CH<sub>2</sub>-фенил, где фенил является замещенным или незамещенным



R<sub>9</sub> представляет собой замещенный или незамещенный фенил или нафтил;

R<sub>11</sub> представляет собой -O-CH<sub>2</sub>-фенил, при этом фенил является замещенным или незамещенным;

каждый R<sub>12a</sub> и R<sub>12b</sub> независимо и в каждом случае независимо представляет собой H или линейную, разветвленную или циклическую C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкильную цепь;

t в каждом случае независимо составляет от 1 до 4;

x составляет от 1 до 5;

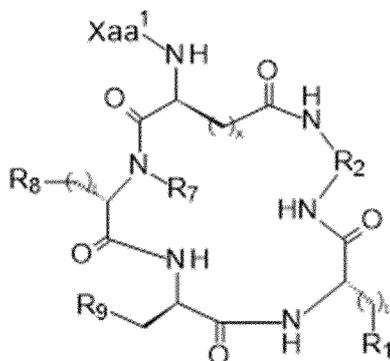
и составляет от 2 до 8;  
 каждый  $v$  и 2 независимо составляет от 2 до 5; и  
 $z$  составляет от 1 до 3.

В одном аспекте циклического пептида формулы III  $R_9$  представляет собой незамещенный нафтил. В другом аспекте пептида формулы III любой замещенный фенил или нафтил может быть в каждом случае является независимо замещенным одним-тремя заместителями в кольце, где заместители являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой галоген,  $(C_1-C_{10})$ алкилгалоген,  $(C_1-C_{10})$ алкил,  $(C_1-C_{10})$ алкокси,  $(C_1-C_{10})$ алкилтио, арил,  $(C_1-C_{10})$ алкиларил, арилокси, нитро, нитрил, сульфонамид, amino, монозамещенный amino, дизамещенный amino, гидрокси, карбамоил, карбокси, карбамоил, алкоксикарбонил или арилоксикарбонил.

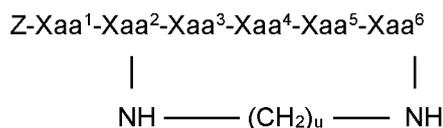
В другом аспекте пептида формулы III  $R_5$  может включать по меньшей мере один L- или D-изомер аминокислоты, который может являться одним L- или D-изомером аминокислоты с алифатической боковой цепью.

В другом аспекте пептида формулы III  $R_6$  может представлять собой ацетил, циклопентил-ацетил, гексаноил, 3-фенилпропаноил, циклопентилацетил, 2-нафтилацетил или 3-(1-нафтил)пропаноил.

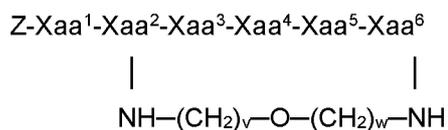
В другом аспекте пептида формулы III пептид представляет собой циклический пептид формулы



В другом варианте осуществления настоящее изобретение представляет циклический пептид формулы IV или V



(IV), или



(V),

или его фармацевтически приемлемую соль, где

Z представляет собой H или N-концевую группу;

Xaa<sup>1</sup> необязательно присутствует и, если присутствует представляет собой от одной до трех аминокислот, где любой атом азота в остове необязательно метилирован;

Xaa<sup>2</sup> представляет собой L- или D-изомер аминокислоты с боковой цепью, содержащей карбоксильную группу, образующую амидную связь с первым -NH- группы -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH- или -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH-;

Xaa<sup>3</sup> представляет собой L- или D-изомер аминокислоты Rго, необязательно замещенный гидроксилом, галогеном, сульфонамидом, алкилом, -O-алкилом, арилом, алкиларилом, алкил-O-арилом, алкил-O-алкиларилом, -O-алкиларилом или -O-арилом, или Xaa<sup>3</sup> представляет собой L- или D-изомер аминокислоты с боковой цепью, предусматривающей по меньшей мере один первичный амин, вторичный амин, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил, простой эфир, сульфид или карбоксил;

Xaa<sup>4</sup> представляет собой L- или D-изомер аминокислоты с боковой цепью, предусматривающей замещенный или незамещенный арил;

Xaa<sup>5</sup> представляет собой L- или D-изомер аминокислоты с боковой цепью, предусматривающей по меньшей мере один первичный амин, вторичный амин, гуанидин, мочевины, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил или простой эфир и, если Xaa<sup>6</sup> отсутствует, образующей с участием C-концевой карбоксильной группы амидную связь со вторым -NH- группы -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH- или -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH-;

Xaa<sup>6</sup> необязательно присутствует и, если он присутствует, представляет собой L- или D-изомер аминокислоты с боковой цепью, предусматривающей по меньшей мере один арил или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями в кольце, и при этом, если присутствуют один или несколько из них, то они являются одинаковыми или разными и независимо представляют собой гидроксил, галоген, сульфонамид, алкил, -O-алкил, арил или -O-арил, и образующей с участием C-концевой карбоксильной группы амидную связь со вторым -NH- группы -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH- или -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH-;

u составляет от 2 до 8; и

каждый v и w независимо составляет от 2 до 5;

где каждая из групп  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_u-\text{NH}-$  и  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_v-\text{O}-(\text{CH}_2)_w-\text{NH}-$  содержит первый -NH- и второй -NH-.

В циклическом пептиде формулы IV или V Z может представлять собой N-концевую группу, выбранную из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>ацильной группы, включающей линейный или разветвленный алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или аралкил.

В циклическом пептиде формулы IV или V Хаа<sup>1</sup> может представлять собой один аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из Gly или L- или D-изомера Ala, Nle, Leu, Ile или Val. В качестве альтернативы Хаа<sup>1</sup> может представлять собой одну аминокислоту с боковой цепью, предусматривающей по меньшей мере одну группу, представленную первичным амином, гуанидином или мочевиной, в том числе без ограничения L- или D-изомер Arg, Lys, Orn, Dab, Dar или Cit.

В циклическом пептиде формулы IV или V Хаа<sup>4</sup> может представлять собой D-Phe или Phe, необязательно замещенный одним-тремя заместителями в кольце. Заместители кольца могут быть одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкилгалоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкилтио, арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкиларил, арилокси, нитро, нитрил, сульфонамид, amino, монозамещенный amino, дизамещенный amino, гидроксид, карбоксид или алкоксикарбонил. В качестве альтернативы Хаа<sup>4</sup> может представлять собой D-Nal 1 или D-Nal 2.

В циклическом пептиде формулы IV или V Хаа<sup>5</sup> может представлять собой L- или D-изомер Arg, Lys, Orn, Dab или Dar, а Хаа<sup>6</sup> может представлять собой L- или D-изомер Trp, Nal 1 или Nal 2.

Циклический пептид формулы IV или V, таким образом, включает без ограничения следующие замещения, где

Z представляет собой линейную C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкилацильную группу;

Хаа<sup>1</sup> представляет собой L- или D-изомер Nle или Arg;

Хаа<sup>2</sup> представляет собой L- или D-изомер Asp или Glu, где карбоксильная группа боковой цепи образует амидную связь с первым -NH- группы  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_u-\text{NH}-$  или  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_v-\text{O}-(\text{CH}_2)_w-\text{NH}-$ ;

Хаа<sup>3</sup> представляет собой L- или D-изомер His, Hyp(Bzl), Met(O<sub>2</sub>) или Asn;

Хаа<sup>4</sup> представляет собой L- или D-изомер замещенного или незамещенного Phe, Nal 1 или Nal 2;

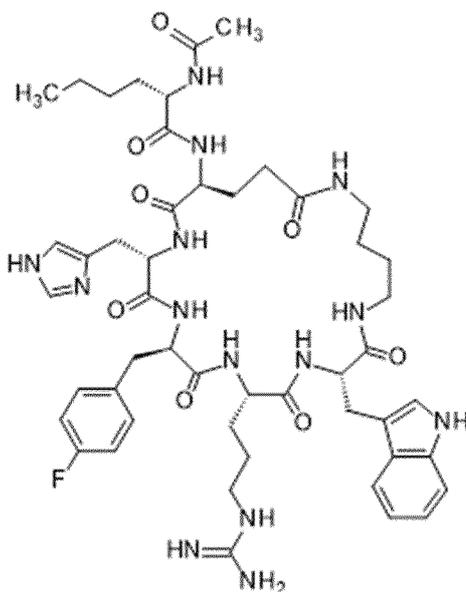
Хаа<sup>5</sup> представляет собой L- или D-изомер Arg; и

Хаа<sup>6</sup> представляет собой L- или D-изомер Trp, Nal 1 или Nal 2, где его С-концевая карбоксильная группа образует амидную связь со вторым -NH- группы -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH- или -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH-.

Дополнительно представлен вариант осуществления циклического пептида формулы IV, где карбоксильная группа боковой цепи Хаа<sup>2</sup> образует амидную связь с первым -NH- группы -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH-, а С-концевая карбоксильная группа Хаа<sup>6</sup> образует амидную связь со вторым -NH- группы -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH-.

В другом аспекте циклического пептида формулы IV или V его по меньшей мере один атом азота в остове может содержать метильную группу. В альтернативном аспекте ни один его атом азота в остове не содержит метильную группу.

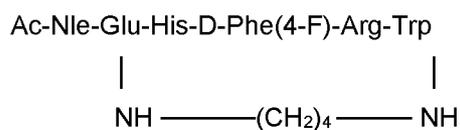
В другом варианте осуществления представлен циклический пептид, характеризующийся структурой



или его фармацевтически приемлемая соль.

У упомянутого выше циклического пептида фармацевтически приемлемая соль может представлять собой ацетатную соль или, в качестве альтернативы может представлять собой трифторацетатную соль.

В другом варианте осуществления представлен циклический пептид, который представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

Дополнительно представлена фармацевтическая композиция, содержащая циклические пептиды, представленные выше, или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

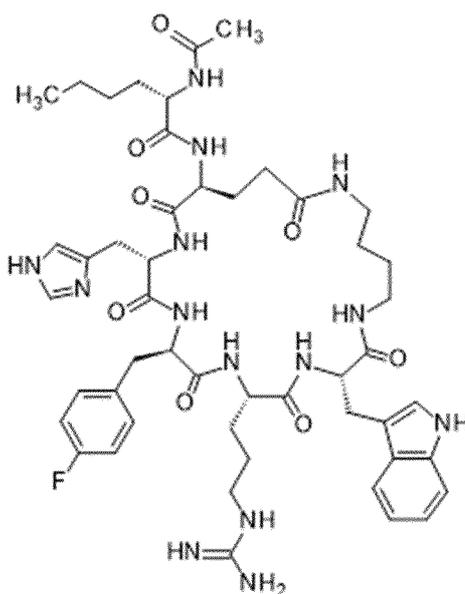
Кроме того, настоящее изобретение включает способ лечения опосредованных меланокортиновыми рецепторами заболевания, показания, состояния или синдрома у человека или отличного от человека млекопитающего, включающий стадию введения фармацевтической композиции, содержащей один или несколько циклических пептидов, представленных выше. Кроме того, настоящее изобретение включает способ лечения состояния, восприимчивого к изменениям в отношении функционирования меланокортинового рецептора у человека или отличного от человека млекопитающего, включающий стадию введения фармацевтической композиции, содержащей один или несколько циклических пептидов, представленных выше. В способе лечения опосредованное меланокортиновым рецептором заболевание, показание, состояние или синдром у человека может представлять собой воспаление глаза, и фармацевтическая композиция может представлять собой водную фармацевтическую композицию для применения в отношении поверхности глаза.

Ответы воспаления глаза на изменения функции меланокортинового рецептора могут быть вызваны глазным состоянием, где глазное состояние представляет собой болезнь сухого глаза, язву роговицы, эрозию роговицы, истирание роговицы, дегенерацию роговицы, перфорацию роговицы, рубцевание роговицы, дефект эпителия, кератоконъюнктивит, идиопатический увеит, трансплантированную роговицу, возрастную макулярную дегенерацию, диабетическую ретинопатию, блефарит, глаукому, глазную гипертензию, послеоперационную глазную боль и воспаление, неоваскуляризацию заднего отрезка, пролиферативную витреоретинопатию, цитомегаловирусный ретинит, эндофтальмит, хориоидальную неоваскулярную мембрану, окклюзионное заболевание сосудов, аллергическое заболевание глаза, опухоль, пигментный ретинит, инфекцию глаза, склерит, птоз, миоз, глазную боль, мидриаз, невралгию, рубцующееся заболевание глазной поверхности, глазную инфекцию, воспалительное заболевание глаза, заболевание глазной поверхности, заболевание роговицы, заболевание сетчатки, глазные проявления системных заболеваний, наследственное глазное состояние, опухоль глаза, повышенное внутриглазное давление, герпетическую инфекцию, птериgium, рану, полученную на глазной поверхности, глазную боль и воспаление после фоторефракционной кератэктомии, термический или химический ожог роговицы, рану склеры, кератоконус

или рану конъюнктивы. В одном аспекте воспаление вызвано болезнью сухого глаза или сухим кератоконъюнктивитом.

В одном варианте осуществления представлена фармацевтическая композиция для глазного введения, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный раствор, содержащий тринатрийцитрат дигидрат в количестве приблизительно 2,79 мг/мл, хлорид натрия в количестве приблизительно 9 мг/мл и полисорбат 80 в количестве приблизительно 1 мг/мл. В фармацевтической композиции циклический пептид может находиться в форме соли трифторуксусной кислоты при концентрации приблизительно 1,0 мкг/мл. Фармацевтическая композиция, кроме того, может включать безводную лимонную кислоту в количестве приблизительно 0,10 мг/мл. Водный раствор фармацевтической композиции характеризуется рН приблизительно 6,5, и композиция дополнительно содержит гидроксид натрия или хлористоводородную кислоту при необходимости корректировки рН. В следующем аспекте настоящее изобретение представляет способ лечения болезни сухого глаза или сухого кератоконъюнктивита, включающий введение не более чем приблизительно 50 мкл фармацевтической композиции не чаще чем приблизительно три раза в день. Предпочтительно не более чем приблизительно 150 нг циклического пептида или его фармацевтически приемлемой соли вводят на один глаз в день.

В родственном аспекте настоящее изобретение представляет способ лечения болезни сухого глаза или сухого кератоконъюнктивита, включающий введение на поверхность глаза не более чем приблизительно 150 нг в день специфичного в отношении меланокортиновых рецепторов пептида, характеризующегося значением  $EC_{50}$  менее чем 1 нМ для каждого из MC1r и MC5r на один глаз в поделенных дозах, вводимых не более чем три раза в день. Вводимая доза может составлять менее чем 150 нг/глаз/день пептида по настоящему изобретению и может составлять приблизительно 100 нг/глаз/день или приблизительно 50 нг/глаз/день пептида по настоящему изобретению. Пептид является агонистом или частичным агонистом по отношению к каждому из MC1r и MC5r со значениями  $EC_{50}$ , определяемыми по продуцированию цАМФ с использованием обнаружения методом HTRF, выполняемого CEREP. В одном аспекте специфичный в отношении меланокортиновых рецепторов пептид представляет собой циклические пептид структуры



В одном аспекте представлена матрица циклического пептида, которая может быть использована в создании специфичных в отношении рецептора пептидов для биологических рецепторов.

В другом аспекте представлена фармацевтическая композиция на основе специфичного в отношении меланокортиновых рецепторов пептида для применения в лечении опосредованных меланокортиновыми рецепторами заболеваний, показаний, состояний и синдромов.

В другом аспекте представлена фармацевтическая композиция на основе специфичного в отношении меланокортиновых рецепторов пептида, где пептид является селективным и является агонистом для MC1r и антагонистом для MC4r.

В другом аспекте представлена фармацевтическая композиция на основе специфичного в отношении меланокортиновых рецепторов пептида, где пептид является селективным и является агонистом для MC1r и частичным агонистом для MC4r.

В другом аспекте представлен специфичный в отношении рецептора пептид, который функционально активен в отношении одного или нескольких меланокортиновых рецепторов при субнанолярных значениях  $EC_{50}$ .

В другом аспекте представлен специфичный в отношении меланокортиновых рецепторов пептид, который является агонистом или частичным агонистом для MC1r и MC5r при значениях  $EC_{50}$  менее чем 1 нМ.

Другие аспекты и новые признаки, а также дальнейший объем применимости настоящего изобретения будут частично изложены в последующем подробном описании, а частично станут очевидными для специалистов в данной области при изучении

следующего ниже или могут быть получены при осуществлении настоящего изобретения на практике. Аспекты настоящего изобретения могут быть реализованы и достигнуты с помощью средств и комбинаций, в частности, указанных в прилагаемой формуле изобретения.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Прилагаемые графические материалы, которые включены в описание и являются его частью, иллюстрируют один или несколько вариантов осуществления настоящего изобретения и вместе с описанием служат для объяснения принципов настоящего изобретения. Графические материалы приведены исключительно для иллюстрации одного или нескольких предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение.

На фиг. 1А представлена диаграмма типа "ящик с усами", показывающая медиану (линия), 25-ый/75-ый процентиль (рамка), среднее значение (+) и усы балла окрашивания роговицы флуоресцеином в день 12 после воздействия в день 1 контролируемой иссушающей среды с трансдермальным введением скополамина для установления заболевания до начала какого-либо лечения. Отдельные точки данных изображены в виде заштрихованных кружочков. Количество глаз (n) составляло 24 на группу, за исключением группы без лечения (n = 14).

На фиг. 1В представлена диаграмма типа "ящик с усами", показывающая медиану (линия), 25-ый/75-ый процентиль (рамка), среднее значение (+) и усы балла окрашивания роговицы флуоресцеином в день 24 после лечения, начавшегося в день 13 в группах на фиг. 1А. Отдельные точки данных изображены в виде заштрихованных кружочков. \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P$

$< 0,01$ , и \*\*\*  $P < 0,001$  по сравнению с глазами без лечения.

На фиг. 2 представлены диаграммы типа "ящик с усами" данных с фиг. 1А и фиг. 1В, демонстрирующие сравнения лечения между днем 12 (до лечения) и днем 24 (после 12 дней местного лечения тестируемыми соединениями) для глаз без лечения, PBS (контроль в виде среды-носителя - забуференного фосфатом солевого раствора) и каждого тестируемого соединения. Пептид № 60, вводимый в дозах от  $10^{-2}$  до  $10^{-4}$  мг/мл, привел к статистически значимому улучшению баллов окрашивания роговицы флуоресцеином от дня 12 до дня 24.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1.0 Определения

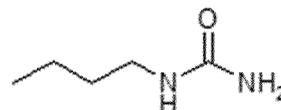
Перед описанием настоящего изобретения определяются некоторые термины, приведенные в данном документе.

В последовательностях, приведенных для раскрываемых в данном документе пептидов, аминокислотные остатки имеют свое общепринятое значение, данное в главе 2400 Руководства по процедуре патентной экспертизы, 9-е изд. Таким образом, "Ala" представляет собой аланин, "Asn" представляет собой аспарагин, "Asp" представляет собой аспарагиновую кислоту, "Arg" представляет собой аргинин, "Cys" представляет собой цистеин, "Gly" представляет собой глицин, "Gln" представляет собой глутамин, "Glu" представляет собой глутаминовую кислоту, "His" представляет собой гистидин, "Ile" представляет собой изолейцин, "Leu" представляет собой лейцин, "Lys" представляет собой лизин, "Met" представляет собой метионин, "Phe" представляет собой фенилаланин, "Pro" представляет собой пролин, "Ser" представляет собой серин, "Thr" представляет собой треонин, "Trp" представляет собой триптофан, "Tyr" представляет собой тирозин, "Val" представляет собой валин, и т. д. Следует учитывать, что D-изомеры обозначают "D-" перед трехбуквенным кодом или названием аминокислоты, так что, например, D-Phe представляет собой D-фенилаланин. Аминокислотные остатки, не охваченные изложенным выше, включают без ограничения остатки со следующими боковыми цепями, при этом следует учитывать, что такие аминокислотные остатки могут быть L-изомерами или D-изомерами.

**Сокращение****Общее название****Боковая цепь**

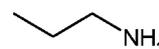
Cit

цитруллин

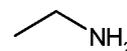


Dab

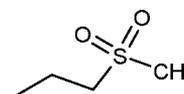
диаминомасляная кислота



Dap

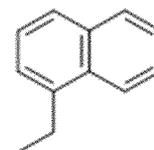
Диаминопропионовая  
кислотаMet(O<sub>2</sub>)

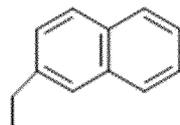
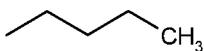
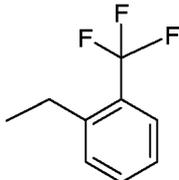
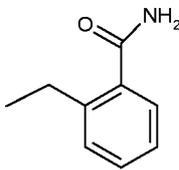
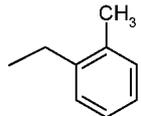
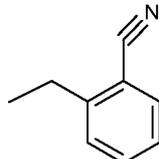
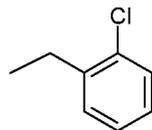
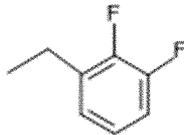
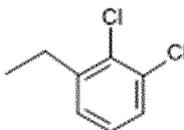
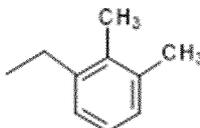
метионинсульфон

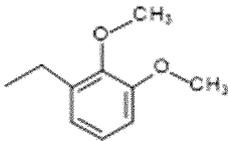
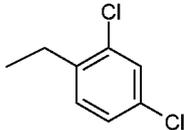
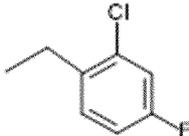
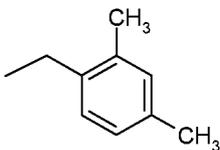
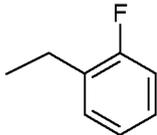
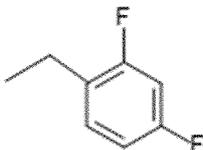
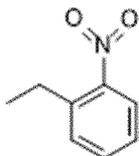
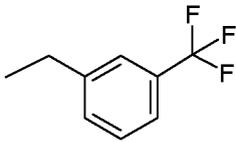
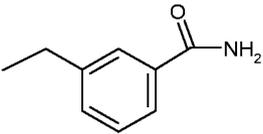
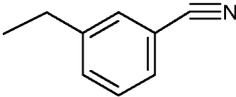


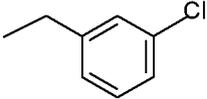
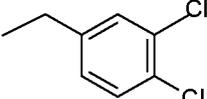
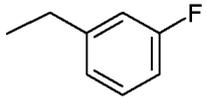
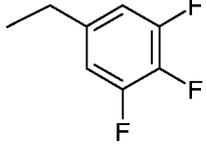
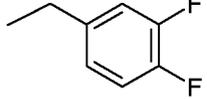
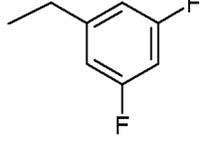
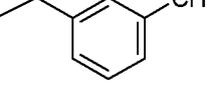
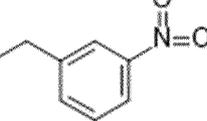
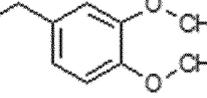
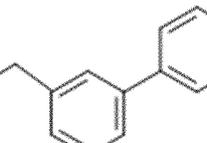
Nal 1

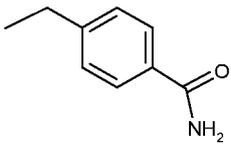
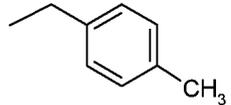
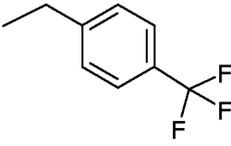
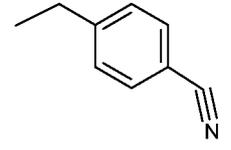
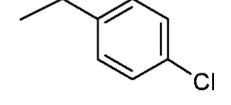
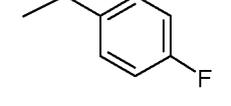
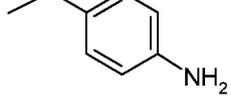
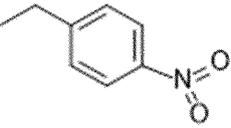
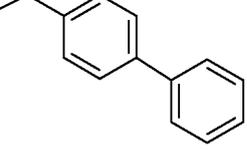
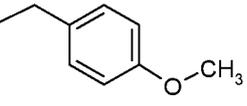
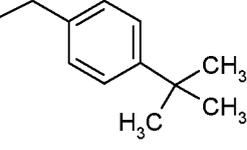
3-(1-нафтил)аланин



<u>Сокращение</u>	<u>Общее название</u>	<u>Боковая цепь</u>
Nal 2	3-(2-нафтил)аланин	
Nle	норлейцин	
Orn	орнитин	
Phe(2-CF <sub>3</sub> )	2-трифторметилфенилаланин	
Phe(2-C(=O)-NH <sub>2</sub> )	2-карбамоил-фенилаланин	
Phe(2-Me)	2-метилфенилаланин	
Phe(2-CN)	2-цианофенилаланин	
Phe(2-Cl)	2-хлорфенилаланин	
Phe(2,3-diF)	2,3-дифторфенилаланин	
Phe(2,3-diCl)	2,3-дихлорфенилаланин	
Phe(2,3-diMe)	2,3-диметилфенилаланин	

<u>Сокращение</u>	<u>Общее название</u>	<u>Боковая цепь</u>
Phe(2,3-diOMe)	2,3- диметоксифенилаланин	
Phe(2,4-diCl)	2,4-дихлорфенилаланин	
Phe(2-Cl,4-F)	2-хлор-4-фторфенилаланин	
Phe(2,4-diMe)	2,4-диметилфенилаланин	
Phe(2-F)	2-фторфенилаланин	
Phe(2,4-diF)	2,4-дифторфенилаланин	
Phe(2-NO <sub>2</sub> )	2-нитрофенилаланин	
Phe(3-CF <sub>3</sub> )	3- трифторметилфенилаланин	
Phe(3-C(=O)- NH <sub>2</sub> )	3-карбамоил-фенилаланин	
Phe(3-CN)	3-цианофенилаланин	

<u>Сокращение</u>	<u>Общее название</u>	<u>Боковая цепь</u>
Phe(3-Cl)	3-хлорфенилаланин	
Phe(3,4-diCl)	3,4-дихлорфенилаланин	
Phe(3-F)	3-фторфенилаланин	
Phe(3,4,5-triF)	3,4,5-трифторфенилаланин	
Phe(3,4-diF)	3,4-дифторфенилаланин	
Phe(3,5-diF)	3,5-дифторфенилаланин	
Phe(3-Me)	3-метилфенилаланин	
Phe(3-NO <sub>2</sub> )	3-нитрофенилаланин	
Phe(3-OMe)	3-метоксифенилаланин	
Phe(3,4-diOMe)	3,4- диметоксифенилаланин	
Phe(3-Ph)	3-фенилфенилаланин	

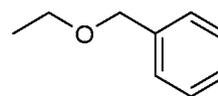
<u>Сокращение</u>	<u>Общее название</u>	<u>Боковая цепь</u>
Phe(4-C(=O)-NH <sub>2</sub> )	4-карбамоил-фенилаланин	
Phe(4-Me)	4-метилфенилаланин	
Phe(4-CF <sub>3</sub> )	4-трифторметилфенилаланин	
Phe(4-CN)	4-цианофенилаланин	
Phe(4-Cl)	4-хлорфенилаланин	
Phe(4-F)	4-фторфенилаланин	
Phe(4-NH <sub>2</sub> )	4-аминофенилаланин	
Phe(4-NO <sub>2</sub> )	4-нитрофенилаланин	
Phe(4-Ph)	4-фенилфенилаланин	
Phe(4-OMe)	4-метоксифенилаланин	
Phe(4-tBu)	4- <i>трет</i> -бутилфенилаланин	

**Сокращение**

Ser(Bzl)

**Общее название**

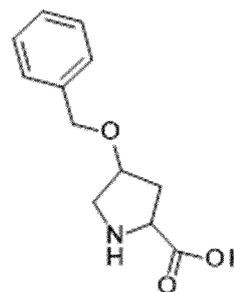
О-бензил-серин

**Боковая цепь**

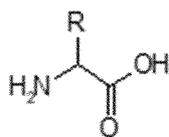
Аминокислотные остатки дополнительно включают без ограничения следующие, при этом следует учитывать, что такой аминокислотный остаток может быть L-изомером или D-изомером.

**Сокращение**

Hyp(Bzl)

**Общее название**О-бензил-  
гидроксипролин**Структура аминокислоты**

Термин “альфа-аминокислота” включает любую аминокислоту общей структуры



(изображенной в ее неионизированной форме), где R представляет собой любую группу боковой цепи или водород, включая без ограничения аминокислотные остатки или группы боковой цепи, описанные в предыдущих таблицах и параграфах.

Термин “L- или D-изомер аминокислота” или “L- или D-изомеры аминокислот” включает любую изомерную форму любого остатка аминокислоты, как определено в данном документе, включая, в частности, любую альфа-аминокислоту, бета-аминокислоту, гамма-аминокислоту или дельта-аминокислоту, в том числе без ограничения аминокислоту, непосредственно кодируемую ДНК, посттрансляционно модифицированную аминокислоту, аминокислоту, экспрессируемую биологическими средствами, отличными от непосредственно с помощью ДНК, протеиногенную или непротеиногенную аминокислоту или любую синтетическую или искусственную аминокислоту.

Аминокислоты, включая L- или D-изомеры аминокислот, соединяются друг с другом посредством “амидной связи” или амидных связей с образованием ковалентной пептидной связи, соединяющей карбонильную группу карбоновой кислоты одной аминокислоты с карбонильной аминогруппой другой аминокислоты, образуя тем самым пептидную связь (-C(=O)-NH-) или карбонильную амидную связь.

Термин "ацил" включает группу  $R(C=O)-$ , где R представляет собой органическую группу, такую как алкил, арил, гетероарил, карбоцикллил или гетероцикллил. Упоминание в данном документе замещенной ацильной группы означает, что указанная органическая группа (R) является замещенной. Неограничивающие примеры ацильных групп включают  $CH_3-C(=O)-$ , называемую в данном документе ацетильной группой или "Ac";  $CH_3-(CH_2)_4-C(=O)-$ , иногда называемую в данном документе гексаноилом или "Hex";  $CH_3-(CH_2)_5-C(=O)-$ , иногда называемую в данном документе гептаноилом или "Hept"; и различные циклильные группы, такие как фенилпропаноил и циклопентилацетил.

Пептид или алифатический фрагмент "ацилируется", когда алифатическая или замещенная алифатическая группа, или ароматическая замещенная группа соединяется через карбонильную  $\{-(C=O)-\}$  группу с образованием ацильной группы. Пептид чаще всего ацилируется на N-конце.

Термин "алкан" включает линейные или разветвленные насыщенные углеводороды. Примеры линейных алкановых групп включают метан, этан, пропан и т. п. Примеры разветвленных или замещенных алкановых групп включают метилбутан или диметилбутан, метилпентан, диметилпентан или триметилпентан и т. п. В целом, любая алкильная группа может быть заместителем алкана.

Термин "алкен" включает ненасыщенные углеводороды, которые содержат одну или несколько двойных связей углерод-углерод. Примеры таких алкеновых групп включают этилен, пропен и т. п.

Термин "алкенил" включает линейный одновалентный углеводородный радикал от двух до шести атомов углерода или разветвленный одновалентный углеводородный радикал от трех до шести атомов углерода, содержащий по меньшей мере одну двойную связь; примеры таких групп включают этенил, 2-пропенил и т. п.

Указанные в данном документе "алкильные" группы включают те алкильные радикалы обозначенной длины, которые представляют собой насыщенные алифатические углеводородные группы с прямой или разветвленной цепью.  $C_{1-10}$ алкил означает алкил, имеющий от 1 до 10 атомов углерода. Неограничивающие примеры таких алкильных радикалов включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, третичный бутил, пентил, изопентил, гексил, изогексил и т. п.

Термин "алкин" включает линейный одновалентный углеводородный радикал от двух до шести атомов углерода или разветвленный одновалентный углеводородный радикал от трех до шести атомов углерода, содержащий по меньшей мере одну тройную связь; примеры таких групп включают этин, пропин, бутин и т. п.

Термин “арил” включает моноциклический или бициклический ароматический углеводородный радикал от 6 до 12 кольцевых атомов и необязательно замещенный независимо одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, галогеналкила, циклоалкила, алкокси, алкилтио, галогена, нитро, ацила, циано, амина, монозамещенного амина, дизамещенного амина, гидрокси, карбокси или алкоксикарбонила. Примеры арильной группы включают фенил, бифенил, нафталин, нафтил, 1-нафтил и 2-нафтил, их производные и т. п. Подобным образом, термин “нафтил” включает 1-нафтил и 2-нафтил, а “нафталин” включает 1-нафталин и 2-нафталин.

Термин “аралкил” включает радикал –  $R^aR^b$ , где  $R^a$  представляет собой алкиленовую (двухвалентную алкильную) группу, а  $R^b$  представляет собой арильную группу, как определено выше. Примеры аралкильных групп включают бензил, фенилэтил, 3-(3-хлорфенил)-2-метилпентил и т. п.

Термин “алифатический” включает соединения с углеводородными цепями, такие как, например, алкилы, арилы, гетероарилы, алканы, алкены, алкины и их производные.

Используемый в данном документе термин “амид” включает соединения, в которых трехвалентный азот присоединен к карбонильной группе, т. е.  $-C(=O)-NH_2$  (т. е. первичный амид),  $-C(=O)-NHR_c$  и  $-C(=O)-NR_cR_d$ , где каждый  $R_c$  и  $R_d$  независимо представляет собой водород или органическую группу. Упоминание в данном документе замещенной амидной группы означает, что по меньшей мере одна из указанных органических групп ( $R_c$  и  $R_d$ ) является замещенной. Примеры амидов включают метиламид, этиламид, пропиламид и т. п.

“Амин” включает аминогруппу ( $-NH_2$ ),  $-NHR_a$  и  $-NR_aR_b$ , где каждый из  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляет собой водород или органическую группу. Упоминание в данном документе замещенной аминогруппы означает, что по меньшей мере одна из указанных органических групп ( $R_a$  и  $R_b$ ) является замещенной.

“Нитрил” включает соединения, которые являются производными карбоновых кислот и содержат группу ( $-CN$ ), связанную с органической группой.

Термин “галоген” предназначен для включения атомов галогенов фтора, хлора, брома и йода, а также групп, включающих один или несколько атомов галогенов, таких как  $-CF_3$  и т. п.

Термин “композиция”, как в фармацевтической композиции, охватывает продукт, включающий активный(ые) ингредиент(ы) и инертный(ые) ингредиент(ы), составляющие носитель, а также любой продукт, который является результатом, прямо или косвенно,

комбинации, комплексообразования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или диссоциации одного или нескольких ингредиентов, или других типов реакций или взаимодействий одного или нескольких ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции охватывают любую композицию, полученную путем смешивания активного ингредиента и одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей.

Под "агонистом" меланокортинового рецептора подразумевается эндогенное вещество, лекарственное вещество или соединение, включая некоторые из пептидных соединений, раскрываемых в данном документе, которые могут взаимодействовать с меланокортиновым рецептором и инициировать фармакологический ответ, включая без ограничения активацию рецептора, в том числе инициирование трансдукции сигнала, такой как активация аденилциклазы, характерной для меланокортинового рецептора. Агонист меланокортинового рецептора может быть агонистом одного или нескольких из MC1r, MC2r, MC3r, MC4r и MC5r.

Под "антагонистом" меланокортинового рецептора подразумевается эндогенное вещество, лекарственное вещество или соединение, в том числе некоторые из пептидных соединений, раскрываемых в данном документе, которое блокирует или ослабляет действие агониста на меланокортиновый рецептор. Антагонист меланокортинового рецептора может быть антагонистом одного или нескольких из MC1r, MC2r, MC3r, MC4r и MC5r. Некоторые соединения, включая некоторые из пептидных соединений, раскрываемых в данном документе, могут быть агонистом одного или нескольких меланокортиновых рецепторов и антагонистом одного или нескольких других меланокортиновых рецепторов.

" $\alpha$ -MSH" означает пептид Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH<sub>2</sub>, а также его аналоги и гомологи, в том числе без ограничения NDP- $\alpha$ -MSH.

"NDP- $\alpha$ -MSH" означает пептид Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH<sub>2</sub>, а также его аналоги и гомологи.

"EC<sub>50</sub>" означает молярную концентрацию агониста, в том числе частичного агониста, которая вызывает 50% от максимально возможного ответа для данного агониста. В качестве примера, тестируемое соединение, которое при концентрации 72 нМ вызывает 50% максимально возможного ответа для этого соединения, как определено в анализе с помощью цАМФ в клеточной системе экспрессии MC4r, имеет EC<sub>50</sub> 72 нМ. Если не указано иное, молярную концентрацию, связанную с определением EC<sub>50</sub>, выражают в наномолях на литр (нМ).

“ $K_i$  (нМ)” означает равновесную константу диссоциации ингибитора, представляющую собой молярную концентрацию конкурирующего соединения, которое связывается с половиной сайтов связывания рецептора при равновесии в отсутствие конкурентов. В целом, числовое значение  $K_i$  находится в обратной зависимости от аффинности соединения по отношению к рецептору, так что если  $K_i$  низкая, то аффинность высокая.  $K_i$  может быть определена с использованием уравнения Ченга и Пруссоффа (Cheng Y., Prusoff W. H., *Biochem. Pharmacol.* 22: 3099-3108, 1973):

$$K_i = \frac{EC_{50}}{1 + \frac{[лиганд]}{K_D}}$$

Если не указано иное, молярную концентрацию, связанную с определением  $K_i$ , выражают в нМ.  $K_i$  может быть выражена в отношении специфических рецепторов (например, MC1r, MC3r, MC4r или MC5r).

“Ингибирование” означает процентное ослабление или снижение связывания рецептора в анализе конкурентного ингибирования по сравнению с известным стандартом. Таким образом, “ингибирование при 1 мкМ (NDP- $\alpha$ -MSH)” означает процентное снижение связывания NDP- $\alpha$ -MSH при добавлении определенного количества подлежащего тестированию соединения, например, 1 мкМ тестируемого соединения, например, в условиях анализа, описанных ниже. В качестве примера, тестируемое соединение, которое не ингибирует связывание NDP- $\alpha$ -MSH, характеризуется 0% ингибированием, а тестируемое соединение, которое полностью ингибирует связывание NDP- $\alpha$ -MSH, характеризуется 100% ингибированием. Обычно, как описано далее, для тестирования конкурентного ингибирования используют анализ с выявляемой меткой, например, с  $I^{125}$ -меченым NDP- $\alpha$ -MSH, или флуоресцентный анализ с хелатом лантанида, например, с Eu-NDP- $\alpha$ -MSH. Однако известны и другие способы тестирования конкурентного ингибирования, включая применение различных систем меток или маркеров, и в целом любой способ, известный в уровне техники для тестирования конкурентного ингибирования, может быть использован в настоящем изобретении. Таким образом, можно видеть, что “ингибирование” является одной из мер для определения того, ослабляет ли тестируемое соединение связывание  $\alpha$ -MSH с меланокортиновыми рецепторами.

“Аффинность связывания” означает способность соединения или лекарственного средства связываться со своей биологической мишенью, выраженную в данном документе как  $K_i$  (нМ).

“E<sub>max</sub>” означает максимальную функциональную активность, достигаемую соединением в определенной клеточной системе, экспрессирующей меланокортиновый рецептор, например, максимальную стимуляцию аденилилциклазы. Максимальная стимуляция, достигаемая NDP- $\alpha$ -MSH, обозначают как E<sub>max</sub> 100%, а соединение, способное стимулировать половину максимальной активности NDP- $\alpha$ -MSH, обозначают как имеющее E<sub>max</sub> 50%. Соединение по настоящему изобретению, которое в описанных в данном документе условиях анализа имеет E<sub>max</sub> 70% или выше, может быть классифицировано как агонист, соединение с E<sub>max</sub> от 10% до 70% может быть классифицировано как частичный агонист, а соединение с E<sub>max</sub> ниже 10% может быть классифицировано как неактивное.

В общем, "функциональная активность" является мерой передачи сигнала рецептора или мерой изменения связанной с рецептором передачи сигнала, например, меланокортинового рецептора, при активации рецептора соединением. Меланокортиновые рецепторы инициируют трансдукцию сигнала через активацию гетеротримерных G-белков. В одном аспекте меланокортиновые рецепторы передают сигнал через G $\alpha_s$ , что катализирует продуцирование цАМФ аденилилциклазой. Таким образом, определение стимуляции аденилилциклазы, например, определение максимальной стимуляции аденилилциклазы, является одной из мер функциональной активности и является основной мерой, приведенной в качестве примера в данном документе. Однако следует учитывать, что альтернативные меры функциональной активности могут быть использованы в осуществлении настоящего изобретения на практике и специально предусмотрены и включены в объем настоящего изобретения. Так, в одном примере внутриклеточный свободный кальций может быть измерен с помощью специфических флуоресцентных молекул, связывающихся с кальцием, таких как Fura2, о которых сообщается и с использованием способов, раскрытых Mountjoy K.G. et al., Melanocortin receptor-mediated mobilization of intracellular free calcium in HEK293 cells. *Physiol Genomics* 5:11-19, 2001, или Newman et al., Activation of the melanocortin-4 receptor mobilizes intracellular free calcium in immortalized hypothalamic neurons. *J Surg Res*:132:201-207, 2006. Fluo-4 представляет собой альтернативный связывающий кальций краситель, который также широко используется (Nohr et al., The orphan G protein-coupled receptor GPR139 is activated by the peptides: Adrenocorticotrophic hormone (ACTH),  $\alpha$ -, and  $\beta$ -melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH, and  $\beta$ -MSH), and the conserved core motif HFRW. *Neurochem Int* 102:105–113, 2017). Кроме того, до события высвобождения Ca<sup>2+</sup> и по тому же пути также можно измерить активацию путем измерения продуцирования

инозитолтрифосфата или диацилглицерина из фосфатидинозитол-4,5-бифосфата, например, с помощью коммерчески доступных анализов HTRF (Liu et al., Comparison on functional assays for Gq-coupled GPCRs by measuring inositol monophosphate-1 and intracellular calcium in 1536-well plate format. *Curr Chem Genomics* 1:70–77, 2008). Еще одной мерой функциональной активности является интернализация рецептора, возникающая в результате активации регуляторных путей, например, с использованием способов, раскрытых у Nickolls S.A. et al., Functional selectivity of melanocortin 4 receptor peptide and nonpeptide agonists: evidence for ligand specific conformational states. *J Pharm Exper Therapeutics* 313:1281-1288, 2005. Еще одной мерой функциональной активности является обмен и скорость обмена нуклеотидов, связанных с активацией рецептора G-белка, например, обмен ГДФ (гуанозиндифосфата) на ГТФ (гуанозинтрифосфата) в субъединице  $\alpha$  G-белка, что может быть измерено любым числом средств, включая радиоанализ с использованием гуанозин-5'-( $\gamma$ -[ $^{35}$ S]тио)-трифосфата, как описано у Manning D.R., Measures of efficacy using G proteins as endpoints: differential engagement of G proteins through single receptors. *Mol Pharmacol* 62:451-452, 2002. Была разработана относительно новая аналитическая платформа для измерения активности/взаимодействия 14 различных видов  $G\alpha$ , принадлежащих к подсемействам  $G_i$ ,  $G_q$ ,  $G_s$ ,  $G_{i2/i3}$ , по отношению к рецептору с использованием биосенсоров на основе BRET (биолюминесцентный резонансный перенос энергии) для измерения выделения субъединиц  $G\alpha$  и  $G\gamma$  при связывании лиганда (Zhao et al., Biased signaling of protease-activated receptors. *Front Endocrinol* 5:67, 2014; and van der Westhuizen et al., Quantification of ligand bias for clinically relevant  $\beta_2$ -adrenergic receptor ligands: Implications for drug taxonomy. *Molecular Pharm* 85:492–509, 2014). Для измерения активации G-сопряженных белков были разработаны различные анализы на основе генов, такие как описанные у Chen W. et al., A colorimetric assay from measuring activation of Gs- and Gq-coupled signaling pathways. *Anal Biochem* 226:349-354, 1995; Kent T.C. et al., Development of a generic dual-reporter gene assay for screening G-protein-coupled receptors. *Biomol Screening*, 5:437-446, 2005; или Kotarsky K. et al., Improved receptor gene assays used to identify ligands acting on orphan seven-transmembrane receptors. *Pharmacology & Toxicology* 93:249-258, 2003. Колориметрический анализ Chen et al. был адаптирован для применения при измерении активации меланокортинового рецептора, как описано у Hruby V.J. et al., Cyclic lactam  $\alpha$ -melanocortin analogues of Ac-Nle<sup>4</sup>-cyclo[Asp<sup>5</sup>,D-Phe<sup>7</sup>,Lys<sup>10</sup>]  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone-(4-10)-NH<sub>2</sub> with bulky aromatic amino acids at position 7 shows high antagonist potency and selectivity at specific melanocortin receptors. *J Med Chem* 38:3454-3461, 1995. В

целом, функциональную активность можно измерить любым способом, включая способы определения активации и/или передачи сигнала G-сопряженного рецептора, а также включая способы, которые могут быть разработаны или описаны в дальнейшем. Каждые из упомянутых выше статей и способов, раскрытых в них, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы они были изложены полностью.

Используемые в данном документе термины “лечить”, “лечащий” и “лечение” предполагают действие, которое происходит, когда пациент страдает от указанного заболевания или нарушения, и которое уменьшает тяжесть заболевания или нарушения.

Используемый в данном документе термин “фармакологически эффективное количество” (в том числе “терапевтически эффективное количество”) означает количество пептида по настоящему изобретению, достаточное для индукции желаемого терапевтического или биологического эффекта.

Используемый в данном документе термин “терапевтически эффективное количество” означает количество соединения, в том числе пептида по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у млекопитающего, которого лечит врач или другой клиницист.

Используемый в данном документе термин “профилактически эффективное” или “превентивное” означает количество соединения, в том числе пептида по настоящему изобретению, которое будет предупреждать или ингибировать или смягчать медицинское состояние у млекопитающего, которое врач или другой клиницист пытается предупредить, ингибировать или смягчить до того, как пациент начнет страдать от указанного заболевания или нарушения.

## 2.0 Клинические показания и применимость

Композиции и способы, раскрываемые в данном документе, могут быть использованы как для медицинских применений, так и для применения в животноводстве или ветеринарии. Термин “пациент” означает человека и используется таким образом во всем описании и в формуле изобретения. Основные области применения пептидов, раскрываемых в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, включают пациентов-людей, но пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, могут применяться для лабораторных, сельскохозяйственных животных, животных в зоопарке, в дикой природе, домашних животных, спортивных или других животных. Клинические показания и конкретные применимости включают следующие.

### 2.1 Воспалительные и фиброзные заболевания и состояния

Пептиды и композиции по настоящему изобретению, включающие без ограничения пептиды, которые являются агонистами MC1r, MC3r, MC4r и/или MC5r, частичными агонистами, антагонистами или любой их комбинацией, могут быть использованы для лечения воспалительных заболеваний и воспалительных состояний у пациента

Существует ряд воспалительных заболеваний и воспалительных состояний, которые можно лечить таким образом. В одном аспекте воспалительное состояние возникает в результате заболевания, включающего форму артрита, включая без ограничения остеоартрит, ревматоидный артрит, септический артрит, подагру и псевдоподагру, ювенильный идиопатический артрит, болезнь Стилла и анкилозирующий спондилоартрит, а также артрит, вторичный по отношению к другим заболеваниям, такой как артрит, вторичный по отношению к красной волчанке, пурпуру Шенлейна-Геноха, псориазический артрит, реактивный артрит, гемохроматоз, гепатит, гранулематоз Вегенера, васкулитные синдромы, болезнь Лайма, семейную средиземноморскую лихорадку, гипериммуноглобулинемию D с рецидивирующей лихорадкой, периодический синдром, связанный с рецептором TNF и воспалительное заболевание кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит. В другом аспекте воспалительное состояние возникает в результате заболевания, включающего форму воспалительного заболевания кишечника, такого как болезнь Крона, язвенный колит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, ишемический колит, воспаление в отключенной кишке, синдром Бехчета, инфекционный колит и неуточненный колит. В другом аспекте воспалительное состояние является результатом аутоиммунного заболевания, в том числе без ограничения системных синдромов, таких как системная красная волчанка, синдром Шегрена, склеродермия, ревматоидный артрит и полимиозит, или синдрома, поражающего только локальную систему организма, такую как эндокринная система (сахарный диабет 1 типа, тиреоидит Хашимото, болезнь Аддисона и др.), дерматологическая система (обыкновенная пузырчатка), гематологическая система (аутоиммунная гемолитическая анемия) или нервная система (рассеянный склероз). Таким образом, аутоиммунные заболевания включают, помимо общих синдромов, рассмотренных выше, такие заболевания и состояния, как острый диссеминированный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, анкилозирующий спондилит, синдром антител к фосфолипидам, апластическая анемия, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный оофорит, целиакия, болезнь Крона, гестационный пемфигоид, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре, болезнь Хашимото, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Кавасаки, красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, рассеянный склероз,

миастения гравис, синдром опсоклонус-миоклонус, неврит зрительного нерва, тиреоидит Орда, пемфигус, пернициозная анемия, первичный билиарный цирроз, синдром Рейтера, синдром Шегрена, артериит Такаясу, височный артериит, аутоиммунная гемолитическая анемия и гранулематоз Вегенера.

В другом аспекте воспалительное состояние является результатом или связано с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), также известной как хронические обструктивные заболевания дыхательных путей, включая без ограничения заболевания, характеризующиеся патологическим ограничением воздушного потока в дыхательных путях, которое не является полностью обратимым, такие как, например, хронический бронхит, эмфизема, пневмокониоз, легочные новообразования и другие нарушения легких. Другие воспалительные состояния включают заболевания и нарушения верхних или нижних дыхательных путей, такие как аллергическая астма, неаллергическая астма, аллергический ринит, вазомоторный ринит, аллергический конъюнктивит, неаллергический конъюнктивит и т. п., а также заболевания дыхательных путей, связанные с воздействием внешних токсинов или веществ, такие как различные формы пневмокониоза (пневмокониоз угольщика, асбестоз, силикоз, бокситный фиброз, бериллиоз или сидероз), биссиноз или пневмонит гиперчувствительности (легкие фермера или легкие птицевода). К другим заболеваниям легких, сопровождающимся воспалительным состоянием, относится острый респираторный дистресс-синдром. Пептиды и композиции по настоящему изобретению особенно применимы для лечения состояний, при которых глюкокортикоиды неэффективны или недостаточны для достижения желаемого фармакологического ответа, таких как COPD, астма у курящих людей и другие состояния, характеризующиеся, полностью или частично, накоплением эозинофилов в легком, инфильтрацией и активацией нейтрофилов, рекрутированием и активацией альвеолярных макрофагов, экспрессией IL-8 эпителиальными клетками или повышенной экспрессией TNF- $\alpha$ . При нарушениях дыхательных путей или легких в одном аспекте пептиды по настоящему изобретению доставляют системно; в другом аспекте пептиды по настоящему изобретению доставляют локально, например, путем ингаляционного введения.

В еще одном аспекте воспалительное состояние является результатом или связано с какой-либо формой связанного с трансплантацией состояния или синдрома, такого как болезнь "трансплантат против хозяина", гиперострое отторжение, острое отторжение или хроническое отторжение. Болезнь "трансплантат против хозяина" является распространенным осложнением аллогенной трансплантации костного мозга, но может

возникать и при других трансплантациях, особенно тех, при которых в трансплантате присутствуют Т-клетки, либо в качестве контаминантов, либо намеренно введенные. Гиперострое, острое или хроническое отторжение может произойти при трансплантации органов тела, таких как почки, печень, поджелудочная железа, селезенка, матка, сердце или легкие, а также при трансплантации кости, роговицы, лица, руки, пениса или кожи. В одном варианте осуществления фармацевтическую композицию, включающая один или несколько пептидов по настоящему изобретению, дают профилактически для ограничения или предупреждения связанного с трансплантацией состояния или синдрома, например, непосредственно до, во время или после трансплантации биологической жидкости, органа или части тела. В другом варианте осуществления изобретения трансплантируемую жидкость, орган или часть тела перфузируют с раствором фармацевтической композиции, включающей один или несколько пептидов по настоящему изобретению. В еще одном варианте осуществления один или несколько пептидов по настоящему изобретению вводят в сочетании, комбинации или серии с одним или несколькими другими средствами против отторжения трансплантата, такими как ингибиторы кальциневрина, включая циклоsporин или такролимус, ингибиторы mTOR, включая сиролимус или эверолимус, антипролиферативные средства, включая азатиоприн или микофеноловую кислоту, кортикостероиды, включая преднизолон или гидрокортизон, антитела, такие как моноклональные антитела к рецептору IL-2R $\alpha$ , базиликсимаб или даклизумаб, или поликлональные антитела к Т-клеткам, такие как антитимоцитарный глобулин или антилимфоцитарный глобулин.

В еще одном аспекте пептиды и композиции по настоящему изобретению, включающие без ограничения пептиды, которые являются агонистами MC1r, MC3r, MC4r и/или MC5r, частичными агонистами, антагонистами или любой их комбинацией, могут быть использованы для лечения фибротических и склеротических заболеваний, показаний, состояний и синдромов у пациента. Существует множество фибротических и склеротических заболеваний, показаний, состояний и синдромов, которые можно лечить таким образом. Фибротические и склеротические заболевания, показания, состояния и синдромы часто включают воспалительный компонент, и поэтому многие из них могут быть классифицированы как воспалительное заболевание или состояние и перечислены выше. Фибротические и склеротические заболевания и состояния, помимо включения воспалительного компонента, могут быть также идиопатическими, токсическими, наследственными и/или фармакологически индуцированными нарушениями. В целом, фибротические нарушения характеризуются чрезмерным продуцированием внеклеточного

матрикса, в первую очередь коллагена типа I, что может привести к потере функции органа. Без ограничения теорией полагают, что агонизм MC1r может привести к подавлению индуцированного трансформирующим фактором роста- $\beta$ 1 синтеза коллагена дермальными фибробластами человека, что тем самым обеспечиваем терапевтическую и/или профилактическую пользу при фибротических и склеротических заболеваниях, показаниях, состояниях и синдромах. Типичные фибротические и склеротические заболевания и состояния, которые можно лечить таким образом, включают без ограничения локализованную склеродермию, системный склероз, склеродермическую болезнь кожи «трансплантат против хозяина», идиопатический фиброз легких, фиброз легких, вызванный блеомицином, нефропатию, вызванную циклоспорином, цирроз печени, гипертрофические рубцы, келоиды и т. п.

В еще одном аспекте пептиды и композиции по настоящему изобретению, включающие без ограничения пептиды, которые являются агонистами MC1r, MC3r, MC4r и/или MC5r, частичными агонистами, антагонистами или любой их комбинацией и, в частности, агонистами MC1r и MC5r, могут быть использованы в лечении фибротических заболеваний, состояний и синдромов у пациента. Такой фиброзный процесс может быть вторичным по отношению к хроническому воспалению, а развитие фиброза является обычным следствием хронического воспаления. Существует широкий спектр заболеваний, при которых фиброз является причиной смертности и заболеваемости, включая легочный фиброз, фиброз и цирроз печени, хронические заболевания почек, инфаркт миокарда и системные аутоиммунные заболевания, такие как системный склероз. Фиброз может также возникать при глазных заболеваниях, особенно при тех, которые характеризуются хроническим воспалением. Полагают, что пептиды и композиции по настоящему изобретению могут как ингибировать образование фиброза, так и обладать регенеративным свойством, уменьшая или облегчая последствия фиброза.

В еще одном аспекте пептиды и композиции по настоящему изобретению, включающие без ограничения пептиды, которые являются агонистами MC1r, MC3r, MC4r и/или MC5r, частичными агонистами, антагонистами или любой их комбинацией, могут быть использованы в лечении заболеваний, связанных с повышенной экспрессией цитокинов, и сопутствующих заболеваний, показаний, состояний и синдромов у пациента. Экспрессия различных цитокинов повышается во время воспалительного процесса, включая воспалительный процесс, вторичный по отношению к циркуляторному шоку, ишемии, реперфузионному повреждению и т. п. TNF- $\alpha$  является плеiotропным цитокином, продуцируемым в основном макрофагами, а также другими типами клеток.

Другие цитокины, которые повышаются во время воспалительного процесса, включая воспалительный процесс, вторичный по отношению к циркуляторному шоку, ишемии, реперфузионному повреждению и т. п., включают IL-1 и IL-6. Хотя такие цитокины, как TNF- $\alpha$ , во многих случаях оказывают благоприятное воздействие, значительно повышенные уровни, например, вторичные по отношению к циркуляторному шоку, ишемии, реперфузионному повреждению и т. п., могут оказывать патологические эффекты. В одном аспекте реперфузия гипоксических или ишемических тканей, например, вторичная по отношению к циркуляторному шоку, приводит к воспалительным реакциям, включая повышенную экспрессию цитокинов.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способы применения одного или нескольких пептидов по настоящему изобретению для снижения продуцирования и экспрессии провоспалительных цитокинов, включая снижение продуцирования и экспрессии провоспалительных цитокинов, вторичные по отношению к циркуляторному шоку, ишемии, реперфузионному повреждению и т. п. Снижение продуцирования и экспрессии провоспалительных цитокинов, в том числе без ограничения одного или нескольких TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6, предпочтительно происходит в течение короткого периода времени после введения композиции, содержащей один или несколько пептидов по настоящему изобретению.

В родственном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способы применения одного или нескольких пептидов и композиций по настоящему изобретению, включая без ограничения пептиды, которые представляют собой агонисты MC1r, MC3r, MC4r и/или MC5r, частичные агонисты, антагонисты или любую их комбинацию, для усиления продуцирования и экспрессии противовоспалительных цитокинов. Усиление продуцирования и экспрессии провоспалительных цитокинов, в том числе без ограничения IL-10, происходит в течение короткого периода времени после введения композиции, содержащей один или несколько пептидов по настоящему изобретению.

## 2.2 Дерматологические показания

В еще одном аспекте пептиды и композиции по настоящему изобретению, включая без ограничения пептиды, которые являются агонистами или частичными агонистами MC1r, могут быть использованы для лечения дерматологических и косметических заболеваний, показаний, состояний и синдромов. В одном аспекте пептиды и композиции по настоящему изобретению являются агонистами MC1r, которые стимулируют меланоциты и родственные клетки для повышения уровня меланина в коже. За счет повышения уровня меланина в коже обеспечивается защита от ультрафиолетового излучения (UVR) и

солнечного света, в том числе защита от фототоксичности и фоточувствительности кожи, вызванных UVR, солнцем и светом.

В еще одном аспекте пептиды и композиции по настоящему изобретению, включая без ограничения пептиды, которые являются агонистами MC1r, MC3r, MC4r и/или MC5r, частичными агонистами, антагонистами или любой их комбинацией, могут быть использованы для профилактического и/или терапевтического лечения кожных заболеваний, показаний, состояний и синдромов, таких как вульгарные угри (обычно называемые акне), атопический дерматит (обычно называемый атопической экземой или экземой), полиморфный фотодерматоз, псориаз, розацеа, себорейный дерматит, витилиго, порфирия, поздняя кожная порфирия, эритропоэтическая протопорфирия, солнечная крапивница, пигментная крапивница или пигментная ксеродерма. В другом аспекте пептиды, композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для предупреждения, ограничения или лечения фоточувствительных или светочувствительных вирусных инфекций, таких как вирус простого герпеса (обычно называемый герпетической лихорадкой и генитальным герпесом, в зависимости от локализации инфекции), вирус папилломы человека и вирус ветряной оспы. В другом аспекте пептиды, композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для предупреждения, ограничения или лечения раковых заболеваний кожи, включая применение в предраковых состояниях и включая применение при актиническом кератозе, базальноклеточной карциноме, меланоме или плоскоклеточной карциноме. В другом аспекте пептиды, композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для предупреждения или ограничения побочных эффектов различных видов терапии, включая виды фототерапии, такие как фотодинамическая терапия. В еще одном аспекте пептиды, композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для индуцирования загара, уменьшения поседения волос или для аналогичных целей, связанных с увеличением продуцирования меланина.

### 2.3 Раковые заболевания

Сообщается, что некоторые раковые заболевания, такие как мезотелиома, очень чувствительны к стимулирующим рост влияниям цитокинов и факторов роста, и их можно лечить с помощью пептидов, селективных в отношении MC1r. Canania, A., et al., "Autocrine inhibitory influences of  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone in malignant pleural mesothelioma," *J. Leukoc. Biol.* 75:253-259 (2004). Раковые заболевания, которые можно лечить таким образом, включают мезотелиому плевры, которая, как известно, экспрессирует mRNA для MC1r и рецепторного белка, а также другие опухоли, которые

экспрессируют МС1г, включая без ограничения аденокарциному, такую как легочная аденокарцинома.

#### 2.4 Глазные заболевания и показания

Существует ряд глазных заболеваний, показаний, состояний и синдромов, характеризующихся воспалением, включая без ограничения усиленное продуцирование цитокинов, которые можно лечить с помощью пептидов и композиций по настоящему изобретению, включающих без ограничения пептиды, которые представляют собой агонисты МС1г, МС3г, МС4г и/или МС5г, частичные агонисты, антагонисты или любую комбинацию упомянутого выше. Одним примером является болезнь сухого глаза, также известное как синдром сухого глаза или кератоконъюнктивит Сикка, глазное заболевание, поражающее приблизительно 10-20% населения. Это заболевание постепенно поражает все больший процент населения по мере старения, при этом большинство этих пациентов составляют женщины. Кроме того, раздражение глаз или симптомы и/или признаки сухости глаз как состояние возникают время от времени при определенных обстоятельствах, таких как длительная визуальная нагрузка (например, работа за компьютером), пребывание в сухой окружающей среде, использование лекарств, вызывающих пересыхание глаз, и т. д. У индивидуумов, страдающих болезнью сухого глаза, слезный защитный слой, который обычно защищает глазную поверхность, нарушен в результате недостаточного или нездорового продуцирования одного или нескольких компонентов слезы. Это может привести к обнажению поверхности глаза, что в конечном итоге способствует высыханию и повреждению поверхностных клеток. Признаки и симптомы сухого глаза включают без ограничения кератит, окрашивание конъюнктивы и роговицы, покраснение, затуманенное зрение, уменьшение времени распада слезной пленки, уменьшение выработки слезы, объема слезы и слезотока, повышенное покраснение конъюнктивы, избыток мусора в слезной пленке, глазную сухость, глазную зернистость, глазное жжение, ощущение инородного тела в глазу, избыточное слезотечение, светобоязнь, глазное щипание, нарушение рефракции, глазную чувствительность и глазное раздражение. Пациенты могут испытывать один или несколько из этих симптомов.

Существует множество возможных переменных, которые могут повлиять на признаки или симптомы сухого глаза у пациента, включая уровень циркулирующих гормонов, различные аутоиммунные заболевания (например, синдром Шегрена и системную красную волчанку), глазные операции, включая PRK или LASIK, многие лекарства, условия окружающей среды, зрительные нагрузки, такие как работа за компьютером,

глазное утомление, ношение контактных линз и механические воздействия, такие как чувствительность роговицы, частичное закрытие век, неровности поверхности (например, птериgium) и неровности век (например, птоз, энтропион/эктропион, пингвекула). Окружающая среда с низкой влажностью, например, вызывающая обезвоживание, может усугубить или вызвать симптомы сухого глаза, например, сидение в автомобиле с включенным размораживателем или проживание в зоне сухого климата. Кроме того, зрительные нагрузки могут усугубить симптомы. Нагрузки, которые могут сильно повлиять на симптомы, включают просмотр телевизора или длительное использование компьютера, когда частота моргания снижается.

Увеит представляет собой глазное заболевание, включающее воспаление среднего слоя или увеи глаза, а также его можно понимать как включающее любой воспалительный процесс, затрагивающий внутреннюю оболочку глаза. Увеит включает переднюю, промежуточную, заднюю и панувеитную формы, при этом в большинстве случаев увеит имеет переднее расположение и включает воспаление радужной оболочки и передней камеры. Это состояние может возникнуть как единичный эпизод и пройти при надлежащем лечении или принять рецидивирующий или хронический характер. Симптомы включают покраснение глаза, инъекцию конъюнктивы, боль и снижение зрения. Признаки включают расширенные цилиарные сосуды, наличие клеток и бликов в передней камере и кератические преципитаты на задней поверхности роговицы. Промежуточный увеит включает воспаление и наличие воспалительных клеток в полости стекловидного тела, а задний увеит включает воспаление сетчатки и хориоида. Увеит может быть вторичным по отношению к любому из ряда заболеваний и нарушений, включая острую заднюю мультифокальную плакоидную пигментную эпителиопатию, анкилозирующий спондилит, болезнь Бехчета, дробьевидную ретинохориоидопатию, бруцеллез, простой герпес, опоясывающий лишай, воспалительные заболевания кишечника, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Кавасаки, лептоспироз, болезнь Лайма, рассеянный склероз, псориатический артрит, синдром Рейтера, саркоидоз, сифилис, системную красную волчанку, токсокариаз, токсоплазмоз, туберкулез, синдром Фогта-Коянаги-Харада, болезнь Уиппла или узелковый полиартериит.

Другие глазные воспалительные состояния, для лечения которых могут быть использованы один или нескольких пептидов по настоящему изобретению, включают без ограничения язву роговицы, эрозию роговицы, истирание роговицы, дегенерацию роговицы, перфорацию роговицы, рубцевание роговицы, дефект эпителия, кератоконъюнктивит, идиопатический увеит, трансплантированную роговицу, возрастную

макулярную дегенерацию, диабетическую ретинопатию, блефарит, глаукому, глазную гипертензию, послеоперационную глазную боль и воспаление, неоваскуляризацию заднего отрезка, пролиферативную витреоретинопатию, цитомегаловирусный ретинит, эндофтальмит, хориоидальную неоваскулярную мембрану, окклюзионное заболевание сосудов, аллергическое заболевание глаза, опухоль, пигментный ретинит, инфекцию глаза, склерит, птоз, миоз, глазную боль, мидриаз, невралгию, рубцующееся заболевание глазной поверхности, глазную инфекцию, воспалительное заболевание глаза, заболевание глазной поверхности, заболевание роговицы, заболевание сетчатки, глазные проявления системных заболеваний, наследственное глазное состояние, опухоль глаза, повышенное внутриглазное давление, герпетическую инфекцию, птериgium, рану, полученную на глазной поверхности, глазную боль и воспаление после фоторефракционной кератэктомии, термический или химический ожог роговицы, рану склеры, кератоконус или рану конъюнктивы.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способы применения одного или нескольких пептидов по настоящему изобретению для лечения любого из упомянутых выше глазных заболеваний, показаний, состояний и синдромов. Такое лечение может включать лечение с помощью глазных капель, мазей, гелей, промываний, имплантатов, тампонов или других средств и способов доставки одного или нескольких пептидов по настоящему изобретению на глазную поверхность, или, В качестве альтернативы с помощью интравитреальной инъекции или аналогичных средств, обеспечивающих доставку в стекловидное тело, или, В качестве альтернативы с помощью системного введения, включая пероральное введение, подкожную инъекцию или внутривенную инъекцию, пациенту, реагирующему на это.

В отношении трансплантации роговицы и подобных процедур *ex vivo* настоящее изобретение направлено на способы применения одного или нескольких пептидов по настоящему изобретению для сохранения ткани трансплантата, включая без ограничения снижение провоспалительных цитокинов, усиленное продуцирование IL-10 и повышение выживаемости эндотелиальных клеток. Таким образом, настоящее изобретение направлено как на способы применения одного или нескольких пептидов по настоящему изобретению для сохранения ткани трансплантата, так и на способы лечения пациентов непосредственно до, во время и после трансплантации роговицы, лечение которых может включать введение капель или другое локализованное введение одного или нескольких пептидов по настоящему изобретению.

## 2.5 Ишемия и сопутствующие показания

В еще одном аспекте пептиды и композиции по настоящему изобретению, включающие без ограничения пептиды, которые являются агонистами MC1r, MC3r, MC4r и/или MC5r, частичными агонистами, антагонистами или любой их комбинацией, могут быть использованы для лечения ишемии и сопутствующих заболеваний, показаний, состояний и синдромов. Ишемия включает любое снижение или прекращение кровоснабжения любого органа, ткани, клетки или части тела, в частности, когда такое снижение или прекращение приводит или может привести к ишемическому повреждению органа, ткани, клетки или части тела. “Ишемический эпизод” относится к любому временному или постоянному периоду ишемии. Ишемия может быть результатом любого сужения или обструкции сосудистого русла или может быть результатом шока кровообращения, такого как геморрагический шок, гиповолемический шок или подобное. Снижение или отсутствие кровотока приводит к снижению или недостатку кислорода в пораженной части тела, а также может привести к увеличению химических веществ-медиаторов воспалительных заболеваний, таких как различные цитокины и другие вещества. Во время некоторых хирургических процедур, таких как кардиохирургия и трансплантация органов, кровоток временно прекращается, а затем возобновляется (реперфузия), что приводит к ишемически-реперфузионному повреждению. Во время сердечного приступа прекращается подача крови к сердцу, что также приводит к ишемии, которая может перерасти в инфаркт. Современное лечение для облегчения сердечных приступов требует реперфузии ишемизированной области сердца, например, с использованием тромболитических лекарственных средств или коронарной ангиопластики.

Пептиды и композиции по настоящему изобретению имеют особое применение для предупреждения повреждения, вызванного ишемией почек, включая повреждение легких, вторичное по отношению к ишемии почек, предупреждения или ограничения ишемических повреждений сердца после инфаркта миокарда, предупреждения или ограничения ишемических повреждений головного мозга после сердечно-сосудистого повреждения, включая без ограничения инфаркт миокарда, инсульт или подобное. Нейропротекцию обеспечивают путем введения композиции по настоящему изобретению пациенту с церебральной ишемией или инсультом, особенно пациентам с одновременной гипотензией. Пептиды и композиции по настоящему изобретению также находят особое применение для предупреждения или ограничения ишемического повреждения органов при трансплантации органов, включая трансплантацию сердца, почки, печени, легких, поджелудочной железы или тонкого кишечника. В одном аспекте фармацевтическая

композиция по настоящему изобретению может быть использована для перфузии пересаженного органа, которая может проводиться до, во время или после трансплантации органа.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способы применения одного или нескольких пептидов по настоящему изобретению для защиты сердца, головного мозга или других органов пациента от повреждения, вызванного ишемией. Защитный эффект против ишемии наступает мгновенно или в течение короткого периода времени после введения композиции, содержащей один или несколько пептидов по настоящему изобретению.

Ишемия также может быть результатом любого из ряда заболеваний или состояний, и в одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способы применения одного или нескольких пептидов по настоящему изобретению для защиты органов пациента от повреждения в результате ишемии, которая вызвана заболеванием или состоянием. Такое заболевание или состояние может включать в качестве примера без ограничения атеросклеротические заболевания, такие как атеромы с тромбозом, эмболией из сердца или из кровеносного сосуда любого органа, вазоспазм, гипотонию вследствие заболевания сердца, гипотонию вследствие системного заболевания, включая инфекцию или аллергические реакции, или гипотонию в результате введения, приема внутрь или другого воздействия одного или нескольких токсичных соединений или лекарственных средств. Ишемия также может быть вторичной ишемией, и в другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способы применения одного или нескольких пептидов по настоящему изобретению для защиты органов пациента от повреждения в результате вторичной ишемии. Такая вторичная ишемия может быть вторичной по отношению к такому заболеванию или состоянию, как сахарный диабет, гиперлипидемия, гиперлипопротеинемия, дислипидемия, болезнь Бюргера, также называемая облитерирующим тромбоангиитом, артериит Такаясу, височный артериит, болезнь Кавасаки, также называемая синдромом лимфатических узлов, заболевание кожно-слизистых узлов, инфантильный полиартериит, сердечно-сосудистый сифилис и различные заболевания и нарушения соединительной ткани.

В еще одном аспекте пептиды и композиции по настоящему изобретению, включающие без ограничения пептиды, которые являются агонистами MC1r, MC3r, MC4r и/или MC5r, частичными агонистами, антагонистами или любой их комбинацией, могут быть использованы для лечения ишемически-реперфузионного повреждения и сопутствующих заболеваний, показаний, состояний и синдромов. Хотя восстановление

кровотока после ишемии необходимо для сохранения функциональной ткани, известно, что реперфузия сама по себе вредна для ткани. Известно, что ишемия и реперфузия являются важными факторами, способствующими некрозу тканей. В возникновении повреждений тканей, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением, играют роль несколько механизмов. Некоторые из пептидов и композиций по настоящему изобретению имеют особое применение для предупреждения или ограничения тяжести реперфузионного повреждения почек, включая повреждение легких, вторичное по отношению к реперфузии почек, предупреждения или ограничения реперфузионных повреждений сердца после инфаркта миокарда, предупреждения или ограничения реперфузионных повреждений головного мозга после сердечно-сосудистого повреждения, включая без ограничения инфаркт миокарда, инсульт или подобное. Настоящее изобретение также находит особое применение для предупреждения или ограничения реперфузионного поражения органов при трансплантации органов, включая трансплантацию сердца, почки, печени, легких, поджелудочной железы или тонкого кишечника. В одном аспекте фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть использована для перфузии пересаженного органа, которая может проводиться до, во время или после трансплантации органа.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на способы применения одного или нескольких пептидов по настоящему изобретению для защиты сердца, головного мозга или других органов пациента от повреждения, вызванного ишемически-реперфузионным повреждением, включая повреждение, вызванное реперфузией или во время реперфузии. Защитный эффект против ишемически-реперфузионного повреждения наступает мгновенно или в течение короткого периода времени после введения композиции, содержащей один или несколько пептидов по настоящему изобретению.

В еще одном аспекте пептиды и композиции по настоящему изобретению, включающие без ограничения пептиды, которые являются агонистами MC1r, MC3r, MC4r и/или MC5r, частичными агонистами, антагонистами или любой их комбинацией, могут быть использованы для лечения циркуляторного шока и сопутствующих заболеваний, показаний, состояний и синдромов in a пациент. Настоящее изобретение представляет пептиды, композиции для применения и способы лечения или предупреждения шока, включая геморрагический шок, у пациента, которые включают введение композиции, включающей один или несколько пептидов по настоящему изобретению, пациенту с диагнозом кровопотери. Кровопотеря может быть, но не обязательно, измерена в

процентах от объема крови субъекта, как, например, кровопотеря более приблизительно 15% от общего объема крови, или более 20%, 25%, 30%, 35%, 40% или 50% от общего объема крови субъекта. Кровопотеря может быть, но не обязательно, измерена в отношении падения объема крови в любом количестве, достаточном для того, чтобы вызвать геморрагический шок у конкретного субъекта, например, потеря приблизительно 750 мл, 1000 мл, приблизительно 1500 мл или приблизительно 2000 мл или более у субъекта-человека. Кровопотеря также может быть измерена по снижению систолического давления крови, например, снижение систолического давления крови, которое на приблизительно 20 мм рт. ст., 30 мм рт. ст., 40 мм рт. ст., 50 мм рт. ст., 60 мм рт. ст., 70 мм рт. ст., 80 мм рт. ст., 90 мм рт. ст. или 100 мм рт. ст. или более чем на 100 мм рт. ст. ниже нормального систолического давления крови субъекта. В конкретных вариантах осуществления субъект проходит или проходил медицинскую процедуру, такую как без ограничения хирургическая операция, переливание крови или рождение ребенка. В других конкретных вариантах осуществления изобретения субъект получил травматическое повреждение, например, без ограничения в результате автомобильной аварии, производственной травмы или огнестрельного ранения.

В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения композиции и способы используют для лечения кардиогенного шока, гиповолемического шока и вазодилатационного шока, каждый из которых может характеризоваться любой стадией шока. В одном конкретном варианте осуществления настоящего изобретения способы используют для лечения кардиогенного шока. Кардиогенный шок представляет собой, общими словами, низкий кровоток или перфузию, вызванные нарушением работы сердца, когда сердце не перекачивает достаточное количество крови. Причины могут включать любое состояние, которое мешает наполнению или опорожнению желудочков, например, без ограничения эмболию, ишемию, регургитацию и нарушение работы клапанов. В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения способы используют для лечения вазодилатационного шока. Вазодилатационный шок вызывается сильным расширением венозных или артериолярных сосудов, что приводит к неадекватному кровотоку. Несколько известных причин способствуют развитию вазодилатационного шока, включая без ограничения черепно-мозговую травму, токсичность лекарственных средств или ядов, анафилаксию, печеночную недостаточность, бактериемию и сепсис. В другом, более конкретном варианте осуществления настоящего изобретения способы используют для лечения шока, возникающего в результате сепсиса или бактериемии. В еще более конкретном варианте

осуществления композиции и способы используют для лечения септического шока или бактеримического шока при шоке, называемом шоком I, II или III стадии. В еще одном варианте осуществления композиции и способы настоящего изобретения используют для лечения гиповолемического шока. Гиповолемический шок представляет собой, общими словами, уменьшенный внутрисосудистый объем, при этом уменьшение внутрисосудистого объема может быть относительным или абсолютным. Кровотечение при таких состояниях, как без ограничения язвы, повреждение желудочно-кишечного тракта, травмы, аварии, хирургические операции и аневризмы, может вызвать гиповолемический шок; но потеря других жидкостей организма также может вызвать гиповолемический шок. Например, почечная потеря жидкости, внутрисосудистая потеря жидкости, потеря воды или другой перитонеальной жидкости могут способствовать гиповолемическому шоку. В одном конкретном варианте осуществления настоящего изобретения композиции и способы, включающие введение одного или нескольких пептидов по настоящему изобретению, используют для лечения гиповолемического шока. В еще более конкретном варианте осуществления композиции и способы используют для лечения гиповолемического шока в I стадии, II стадии или III стадии.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способы применения одного или нескольких пептидов по настоящему изобретению для защиты сердца, головного мозга или других органов пациента от повреждения, вызванного циркуляторным шоком. Защитный эффект против циркуляторного шока наступает мгновенно или в течение короткого периода времени после введения композиции, содержащей один или несколько пептидов по настоящему изобретению, предпочтительно в течение по меньшей мере приблизительно 40 минут после введения.

## 2.6 Показания, реагирующие на MC4r

В еще одном аспекте пептиды и композиции по настоящему изобретению, включающие без ограничения пептиды, которые являются агонистами или частичными агонистами MC4r или агонистами или частичными агонистами MC3r, или любой их комбинацией, могут быть использованы для лечения заболеваний, нарушений и/или состояний, реагирующих на модуляцию функции MC4r, более конкретно, на активацию MC4r, т. е. заболеваний, нарушений и/или состояний, при которых полезен агонизм (включая полный или частичный агонизм) MC4r, или реагирующих на модуляцию функции MC3r, более конкретно, на активацию MC3r, т. е. заболеваний, нарушений и/или состояний, при которых полезен агонизм (включая полный или частичный агонизм) MC3r или модуляция функции MC4r и MC3r, включая энергетический гомеостаз и связанный

метаболизм (таких как диабет, в частности, диабет 2 типа; дислипидемия; жировая печень; подагра; гиперхолестеринемия; гипертриглицеридемия; гиперурикемия; нарушенная толерантность к глюкозе; нарушение уровня глюкозы натощак; синдром резистентности к инсулину и метаболический синдром), заболеваний, нарушений и/или состояний, связанных с потреблением пищи (таких как гиперфагия; переедание; булимия и компульсивное питание) и/или энергетическим балансом и массой тела, более конкретно, таких заболеваний, нарушений и состояний, которые характеризуются избыточной массой тела и/или избыточным потреблением пищи. В одном аспекте соединения по настоящему изобретению используют для лечения состояний, связанных с различными генетическими заболеваниями, связанными с экспрессией или рецепторами, такими как дефицит про-опиомеланокортина вследствие мутаций в гене POMC (ожирение с гетерозиготным дефицитом POMC), синдром Прадера-Вилли, ожирение вследствие дефицита MC4r, ожирение вследствие дефицита лептинового рецептора, ожирение вследствие дефицита лептина, включая врожденный дефицит лептина, синдром Барде-Бидля, синдром Альстрема и различные другие заболевания, состояния, генетические недостатки, метаболические нарушения и синдромы.

Считают, что такие пептиды особенно применимы для лечения заболеваний, нарушений и/или состояний, связанных с массой тела, характеризующихся избыточной массой тела, включая ожирение и избыточную массу (путем стимулирования потери массы, поддержания потери массы и/или предупреждения увеличения массы, включая вызванное лекарствами увеличение массы или увеличение массы после отказа от курения), а также заболеваний, нарушений и/или состояний, связанных с ожирением и/или избыточной массой, таких как резистентность к инсулину; нарушенная толерантность к глюкозе; диабет 2 типа; метаболический синдром; дислипидемия (включая гиперлипидемию); гипертензия; заболевания сердца (например, коронарная болезнь сердца, инфаркт миокарда); сердечно-сосудистые нарушения; неалкогольная жировая болезнь печени (включая неалкогольный стеатогепатит); заболевания суставов (включая вторичный остеоартрит); гастроэзофагеальный рефлюкс; апноэ во сне; атеросклероз; инсульт; макро- и микрососудистые заболевания; стеатоз (например, в печени); желчные камни и нарушения желчного пузыря.

MC4r является частью лептин-меланокортинового пути или про-опиомеланокортинового пути (POMC)-MC4r. Составляющие этот путь элементы включают широкий спектр белков, в том числе  $\alpha$ -MSH, POMC, лептин и лептиновые рецепторы. Определенные заболевания, состояния и синдромы возникают в результате

мутаций и вариаций, включая нарушения с генетическими дефектами, связанные с одним или несколькими составными элементами пути POMC-МС4г или заключающиеся в них. Соединения по настоящему изобретению могут быть применимы, как описано далее, в лечении заболеваний, состояний и синдромов, возникающих в результате мутаций и вариаций, включая нарушения с генетическими дефектами, связанные с одним или несколькими составными элементами пути POMC-МС4г или заключающиеся в них.

Гипоталамический путь POMC-МС4г является частью регуляторной системы, модулирующей пищевое поведение, аппетит и массу тела. Существует ряд заболеваний, состояний и синдромов, которые были описаны в связи с нарушением гипоталамического пути POMC-МС4г, что, как полагают, является результатом генетических дефектов или нарушений, включая дефекты или нарушения в генах пути POMC-МС4г. Например, синдром Прадера-Вилли проявляется в значительной гиперфагии и тяжелом ожирении, а также может включать другие признаки и особенности, такие как неспособность к обучению, аномальная неврологическая функция, гипогонадизм, низкий рост и задержки в развитии и когнитивных функциях. Соединения по настоящему изобретению, как описано далее, могут быть применимы при лечении синдрома Прадера-Вилли, а также других заболеваний, состояний и синдромов, связанных с дефектами или нарушениями генов в пути POMC-МС4г.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы и показаны для лечения ожирения и гиперфагии, связанных с дефицитом POMC, вызванным гомозиготными или сложными гетерозиготными мутациями потери функции в гене POMC, расположенном на хромосоме 2, положение 23.3. Мутации в гене POMC, приводящие к полной потере или значительному снижению продуцирования полипептида POMC, приводят к отсутствию или снижению продуцирования  $\alpha$ -MSH. Такая потеря эндогенного  $\alpha$ -MSH приводит к значительному снижению активности МС4г с последующей гиперфагией и ожирением. Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в качестве терапевтической замены агониста МС4г у пациентов с низким уровнем или отсутствием эндогенного  $\alpha$ -MSH.

При ряде заболеваний, состояний или синдромов, связанных с нарушением гипоталамического пути POMC-МС4г, различные генетические и генотипирующие тесты могут быть использованы как часть диагностики потенциальных пациентов и определения возможности применения соединений по настоящему изобретению у таких потенциальных пациентов. В качестве примера, но не ограничения, при синдроме Прадера-Вилли можно использовать генетическое тестирование, такое как тестирование

метиляции на основе ДНК, чтобы установить потерю активных генов в определенной части хромосомы 15, области 15q11-q13, а именно делецию по меньшей мере области 15q11-q13 родительской хромосомы 15. Подобным образом, дефицит РОМС может быть диагностирован по мутациям потери функции в гене РОМС. Таким образом, лечение соединением по настоящему изобретению может включать различные диагностические и генетические тесты для установления наличия мутации потери функции или другой мутации в пути РОМС-МС4г, включая без ограничения мутацию потери функции при синдроме Прадера-Вилли, затрагивающую область 15q11-q13, мутации потери функции в гене РОМС, гене лептина, гене лептинового рецептора и различных других генах пути РОМС-МС4г.

В еще одном аспекте пептиды и композиции по настоящему изобретению, включая без ограничения пептиды, которые являются агонистами или частичными агонистами МС4г, могут быть использованы для лечения половой дисфункции, включая как мужскую эректильную дисфункцию, так и женскую половую дисфункцию. Женская половая дисфункция включает без ограничения гипоактивное расстройство полового влечения. В одном конкретном варианте осуществления пептиды, композиции и способы по настоящему изобретению используют у пациентов мужского пола для повышения эректильной функции, включая без ограничения повышение эректильной функции для обеспечения возможности вагинального полового акта. В другом конкретном варианте осуществления пептиды, композиции и способы по настоящему изобретению используют для лечения женской половой дисфункции, включая без ограничения увеличение частоты успешных случаев возбуждения, частоты успешных случаев желания, уровней возбуждения и желания. Для лечения женской половой дисфункции, включая гипоактивное расстройство полового влечения, конечные точки могут, но не обязательно, определяться с помощью любого из ряда валидированных инструментов, включая без ограничения шкалу женского полового дистресса, женский дневник сексуальных отношений, индекс половой функции женщин и опросник общей оценки. Пациентки, получающие лечение женской половой дисфункции, могут быть женщинами в пременопаузе или постменопаузе.

В еще одном аспекте пептиды и композиции по настоящему изобретению, включая без ограничения пептиды, которые являются агонистами или частичными агонистами МС4г, могут быть использованы для ингибирования потребления алкоголя, или для снижения потребления алкоголя, или для лечения или предупреждения алкоголизма, или для лечения или предупреждения злоупотребления алкоголем, или для лечения или

предупреждения нарушений, связанных с алкоголем. В другом родственном аспекте один или несколько пептидов по настоящему изобретению могут быть использованы для ингибирования потребления наркотиков, вызывающих зависимость, или для снижения потребления наркотиков, вызывающих зависимость, или для лечения или предупреждения злоупотребления наркотиками, или для лечения или предупреждения нарушений, связанных со злоупотреблением наркотиками. Наркотики, вызывающие зависимость, обычно являются подлежащими контролю веществами. К ним относятся подлежащие контролю наркотики природного происхождения, такие как героин, морфин, опий, кокаин, марихуана и т. п., а также синтетически изготовленные наркотики, такие как Vicodin®, Lortab®, Lorcet®, Percocet®, Percodan®, Tylox®, гидрокодон, ОxyContin®, метадон, трамадол, различные метамфетамины и другие транквилизаторы, стимуляторы или седативные средства, которыми, как известно, злоупотребляют, а также наркотики, для которых не установлена фармацевтическая польза, такие как экстази, LSD или PCP.

В еще одном аспекте пептиды и композиции по настоящему изобретению, включая без ограничения пептиды, которые являются антагонистами MC4r или необязательно обратными агонистами MC4r, включая пептиды-антагонисты или обратные агонисты MC4r, которые могут быть агонистами, частичными агонистами, антагонистами или обратными агонистами одного или нескольких из MC1r, MC2r, MC3r и MC5r, могут быть использованы для лечения ряда нарушений массы тела, включая кахексию, саркопению и синдром или болезнь истощения, а также для лечения воспаления и иммунных нарушений. Нарушения массы тела включают одно или несколько нарушений "истощения" (например, синдром истощения, кахексия, саркопения), которые вызывают нежелательную и нездоровую потерю массы или потерю массы клеток тела. У пожилых людей, а также у больных раком и AIDS пациентов заболевания истощения могут привести к нежелательной потере массы тела, включая как жировой, так и безжировой отделы. Заболевания истощения могут быть результатом недостаточного потребления пищи и/или метаболических изменений, связанных с болезнью и/или процессом старения. Больные раком и AIDS пациенты, а также пациенты после обширных хирургических операций или страдающие хроническими инфекциями, иммунологическими заболеваниями, гипертиреозом, болезнью Крона, психогенным заболеванием, хронической сердечной недостаточностью или другими тяжелыми травмами, часто страдают заболеванием истощения. Заболевание истощения иногда также называют кахексией, и его принято считать метаболическим, а иногда и пищевым нарушением. Кахексия может дополнительно характеризоваться гиперметаболизмом и

гиперкатаболизмом. Саркопения, еще одно такое нарушение, которое может поражать стареющего индивидуума, обычно характеризуется потерей мышечной массы.

Описанное выше заболевание истощения конечной стадии может развиваться у индивидуумов, страдающих либо кахексией, либо саркопенией.

## 2.7 Применения в ядерной медицине и доставке лекарственных средств

В еще одном аспекте пептиды и композиции по настоящему изобретению, включающие без ограничения пептиды, являющиеся агонистами, частичными агонистами или антагонистами МС1r, могут быть использованы в направленной визуализации и цитотоксической терапии некоторых раковых заболеваний, таких как меланома, и других показаний, у пациента, нуждающегося в этом. Пептиды, композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для визуализации меланомы и других раковых заболеваний, или заболеваний, или состояний, характеризующихся, в частности, относительно высокой экспрессией МС1r, например, для диагностической визуализации с использованием радионуклида в комбинации с пептидом по настоящему изобретению. Для диагностической визуализации, как правило, пептид по настоящему изобретению конъюгируют с радионуклидом путем применения линкера, такого как сшивающее средство, который соединяет пептид по настоящему изобретению с радионуклидом. Радионуклид предпочтительно является гамма-излучателем, который может быть визуализирован с помощью гамма-детектора или камеры, например, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, или является позитронным излучателем, который может быть визуализирован с помощью позитронно-эмиссионной томографии. Гамма-излучатели, которые могут быть использованы, включают  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{67}\text{Ga}$ , среди прочих. Позитронные излучатели, которые могут быть использованы, включают  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{18}\text{F}$ .

В родственном аспекте пептиды, композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для цитотоксической терапии меланомы, других раковых заболеваний, или заболеваний, или состояний, характеризующихся, в частности, относительно высокой экспрессией МС1r, например, путем использования химиотерапевтического средства, включая токсины, или лучевого терапевтического средства в комбинации с пептидом по настоящему изобретению. Химиотерапевтические средства включают любое антинеопластическое средство или химическое вещество, такое как, например, алкилирующие средства, антиметаболиты, антрациклины, растительные алкалоиды, ингибиторы топоизомеразы и другие противоопухолевые средства.

Неограничивающие примеры алкилирующих средств включают цисплатин, карбоплатин,

оксалиплатин, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил и ифосфамид; примеры антиметаболитов включают азатиоприн и меркаптопурин; примеры антрациклинов включают даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, валрубицин и митоксантрон; примеры растительных алкалоидов включают алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, винорелбин и виндезин, и таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; примеры ингибиторов топоизомеразы включают камптотецины, такие как иринотекан и топотекан, и топоизомеразы II типа, такие как амсакрин, этопозид, этопозид фосфат и тенипозид. Однако может быть использовано любое средство, подходящее для применения в направленной цитотоксической терапии.

Неограничивающие примеры радиационно-терапевтических средств, которые могут быть использованы, включают  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{211}\text{At}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{212}\text{Bi}$  и  $^{32}\text{P}$ , среди прочих.

Диагностические средства для визуализации или цитотоксической терапии могут быть включены в пептид по настоящему изобретению, например, путем применения  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ , среди прочих, вместо нерадиоактивных изотопов; могут быть связаны непосредственно с пептидом по настоящему изобретению, например, путем галогенирования или других способов прямого комплексообразования; или могут быть связаны опосредованно с пептидом по настоящему изобретению, например, путем конъюгации посредством линкера или хелатного звена. Линкерные звенья хорошо известны в уровне техники и включают без ограничения химически связанные конъюгаты, включающие по меньшей мере одну дисульфидную связь, тиоэфирную связь или ковалентную связь между свободными реакционноспособными группами. Типичные сшивающие и конъюгирующие реагенты раскрыты в патентах США №№ 7169603, 7820164 и 5443816, а также в публикации патентного документа США № 2009/0297444, среди прочих, включенных в данный документ посредством ссылки.

### 3.0 комбинированная терапия для некоторых показаний

Пептиды, композиции и способы по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения любого из упомянутых выше заболеваний, показаний, состояний или синдромов, или любого заболевания, показания, состояния или синдрома, которые опосредованы МС1г или отвечают на него, путем введения в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтически активными соединениями. Такое комбинированное введение может осуществляться с помощью одной лекарственной формы, которая включает как пептид по настоящему изобретению, так и одно или несколько фармацевтически активных соединений, при этом такая одна лекарственная форма включает таблетку, капсулу, аэрозоль, порошок для ингаляции, жидкость для

инъекций или подобное. В качестве альтернативы комбинированное введение может осуществляться путем введения двух разных лекарственных форм, при этом одна лекарственная форма содержит пептид по настоящему изобретению, а другая лекарственная форма включает другое фармацевтически активное соединение. В этом случае лекарственные формы могут быть одинаковыми или разными. Термин "совместное введение" означает, что каждое из по меньшей мере двух соединений в комбинированной терапии вводят в течение периода времени, в котором соответствующие периоды биологической активности или эффектов перекрываются. Таким образом, термин включает последовательное, а также одновременное введение соединений, где одно соединение представляет собой один или несколько пептидов по настоящему изобретению. Если совместно вводят более одного соединения, пути введения двух или более соединений не обязательно должны быть одинаковыми. Без ограничения видов комбинированной терапии ниже приведены примеры некоторых видов комбинированной терапии, которые могут быть использованы.

### 3.1 Комбинированная терапия с противовоспалительными средствами

Для лечения связанных с воспалением заболеваний, показаний, состояний и синдромов пептиды по настоящему изобретению могут быть использованы в комбинированной терапии, в том числе путем совместного введения, с одним или несколькими противовоспалительными средствами. Одним из классов противовоспалительных средств являются глюкокортикоиды, включая без ограничения кортизон, в том числе кортизона ацетат, гидрокортизон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, беклометазон, преднизон, флуодрокортизона ацетат, дезоксикортикостерона ацетат и альдостерон. Другие противовоспалительные средства, которые могут быть использованы в комбинированной терапии, в том числе путем совместного введения, включают аспирин, нестероидные противовоспалительные средства (NSAID) (такие как ибупрофен и напроксин), ингибиторы TNF- $\alpha$  (такие как тенитап и рапамицин или их производные) или антагонисты TNF- $\alpha$  (например, инфликсимаб, OR1384), ингибиторы циклооксигеназы (например, ингибиторы COX-1 и/или COX-2, такие как Naproxen® или Celebrex®), агонисты/антагонисты CTLA4-Ig, антагонисты лиганда CD40, ингибиторы IMPDH, такие как микофенолат (CellCept®), антагонисты интегринов, антагонисты альфа-4 бета-7 интегринов, ингибиторы клеточной адгезии, антагонисты интерферона гамма, ICAM-1, ингибиторы синтеза простагландинов, будесонид, клофазимин, ингибиторы митоген-активированной протеинкиназы p38, ингибиторы протеин-тирозинкиназы (РТК), ингибиторы ИКК, виды терапии для лечения

синдрома раздраженного кишечника (например, открыватели Zelmac® и Maxi-K®, такие как раскрываемые в патенте США № 6184231), или другие ингибиторы NF-κB, такие как кортикостероиды, кальфостин, CSAID, 4-замещенные имидазо [1,2-A]хиноксалины, раскрываемые в патенте США № 4200750; интерлейкин-10, салицилаты, оксид азота и другие иммунодепрессанты; а также ингибиторы ядерной транслокации, такие как дезоксиспергуалин (DSG).

### 3.2 Комбинированная терапия с ингибиторами фосфодиэстеразы

Для определенных применений и показаний желательно увеличить продуцирование и поддерживать уровни циклического аденозин-3',5'-монофосфата (цАМФ), нуклеотидного мессенджера, связанного с активностью воспалительных клеток. Пептиды по настоящему изобретению повышают внутриклеточные уровни цАМФ и могут вводиться совместно с соединениями или веществами, которые ингибируют разложение цАМФ. цАМФ гидролизуется до неактивной формы фосфодиэстеразой (PDE); при этом соединения или вещества, которые ингибируют PDE, могут таким образом привести к поддержанию и/или увеличению доступного цАМФ. Класс соединений, известных как ингибиторы PDE, был широко изучен для применения в лечении воспалительных заболеваний, таких как астма, COPD и острый респираторный дистресс-синдром. Предпочтительными являются ингибиторы PDE типа 1, 2, 3, 4, 7, 8, 10 или 11; в одном аспекте они включают ингибиторы цАМФ-PDE, которые являются селективными ингибиторами PDE типа 4 или ингибиторами, обладающими селективностью в отношении одного конкретного типа изофермента PDE 4, такие как, например, ролипрам, циломиласт, ибудиласт и пикламиласт.

### 3.3 Комбинированная терапия при глазных показаниях.

При глазных показаниях офтальмологическая лекарственная форма может включать один или несколько активных ингредиентов в дополнение к одному или нескольким пептидам по настоящему изобретению, например, компоненты искусственной слезы, местные кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства или ингибиторы кальциневрина, такие как офтальмологическая эмульсия циклоспорина-A (Restasis® - Allergan). Также возможно, что совместное введение включает введение одного или нескольких дополнительных соединений, вводимых отдельно от пептида по настоящему изобретению, например, отдельное введение офтальмологической лекарственной формы, включающей компонент искусственной слезы, местный кортикостероид, нестероидные противовоспалительные лекарственные

средства, ингибитор кальциневрина, такой как циклоспорин-А, или комбинацию любого из упомянутых выше.

Можно использовать комбинированные офтальмологические растворы, включая, в частности, растворы, содержащие более чем один активный фармацевтический ингредиент. В одном аспекте нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (NSAID) используют в комбинации с пептидом по настоящему изобретению. NSAID, подходящие для использования в комбинированных офтальмологических растворах, включают средства, их сложные эфиры и фармацевтически приемлемые соли, которые ингибируют фермент циклоксигеназу (COX)-1 и/или -2, включая без ограничения соединения пропионовой кислоты, такие как напроксен, флурбипрофен, оксапрозин, ибупрофен, кетопрофен, фенпрофен; кеторолак трометамин; производные уксусной кислоты, такие как сулиндак, индометацин и этодолак; фенилуксусные кислоты, такие как диклофенак, бромфенак и супрофен; арилатициклические пролекарства, такие как непафенак и амфенак; салициловые кислоты, такие как аспирин, сальсалат, дифлунизал, трисалицилат холина магния; производные парааминофенола, такие как ацетаминофен; нафтилалканоны, такие как набуметон; производные эноловой кислоты, такие как пироксикам и мелоксикам; феманаты, такие как мефенаминовая кислота, меклофенамат и флуфенаминовая кислота; пирролуксусные кислоты, такие как толметин; и пиразолоны, такие как фенилбутазон; и селективные ингибиторы COX-2, такие как целекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб и луарикоксиб. Офтальмологические растворы могут дополнительно включать другие активные ингредиенты, включая без ограничения вазоконстрикторы, противоаллергенные средства, противомикробные средства, стероиды, анестетики, противовоспалительные средства, анальгетики, средства для лечения сухого глаза (например, усиливающие секрецию средства, мукомиметики, полимеры, липиды, антиоксиданты) и т. п., или могут вводиться в сочетании (одновременно или последовательно) с фармацевтическими композициями, содержащими другие активные ингредиенты, включая без ограничения вазоконстрикторы, противоаллергенные средства, противомикробные средства, стероиды, анестетики, противовоспалительные средства, анальгетики, средства для лечения сухого глаза (например, усиливающие секрецию средства, мукомиметики, полимеры, липиды, антиоксиданты) и т. п.

#### 3.4 Комбинированная терапия при показаниях, связанных с шоком

Способы лечения или предупреждения циркуляторного шока по настоящему изобретению также предусматривают совместное введение субъекту одного или

нескольких веществ в дополнение к одному или нескольким пептидам по настоящему изобретению. Например, один или несколько пептидов по настоящему изобретению можно вводить совместно с андростенетриолом, андростендиолом или их производными, различными агонистами вазопрессина или другими фармацевтически активными веществами, такими как катехоламины или другие  $\alpha$ -адренергические агонисты,  $\alpha_2$ -адренергические агонисты,  $\beta$ -адренергические агонисты или  $\beta_2$ -адренергические агонисты, включая без ограничения эпинефрин, норэпинефрин, допамин, изопротеренол, вазопрессин и добутамин. В качестве альтернативы один или несколько пептидов по настоящему изобретению можно вводить совместно с жидкостями или другими веществами, которые способны облегчать, ослаблять, предупреждать или устранять симптомы у субъекта, страдающего от гиповолемического шока, вазодилатационного шока или кардиогенного шока, проявляющего симптомы или с риском развития таковых. Типы жидкости, которые могут быть совместно введены с одним или несколькими пептидами по настоящему изобретению, должны соответствовать обстоятельствам, связанным с конкретным субъектом, страдающим от шока, проявляющим симптомы или подверженным риску развития такового. Например, жидкости, которые могут быть совместно введены с одним или несколькими пептидами по настоящему изобретению, включают без ограничения солевые растворы, такие как хлорид натрия и бикарбонат натрия, а также цельную кровь, синтетические кровезаменители, плазму, сыворотку крови, сывороточный альбумин и коллоидные растворы. Коллоидные растворы включают без ограничения растворы, содержащие хетакрахмал, альбумин или плазму. В одном конкретном варианте осуществления настоящего изобретения жидкости, такие как один или несколько из солевых растворов, коллоидных растворов, цельной крови, синтетических заменителей крови, плазмы или сыворотки крови, вводят совместно с одним или несколькими пептидами по настоящему изобретения пациентам, страдающим гиповолемическим шоком, например, геморрагическим шоком, или имеющим симптомы такового.

### 3.5 Комбинированная терапия ожирения и связанного с ним метаболического синдрома

Один или несколько пептидов по настоящему изобретению могут быть объединены с одним или несколькими другими фармакологически активными средствами, которые применимы в лечении различных нарушений, связанных с массой и питанием, таких как ожирение и/или избыточная масса, в частности, с другими лекарственными средствами против ожирения, которые влияют на затраты энергии, гликолиз, глюконеогенез,

глюкогенолиз, липолиз, липогенез, всасывание жира, отложение жира, выведение жира, механизмы голода, и/или сытости, и/или патологического влечения, аппетит/мотивацию, потребление пищи или моторику желудочно-кишечного тракта. Лекарственные средства, снижающие потребление энергии, включают, в частности, различные фармакологические средства, называемые анорексигенными лекарственными средствами, которые используют в качестве дополнения к поведенческой терапии в программах снижения массы.

Как правило, общая дозировка описанных ниже средств или лекарств для контроля ожирения при использовании в комбинации с одним или несколькими пептидами по настоящему изобретению может находиться в диапазоне от 0,01 до 3000 мг/день, предпочтительно от приблизительно 0,1 до 50 мг/день и более предпочтительно от приблизительно 0,1 до 10 мг/день в разовой дозе или 2-4 разделенных дозах. Точная доза, однако, определяется лечащим врачом и зависит от таких факторов, как эффективность вводимого соединения, возраст, масса, состояние и ответ пациента.

Один или несколько пептидов по настоящему изобретению могут быть объединены с одним или несколькими другими фармакологически активными средствами, которые применимы в лечении диабета, например, с другими противодиабетическими лекарственными средствами.

Один или несколько пептидов по настоящему изобретению могут быть, в качестве дополнения или альтернативы, далее объединены с одним или несколькими другими фармакологически активными средствами, которые применимы при лечении заболеваний, нарушений и/или состояний, связанных с ожирением и/или избыточной массой, таких как резистентность к инсулину; нарушенная толерантность к глюкозе; диабет 2 типа; метаболический синдром; дислипидемия (включая гиперлипидемию); гипертония; заболевания сердца (например, коронарная болезнь сердца, инфаркт миокарда); сердечно-сосудистые нарушения; неалкогольная жировая болезнь печени (включая неалкогольный стеатогепатит); заболевания суставов (включая вторичный остеоартрит); гастроэзофагеальный рефлюкс; апноэ во сне; атеросклероз; инсульт; макро- и микрососудистые заболевания; стеатоз (например, в печени); желчные камни и нарушения желчного пузыря.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предоставлено комбинированное лечение, включающее введение фармакологически эффективного количества пептида по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем,

с одновременным, последовательным или раздельным введением одного или нескольких из следующих средств, выбранных из

- инсулина и аналогов инсулина;
- усиливающих секрецию инсулина средств, включая сульфонилмочевины (например, глипизид) и прандиальные регуляторы глюкозы (иногда называемые "усиливающие секрецию средства короткого действия"), такие как меглитиниды (например, репаглинид и натеглинид);
- средств, улучшающих действие инкретина, например, ингибиторов дипептидилпептидазы IV (DPP-4) (например, вилдаглиптина, саксаглиптина и ситаглиптина) и агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) (например, эксенатида);
- сенсibiliзирующих инсулин средств, в том числе активируемых пероксисомным пролифератором агонистов гамма-рецепторов (PPAR $\gamma$ ), таких как тиазолидиндионы (например, пиоглитазон и росиглитазон), и средств с любой комбинацией активности PPAR альфа, гамма и дельта;
- средств, модулирующих печеночный баланс глюкозы, например, бигуанидов (например, метформина), ингибиторов фруктозо-1,6-бисфосфатазы, ингибиторов гликогенфосфорилазы, ингибиторов гликогенсинтазной киназы и активаторов глюкокиназы;
- средств, направленных на снижение/замедление всасывания глюкозы из кишечника, таких как ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, миглитола и акарбозы);
- средств, антагонизирующих действия или снижающих секрецию глюкагона, таких как аналоги амилина (например, прамлинтид);
- средств, препятствующих реабсорбции глюкозы почками, таких как ингибиторы натрий-зависимого транспортера глюкозы 2 (SGLT-2) (например, дапаглифлозин);
- средств, предназначенных для лечения осложнений длительной гипергликемии, таких как ингибиторы альдозоредуктазы (например, эпалрестат и ранирестат); и средств, используемых для лечения осложнений, связанных с микроангиопатиями;
- противодислипидемических средств, таких как ингибиторы HMG-CoA редуктазы (статины, например, розувастатин) и другие средства, снижающие уровень холестерина; агонистов PPAR $\alpha$  (фибратов, например, гемфиброзила и фенофибрата); секвестрантов желчных кислот (например, холестирамина);

ингибиторов абсорбции холестерина (например, растительных стеролов (т. е. фитостеролов), синтетических ингибиторов); ингибиторов белка переноса холестерилвых эфиров (СЕТР); ингибиторов системы транспорта желчных кислот в подвздошной кишке (ингибиторов IBAT); смол, связывающих желчные кислоты; никотиновой кислоты (ниацина) и ее аналогов; антиоксидантов, таких как пробукол; и омега-3 жирных кислот;

- антигипертензивных средств, включая антагонистов адренергических рецепторов, таких как бета-блокаторы (например, атенолол), альфа-блокаторы (например, доксазозин) и смешанные альфа/бета-блокаторы (например, лабеталол); агонистов адренергических рецепторов, включая альфа-2 агонистов (например, клонидин); ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ) (например, лизиноприла), блокаторов кальциевых каналов, таких как дигидропридины (например, нифедипин), фенилалкиламины (например, верапамил) и бензотиазепины (например, дилтиазем); антагонистов рецепторов ангиотензина II (например, кандезартана); антагонистов рецепторов альдостерона (например, эплеренона); адренергических лекарственных средств центрального действия, таких как центральные альфа-агонисты (например, клонидин); и диуретических средств (например, фуросемида);
- модуляторов гемостаза, включая антитромботические средства, такие как активаторы фибринолиза; антагонистов тромбина; ингибиторов фактора VIIa; антикоагулянтов, таких как антагонисты витамина К (например, варфарин), гепарин и его низкомолекулярные аналоги, ингибиторы фактора Ха и прямые ингибиторы тромбина (например, аргатробан); антитромбоцитарных средств, таких как ингибиторы циклооксигеназы (например, аспирин), ингибиторы рецептора аденозиндифосфата (АДФ) (например, клопидогрел), ингибиторы фосфодиэстеразы (например, цилостазол), ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (например, тирофибан) и ингибиторы обратного захвата аденозина (например, дипиридамола);
- средств против ожирения, таких как средство для подавления аппетита (например, эфедрин), включая норадренергические средства (например, фентермин) и серотонинергические средства (например, сибутрамин), ингибиторы панкреатической липазы (например, орлистат), модуляторы митохондриального транспортного белка (МТР), ингибиторы диацилглицеролацилтрансферазы (DGAT) и антагонисты каннабиноидных (CB1) рецепторов (например, римонабант);

- средств, модифицирующих пищевое поведение, таких как модуляторы орексиновых рецепторов и модуляторы меланин-концентрирующего гормона (MCH);
- модуляторов рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (GLP-1);
- модуляторов нейропептида Y (NPY)/рецепторов NPY;
- модуляторов киназы пируватдегидрогеназы (PDK);
- модуляторов серотониновых рецепторов;
- модуляторов лептина/лептиновых рецепторов;
- модуляторов грелина/грелиновых рецепторов или
- средств, модулирующих передачу моноамина, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI) (например, флуоксетин), ингибиторы обратного захвата норадреналина (NARI), ингибиторы обратного захвата норадреналина-серотонина (SNRI), тройные блокаторы обратного захвата моноамина (например, тезофензин) и ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI) (например, толксатон и амифламин),

или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сольвата такой соли или пролекарства, необязательно вместе с фармацевтически приемлемым носителем млекопитающему, например, человеку, нуждающемуся в таком терапевтическом лечении.

Согласно еще одному аспекту настоящего изобретения предоставлено комбинированное лечение, включающее введение фармакологически эффективного количества СОЕДИНЕНИЯ по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно вместе с фармацевтически приемлемым носителем, с одновременным, последовательным или раздельным введением очень низкокалорийного рациона (VLCD) или низкокалорийного рациона (LCD).

Согласно еще одному дополнительному аспекту настоящего изобретения, раскрытому в WO2016/168388, "Виды терапии при ожирении, диабете и сопутствующих показаниях", которая включена в данный документ посредством ссылки, один или несколько пептидов по настоящему изобретению и предпочтительно пептид, являющийся агонистом MC4r, могут быть введены в сочетании с агонистом рецептора GLP-1. Таким образом, настоящее изобретение включает фармацевтическую композицию для подкожного введения при лечении ожирения или для индуцирования потери массы, включающую в расчете на дозу

пептид по настоящему изобретению, который является агонистом MC4r, в количестве, достаточном для того, чтобы индуцировать по меньшей мере минимальную потерю массы при введении в виде монотерапии, не в сочетании с агонистом рецептора GLP-1; и

агонист рецептора GLP-1 в количестве, достаточном для того, чтобы индуцировать гликемический контроль, но не потерю массы при введении в виде монотерапии не в сочетании с агонистом MC4r, при этом фармацевтическая композиция предпочтительно обладает синергическим эффектом против ожирения.

В родственном аспекте настоящее изобретение представляет способ лечения пациента с ожирением, диабетом или метаболическим синдромом, включающий введение пациенту (а) пептида по настоящему изобретению, который является агонистом MC4r, в количестве, достаточном для индуцирования по меньшей мере минимальной потери массы при введении в виде монотерапии не в сочетании с агонистом рецептора GLP-1, и (b) агониста рецептора GLP-1 в количестве, достаточном для индуцирования гликемического контроля, но не потери массы при введении в виде монотерапии не в сочетании с агонистом MC4r. Предпочтительно способ вызывает синергический эффект при лечении ожирения.

В другом аспекте настоящее изобретение представляет способ уменьшения побочных эффектов, связанных с терапевтическими средствами для лечения ожирения, диабета или метаболического синдрома у пациента, включающий

введение количества пептида по настоящему изобретению, являющегося агонистом MC4r, где количество вводимого пептида, являющегося агонистом MC4r, если его вводят в виде монотерапии не в сочетании с агонистом рецептора GLP-1, недостаточно для инициации желаемого фармакологического ответа при лечении по меньшей мере одного состояния из группы, включающей ожирение, диабет и метаболический синдром, у пациента при введении в виде монотерапии; и

введение количества агониста рецептора GLP-1, при этом количество вводимого агониста рецептора GLP-1, если его вводят в виде монотерапии не в сочетании с агонистом MC4r, недостаточно для инициации желаемого фармакологического ответа при лечении по меньшей мере одного состояния из группы, включающей ожирение, диабет и метаболический синдром, у пациента при введении в виде монотерапии;

при этом количество агониста MC4r и количество агониста рецептора GLP-1 вместе эффективны для инициации желаемого фармакологического ответа при лечении по меньшей мере одного состояния из группы, включающей ожирение, диабет и метаболический синдром, у пациента,

с уменьшением тем самым побочных эффектов при лечении по меньшей мере одного из ожирения, диабета или метаболического синдрома у пациента.

### 3.6 Комбинированная терапия при половой дисфункции

Также возможно и предполагается использование циклических пептидов по настоящему изобретению в комбинации с другими лекарствами или средствами, например, для лечения половой дисфункции. Такие другие лекарства и средства могут включать средства, которые индуцируют эректильную активность, включая ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (PDE-5), тестостерон, простагландин и т. п. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения циклические пептиды по настоящему изобретению используют в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора специфической в отношении циклического ГМФ фосфодиэстеразы или антагониста альфа-адренергических рецепторов. Идеи и раскрытие патента США № 7235625 под названием "Терапия нескольких средств при половой дисфункции" включены в данный документ посредством ссылки, как если бы они были изложены полностью.

Таким образом, настоящее изобретение представляет способы лечения половой дисфункции, при этом способы включают стадию введения пациенту, имеющему половую дисфункцию или подверженному риску ее развития, терапевтически эффективного количества циклического пептида по настоящему изобретению в комбинации с терапевтически эффективным количеством второго фармацевтического средства для лечения половой дисфункции. Циклический пептид по настоящему изобретению можно вводить одновременно с терапевтически эффективным количеством второго фармацевтического средства для лечения половой дисфункции, до или после его введения. Предпочтительно пептид по настоящему изобретению вводят в течение одного часа, предпочтительно в течение менее чем через полчаса после введения терапевтически эффективного количества второго фармацевтического средства для лечения половой дисфункции. Однако при некоторых формах комбинированной терапии, например, в комбинации с терапевтически эффективным количеством гормона или связанного с гормоном фармацевтического средства для лечения половой дисфункции, гормон или связанное с гормоном фармацевтическое средство для лечения половой дисфункции может быть введено по независимой схеме, так что между введением пептида по настоящему изобретению и гормона или связанного с гормоном фармацевтического средства для лечения половой дисфункции не существует установленной или определенной временной связи. Таким образом, например, гормон или связанное с гормоном фармацевтическое средство для лечения половой дисфункции может быть

введено в ежедневной или другой дозе, или с помощью пластырей или других схем непрерывного введения, с введением пептида по настоящему изобретению по желанию или потребности пациента.

Таким образом, настоящее изобретение представляет способы лечения половой дисфункции, при этом способы включают стадию введения пациенту, имеющему половую дисфункцию или подверженному риску ее развития, терапевтически эффективного количества циклического пептида по настоящему изобретению в комбинации с другим соединением, применимыми для лечения половой дисфункции. В предпочтительном варианте осуществления комбинированной терапии половой дисфункцией является женская половая дисфункция, включая без ограничения гипоактивное расстройство полового влечения. В другом предпочтительном варианте осуществления комбинированной терапии половой дисфункцией является эректильная дисфункция.

Настоящее изобретение также представляет фармацевтические композиции, включающие циклический пептид по настоящему изобретению и второе соединение, применимое для лечения половой дисфункции. В одном варианте осуществления композиции дополнительные соединения, применимые для лечения половой дисфункции, предпочтительно выбирают без ограничения из группы, состоящей из ингибитора фосфодиэстеразы; ингибитора специфической в отношении циклического ГМФ фосфодиэстеразы, простагландинов; апоморфина; модуляторов окситоцина;  $\alpha$ -адренергических антагонистов; андрогенов; селективных модуляторов андрогеновых рецепторов (SARM); бупроприона; вазоактивного кишечного пептида (VIP); ингибиторов нейтральной эндопептидазы (NEP) и антагонистов рецепторов нейропептида Y (NPY).

В одном варианте осуществления способа и композиции вторым фармацевтическим средством для лечения половой дисфункции является тестостерон.

В другом варианте осуществления комбинированной терапии вторым фармацевтическим средством для лечения половой дисфункции является ингибитор фосфодиэстеразы V типа (PDE-5). Например, ингибитором PDE-5 может быть Viagra<sup>®</sup>, товарный знак силденафила, Levitra<sup>®</sup>, товарный знак моногидрохлоридной соли варденафила, или Cialis<sup>®</sup>, товарный знак тадалафила. Другие ингибиторы PDE-5 раскрыты в патенте США № 7235625, выданном 22 июня 2007 года и озаглавленном "Терапия нескольких средств при половой дисфункции", включенном в данный документ посредством ссылки.

В другом варианте осуществления указанной выше композиции соединение, применимое для лечения половой дисфункции, представляет собой агонист/антагонист

эстрогена. В одном варианте осуществления агонист/антагонист эстрогена представляет собой (-)-цис-6-фенил-5-[-4-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-фенил]-5,6,7,8-тетрагидро-нафталин-2-ол также известный как лазофоксифен) или его оптический или геометрический изомер; фармацевтически приемлемую соль, N-оксид, сложный эфир, четвертичную аммониевую соль или пролекарство. Более предпочтительно, агонист/антагонист эстрогена находится в форме D-тарtratной соли.

В еще одном варианте осуществления приведенной выше композиции агонист/антагонист эстрогена выбран из группы, состоящей из тамоксифена, 4-гидрокситамоксифена, ралоксифена, дролоксифена, торемифена, центохромана, идоксифена, 6-(4-гидрокси-фенил)-5-[4-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-бензил]-нафталин-2-ола, {4-[2-(2-аза-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-этокси]-фенил}-[6-гидрокси-2-(4-гидрокси-фенил)-бензо[b]тиофен-3-ил]-метанола, EM-652, EM-800, GW 5368, GW 7604, TSE-424, их оптических или геометрических изомеров; и их фармацевтически приемлемых солей, N-оксидов, сложных эфиров, солей четвертичного аммония и пролекарств.

В еще одном варианте осуществления циклический пептид по настоящему изобретению может быть использован в комбинации с любыми известными механическими аппаратами или устройствами.

#### 4.0 Способы введения и применения

Способ введения и применения варьирует в зависимости от характеристики конкретных пептидов, раскрываемых в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, заболевания, показания, состояния или синдрома, подлежащего лечению, и других факторов, известных специалистам в данной области. В целом, любой способ введения и применения, известный в уровне техники или разработанный в дальнейшем, может быть использован с пептидами, раскрываемыми в данном документе, или формулой, раскрываемой в данном документе. Без ограничения упомянутого выше следующие способы введения и применения находят конкретное применение для указанных показаний.

#### 4.1 Применение для подкожных инъекций

В одном аспекте композиция, содержащая один или несколько пептидов по настоящему изобретению, предназначена для подкожной инъекции, и подкожную инъекцию осуществляют через определенные интервалы, например, еженедельно или один или несколько раз в день. В другом аспекте композицию составляют в виде инъекционного состава замедленного высвобождения. В одном варианте осуществления пептид по настоящему изобретению составляют с полиэтиленгликолем, таким как

полиэтиленгликоль 3350, и необязательно с одним или несколькими дополнительными вспомогательными веществами и консервантами, включая без ограничения такие вспомогательные вещества, как соли, полисорбат 80, гидроксид натрия или хлористоводородная кислота для корректировки pH и т. п. Со сложным поли(ортоэфиром), который может быть автокатализируемым сложным поли(ортоэфиром) с любым переменным процентом молочной кислоты в полимерном остове и необязательно с одним или несколькими дополнительными вспомогательными веществами. В одном варианте осуществления используют полимер D,L-лактида и гликолида (полимер PLGA), предпочтительно полимер PLGA с гидрофильной концевой группой, такой как PLGA RG502H от Boehringer Ingelheim, Inc. (Ингельхайм, Германия). Такие составы могут быть получены, например, путем объединения пептида по настоящему изобретению в подходящем растворителе, таком как метанол, с раствором PLGA в метилхлориде и добавления к нему непрерывной фазы раствора поливинилового спирта при подходящих условиях перемешивания в реакторе. В целом, любой из ряда инъекционных и биоразлагаемых полимеров, которые предпочтительно также являются адгезивными полимерами, может быть использован в инъекционном составе замедленного высвобождения. Идеи патентов США №№ 4938763, 6432438 и 6673767, а также раскрытые в них биоразлагаемые полимеры и способы составления включены в данный документ посредством ссылки. Состав может быть таким, что инъекция требуется еженедельно, ежемесячно или на другой периодической основе, в зависимости от концентрации и количества пептида, скорости биоразложения полимера и других факторов, известных специалистам в данной области.

#### 4.2 Ингаляционное применение

В одном аспекте композицию, включающую один или несколько пептидов по настоящему изобретению, составляют для введения в дыхательные пути, например, в форме аэрозоля или раствора для небулайзера, или в виде ультратонкого порошка для инсуффляции или ингаляции (например, местно в легкие и/или дыхательные пути), отдельно или в комбинации с одним или несколькими инертными носителями или дополнительными активными фармацевтическими ингредиентами, в форме состава раствора, суспензии, аэрозоля или сухого порошка. См., в целом, Cryan, S.-A., "Carrier-based strategies for targeting protein and peptide drugs to the

lungs," *The AAPS Journal* 7:E20-41 (2005). В целом, пептиды по настоящему изобретению могут быть использованы в устройствах, составах, композициях и средствах, описанных в одном или нескольких из следующих патентов или патентных заявок США,

каждые из которых включены в данный документ посредством ссылки. Заявка на патент США № 20090241949, “Система ингаляции в виде сухого порошка”; заявка на патент США № 20080066741, “Способы и системы доставки лекарства путем ингаляции”; заявка на патент США № 20070298116, “Аморфные, высушенные распылением порошки с пониженным содержанием влаги и и высокой долгосрочной стабильностью”; заявка на патент США № 20070140976, “Водная ингаляционная фармацевтическая композиция”; заявка на патент США № 20060054166, “Ингаляционный небулайзер”; заявка на патент США № 20050211244, “Препараты в виде сухого порошка”; заявка на патент США № 20050123509. “Модуляция плотности заряда для получения улучшений в характеристиках высушенных распылением белков”; заявка на патент США № 20040241232, “Лекарственные составы в виде сухого порошка”; патент США № 7582284, “Материалы в виде частиц”; патент США № 7481212, “Ингалятор отмериваемой увеличенной дозировки”; патент США № 7387794, “Получение агломерата порошка”; патент США № 7258873, “Сохранение биоактивных материалов путем распылительной сушки”; патент США № 7186401, “Сухой порошок для ингаляции”; патент США № 7143764, “Ингаляционное устройство”; патент США № 7022311, “Порошкообразные ингаляционные препараты и способ их получения”; патент США № 6962151, “Ингаляционный небулайзер”; патент США № 6907880, “Ингаляционное устройство”; патент США № 6881398, “Терапевтические препараты в виде сухого порошка”; патент США № 6698425, “Порошковый ингалятор”; патент США № 6655380, “Ингаляционное устройство”; патент США № 6645466, “Сухой порошок для ингаляции”; патент США № 6632456, “Композиции для ингаляции”; патент США № 6610272, “Медицинский аэрозольный состав”; патент США № 6596261, “Способ введения медицинского аэрозольного состава”; патент США № 6585957, “Медицинский аэрозольный состав”; патент США № 6582729, “Порошковые фармацевтические составы, обладающие улучшенной дисперсностью”; патент США № 6572893, “Системы и способы распылительной сушки гидрофобных лекарственных средств с гидрофильными вспомогательными веществами”; патент США № 6551578, “Частицы с модулируемым высвобождением для аэрозольной доставки”; патент США № 6520179, “Ингаляционное устройство”; патент США № 6518239, “Сухие порошковые композиции с улучшенной дисперсностью”; патент США № 6503481, “Композиции для аэролизации и ингаляции”; патент США № 6358530, “Порошковые фармацевтические составы, обладающие улучшенной дисперсностью”; патент США № 6325061, “Ингаляционное устройство”; патент США № 6257232, “Ингаляционное устройство”; патент США № 6187344,

“Порошковые фармацевтические составы, обладающие улучшенной дисперсностью”; патент США № 6116237, “Способы ингаляции сухого порошка”; патент США № 5934272, “Устройство и способ создания аэрозольного тумана респираторного лекарственного средства”; и патент США № 5558085, “Внутрилегочная доставка пептидных лекарственных средств”.

Композиция может представлять собой композицию сухого порошка для местной доставки в легкое путем ингаляции. Композиция может содержать порошковую смесь для ингаляции пептида по настоящему изобретению и подходящую порошковую основу, разбавитель или вещество-носитель, например, лактозу, глюкозу, декстран, маннит, или другой сахар, или крахмал. Композиция может быть использована в любом из ряда устройств для сухого порошка, таких как резервуарный ингалятор для сухого порошка, многодозовый ингалятор для сухого порошка или ингалятор отмериваемой дозы. Композиция может включать дополнительные вспомогательные вещества, такие как спирт, поверхностно-активное вещество, смазку, антиоксидант или стабилизирующее средство. Подходящие пропелленты включают углеводородные, хлорфторуглеродные и гидрофторалкановые пропелленты или смеси любых таких пропеллентов.

Ингаляционные растворы также могут быть составлены в сжиженном пропелленте для аэрозольной доставки, например, с помощью ингалятора отмериваемой дозы под давлением. В еще одном составе растворы могут иметь форму небулизированных водных суспензии или раствора, с или без корректировки подходящего рН или тоничности, в виде либо однодозового, либо многодозового устройства.

#### 4.3 Назальная доставка

Составы или композиции, подходящие для назального введения, где носителем является твердое вещество, включают крупнозернистый порошок с размером частиц, например, в диапазоне от 20 до 500 микрон, который вводят так, как вводят нюхательный табак (т. е. путем быстрого вдыхания через носовой проход из контейнера с порошком, поднесенного к носу). Подходящие порошковые композиции включают, в качестве примера, порошкообразные препараты активного ингредиента, тщательно смешанные с лактозой или другими инертными порошками, приемлемыми для внутрибронхиального введения. Порошковые композиции могут быть введены через аэрозольный дозатор или заключены в разрушаемую капсулу, которая может быть вставлена пациентом в устройство, прокалывающее капсулу и выдувающее порошок устойчивой струей, подходящей для ингаляции. В качестве альтернативы подходящие составы могут

включать жидкий носитель, например, назальный аэрозоль или назальные капли, которые могут включать водные или масляные растворы активных ингредиентов.

#### 4.4 Буккальная доставка и доставка через слизистые оболочки

Фармацевтические композиции могут дополнительно включать, например, одно или несколько из воды, буферов (например, нейтрального забуференного солевого раствора или забуференного фосфатом солевого раствора), этанола, минерального масла, растительного масла, диметилсульфоксида, углеводов (например, глюкозы, маннозы, сахарозы или декстранов), маннита, белков, адъювантов, полипептидов или аминокислот, таких как глицин, антиоксидантов, хелатирующих средств, таких как EDTA или глутатион, и/или консервантов. Кроме того, один или несколько других активных ингредиентов могут (но не обязательно) быть включены в фармацевтические композиции, представленные в данном документе.

#### 4.5 Пероральная доставка

В одном аспекте пептид по настоящему изобретению, который включает агонист MC1r, вводят перорально и доставляют практически неповрежденным в просвет всего или части кишечного тракта, включая в некоторых аспектах толстую кишку пациента, для лечения воспалительного заболевания кишечника, колита или других опосредованных меланокортиновыми рецепторами или реагирующих на таковой заболеваний, показаний, состояний и синдромов желудочно-кишечного тракта. Может быть использован полимерный состав отложенного высвобождения, включающий пептид по настоящему изобретению, в том числе без ограничения полимер рН-зависимого высвобождения. Идеи и раскрытие международной публикации № WO 2019/183472, поданной в качестве международной заявки № PCT/US2019/023575 под названием "специфичные в отношении меланокортиновых рецепторов составы и способы специфической для желудочно-кишечного тракта доставки", включены в данный документ посредством ссылки, как если бы они были изложены полностью.

Для системного введения композиции, включающие один или несколько пептидов, раскрываемых в данном документе, или формулу, раскрываемую в данном документе, можно вводить перорально в индивидуальной лекарственной форме, такой как таблетка или капсула. В одном предпочтительном аспекте индивидуальная лекарственная форма включает энтеральное покрытие и необязательно одно или несколько средств для усиления поглощения, снижения разложения протеазой, увеличения клеточной проницаемости и т. п. Любая из ряда технологий доставки, включая без ограничения липосомные композиции, мукоадгезивные или гастроретентивные системы доставки,

усилители абсорбции, многофункциональные системы доставки лекарственных средств, совместное введение усилителей проницаемости и/или ингибиторов протеазы, ковалентную конъюгацию с различными химическими или биологическими вспомогательными средствами, например, для усиления способности проникать в клетки, энтеральные покрытия, различные наночастицы и т. п., могут быть использованы для пероральной доставки пептидов по настоящему изобретению.

#### 5.0 Способы получения

В целом, пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, могут быть синтезированы любым средством, известным в уровне техники, включая твердофазный синтез, и могут быть очищены в соответствии со способами, известными в уровне техники. Для получения пептидов, раскрываемых в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, может быть использована любая из ряда хорошо известных процедур с использованием различных смол и реагентов.

Способы твердофазного синтеза пептидов хорошо известны и практикуются в уровне техники. В таких способах синтез пептидов по настоящему изобретению может быть осуществлен путем последовательного включения желаемых аминокислотных остатков по одному в растущую пептидную цепь в соответствии с общими принципами твердофазных способов.

При химических синтезах пептидов реакционноспособные группы боковых цепей различных аминокислотных остатков защищают подходящими защитными группами, которые предотвращают протекание химической реакции на этом участке до тех пор, пока защитная группа не будет удалена. Также распространена защита альфа-аминогруппы аминокислотного остатка или фрагмента, пока это соединение реагирует с карбоксильной группой, с последующим селективным удалением альфа-аминозащитной группы, чтобы позволить последующей реакции произойти в этом участке. Конкретные защитные группы были раскрыты и известны в способах твердофазного синтеза и способах синтеза в фазе раствора.

Альфа-аминогруппы могут быть защищены подходящей защитной группой, включая защитную группу уретанового типа, такую как бензилоксикарбонил (Z) и замещенный бензилоксикарбонил, такой как п-хлорбензилоксикарбонил, п-нитробензилоксикарбонил, п-бромбензилоксикарбонил, п-бифенил-изопропоксикарбонил, 9-фторенилметоксикарбонил (Fmoc) и п-метоксибензилоксикарбонил (Moz), и алифатические защитные группы уретанового типа, такие как трет-бутилоксикарбонил

(Woc), диизопропилметоксикарбонил, изопропоксикарбонил и аллилоксикарбонил (Alloc). Fmoc особенно подходит для защиты альфа-аминогрупп.

Гуанидиновые группы могут быть защищены подходящей защитной группой, такой как нитро, *p*-толуолсульфонил (Tos), Z, пентаметилхромансульфонил (Pmc), адамантилоксикарбонил, пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил (Pbf) и Woc. Pbf и Pmc являются предпочтительными защитными группами для Arg. Другие реакционноспособные группы, включая амины и группы карбоновых кислот, также могут быть защищены, например, сложным 1-tert-бутиловым эфиром (OtBu) для Glu, Woc для Trp, тритилом (Trt) для His и т. п.

Линейные пептидные предшественники описанных в данном документе пептидов по настоящему изобретению получали с использованием твердофазного синтеза с автоматическим пептидным синтезатором с использованием программных модулей, предоставленных производителем, и в соответствии с протоколами, изложенными в руководстве производителя.

Твердофазный синтез начинают с C-конца пептида. В одном аспекте диаминовый линкер или диаминоэфирный линкер соединяют с подходящей смолой с образованием тем самым исходной смолы, а затем защищенную альфа-аминокислоту соединяют с диаминовым или диаминоэфирным линкером. Например, такой исходный материал может быть получен путем присоединения альфа-аминозащищенной аминокислоты с помощью диаминового или диаминоэфирного линкера к смоле *p*-бензилоксибензилового спирта (Ванга), смоле 2-хлортритилхлорида или оксимной смоле. Смолы диамина и тритила диаминового эфира коммерчески доступны и обычно используются, если доступны коммерчески.

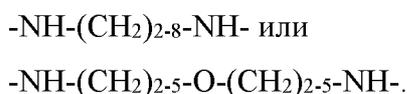
Циклические пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, могут быть легко синтезированы с помощью известных традиционных процедур для образования пептидной связи между аминокислотами. Такие традиционные процедуры включают, например, любую процедуру в фазе раствора, позволяющую конденсацию между свободной альфа-аминогруппой аминокислотного остатка, имеющей защищенную карбоксильную группу и другие реакционноспособные группы, и свободной первичной карбоксильной группой другого аминокислотного остатка, имеющего свою защищенную аминогруппу или другие реакционноспособные группы. В предпочтительной традиционной процедуре циклические пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, могут быть синтезированы твердофазным синтезом и очищены в

соответствии со способами, известными в уровне техники. Для получения пептидов, раскрываемых в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, может быть использована любая из ряда хорошо известных процедур с использованием различных смол и реагентов.

Процесс синтеза циклических пептидов может быть осуществлен с помощью процедуры, при которой каждый аминокислотный остаток в желаемой последовательности добавляют последовательно к другому аминокислотному остатку по одному за раз, или с помощью процедуры, при которой пептидные фрагменты с желаемой аминокислотной последовательностью сначала синтезируют традиционным способом. Полученный линейный пептид затем циклизируют в фазе раствора для получения циклического пептида по настоящему изобретению.

В одном аспекте для получения пептидов по настоящему изобретению используют твердофазный синтез. В этом способе могут быть использованы N-концевые защитные группы (PG), такие как Fmoc или Boc, в зависимости от используемой схемы защитных групп. Боковые цепи аминокислот с реакционноспособными группами могут быть дополнительно защищены ортогонально, например, Trp(Boc), Arg(Pbf), His(Trt), Glu(OtBu) и т. п. Обычно защитные группы выбирают таким образом, что при отщеплении пептида от твердофазной смолы происходит полное удаление защитных групп пептида, включая удаление ортогональных защитных групп.

Твердая подложка (показанная на представленной ниже диаграмме жирным кружочком) представляет собой небольшую гранулу полимерной смолы, функционализированную желаемой реакционноспособной группой. В одном аспекте реакционноспособная группа включает диаминовую группу, предпочтительно выбранную из группы, включающей



На схеме, показанной ниже, изображенная реакционноспособная диаминовая группа представляет собой  $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_{2-8}\text{-NH-}$ , но следует учитывать, что подобным образом может быть использована реакционноспособная группа  $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_{2-5}\text{-O-(CH}_2\text{)}_{2-5}\text{-NH-}$ .

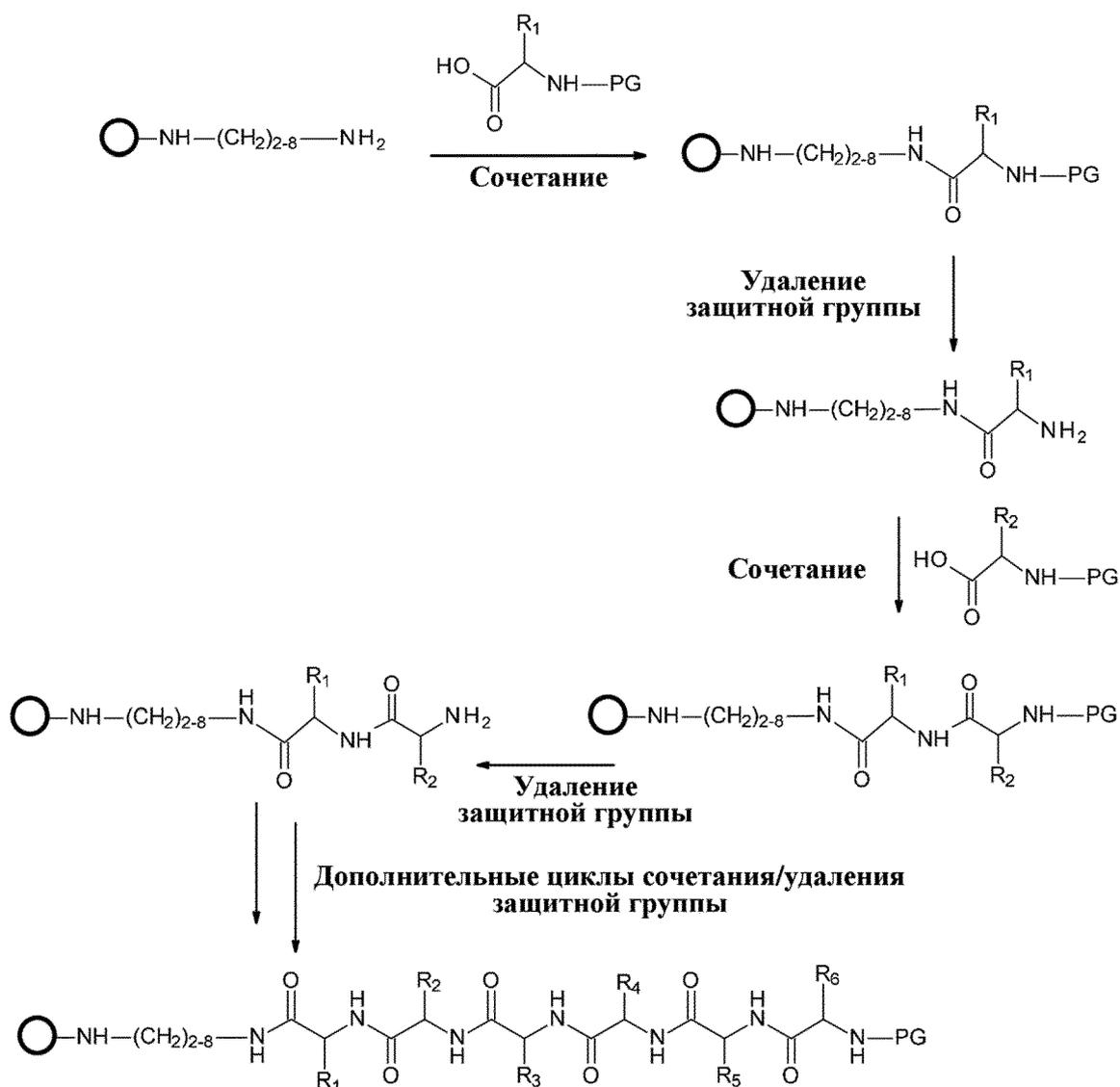
Каждая аминокислота, сочетаемая с N-концом пептидной цепи, должна быть защищена на своем N-конце и, если аминокислота содержит реакционноспособную группу, на своей боковой цепи. N-конец может быть защищен с использованием любой подходящей защитной группы; Boc и Fmoc являются защитными группами, традиционно используемыми в твердофазном пептидном синтезе, и подобным образом могут быть

использованы в осуществлении настоящего изобретения. Как будет показано ниже, твердофазный пептидный синтез протекает обычным образом, повторяющимися циклами чередующихся реакций депротекции N-конца и сочетания. Однако в отличие от традиционного твердофазного пептидного синтеза, в котором используют амидную смолу, в одном варианте осуществления настоящего изобретения применяют смолу с диаминовым линкером, который может включать  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{2-8}-\text{NH}-$  или  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{2-5}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-5}-\text{NH}-$ .

В одном варианте осуществления для облегчения синтеза используют предварительно загруженные тритиловые группы; в качестве примера, но не ограничения, исходная смола может представлять собой тритиловую смолу, которая дополнительно содержит диаминовую линкерную группу, такую как

- 1,4-диаминобутантритиловая смола (ChemImpex, № по каталогу 04303),
- 1,2-диаминоэтантритиловая смола (ChemImpex, № по каталогу 04306) или
- 1,5-диаминопентантритиловая смола (ChemImpex, № по каталогу 04308).

Однако могут быть использованы и другие смолы, а также другие диаминовые или диаминоэфирные линкерные группы. При необходимости могут быть изготовлены специальные смолы для обеспечения желаемой диаминовой линкерной группы. В одном аспекте используют смолу, такую как 2-хлор-третил, и на начальном этапе происходит присоединение выбранной диаминовой или диаминоэфирной линкерной группы к смоле, после чего начинается синтез.



В качестве примера, исходную смолу 1,4-диаминобутантретиловую смолу (ChemImprex, № по каталогу 04303, 0,77 ммоль/г, 0,4 ммоль) загружают в пептидный синтезатор.

Следующим последовательным аминокислотным остатком является карбокси-концевая аминокислота, которая может представлять собой, например, Trp. В этом случае используют защищенный Trp, такой как Trp(Boc), что дает -Trp(Boc)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-смолу после депротекции защитной группы - Trp(Boc). Можно легко увидеть, что могут быть использованы другие диаминовые линкеры, и подобным образом могут быть использованы диаминоэфирные линкеры.

Каждый этап депротекции может включать, например, применение пиперидина, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1-гидроксibenзотриазол (HOBT), N,N-диметилформамида (DMF) и т. п. с последующими циклами промывки, например, DMF

или метил-трет-бутиловым эфиром (МВТЕ), с повторными циклами по мере необходимости.

Каждый этап сочетания может включать, например, применение желаемой защищенной аминокислоты, такой как Fmoc-AA-OH, с реагентами сочетания, включая дихлорметан (DCM), НОВТ, N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), DMF или 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуриония гексафторфосфат (НВТУ), среди прочих. После сочетания могут применяться циклы промывки, например, с помощью DMF или МВТЕ.

При сочетании синтезированного пептида со смолой или в растворе N-конец может быть модифицирован, например, путем ацетилирования. В одном аспекте используют способ, в котором после удаления защитной группы на N-конце, связанный со смолой пептид подвергается реагированию с уксусным ангидридом в дихлорметане в присутствии органического основания, такого как диизопропилэтиламин. В уровне техники известны и могут быть использованы другие способы ацетилирования N-конца, включая ацетилирование в фазе раствора.

Полученный пептид, связанный со смолой, может быть отщеплен от смолы любым способом, известным в уровне техники, например, смешиванием пептида, связанного со смолой, со смесью трифторуксусной кислоты (TFA), три-изопропилсилана (TIS) и воды, например, TFA/TIS/H<sub>2</sub>O (95:2,5:2,5, об./об./об.), в течение подходящего периода времени, например, 20 минут, при подходящей температуре, например, комнатной температуре. По желанию, после фильтрации можно провести один или несколько дополнительных циклов смешивания связанного со смолой пептида со смесью TFA/TIS/H<sub>2</sub>O. Объединенные фильтраты могут храниться, например, при комнатной температуре в течение двух часов, а затем могут быть концентрированы путем продувки потоком N<sub>2</sub>. Затем расщепленный линейный пептид может быть осажден из холодного эфира, затем полученный остаток растворяют в 50% трет-бутаноле/воде и лиофилизируют для получения линейного пептида.

Полученный неочищенный линейный пептид может быть затем циклизирован в растворе с помощью традиционных реакционных средств для циклизации путем конденсации амидных связей. Линейные пептиды сначала растворяют в подходящих растворителях, таких как DMF, тетрагидрофуран (THF), DCM или 1-метил-2-пирролидон (NMP). Подходящие реагенты циклического сочетания включают, например, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуриония тетрафторборат (ТВТУ), НВТУ, бензотриазол-1-ил-окси-трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (ВОР), бензотриазол-1-ил-окси-трис(пирролидино)фосфония гексафторфосфат (РyВОР), 2-(7-аза-

1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (TATU), 2-(2-оксо-1(2Н)-пиридил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат (TPTU) или N,N'-дициклогексилкарбодиимид/1-гидроксибензотриазол (DCCI/HOBt). Сочетание обычно инициируют с помощью подходящего основания, такого как DIPEA, сим-коллидин или N-метилморфолин (NMM).

После циклизации раствора полученная смесь может быть концентрирована известными способами, а затем частично очищена, например, с помощью растирания с использованием метил-трет-бутилового эфира (MTBE). Полученные фракции затем могут быть объединены и лиофилизированы.

Что касается пептида № 60 по настоящему изобретению синтез начинали с загрузки исходной смолы 1,4-диаминобутан-третиловой смолы (ChemImpex, № по каталогу № 04303, 0,77 ммоль/г, 0,4 ммоль) в пептидный синтезатор. Осуществляли индивидуальное сочетание аминокислот Fmoc-Trp(Boc), Fmoc-Arg(Pbf), Fmoc-D-Phe(4-F), Fmoc-His(Trt), Fmoc-Glu(OtBu) и Fmoc-Nle по порядку с депротекцией после каждого индивидуального сочетания, с депротекцией Fmoc-Nle и ацилированием полученного амина, например, с применением уксусного ангидрида и пиридина в DMF в течение подходящего периода времени, для получения ортогонально защищенного связанного со смолой линейного пептида

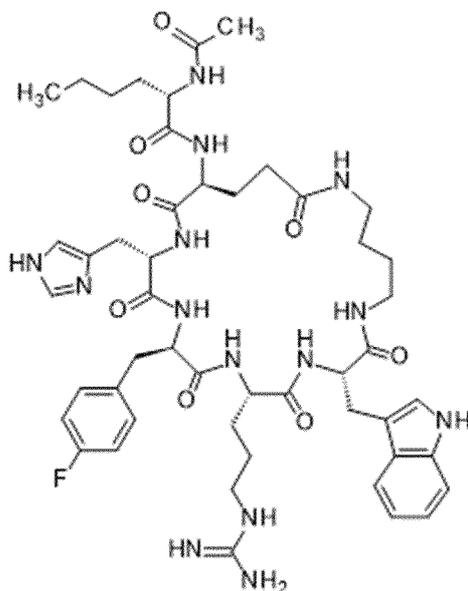
Ac-Nle-Glu(OtBu)-His(Trt)-D-Phe(4-F)-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH-смола.

Пептид-смолу смешивали с 8 мл раствора для расщепления, состоящего из TFA/TIS/H<sub>2</sub>O (95:2,5:2,5, об./об./об.) в течение 20 минут, который также расщеплял ортогональные защитные группы. Затем перемешивание повторяли, смешивая с 8 мл свежего раствора для расщепления в течение еще 20 минут. Объединенные фильтраты хранили при комнатной температуре в течение двух часов, после чего концентрировали до приблизительно 25 мл с применением продувочного потока N<sub>2</sub>. Отщепленный линейный пептид осаждали из холодного эфира. Остаток растворяли в 50% трет-бутаноле/воде и лиофилизировали с получением линейного пептида (~0,4 ммоль)

Ac-Nle-Glu-His-D-Phe(4-F)-Arg-Trp-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>

Неочищенный линейный пептид растворяли в смеси 3 мл DMF и 3 мл DCM, и полученный раствор охлаждали на водяной бане со льдом. К холодному раствору добавили 0,35 мл EDC (0,18 г, 0,9 ммоль) и HOAt (1,5 мл 0,6 М раствора в DMF, 0,9 ммоль), затем диизопропилэтиламин (DIEA) (0,35 мл, 2,5 ммоль) до pH 9. Реакционную смесь перемешивали при нагревании до комнатной температуры и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение ночи. Анализ LC/MS показал, что

циклизация завершена. К реакционной смеси добавили 2 мл 1 н. HCl и перемешивали в течение еще двух часов, после чего регулировали pH от pH 3 до pH 4. Реакционную смесь с скорректированным pH загружали непосредственно в препаративную HPLC, полученные чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением 97,2 мг (выход 19,8%) циклического пептида



Окончательная очистка также может быть проведена с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC) с использованием подходящей колонки, такой как колонка C<sub>18</sub>, или также могут быть использованы другие способы разделения или очистки, такие как способы, основанные на размере или заряде пептида. После очистки пептид может быть охарактеризован любым из ряда способов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC), аминокислотный анализ, масс-спектрометрия и т. п.

Пептид № 54 по настоящему изобретению синтезировали, как описано выше, с заменой Met(O<sub>2</sub>) на His и D-Nal 1 на D-Phe(4-F). После синтеза, отщепления от смолы и полной депротекции циклизацию неочищенного линейного пептида (~6 ммоль) инициировали путем смешивания с PyVor (3,3 г, 6 ммоль) в 200 мл смеси DMF/THF (3:7, об./об.), при этом полученную суспензию охлаждали на водяной бане со льдом. К холодному раствору добавили смесь PyVor (6,4 г, 12 ммоль) и NMM (6,52 мл, 59,4 ммоль, 9,9 экв.) в 40 мл смеси DMF/THF (3:7, об./об.). Обеспечивали реагирование в течение 3 часов, реакционную смесь концентрировали на ротационном испарителе, а затем растирали с холодным МТВЕ 3-4 раза. Полученный маслянистый остаток растворили в 20 мл 50% АсОН/вода и оставили на ночь, а затем подвергли очистке с помощью HPLC. Очищенные

фракции объединили и лиофилизировали с получением пептида № 54 (выход 9,7%).

Пептиды №№ 71 и 72 по настоящему изобретению синтезировали, как описано выше для пептида № 60, за исключением того, что каждый состоял из пяти аминокислот, при этом N-концевая группа представляла собой гептаноил для пептида № 71 и 3-фенилпропаноил для пептида № 72. В каждом случае, после синтеза, отщепления от смолы и полной депротекции циклизацию неочищенного линейного пептида (~3 ммоль) инициировали путем смешивания с PyВор (1,6 г, 3 ммоль) в 100 мл смеси DMF/THF (3:7, об./об.), при этом полученную суспензию охлаждали на водяной бане со льдом. К холодному раствору добавили смесь PyВор (3,2 г, 6 ммоль) и NMM (3,26 мл, 29,7 ммоль, 9,9 экв.) в 20 мл смеси DMF/THF (3:7, об./об.). Обеспечивали реагирование в течение 3 часов, реакционную смесь концентрировали на ротационном испарителе, а затем растирали с холодным МТВЕ 3-4 раза. Маслянистый остаток растворили в 10 мл 50% АсОН/вода и оставили на ночь, а затем подвергли очистке с помощью HPLC. Очищенные фракции объединяли и лиофилизировали для получения пептида № 71 (312 мг, выход 8,8%) и пептида № 72 (320 мг, выход 8,9%).

Пептид № 77 синтезировали, как описано выше для пептида № 60, за исключением того, что пептид № 75 состоял из пяти аминокислот, при этом N-концевая группа представляла собой 2-нафтилацетил. Циклизацию неочищенного линейного пептида (~4 ммоль) инициировали путем смешивания с PyВор (4,16 г, 4 ммоль) в 140 мл смеси DMF/THF (3:7, об./об.), при этом полученную суспензию охлаждали на водяной бане со льдом. К холодному раствору добавили смесь PyВор (4,16 г, 8 ммоль) и NMM (6,52 мл, 39,6 ммоль, 9,9 экв.) в 20 мл смеси DMF/THF (3:7, об./об.). Обеспечивали реагирование в течение 3 часов, реакционную смесь концентрировали на ротационном испарителе, а затем растирали с холодным МТВЕ 3-4 раза. Маслянистый остаток растворили в 15 мл 50% АсОН/вода и оставили на ночь, а затем подвергли очистке с помощью HPLC. Очищенные фракции объединили и лиофилизировали с получением пептида № 77 (586 мг, выход 11,8%).

Ортогональные защитные группы также могут быть использованы по мере необходимости. Например, пептиды по настоящему изобретению содержат несколько аминокислот с боковой цепью, содержащей аминогруппу. Можно использовать любую из множества защитных групп, включая схему защиты Allyl-Alloc для некоторых аминокислот, и ортогональные защитные группы, расщепляемые при различных реакционных условиях, используемых для других аминокислот с боковой цепью,

содержащей аминогруппу. Так, например, аминокислоты Fmoc-Glu(OAll)-OH (Glu(OAll) обозначает 5-аллиловый эфир глутаминовой кислоты) могут быть использованы для положения, связанного с С-концевой диаминовой группой при циклизации, в то время как другие аминокислоты с боковыми цепями, содержащими аминогруппы, могут иметь другую и ортогональную защитную группу, например, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Lys(Pbf)-OH, Fmoc-Dab(Pbf)-OH или подобные. Другие защитные группы могут быть использованы подобным образом; в качестве примера, но не ограничения, Mtt (4-метилтретил) или Mtt/OPp (4-метилтретил/2-фенилизопропил) могут быть использованы с боковой цепью His, с ортогональными защитными группами, используемыми для других положений, которые не могут быть расщеплены в условиях, подходящих для расщепления Mtt или Mtt/OPp.

Реакционноспособные группы в пептиде могут быть селективно модифицированы либо во время твердофазного синтеза, либо после извлечения из смолы. Например, пептиды могут быть модифицированы для получения N-концевых модификаций, таких как ацетилирование, находясь на смоле, или могут быть удалены со смолы путем применения расщепляющего реагента, а затем модифицированы. Подобным образом, способы модификации боковых цепей аминокислот хорошо известны специалистам в области пептидного синтеза. Выбор модификаций, выполняемых для реакционноспособных групп, присутствующих в пептиде, будет определяться, в частности, характеристиками, которые желательны для пептида.

Хотя синтез был описан в основном со ссылкой на твердофазную химию Fmoc, следует учитывать, что для получения циклических пептидов по настоящему изобретению могут быть использованы другие химические и синтетические способы, например, в качестве примера, но не ограничения, любой способ, который может быть использован в твердофазном пептидном синтезе, способы, при которых используют химию Boc, химию растворов, любую из множества схем защитных групп, конденсацию фрагментов, циклизацию либо на смоле, либо вне смолы и другие химические и синтетические способы.

## 6.0 Составы

В зависимости от желаемого пути введения состав композиции, включающей один или несколько циклических пептидов, раскрываемых в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, может варьировать. Таким образом, состав может быть пригоден для подкожной инъекции, подкожной инъекции медленного высвобождения, внутривенной инъекции, для применений в виде назального аэрозоля, для

ингаляционных применений, для перорального введения, включая без ограничения пероральное высвобождение для лечения желудочно-кишечных заболеваний, для буккального или других чресслизистых применений, для других трансдермальных применений и т. п. В целом, составы могут быть использованы для любой формы введения пептида по настоящему изобретению.

#### 6.1 Солевая форма циклических пептидов

Циклические пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, могут иметь форму любой фармацевтически приемлемой соли. Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Соли, полученные из неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, трехвалентного железа, двухвалентного железа, лития, магния, трехвалентного марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия, цинка и т. п. Особенно предпочтительными являются соли аммония, кальция, лития, магния, калия и натрия. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т. п.

Когда циклические пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, являются основными, могут быть получены соли присоединения кислоты из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Такие кислоты включают уксусную, бензенсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, карбоновую, лимонную, этансульфоновую, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромистоводородную, хлористоводородную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, малоновую, муциновую, азотную, памоевую, пантотеновую, фосфорную, пропионовую, янтарную, серную, винную, п-толуолсульфоновую кислоту, TFA и т. п. Соли присоединения кислоты пептидов,

раскрываемых в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, получают в подходящем растворителе из пептида и избытка кислоты, такой как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, фосфорная, уксусная, TFA, лимонная, винная, малеиновая, янтарная или метансульфоновая кислота.

Особенно применимы ацетат, ацетат аммония и солевые формы TFA. Если пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, включают кислотный фрагмент, то подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия, или соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция или магния. Следует также учитывать, что определенные пептиды формул I-V могут существовать в сольватированных формах, включая сольваты свободного пептида или сольваты соли соединения, а также в несольватированных формах. Термин "сольват" используется в данном документе для описания молекулярного комплекса, включающего соединение по настоящему изобретению и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин "гидрат" используют, когда указанным растворителем является вода. Следует учитывать, что все полиморфы, включая смеси различных полиморфов, включены в объем заявленных пептидов.

## 6.2 Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение представляет фармацевтическую композицию, которая включает циклический пептид, раскрываемый в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. Носитель может представлять собой жидкий состав и предпочтительно представляет собой забуференный, изотонический, водный раствор. Фармацевтически приемлемые носители также включают вспомогательные вещества, такие как разбавители, носители и т. п., и добавки, такие как стабилизирующие средства, консерванты, солюбилизующие средства, буферы и т. п., как описано ниже.

Композиции циклических пептидов, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, могут быть составлены или соединены в фармацевтические композиции, которые включают по меньшей мере один циклический пептид, раскрываемый в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, включающими вспомогательные вещества, такие как разбавители, носители и т. п., и добавки, такие как стабилизирующие средства, консерванты, солюбилизующие средства, буферы и т. п., которые могут быть желательны. Вспомогательные вещества

состава могут включать поливинилпирролидон, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, акациевую камедь, полиэтиленгликоль, маннит, хлорид натрия и цитрат натрия. Для инъекционных или других составов для введения в жидкой форме предпочтительны вода, содержащая по меньшей мере один или несколько буферных компонентов, а также стабилизирующих средств, консервантов и солубилизирующих средств. Для составов для введения в твердой форме можно использовать любые из множества загущающих, наполняющих, разрыхляющих и несущих добавок, таких как крахмалы, сахара, производные целлюлозы, жирные кислоты и т. п. Для составов местного введения можно использовать любые из множества кремов, мазей, гелей, лосьонов и т. п. Для большинства фармацевтических составов неактивные ингредиенты будут составлять большую часть препарата по массе или объему. Для фармацевтических составов также предполагается, что могут быть использованы любые из множества составов и добавок дозированного высвобождения, медленного высвобождения или замедленного высвобождения, так что дозировка может быть составлена таким образом, чтобы обеспечивать доставку пептида, раскрываемого в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, в течение определенного периода времени.

В целом, фактическое количество циклических пептидов, раскрываемых в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, вводимых пациенту, будет варьировать в довольно широких диапазонах в зависимости от способа введения, используемого состава и желаемого ответа.

В практическом применении циклические пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, могут быть объединены в качестве активного ингредиента в смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с традиционными методиками составления фармацевтических композиций. Носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, желаемого для введения, например, пероральную, парентеральную (включая внутривенную), уретральную, вагинальную, назальную, буккальную, сублингвальную или подобную. При получении композиций для пероральной лекарственной формы могут быть использованы любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т. п. в случае пероральных жидких препаратов, таких как, например, суспензии, эликсиры и растворы; или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие средства, смазки, связующие, дезинтегрирующие средства и

т. п. в случае пероральных твердых препаратов, таких как, например, порошки, твердые и мягкие капсулы и таблетки.

Из-за простоты применения таблетки и капсулы представляют собой выгодную пероральную единичную лекарственную форму. При желании таблетки могут быть покрыты с помощью стандартных водных или неводных методик. Количество активного пептида в таких терапевтически применимых композициях таково, что будет получена эффективная дозировка. В другой выгодной единичной лекарственной форме могут быть использованы сублингвальные конструкции, такие как листки, пластинки, таблетки или подобное.

Таблетки, пилюли, капсулы и т. п. могут также содержать связующие, такие как повидон, трагакантовая камедь, акациевая камедь, кукурузный крахмал или желатин; разбавители; наполнители, такие как микрокристаллическая целлюлоза, вспомогательные вещества, такие как гидрофосфат кальция; дезинтегрирующие средства, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или альгиновая кислота; консерванты; красители; смазывающие вещества, такие как стеарат магния; и подсластители, такие как сахароза, лактоза или сахарин. Если единичная лекарственная форма представляет собой капсулу, то она может содержать, в дополнение к материалам упомянутого выше типа, жидкий носитель, такой как жирное масло. Различные другие материалы могут быть использованы в качестве покрытий или для модификации физической формы лекарственной единицы. Например, таблетки могут быть покрыты шеллаком, сахаром или тем и другим. Сироп или эликсир может содержать, помимо активного ингредиента, сахарозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, например, вишневый или апельсиновый ароматизатор.

При составлении для пероральной доставки пептид может быть составлен и изготовлен таким образом, что он заключен в энтеральный протектор, более предпочтительно таким образом, что он не высвобождается до тех пор, пока таблетка или капсула не пройдет через желудок и необязательно далее через часть тонкого кишечника. В контексте настоящей заявки будет понятно, что термин «энтеральное покрытие или материал» относится к покрытию или материалу, который пройдет через желудок по сути неповрежденным, но распадется после прохождения через желудок для высвобождения активного лекарственного вещества. Материалы, которые могут быть использованы, включают фталат ацетата сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат поливинилацетата и сополимер метакриловой кислоты и метилметакрилата. Используемое энтеральное покрытие способствует

растворению лекарственной формы преимущественно в участке вне желудка и может быть выбрано таким образом, что энтеральное покрытие растворяется при рН по меньшей мере приблизительно 5,5, более предпочтительно при рН от приблизительно 6,0 до приблизительно 8,0.

Для усиления всасывания в кишечнике при растворении энтерального покрытия можно использовать любой из множества усилителей проницаемости. В одном аспекте усилители проницаемости увеличивают параклеточную или трансклеточную транспортные системы. Иллюстративные, не ограничивающие примеры таких усилителей проницаемости включают хелаторы кальция, желчные соли (например, холат натрия) и жирные кислоты. В некоторых вариантах осуществления дополнительно добавляют пептиды или полипептиды, которые действуют как субстраты для кишечных протеаз.

Циклические пептиды также могут вводиться парентерально. Растворы или суспензии этих активных пептидов могут быть получены в воде, подходящим образом смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидрокси-пропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Эти препараты необязательно могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, пригодные для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для экстемпорального приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях форма должна быть стерильной и должна быть текучей настолько, чтобы ее можно было вводить с помощью шприца. Форма должна быть стабильной в условиях изготовления и хранения и должна быть сохранена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащие, например, воду, этанол, многоатомный спирт, например, глицерин, пропиленгликоль или жидкий полиэтиленгликоль, их подходящие смеси и растительные масла.

Циклические пептиды, раскрываемые в данном документе, могут быть терапевтически применены путем назального введения. Пептиды могут находиться в водном растворе, таком как раствор, включающий солевой раствор, цитрат или другие традиционные вспомогательные вещества или консерванты, а также усилители абсорбции или проницаемости, усилители трансклеточной проницаемости, мукоадгезивные полимеры и различные системы носителей. Пептиды также могут находиться в сухом или порошковом составе. Циклические пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы,

раскрываемой в данном документе, могут быть составлены с любым из множества средств, которые усиливают эффективную назальную абсорбцию лекарственных средств, включая пептидных лекарственных средств. Эти средства могут усиливать назальную абсорбцию без неприемлемого повреждения слизистой оболочки. В патентах США №№ 5693608, 5977070 и 5908825, среди прочих, описывается ряд фармацевтических композиций, которые могут быть использованы, включающих усилители абсорбции, и описания каждого из упомянутых выше, а также все ссылки и патенты, упомянутые в них, включены посредством ссылки.

Если циклические пептиды находятся в водном растворе, они могут быть соответствующим образом забуференными с помощью солевого раствора, ацетата, фосфата, цитрата, ацетата или других буферных средств, которые могут находиться при любом физиологически приемлемом рН, как правило, от приблизительно рН 4 до приблизительно рН 7. Можно также использовать комбинацию буферных средств, таких как забуференный фосфатом солевой раствор, солевой раствор, ацетатный буфер и т. п. В случае солевого раствора можно использовать 0,9% солевой раствор. В случае ацетата, фосфата, цитрата и т. п. можно использовать 50 мМ раствор. В дополнение к буферным средствам может быть использован подходящий консервант для предупреждения или ограничения роста бактерий и других микроорганизмов. Одним из таких консервантов может быть 0,05% бензалкония хлорид.

В альтернативном варианте осуществления циклические пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, могут быть введены непосредственно в легкое. Внутрилегочное введение может быть осуществлено посредством ингалятора отмериваемой дозы, устройства, позволяющего самостоятельно вводить отмеренный болюс пептида, раскрываемого в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, при приведении в действие пациентом во время вдоха. В одном аспекте данного варианта осуществления циклический пептид может находиться в высушенной форме и форме частиц, например, частиц от приблизительно 0,5 до 6,0 мкм, так, что частицы имеют достаточную массу для оседания на поверхности легких и не выдыхаются, но достаточно малы, чтобы не осаждалась на поверхностях дыхательных путей до достижения легкого. Для получения микрочастиц сухого порошка можно использовать любую из множества различных методик, включая без ограничения микроразмол, сушку распылением и быстрое замораживание аэрозоля с последующей лиофилизацией. С помощью микрочастиц пептиды могут быть доставлены глубоко в легкое, обеспечивая тем самым быстрое и эффективное всасывание в кровоток. Кроме

того, при таком подходе не требуются усилители проникновения, как это иногда бывает в случае трансдермальных, назальных или перорально-слизистых путей доставки. Можно использовать любой из множества ингаляторов, включая аэрозоли на основе пропеллента, небулайзеры, однократные ингаляторы сухого порошка и многократные ингаляторы сухого порошка. Традиционные устройства, используемые в настоящее время, включают ингаляторы отмеренной дозы, которые используют для доставки лекарств для лечения астмы, хронической обструктивной болезни легких и т. п. Предпочтительные устройства включают ингаляторы сухого порошка, предназначенные для образования облака или аэрозоля мелкого порошка с размером частиц, который всегда меньше приблизительно 6,0 мкм.

Размер микрочастиц, включая распределение среднего размера, можно контролировать с помощью способа изготовления. При микроразмоле размер микрочастиц контролируют с помощью размера размольной головки, скорости ротора, времени обработки и т. п. При сушке распылением размер микрочастиц контролируют с помощью размера сопла, скорости потока, нагрева сушилки и т. п. При изготовлении посредством быстрого замораживания аэрозоля с последующей лиофилизацией размер микрочастиц контролируют с помощью размера сопла, скорости потока, концентрации аэрозольного раствора и т. п. Эти и другие параметры могут быть использованы для контроля размера микрочастиц.

Циклические пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, могут быть терапевтически введены посредством инъекции состава замедленного высвобождения. В одном варианте осуществления циклический пептид, раскрываемый в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, составляют для глубокой внутримышечной инъекции, например, в ягодичную или дельтовидную мышцу, состава с полиэтиленгликолем, таким как полиэтиленгликоль 3350, и необязательно с одним или несколькими дополнительными вспомогательными веществами и консервантами, включая без ограничения такие вспомогательные вещества, как соли, полисорбат 80, гидроксид натрия или хлористоводородная кислота для корректировки pH и т. п. В другом варианте осуществления циклические пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, составляют со сложным поли(ортоэфиром), который может быть автокатализируемым сложным поли(ортоэфиром) с любым переменным процентом молочной кислоты в полимерном остове и необязательно с одним или несколькими дополнительными вспомогательными веществами. В одном варианте

осуществления используют полимер D,L-лактида с гликолидом. В целом, любой из ряда инъекционных и биоэродлируемых полимеров, которые в одном аспекте предпочтительно также являются адгезивными полимерами, может быть использован в инъекционном составе замедленного высвобождения. В качестве альтернативы могут быть использованы другие составы замедленного высвобождения, включая составы, допускающие подкожную инъекцию, при этом другие составы могут включать одну или несколько из нано-/микросфер (например, композиций, включающих полимеры PLGA), липосом, эмульсий (например, эмульсий вода-в-масле), гелей, нерастворимых солей или суспензий в масле. Состав может быть таким, что инъекция требуется ежедневно, еженедельно, ежемесячно или на другой периодической основе, в зависимости от концентрации и количества циклического пептида, скорости замедленного высвобождения используемых материалов и других факторов, известных специалистам в данной области.

### 6.3 Пути введения

Если композицию, включающую один или несколько пептидов, раскрываемых в данном документе, или формулу, раскрываемую в данном документе, вводят путем инъекции, то инъекция может быть внутривенной, подкожной, внутримышечной, внутрибрюшинной или посредством других способов, известных в уровне техники. Пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, могут быть составлены любым способом, известным в уровне техники, включая без ограничения составление в виде таблеток, капсул, каплет, суспензий, порошков, лиофилизированных препаратов, суппозиториев, глазных капель, кожных пластырей, пероральных растворимых составов, спреев, аэрозолей и т. п., и могут быть смешаны и составлены с буферами, связующими, вспомогательными веществами, стабилизаторами, антиокислителями и другими средствами, известными в уровне техники. В целом, может быть использован любой путь введения, с помощью которого пептиды по настоящему изобретению вводят через эпидермальный слой клеток. Таким образом, способы введения могут включать введение через слизистые оболочки, буккальное введение, пероральное введение, дермальное введение, ингаляционное введение, назальное введение, уретральное введение, вагинальное введение и т. п.

### 6.4 Терапевтически эффективное количество

В целом, фактическое количество циклических пептидов, раскрываемых в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, вводимых пациенту, будет варьировать в довольно широких диапазонах в зависимости от способа введения,

используемого состава и желаемого ответа. Дозировка для лечения представляет собой введение любым из упомянутых выше способов или любым другим способом, известным в уровне техники, количества, достаточного для достижения желаемого терапевтического эффекта. Циклические пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, обычно обладают высокой активностью. Например, циклический пептид может быть введен при приблизительно 0,001, 0,01, 0,1, 0,5 или 1 мкг/кг массы тела в зависимости от конкретного выбранного пептида, желаемого терапевтического ответа, пути введения, состава и других факторов, известных специалистам в данной области.

#### 7.0 Тесты и анализы, используемые для оценки пептидов

Специфические в отношении меланокортинового рецептора пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, могут быть протестированы с помощью ряда аналитических систем и животных моделей для определения связывания, функционального состояния и эффективности.

#### 7.1 Анализ агонистической активности, проведенный на CEREP

Оценку агонистической активности соединений в отношении меланокортиновых рецепторов определяли путем измерения их влияния на продуцирование цАМФ с использованием способа выявления HTRF на CEREP (Eurofins CEREP SA, Сель-Левеско, Франция). Клетки суспендировали в буфере HBSS (Invitrogen), дополненном 20 мМ HEPES (pH 7,4) и 500 мкМ IBMX, затем распределяли в микропланшеты и инкубировали в присутствии HBSS (стандартный контроль), тестируемого соединения или эталонного агониста. Время инкубации, температура, количество клеток, эталонный агонист и информация о клеточной линии включены в приведенную ниже таблицу 1. Для измерения показаний стимулируемого контроля отдельные анализируемые лунки содержали эталонное соединение. После инкубации клетки лизировали и добавляли акцептор флуоресценции (D<sub>2</sub>-меченный цАМФ) и донор флуоресценции (антитело к цАМФ, меченное криптатом европия). Через 60 минут при комнатной температуре перенос флуоресценции измеряли при длине волны возбуждения 337 нм и длинах волн излучения 620 и 665 нм с использованием устройства для считывания микропланшетов (Envision, Perkin Elmer). Концентрацию цАМФ определяли путем деления сигнала, измеренного при 665 нм, на сигнал, измеренный при 620 нм (отношение).

Результаты выражены в процентах от контрольного ответа на 1 мкМ эталона. Стандартный эталонный агонист тестировали в каждом эксперименте при нескольких

концентрациях для построения кривой зависимости ответа от концентрации, на основании которой рассчитывали значение EC<sub>50</sub>.

№ анализа CEREP	Название белка	Вид	Тип клеток	Контроль	Время инкубации, минуты	Температура инкубации	Число клеток на лунку
2147	MC1	Мышь	B16-F1	NDP-альфа-MSH	10	комнатная температура	10 000
2240	MC2	Человек	Cloudman S91 (M3)	ACTH (1-39)	10	комнатная температура	10 000
959	MC3	Человек	CHO-K1	NDP-альфа-MSH	30	37C	10 000
699	MC4	Человек	CHO-K1	NDP-альфа-MSH	30	37C	5 000
1869	MC5	Человек	CHO-K1	Альфа-MSH	30	37C	10 000

## 7.2 Анализ антагонистической активности, проведенный на CEREP

Этот анализ использовали для оценки антагонистической активности соединений в отношении меланокортиновых рецепторов, определяемой путем измерения влияния на продуцирование цАМФ с использованием способа выявления HTRF.

Желаемые клетки с меланокортиновыми рецепторами суспендировали в буфере HBSS (Invitrogen), дополненном 20 mM HEPES (pH 7,4) и 500 мкМ IBMX, затем распределяли в микропланшеты в присутствии HBSS (стандартный контроль), тестируемого соединения или эталонного антагониста. После этого добавляли одну концентрацию агониста для стимуляции продуцирования цАМФ. Для измерений показаний стандартного контроля отдельные аналитические лунки не содержали эталонный агонист. Время инкубации, температура, количество клеток, эталонный агонист и информация о клеточной линии включены в приведенную ниже таблицу 2.

После инкубации клетки лизировали и добавляли акцептор флуоресценции (D<sub>2</sub>-меченный цАМФ) и донор флуоресценции (антитело к цАМФ, меченное криптоном европия). Через 60 минут при комнатной температуре перенос флуоресценции измеряли при длине волны возбуждения 337 нм и длинах волн излучения 620 и 665 нм с использованием устройства для считывания микропланшетов (Envision, Perkin Elmer). Концентрацию цАМФ определяли путем деления сигнала, измеренного при 665 нм, на

сигнал, измеренный при 620 нм (отношение). Результаты выражены в процентах ингибирования контрольного ответа на эталонный агонист. Стандартный эталонный антагонист тестировали в каждом эксперименте при нескольких концентрациях для построения кривой зависимости ответа от концентрации, на основании которой рассчитывают значение IC<sub>50</sub>.

№ анализа CEREP	Название белка	Вид	Тип клеток	Агонист стимуляции	Время инкубации с антагонистом, минуты	Время инкубации с агонистом, минуты	Температура инкубации	Число клеток на лунку
2148	MC1	Мышь	B16-F1	NDP-альфа-MSH (10 нМ)	5	10	комнатная температура	10 000
2241	MC2	Человек	Cloudman S91 (M3)	ACTH (1-39) (100 нМ)	5	10	комнатная температура	10 000
1755	MC3	Человек	CHO-K1	NDP-альфа-MSH (30 нМ)	5	30	37C	10 000
700	MC4	Человек	CHO-K1	NDP-альфа-MSH (1 нМ)	5	30	37C	5 000
1870	MC5	Человек	CHO-K1	альфа-MSH (1000 нМ)	5	30	37C	10 000

### 7.3 Альтернативный анализ агонистической активности

Накопление внутриклеточного цАМФ исследовали как меру способности пептидов вызывать функциональный ответ в клетках НЕК-293, экспрессирующих рекомбинантный MC3r или MC4r, или в клеточных линиях B16-F10 (мышь) и HBL (человек), экспрессирующих нативный MC1r. Конфлюентные клетки отделяли от культуральных планшетов путем инкубации в не содержащем ферментов буфере для диссоциации клеток. Диспергированные клетки суспендировали в сбалансированном солевом растворе Хэнка, содержащем 10 мМ HEPES (pH 7,5), 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ глутамина, 0,5% альбумина и 0,3 мМ 3-изобутил-1-метил-ксантина (IBMX), ингибитора фосфодиэстеразы. Клетки распределяли в 96-луночные планшеты при плотности 0,5 x 10<sup>5</sup> клеток на лунку и

предварительно инкубировали в течение 10 минут. В течение 15 минут при 37°C клетки подвергали воздействию пептидов, растворенных в DMSO (конечная концентрация DMSO 1%) в диапазоне концентраций 0,05-5000 нМ в общем аналитическом объеме 200 мкл. NDP- $\alpha$ -MSH использовали в качестве эталонного агониста. Уровни цАМФ определяли с помощью продуцирующей цАМФ клеточной аналитической системы HTRF® от Cisbio Bioassays с использованием меченого криптатам антитела к цАМФ и D<sub>2</sub>-меченого цАМФ, считывание планшетов выполняли на устройстве для считывания планшетов Perkin-Elmer Victor при 665 и 620 нМ. Анализ данных проводили с помощью нелинейного регрессионного анализа с программным обеспечением Graph-Pad Prism®. Максимальные эффективности тестируемых пептидов сравнивали с эффективностью, достигнутой эталонным агонистом меланокортина NDP- $\alpha$ -MSH.

#### 7.4 Функциональный анализ hMC4r высокой и низкой плотности

Использовали клеточную линию HEK293, трансфицированную человеческим MC4r (от Palatin Technologies, США, с лицензией Мичиганского университета). Человеческий MC4r вводили в HEK293 с использованием системы T-REx™, Invitrogen. В системе T-REx™ использовали регулируемую тетрациклином систему экспрессии млекопитающих, которая использует регуляторные элементы из кодируемого Tn10 *E. coli* оперона устойчивости к тетрациклину (Tet). При использовании системы T-REx™ экспрессия представляющего интерес гена, гена MC4r человека, подавляется в отсутствие тетрациклина или доксициклина и индуцируется в присутствии тетрациклина или доксициклина (см. руководство по системе T-REx™, опубликованное компанией Invitrogen).

Клетки HEK293-T-REx-MC4r культивировали в среде DMEM (Gibco 11965), дополненной L-глутамином (Gibco 25030), 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS), 200 мкг/мл Zeocin (Invitrogen 46-0072) и 6 мг/мл Blastidin (Invitrogen 46-1120) в 5% CO<sub>2</sub> и 95% влажности при 37°C. Колбы T-150 с клетками при 75% конфлюентности инкубировали с двумя концентрациями доксициклина (0,1 нг/мл для обеспечения системы низкой плотности hMC4r и 10 нг/мл для обеспечения системы высокой плотности hMC4r) в 5% CO<sub>2</sub> при 37°C в течение 16-18 часов для индуцирования экспрессии MC4r. В день анализа клетки промывали PBS (Gibco 14190) и собирали с использованием буфера для диссоциации клеток (Gibco 13150-016), затем центрифугировали и повторно суспендировали в сбалансированном солевом растворе Хенкса (+Ca, +Mg) (Gibco 14025), 10 mM 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновой кислоты (HEPES) (pH 7,4) (Sigma H0887), 1 mM L-глутамин (Gibco 25030), 1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина (BSA) (Sigma A3311) и 0,3 mM 3-изобутил-1-метил-ксантина (IBMX).

Затем клетки распределяли в 96-луночные планшеты (BD 353916) при 198 мкл (приблизительно  $5 \times 10^4$ ) клеток/луночка и инкубировали в течение 10 минут при 37°C. В течение 15 минут при 37°C клетки подвергали воздействию пептидов, растворенных в DMSO (конечная концентрация DMSO 1%) в диапазоне концентраций от  $10^{-5}$  до  $10^{-13}$  М в общем аналитическом объеме 200 мкл, при этом NDP- $\alpha$ -MSH использовали в качестве эталонного агониста. Реакцию останавливали добавлением 15 мкл буфера для лизиса в каждую лунку и планшеты встряхивали в течение 30 минут при комнатной температуре.

Уровни цАМФ определяли с помощью продуцирующей цАМФ клеточной аналитической системы HTRF® от Cisbio Bioassays с использованием меченого криптатом антитела к цАМФ и D<sub>2</sub>-меченого цАМФ, считывание планшетов выполняли на устройстве для считывания планшетов Perkin-Elmer Victor при 665 и 620 нМ. Анализ данных проводили с помощью нелинейного регрессионного анализа с программным обеспечением Graph-Pad Prism®. Максимальные эффективности тестируемых пептидов сравнивали с эффективностью, достигнутой эталонным агонистом меланокортина NDP- $\alpha$ -MSH.

Агонистическая стимуляция MC4r активирует аденилатциклазу, которая является ферментом, катализирующим образование 3',5'-циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из аденозинтрифосфата (АТФ). Таким образом, агонистическая стимуляция MC4r повышает уровни цАМФ. Уровни цАМФ измеряли с помощью набора cAMP dynamic 2 HTRF (CisBio, № по каталогу 62AM4PEC; см. руководство, опубликованное CisBio). Уровни цАМФ нормировали по отношению к контролям в планшете (1% DMSO для 0%, 400 нМ NDP- $\alpha$ -MSH для 100%) и калибровочной кривой с диапазоном цАМФ от 712 нМ до 0,04 нМ (как описано в наборе HTRF CisBio). Планшеты инкубировали на шейкере при комнатной температуре в течение 1 часа и считывали на устройстве для считывания планшетов Perkin-Elmer Victor при 665 и 620 нм. Затем рассчитывали коэффициенты флуоресценции, как описано в наборе CisBio HTRF, с использованием программного обеспечения GraphPad Prism для построения графика изменения процентных значений флуоресценции в зависимости от концентрации cAMP с использованием кривой зависимости ответа от дозы с изменяемым наклоном и на основании рассчитанных концентраций цАМФ для определения значений EC<sub>50</sub> и E<sub>max</sub>.

## 8.0 Примеры пептидных структур

В одном аспекте представлен циклический пептид, который содержит сердцевинную последовательность, полученную из или последовательности His-Phe-Arg-Trp или из модификации ее в циклической части, при этом пептид циклизуется через боковую цепь

аминокислоты, непосредственно примыкающей с N-концевой стороны к His (или производному, модификации или замене His) и C-концевой группе пептида. Циклический пептид представляет собой по меньшей мере циклический пентапептид, содержащий пять аминокислот в циклической части, и, необязательно, циклический гексапептид, гептапептид или более крупный циклический пептид, с одним или несколькими дополнительными аминокислотными остатками вне циклической части на N-конце.

Для антагонистов MC4r, которые могут одновременно включать агонисты MC1r, MC3r или MC54 или их комбинацию, сердцевинная последовательность, полученная из His-Phe-Arg-Trp, в некоторых аспектах будет включать D-Phe в положении Phe, а не L-Phe, замены Nal 1 или Nal 2 в положении Phe, такие как D-Nal 1 или D-Nal 2, или, в качестве альтернативы может включать замещенный Phe в положении Phe, такой как замещенный L-Phe или D-Phe. Для остальных аминокислот в сердцевинной последовательности могут быть использованы различные аминокислоты. В целом, положение His может представлять собой замещенную или незамещенную Pro, или может представлять собой аминокислоту с боковой цепью, включающей по меньшей мере один первичный амин, вторичный амин, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил, спирт, эфир, сульфид, сульфон, суфоксид, карбамоил или карбоксил. Положение Arg может представлять собой замещенную или незамещенную Pro, или может представлять собой аминокислоту с боковой цепью, включающей по меньшей мере один первичный амин, вторичный амин, гуанидин, мочевины, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил или эфир. Положение Trp может представлять собой аминокислоту с боковой цепью, включающей по меньшей мере один замещенный или незамещенный арил или гетероарил, или, в качестве альтернативы может быть опущено.

Пептиды, охватываемые формулами I, II, III, IV и V, содержат один или несколько асимметричных элементов, таких как стереогенные центры, стереогенные оси и т. п., так что пептиды, охватываемые такими формулами, могут существовать в различных стереоизомерных формах. Для конкретных и общих описанных пептидов, в том числе пептидов, охватываемых формулами I, II, III, IV и V, в данном документе должны быть предусмотрены все формы изомеров на всех хиральных или других изомерных центрах, включая энантиомеры и диастереомеры. Пептиды по настоящему изобретению включают множество хиральных центров, и могут быть использованы в виде рацемической смеси или энантиомерно обогащенной смеси, в дополнение к применению пептидов по настоящему изобретению в энантиомерно чистых препаратах. Как правило, пептиды по настоящему изобретению будут синтезировать с применением хирально чистых

реагентов, таких как определенные L- или D-изомеры аминокислот, с использованием реагентов, условий и способов, поддерживающих энантиомерную чистоту, но возможно и предполагается, что могут быть получены рацемические смеси. Такие рацемические смеси необязательно могут быть разделены с использованием хорошо известных методик, и отдельный энантиомер может быть использован отдельно. В случаях и при определенных условиях температуры, растворителей и pH, когда пептиды могут существовать в таутомерных формах, каждую таутомерную форму рассматривают как включенную в настоящее изобретение, независимо от того, существует ли она в равновесии или преимущественно в одной форме. Таким образом, один энантиомер пептида формул I-V, который является оптически активной формой, может быть получен путем асимметричного синтеза, синтеза из оптически чистых предшественников или путем разделения рацематов.

Пептиды, раскрываемые в данном документе, представляют собой конкретную стереоизомерную форму пептидов формул I-V, но настоящее изобретение не следует рассматривать как ограниченное стереоизомерными формами, охватываемыми пептидами, раскрываемыми в данном документе.

Настоящее изобретение также предусматривает включения пролекарств пептидов по настоящему изобретению, которые при введении подвергаются химическому превращению метаболическими процессами в активные фармакологические пептиды. В целом, такие пролекарства будут функциональными производными пептидов по настоящему изобретению, которые легко превращаются *in vivo* в пептид формул I-V. Пролекарствами являются любые ковалентно связанные соединения, которые высвобождают активное исходное пептидного лекарственное средство формул I-V *in vivo*. Традиционные процедуры выбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Типичные примеры пролекарств имеют биологически лабильные защитные группы на функциональном фрагменте, например, путем этерификации гидроксильных, карбоксильных или аминных функций. Таким образом, в качестве примера, но не ограничения, пролекарство включает пептиды формул I-V, где используется сложноэфирная форма пролекарства, такая как, например, сложные низшие алкиловые эфиры группы R формул I-V, например, где R представляет собой -ОН, при этом сложные низшие алкиловые эфиры могут включать 1-8 углеродов в алкильном радикале, или сложные аралкиловые эфиры, которые имеют 6-12 углеродов в аралкильном радикале. В широком смысле, пролекарства включают соединения, которые могут быть окислены,

восстановлены, аминированы, деаминированы, гидроксильированы, дегидроксильированы, гидролизваны, дегидролизваны, алкилированы, деалкилированы, ацилированы, деацилированы, фосфорилированы или дефосфорилированы для получения активного исходного пептидного лекарственного средства формулы I in vivo.

Заявляемое изобретения также включает пептиды, которые идентичны тем, которые указаны в формулах I-V, за исключением того, что один или несколько атомов, изображенных в таких формулах, заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в пептиды по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота и кислорода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$  и  $^{17}\text{O}$ , соответственно. Пептиды, раскрываемые в данном документе, или формулы, раскрываемой в данном документе, и фармацевтически приемлемые соли или сольваты указанных пептидов, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Некоторые меченные изотопами пептиды, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , могут быть использованы в различных анализах, например, в анализах распределения лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Замещение более тяжелыми изотопами, например, замещение одного или нескольких атомов водорода дейтерием ( $^2\text{H}$ ), в некоторых случаях может обеспечить фармакологические преимущества, включая повышенную метаболическую стабильность. Меченные изотопами пептиды формулы I, как правило, могут быть получены путем замены меченного изотопами реагента на немеченный изотопами реагент.

## 9.0 Примеры

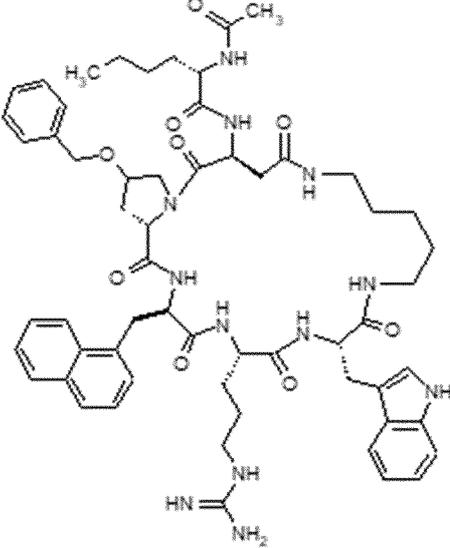
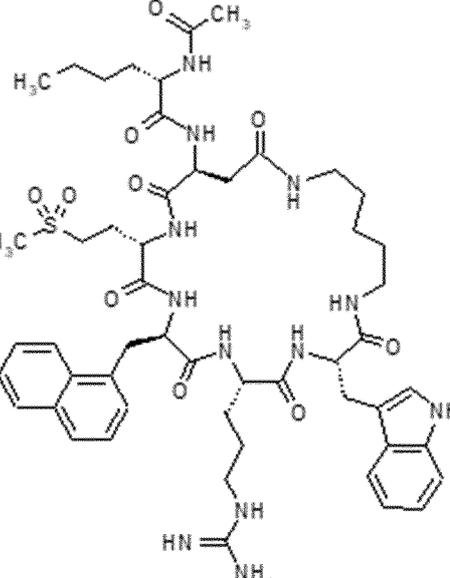
Далее настоящее изобретение иллюстрируется следующими неограничивающими примерами.

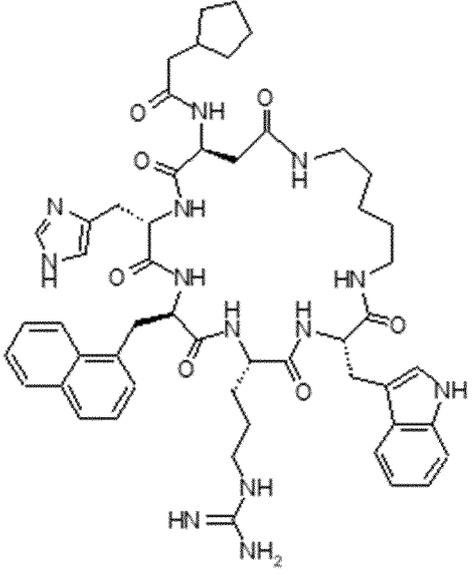
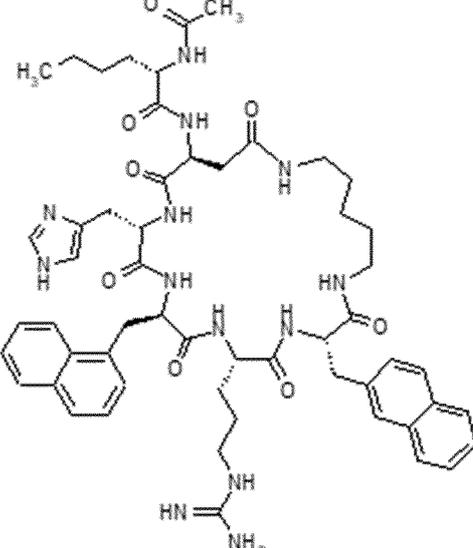
### 9.1 Синтезированные пептиды и функциональные данные

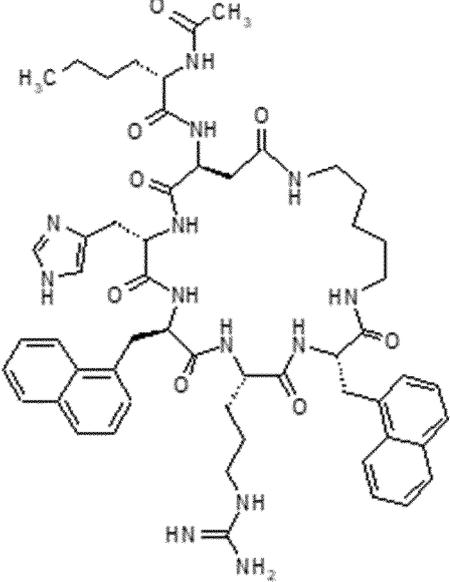
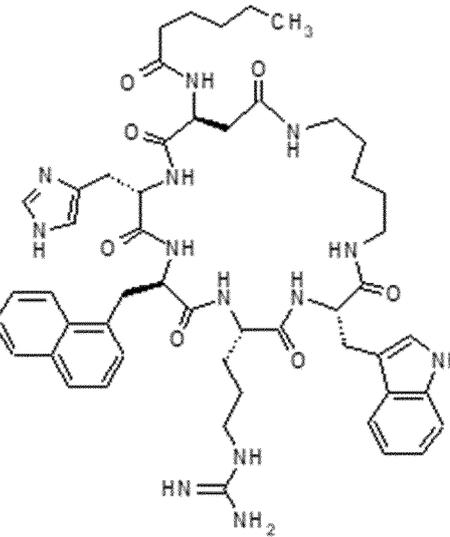
9.1.1 Пептиды следующих структур синтезировали общими способами, описанными выше, и значения  $\text{EC}_{50}$  для пептидов определяли, как указано. Значения  $\text{EC}_{50}$ , отмеченные знаком "\*", определяли с помощью CEREP. "%" указывает на процент  $E_{\text{max}}$  (процент от максимального ответа, полученного с положительным контролем) в случае значений  $\text{EC}_{50}$ . Значение  $\text{EC}_{50}$  "NC" означает, что значение  $\text{EC}_{50}$  превышало 10000 нМ и, следовательно, не поддавалось расчету.



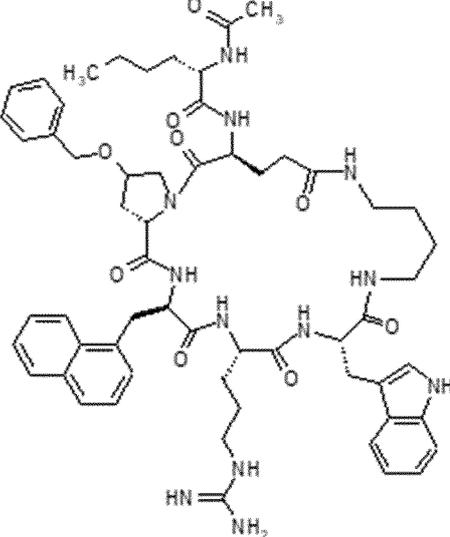
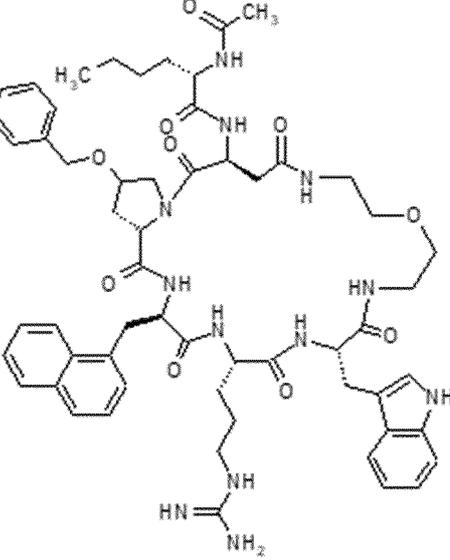
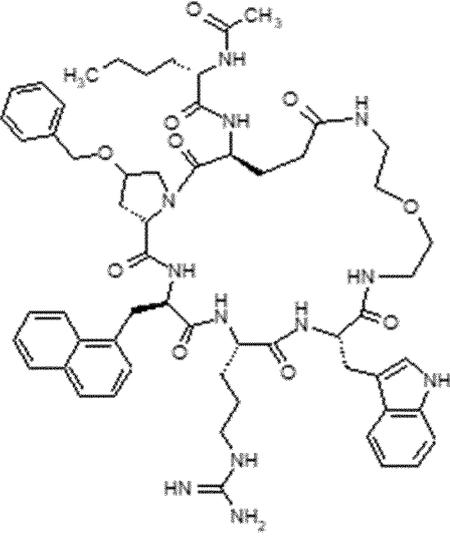


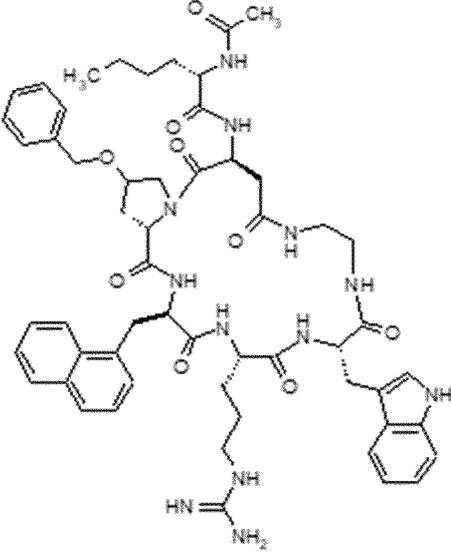
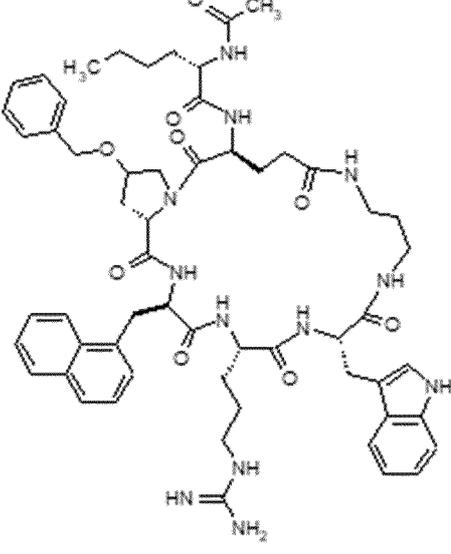
№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																																				
5		<p>Ac-Nle-Asp-Hyp(Bzl)-D-Nal 1-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_5 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>5</td> <td>35%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>3</td> <td>37%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>5002</td> <td>19%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>15%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>1</td> <td>111%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.7</td> <td>92%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		mMC1r	EC <sub>50</sub>	5	35%	mMC1r*	EC <sub>50</sub>	3	37%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	7%	hMC3r*	EC <sub>50</sub>	NC	7%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	5002	19%	hMC4r*	EC <sub>50</sub>	NC	15%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	1	111%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.7	92%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																																				
mMC1r	EC <sub>50</sub>	5	35%																																			
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	3	37%																																			
hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	7%																																			
hMC3r*	EC <sub>50</sub>	NC	7%																																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	5002	19%																																			
hMC4r*	EC <sub>50</sub>	NC	15%																																			
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	1	111%																																			
hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.7	92%																																			
6		<p>Ac-Nle-Asp-Met(O<sub>2</sub>)-D-Nal 1-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_5 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>8</td> <td>74%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>28</td> <td>81%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>5</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>5</td> <td>28%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.55</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>14</td> <td>75%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		mMC1r	EC <sub>50</sub>	8	74%	mMC1r*	EC <sub>50</sub>	28	81%	hMC3r*	EC <sub>50</sub>	5	10%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	10%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	5	28%	hMC4r*	EC <sub>50</sub>	0.55	50%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	14	75%				
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																																				
mMC1r	EC <sub>50</sub>	8	74%																																			
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	28	81%																																			
hMC3r*	EC <sub>50</sub>	5	10%																																			
hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	10%																																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	5	28%																																			
hMC4r*	EC <sub>50</sub>	0.55	50%																																			
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	14	75%																																			

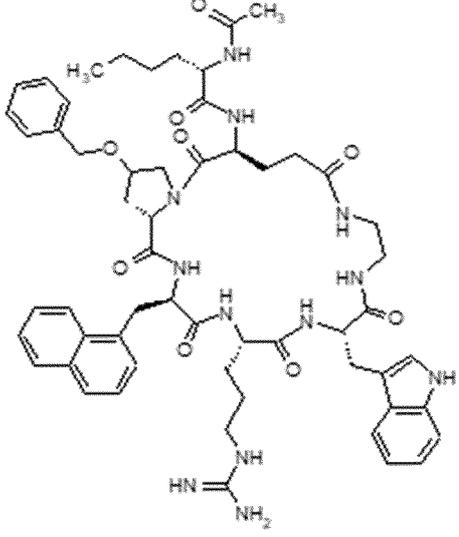
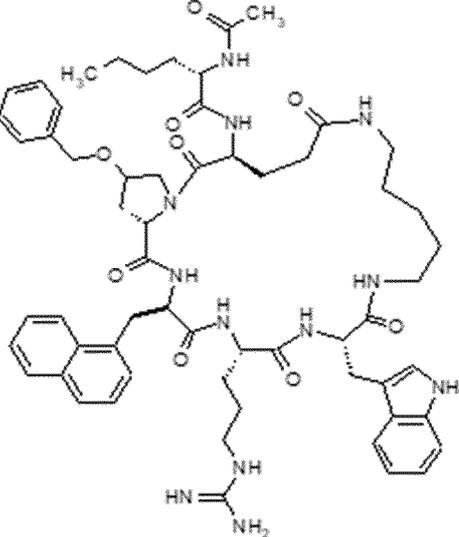
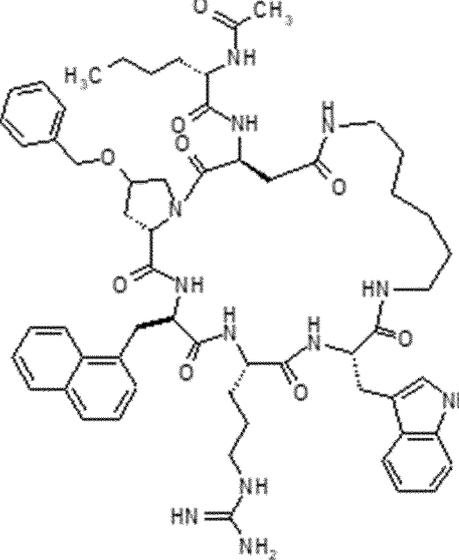
№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																				
7		<p>циклопентилацетил-Asp-His-D-Nal 1-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_5 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.14</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.5</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>46</td> <td>58%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.14	76%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.5	55%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	46	58%				
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																				
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.14	76%																			
hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.5	55%																			
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	46	58%																			
8		<p>Ac-Nle-Asp-His-D-Nal 1-Arg-Nal 2</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_5 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>3</td> <td>59%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.2</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.95</td> <td>35%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>6</td> <td>47%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		mMC1r*	EC <sub>50</sub>	3	59%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.2	21%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.95	35%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	6	47%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																				
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	3	59%																			
hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.2	21%																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.95	35%																			
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	6	47%																			

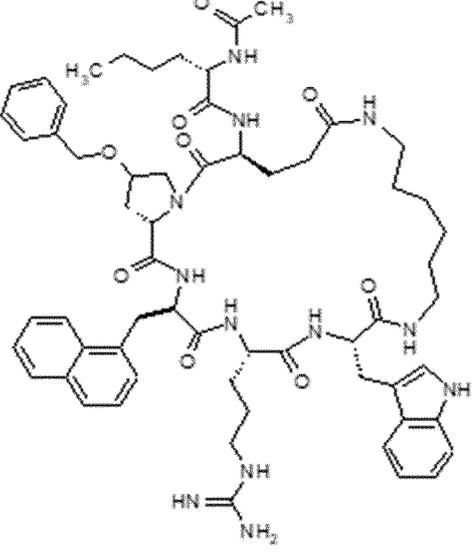
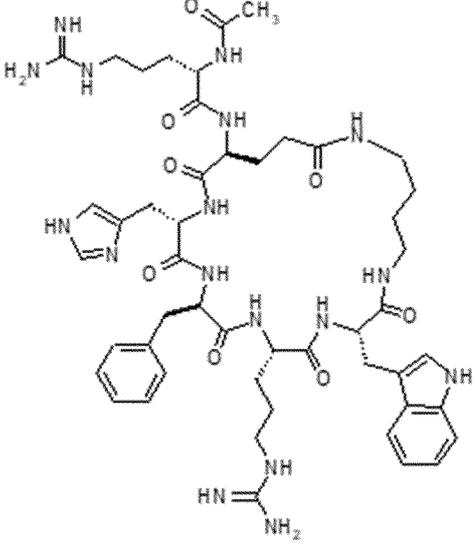
№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																				
9		<p>Ac-Nle-Asp-His-D-Nal 1-Arg-Nal 1</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_5 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>160</td> <td>65%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>20</td> <td>39%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>3</td> <td>43%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>3400</td> <td>77%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		mMC1r*	EC <sub>50</sub>	160	65%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	20	39%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	3	43%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	3400	77%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																				
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	160	65%																			
hMC3r	EC <sub>50</sub>	20	39%																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	3	43%																			
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	3400	77%																			
10		<p>Гексаноил-Asp-His-D-Nal 1-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_5 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.66</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>132</td> <td>60%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.6</td> <td>54%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>360</td> <td>61%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.66	76%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	132	60%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.6	54%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	360	61%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																				
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.66	76%																			
hMC3r	EC <sub>50</sub>	132	60%																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.6	54%																			
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	360	61%																			



№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																
14		<p>Ac-Nle-Glu-Hyp(Bzl)-D-Nal 1-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 504 1422 683"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.2</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>13%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>1</td> <td>30%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %		mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.2	33%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	13%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	1	30%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %																
mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.2	33%															
hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	13%															
hMC4r	EC <sub>50</sub>	1	30%															
15		<p>Ac-Nle-Asp-Hyp(Bzl)-D-Nal 1-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---} \text{O} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 1079 1422 1258"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>3</td> <td>39%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>17%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %		mMC1r	EC <sub>50</sub>	3	39%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	9%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	17%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %																
mMC1r	EC <sub>50</sub>	3	39%															
hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	9%															
hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	17%															
16		<p>Ac-Nle-Glu-Hyp(Bzl)-D-Nal 1-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---} \text{O} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 1668 1422 1848"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.18</td> <td>43%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>1</td> <td>19%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.85</td> <td>25%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %		mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.18	43%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	1	19%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.85	25%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %																
mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.18	43%															
hMC3r	EC <sub>50</sub>	1	19%															
hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.85	25%															

№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																																				
17		<p>Ac-Nle-Asp-Hyp(Bzl)-D-Nal 1-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 501 1422 674"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>115</td> <td>27%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>3334</td> <td>25%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		mMC1r	EC <sub>50</sub>	115	27%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	8%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	3334	25%																				
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																																				
mMC1r	EC <sub>50</sub>	115	27%																																			
hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	8%																																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	3334	25%																																			
18		<p>Ac-Nle-Glu-Hyp(Bzl)-D-Nal 1-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_3 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 1084 1422 1480"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>2</td> <td>53%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>490</td> <td>61%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.35</td> <td>39%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.01</td> <td>92%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.4</td> <td>101%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		mMC1r	EC <sub>50</sub>	2	53%	mMC1r*	EC <sub>50</sub>	490	61%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	4%	hMC3r*	EC <sub>50</sub>	NC	5%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	12%	hMC4r*	EC <sub>50</sub>	0.35	39%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.01	92%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	0.4	101%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																																				
mMC1r	EC <sub>50</sub>	2	53%																																			
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	490	61%																																			
hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	4%																																			
hMC3r*	EC <sub>50</sub>	NC	5%																																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	12%																																			
hMC4r*	EC <sub>50</sub>	0.35	39%																																			
hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.01	92%																																			
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	0.4	101%																																			

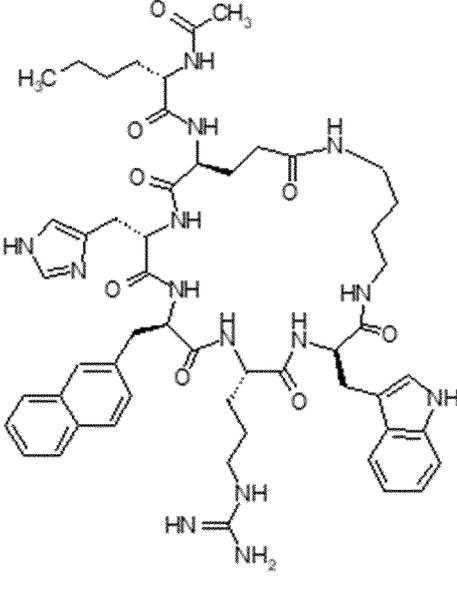
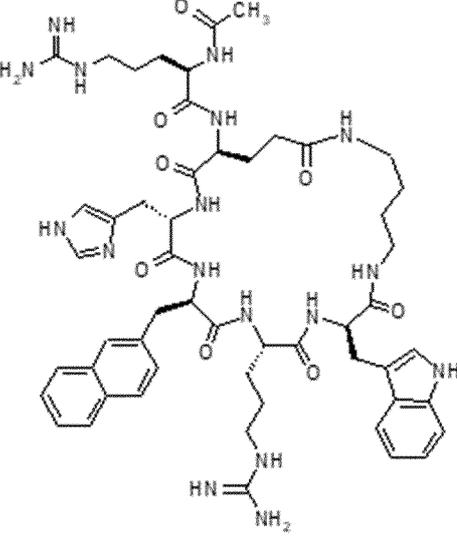
№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																												
19		<p>Ac-Nle-Glu-Hyp(Bzl)-D-Nal 1-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 504 1422 772"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>3</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>-2%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.667</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.005</td> <td>93%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.098</td> <td>93%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %		mMC1r	EC <sub>50</sub>	3	55%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	-2%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.667	25%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.005	93%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	0.098	93%				
Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %																												
mMC1r	EC <sub>50</sub>	3	55%																											
hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	-2%																											
hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.667	25%																											
hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.005	93%																											
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	0.098	93%																											
20		<p>Ac-Nle-Glu-Hyp(Bzl)-D-Nal 1-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_5 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 1064 1422 1377"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.3</td> <td>56%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.35</td> <td>54%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.633</td> <td>29%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.01</td> <td>60%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.1</td> <td>93%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %		hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.3	56%	mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.35	54%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	14%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.633	29%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.01	60%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	0.1	93%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %																												
hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.3	56%																											
mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.35	54%																											
hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	14%																											
hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.633	29%																											
hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.01	60%																											
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	0.1	93%																											
21		<p>Ac-Nle-Asp-Hyp(Bzl)-D-Nal 1-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_6 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 1639 1422 1818"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>11</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>5</td> <td>28%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>10</td> <td>35%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %		mMC1r	EC <sub>50</sub>	11	48%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	5	28%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	10	35%												
Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %																												
mMC1r	EC <sub>50</sub>	11	48%																											
hMC3r	EC <sub>50</sub>	5	28%																											
hMC4r	EC <sub>50</sub>	10	35%																											

№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																																
22		<p>Ac-Nle-Glu-Hyp(Bzl)-D-Nal 1-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_6 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>3</td> <td>69%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>2</td> <td>15%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>12</td> <td>29%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.81</td> <td>118%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %		mMC1r	EC <sub>50</sub>	3	69%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	2	15%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	12	29%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	0.81	118%												
Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %																																
mMC1r	EC <sub>50</sub>	3	69%																															
hMC3r	EC <sub>50</sub>	2	15%																															
hMC4r	EC <sub>50</sub>	12	29%																															
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	0.81	118%																															
23		<p>Ac-Arg-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.52</td> <td>94%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.16</td> <td>86%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.4</td> <td>95%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.17</td> <td>123%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.07</td> <td>106%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.037</td> <td>108%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>130</td> <td>29%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %		mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.52	94%	mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.16	86%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.4	95%	hMC3r*	EC <sub>50</sub>	0.17	123%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.07	106%	hMC4r*	EC <sub>50</sub>	0.037	108%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	130	29%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %																																
mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.52	94%																															
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.16	86%																															
hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.4	95%																															
hMC3r*	EC <sub>50</sub>	0.17	123%																															
hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.07	106%																															
hMC4r*	EC <sub>50</sub>	0.037	108%																															
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	130	29%																															







№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																				
31		<p>Ac-Nle-Glu-His-D-Nal 2-Arg-D-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="743 504 1422 728"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.7</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>11%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.7	40%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	2%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	6%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	NC	11%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																				
mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.7	40%																			
hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	2%																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	6%																			
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	NC	11%																			
32		<p>Ac-D-Arg-Glu-His-D-Nal 2-Arg-D-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="743 1108 1422 1332"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>45</td> <td>53%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>25%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		mMC1r	EC <sub>50</sub>	45	53%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	0%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	7%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	NC	25%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																				
mMC1r	EC <sub>50</sub>	45	53%																			
hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	0%																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	7%																			
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	NC	25%																			

















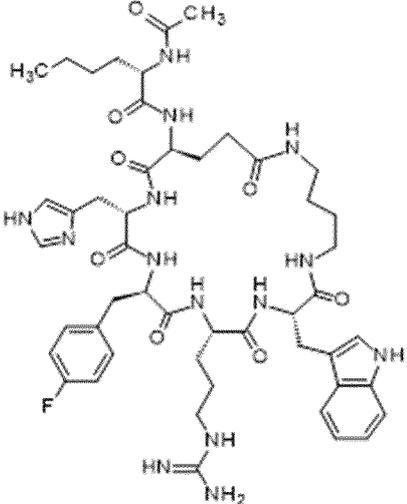
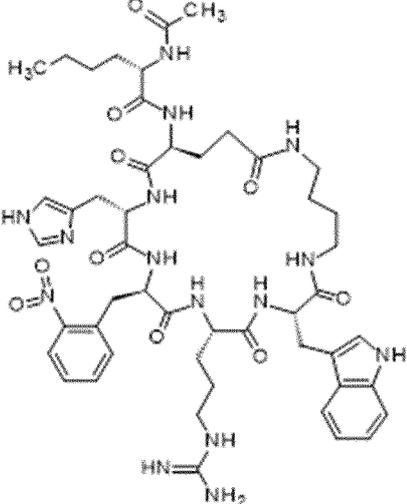


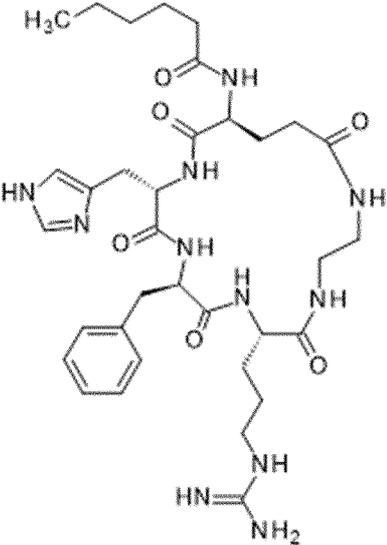
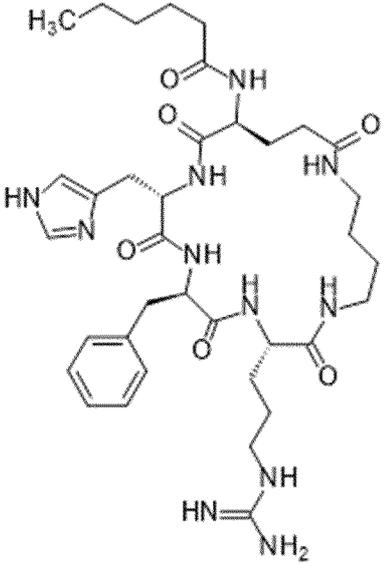


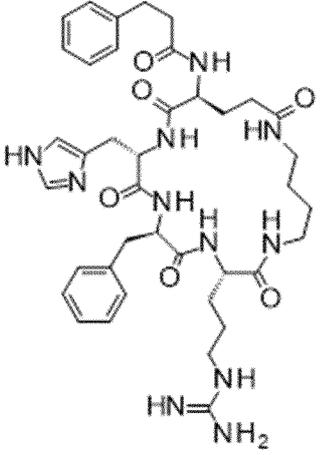
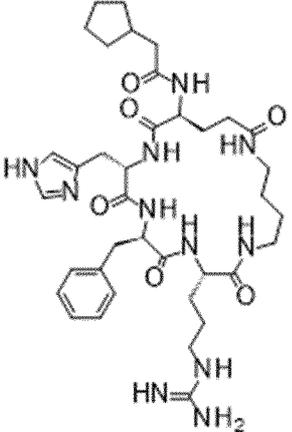
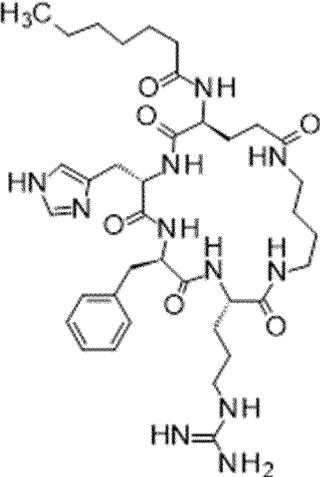




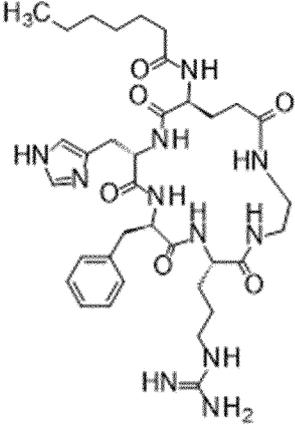
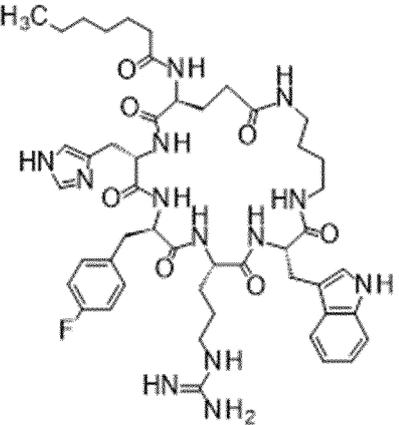


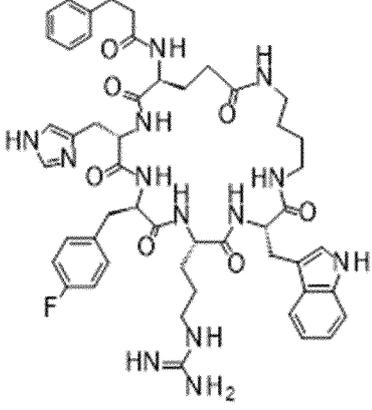
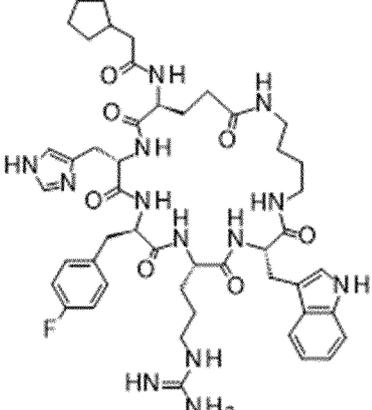
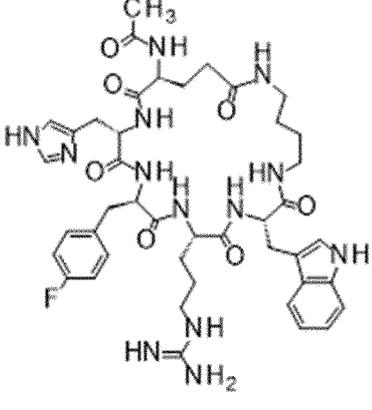
№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																																								
60		<p>Ac-Nle-Glu-His-D-Phe(4-F)-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.129</td> <td>87%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.02</td> <td>89%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.013</td> <td>97%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.77</td> <td>115%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.022</td> <td>95%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>2</td> <td>136%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.014</td> <td>116%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.15</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.387</td> <td>59%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %		hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.129	87%	mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.02	89%	mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.013	97%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.77	115%	hMC3r*	EC <sub>50</sub>	0.022	95%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	2	136%	hMC4r*	EC <sub>50</sub>	0.014	116%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.15	55%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	0.387	59%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %																																								
hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.129	87%																																							
mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.02	89%																																							
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.013	97%																																							
hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.77	115%																																							
hMC3r*	EC <sub>50</sub>	0.022	95%																																							
hMC4r	EC <sub>50</sub>	2	136%																																							
hMC4r*	EC <sub>50</sub>	0.014	116%																																							
hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.15	55%																																							
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	0.387	59%																																							
61		<p>Ac-Nle-Glu-His-D-Phe(2-NO<sub>2</sub>)-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.03</td> <td>84%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.7</td> <td>112%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>5</td> <td>108%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>5</td> <td>36%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>35</td> <td>67%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %		mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.03	84%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.7	112%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	5	108%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	5	36%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	35	67%																
Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %																																								
mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.03	84%																																							
hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.7	112%																																							
hMC4r	EC <sub>50</sub>	5	108%																																							
hMC5r	EC <sub>50</sub>	5	36%																																							
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	35	67%																																							

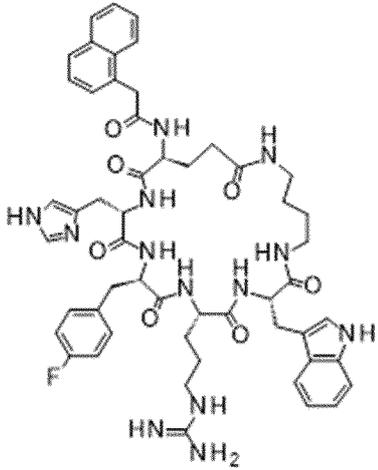
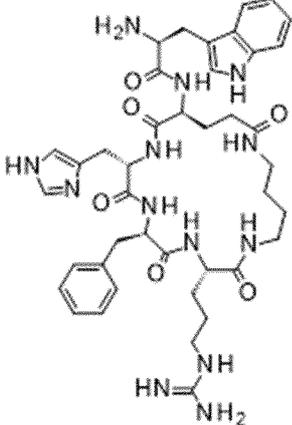
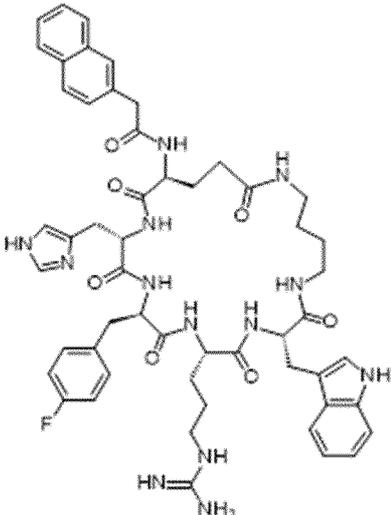
№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																																				
62		<p>Гексаноил-Glu-His-D-Phe-Arg</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad   \\ \text{NH} - (\text{CH}_2)_2 - \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="740 504 1422 763"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>1250</td> <td>65%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>4%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %		mMC1r	EC <sub>50</sub>	1250	65%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	0%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	0%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	0%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	NC	4%												
Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %																																				
mMC1r	EC <sub>50</sub>	1250	65%																																			
hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	0%																																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	0%																																			
hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	0%																																			
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	NC	4%																																			
63		<p>Гексаноил-Glu-His-D-Phe-Arg</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad   \\ \text{NH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="740 1099 1422 1496"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ) %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>7</td> <td>86%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>655</td> <td>77%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>3250</td> <td>62%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>19%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>2%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %		hMC1r	EC <sub>50</sub>	7	86%	mMC1r	EC <sub>50</sub>	655	77%	mMC1r*	EC <sub>50</sub>	3250	62%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	0%	hMC3r*	EC <sub>50</sub>	NC	12%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	19%	hMC4r*	EC <sub>50</sub>	NC	33%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	NC	2%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ) %																																				
hMC1r	EC <sub>50</sub>	7	86%																																			
mMC1r	EC <sub>50</sub>	655	77%																																			
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	3250	62%																																			
hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	0%																																			
hMC3r*	EC <sub>50</sub>	NC	12%																																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	19%																																			
hMC4r*	EC <sub>50</sub>	NC	33%																																			
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	NC	2%																																			

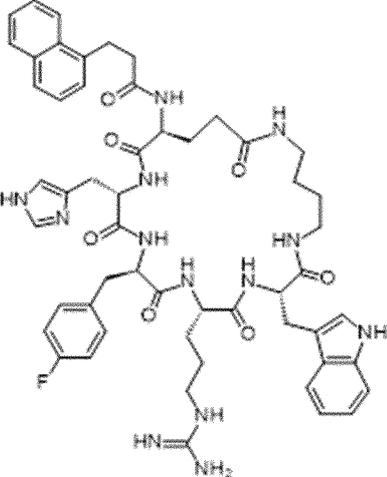
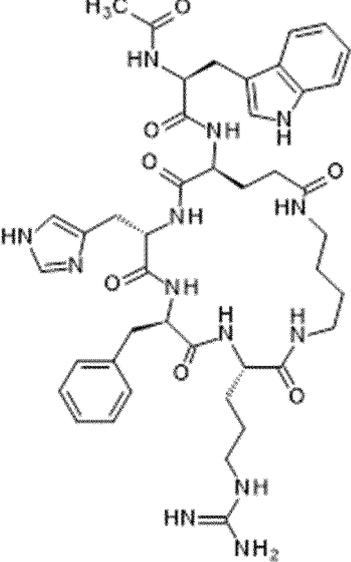
№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																				
64		<p>3-фенилпропаноил-Glu-His-D-Phe-Arg</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 504 1422 674"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>20</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>2%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		hMC1r	EC <sub>50</sub>	20	80%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	5%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	2%				
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																				
hMC1r	EC <sub>50</sub>	20	80%																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	5%																			
hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	2%																			
65		<p>циклопентилацетил-Glu-His-D-Phe-Arg</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 1003 1422 1211"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>1</td> <td>102%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>1400</td> <td>72%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>4%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		hMC1r	EC <sub>50</sub>	1	102%	mMC1r*	EC <sub>50</sub>	1400	72%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	12%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	4%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																				
hMC1r	EC <sub>50</sub>	1	102%																			
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	1400	72%																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	12%																			
hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	4%																			
66		<p>Гептаноил-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 1473 1422 1688"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>2</td> <td>98%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>30</td> <td>63%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>22%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		hMC1r	EC <sub>50</sub>	2	98%	mMC1r	EC <sub>50</sub>	30	63%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	22%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	0%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																				
hMC1r	EC <sub>50</sub>	2	98%																			
mMC1r	EC <sub>50</sub>	30	63%																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	22%																			
hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	0%																			

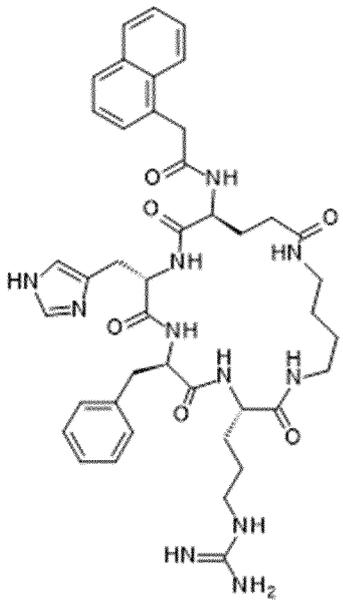
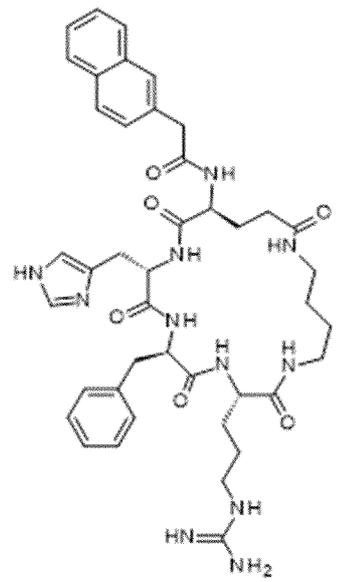


№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																																								
70		<p>гептаноил-Glu-His-D-Phe-Arg</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad   \\ \text{NH} - (\text{CH}_2)_2 - \text{NH} \end{array}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>10</td> <td>96%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>-2.5%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		hMC1r	EC <sub>50</sub>	10	96%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	9%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	-2.5%																								
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																																								
hMC1r	EC <sub>50</sub>	10	96%																																							
hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	9%																																							
hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	-2.5%																																							
71		<p>гептаноил-Glu-His-D-Phe(4-F)-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{NH} \end{array}$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.018</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.017</td> <td>78%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.011</td> <td>95%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.03</td> <td>84%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.028</td> <td>117%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.15</td> <td>108%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.012</td> <td>109%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.275</td> <td>70%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.67</td> <td>73%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.018	100%	mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.017	78%	mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.011	95%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.03	84%	hMC3r*	EC <sub>50</sub>	0.028	117%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.15	108%	hMC4r*	EC <sub>50</sub>	0.012	109%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.275	70%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	0.67	73%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																																								
hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.018	100%																																							
mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.017	78%																																							
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.011	95%																																							
hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.03	84%																																							
hMC3r*	EC <sub>50</sub>	0.028	117%																																							
hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.15	108%																																							
hMC4r*	EC <sub>50</sub>	0.012	109%																																							
hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.275	70%																																							
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	0.67	73%																																							

№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																																								
72		<p>3-фенилпропаноил-Glu-His-D-Phe(4-F)-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="740 504 1434 958"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.037</td> <td>103%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.02</td> <td>79%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.04</td> <td>108%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.09</td> <td>81%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.082</td> <td>107%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.075</td> <td>52%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.011</td> <td>100%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>3</td> <td>84%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>5</td> <td>77%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.037	103%	mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.02	79%	mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.04	108%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.09	81%	hMC3r*	EC <sub>50</sub>	0.082	107%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.075	52%	hMC4r*	EC <sub>50</sub>	0.011	100%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	3	84%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	5	77%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																																								
hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.037	103%																																							
mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.02	79%																																							
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.04	108%																																							
hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.09	81%																																							
hMC3r*	EC <sub>50</sub>	0.082	107%																																							
hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.075	52%																																							
hMC4r*	EC <sub>50</sub>	0.011	100%																																							
hMC5r	EC <sub>50</sub>	3	84%																																							
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	5	77%																																							
73		<p>циклопентилацетил-Glu-His-D-Phe(4-F)-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="740 1146 1434 1464"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.15</td> <td>114%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.017</td> <td>95%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.3</td> <td>78%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.8</td> <td>62%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>2</td> <td>64%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.15	114%	mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.017	95%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.3	78%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.8	62%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	2	64%																
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																																								
hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.15	114%																																							
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.017	95%																																							
hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.3	78%																																							
hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.8	62%																																							
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	2	64%																																							
74		<p>Ac-Glu-His-D-Phe(4-F)-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="740 1697 1434 2013"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.2</td> <td>101%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.16</td> <td>95%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.3</td> <td>98%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>107</td> <td>63%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>2300</td> <td>64%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.2	101%	mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.16	95%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.3	98%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	107	63%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	2300	64%																
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																																								
hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.2	101%																																							
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.16	95%																																							
hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.3	98%																																							
hMC5r	EC <sub>50</sub>	107	63%																																							
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	2300	64%																																							

№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																																								
75		<p>1-Нафтилацетил-Glu-His-D-Phe(4-F)-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 504 1422 683"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.047</td> <td>88%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.4</td> <td>93%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.25</td> <td>71%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.047	88%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.4	93%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.25	71%																								
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																																								
hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.047	88%																																							
hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.4	93%																																							
hMC5r	EC <sub>50</sub>	0.25	71%																																							
76		<p>Trp-Glu-His-D-Phe-Arg</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 1008 1422 1187"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>66</td> <td>88%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>-1%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		hMC1r	EC <sub>50</sub>	66	88%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	-1%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	0%																								
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																																								
hMC1r	EC <sub>50</sub>	66	88%																																							
hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	-1%																																							
hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	0%																																							
77		<p>2-Нафтилацетил-Glu-His-D-Phe(4-F)-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 1489 1422 1926"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.082</td> <td>98%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.019</td> <td>84%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.007</td> <td>84%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.1</td> <td>86%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.02</td> <td>109%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.07</td> <td>88%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.005</td> <td>108%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>3</td> <td>89%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r*</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>10</td> <td>70%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.082	98%	mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.019	84%	mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.007	84%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.1	86%	hMC3r*	EC <sub>50</sub>	0.02	109%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.07	88%	hMC4r*	EC <sub>50</sub>	0.005	108%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	3	89%	hMC5r*	EC <sub>50</sub>	10	70%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																																								
hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.082	98%																																							
mMC1r	EC <sub>50</sub>	0.019	84%																																							
mMC1r*	EC <sub>50</sub>	0.007	84%																																							
hMC3r	EC <sub>50</sub>	0.1	86%																																							
hMC3r*	EC <sub>50</sub>	0.02	109%																																							
hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.07	88%																																							
hMC4r*	EC <sub>50</sub>	0.005	108%																																							
hMC5r	EC <sub>50</sub>	3	89%																																							
hMC5r*	EC <sub>50</sub>	10	70%																																							

№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																				
78		<p>3-(1-Нафтил)пропаноил-Glu-His-D-Phe(4-F)-Arg-Trp</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 504 1422 674"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.023</td> <td>99%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>0.08</td> <td>83%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>2</td> <td>63%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.023	99%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.08	83%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	2	63%				
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																				
hMC1r	EC <sub>50</sub>	0.023	99%																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	0.08	83%																			
hMC5r	EC <sub>50</sub>	2	63%																			
79		<p>Ac-Trp-Glu-His-D-Phe-Arg</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NH} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{---} \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 1025 1422 1245"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>33</td> <td>74%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>45%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>1200</td> <td>73%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>4%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		hMC1r	EC <sub>50</sub>	33	74%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	45%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	1200	73%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	4%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																				
hMC1r	EC <sub>50</sub>	33	74%																			
hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	45%																			
hMC4r	EC <sub>50</sub>	1200	73%																			
hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	4%																			

№	Структура	Аминокислотная последовательность и функциональные данные																												
80	 <p>The structure shows a naphthalene ring system connected via a methylene group to an acetamide group. This is part of a larger cyclic peptide backbone containing a histidine residue, a phenylalanine residue, and an arginine residue. The arginine side chain is shown in its guanidinium form.</p>	<p>1-Нафтилацетил-Glu-His-D-Phe-Arg</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad   \\ \text{NH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 504 1422 728"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>45</td> <td>65%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>15%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>6%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		hMC1r	EC <sub>50</sub>	45	65%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	15%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	21%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	6%								
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																												
hMC1r	EC <sub>50</sub>	45	65%																											
hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	15%																											
hMC4r	EC <sub>50</sub>	NC	21%																											
hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	6%																											
81	 <p>The structure is similar to the one above, but with a 2-naphthyl group instead of a 1-naphthyl group. The rest of the cyclic peptide backbone and side chains are identical.</p>	<p>2-Нафтилацетил-Glu-His-D-Phe-Arg</p> $\begin{array}{c}   \qquad \qquad   \\ \text{NH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{NH} \end{array}$ <table border="1" data-bbox="746 1142 1422 1456"> <thead> <tr> <th>Рецептор</th> <th>Анализ</th> <th colspan="2">Значение (нМ)%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>hMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>5</td> <td>88%</td> </tr> <tr> <td>mMC1r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>395</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>63% mMC1r*</td> <td>EC<sub>50</sub> 7150</td> <td>48%</td> </tr> <tr> <td>hMC3r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>18%</td> </tr> <tr> <td>hMC4r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>2025</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td>hMC5r</td> <td>EC<sub>50</sub></td> <td>NC</td> <td>2%</td> </tr> </tbody> </table>	Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%		hMC1r	EC <sub>50</sub>	5	88%	mMC1r	EC <sub>50</sub>	395			63% mMC1r*	EC <sub>50</sub> 7150	48%	hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	18%	hMC4r	EC <sub>50</sub>	2025	40%	hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	2%
Рецептор	Анализ	Значение (нМ)%																												
hMC1r	EC <sub>50</sub>	5	88%																											
mMC1r	EC <sub>50</sub>	395																												
	63% mMC1r*	EC <sub>50</sub> 7150	48%																											
hMC3r	EC <sub>50</sub>	NC	18%																											
hMC4r	EC <sub>50</sub>	2025	40%																											
hMC5r	EC <sub>50</sub>	NC	2%																											



D-Phe(4-NO<sub>2</sub>),  
 D-Phe(4CN),  
 D-Phe(3-Cl),  
 D-Phe(3-Me),  
 D-Phe(3-OMe),  
 D-Phe(3-Phe),  
 D-Phe(3-NO<sub>2</sub>),  
 D-Phe(3-CN),  
 D-Phe(2,4-diF),  
 D-Phe(2,4-diMe),  
 D-Phe(3,5-diF),  
 D-Phe(3,4-diF),  
 D-Phe(3,4-diOMe),  
 D-Phe(2,4-diCl),  
 D-Phe(2-Cl,4F),  
 D-Nal 1,  
 D-Phe(2,3-diF),  
 D-Phe(2,3-diCl),  
 D-Phe(2,3-diMe) и  
 D-Phe(2,3-diOMe).

После синтеза пептиды тестируют, как описано в данном документе, и используют в способах предупреждения, облегчения или лечения опосредованных меланокортиновым рецептором заболеваний, показаний, состояний и синдромов.

## 9.2 Синтез пептида № 60

Пептид примера 60 синтезировали для доклинического и клинического исследований с использованием стандартной твердофазной пептидной химии для получения неочищенного циклического пептидного промежуточного соединения. Полученное пептидное промежуточное соединения очищали с помощью серии этапов промывки и препаративной хроматографии. Наконец, очищенный пептид подвергали сушке замораживанием перед окончательной упаковкой и хранением. Следующая блок-схема обзора процесса показывает синтетическую методику изготовления ацетатной соли пептида примера 60:

**Этапы 1-6** Fmoc-Trp(Boc)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-2Cl-Trt-смола

Полные циклы, добавление следующей последовательной аминокислоты в каждом цикле с использованием Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Nle-OH.

1. Разбухание: DMF
2. De-Fmoc: Пиперидин/DBU/HOBt/DMF
3. Цикл промывки: DMF, MBTE, DMF
4. Цикл сочетания: DCM/Fmoc-AA-OH/HOBt, DIPEA, DMF,
5. Цикл промывки: HBTU  
DMF, MBTE, DMF

**Этап 7** Fmoc-Nle-Glu(OtBu)-His(Trt)-D-Phe(4-F)-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-2Cl-Trt-смола

Ацетилирование связанной со смолой полной пептидной последовательности

1. De-Fmoc: Пиперидин/DBU/HOBt/DMF
2. Цикл промывки: DMF, MBTE, DMF
3. N-концевое ацетилирование: Ac<sub>2</sub>-O/пиридин/DMF
4. Цикл промывки: *In vacuo*, комнатная температура
5. Сушка:

**Этап 8** Ac-Nle-Glu(OtBu)-His(Trt)-D-Phe(4-F)-Arg(Pbf)-Trp(Boc)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-2Cl-Trt-смола

Полное расщепление и удаление защитной группы

1. Расщепление: 95% TFA, 2,5% TIS, 2,5% H<sub>2</sub>O
2. Осаждение: MTBE (0-5°C)
3. Фильтрация и промывки: MTBE  
Вакуум при комнатной температуре
4. Сушка: н-гексан
5. Окончательные промывки и фильтрация: Вакуум при комнатной температуре
6. Сушка:

**Этап 9** Ac-Nle-Glu-His-D-Phe(4-F)-Arg-Trp-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH · xTFA (x=1-3)

## Циклизация пептида

Растворение:	Линейный пептид в THF/DMF и PyBOP
Циклизация:	PyBOP, NMM и THF/DMF
Концентрация:	Ротационная концентрация
Растирание:	EtOAc/MBTE
Сушка:	Вакуум при комнатной температуре

**Этап 10** Ac-Nle-цикло(Glu-His-D-Phe(4-F)-Arg-Trp-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH) · xTFA (x = 1-2)

## Ионный обмен и элюирование продукта

Растворение и фильтрация:	Циклический пептид в TFA/вода/ACN, фильтр
Загрузка колонки:	Загрузка на колонку с силикагелем C18
Элюирование:	Градиент TFA/вода/ACN
Солевой обмен:	0,5 М ацетат аммония
Элюирование:	AcOH, H <sub>2</sub> O, ACN
Лиофилизация:	Колбы Лио

**ОКОНЧАНИЕ** Ac-Nle-цикло(Glu-His-D-Phe(4-F)-Arg-Trp-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH) · xAcOH (x = 1-2)

Пептидная последовательность получали с использованием стратегии конденсации, где защищенные аминокислоты соединяли одну за другой на пептидной смоле в качестве твердой подложки. Соединение аминокислот осуществляли с помощью твердофазного пептидного синтеза, где следующая аминокислота, сочетаемая с N-концом пептидной цепи, защищена на своем N-конце и боковой цепи с использованием защитной группы Fmoc. Общая процедура SPPS состоит из повторяющихся циклов чередования реакций депротекции N-конца и сочетания, с промывкой смолы между каждым этапом.

Сочетание контролировали с помощью технологического теста Кайзера, а также теста с помощью хлоранила/толуола, который дает отрицательный результат, что свидетельствует о завершении реакции сочетания. После завершения реакции жидкость сливали из реактора, а смолу сушили.

После завершения присоединения пептидной последовательности к смоле и ацетилирования N-концевой группы проводили расщепление пептидной смолы в стеклянном реакторе в условиях контролируемой температуры с использованием

коктейля из TFA, 3,6-диокса-1,8-октанедита (DODT), TIS и воды. После расщепления реакционную смесь фильтровали и промывали TFA. Пептид в фильтрате осаждали с использованием MTBE в условиях контролируемой температуры, а затем фильтровали. После того как осажденный пептид собирали и растирали с н-гексаном неочищенный линейный пептид сушили под вакуумом.

Полученный линейный пептид циклизировали, затем пептид осаждали и сушили в вакууме. Циклизацию проводили путем обработки линейного пептида средством сочетания бензотриазол-1-илокси-трипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP). Эту реакцию проводили в присутствии ненуклеофильного основания третичного амина, такого как N-метилморфолин (NMM), в среде сочетания, предпочтительно в смеси тетрагидрофурана (THF) и диметилформамида (DMF) при температуре окружающей среды. Реакцию контролировали путем тестирования с помощью аналитической RP HPLC. Если реакция не была завершена, в реакционную смесь добавляли дополнительные аликвоты PyBOP и NMM и продолжали реакцию до полной циклизации. После завершения циклизации реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе. Концентрат растирали со смесью этилацетата и MTBE, перемешивали и давали отстояться. Надосадочную жидкость декантировали, а осадок собрали. Затем затвердевший продукт выделяли путем фильтрации или центрифугирования. Полученный твердый циклический пептид сушили под вакуумом.

Очистку неочищенного циклического пептида проводили с использованием препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной хроматографии (RP-HPLC) для получения конечного пептидного продукта. Очистку проводили путем совместного элюирования пептида с буферными системами TFA, воды и ацетонитрила (ACN). Совместно элюированные фракции анализировали на чистоту и профиль примесей с использованием технологических способов с контроля с помощью HPLC. Солевой обмен превращает очищенный пептид в ацетатную соль с использованием уксусной кислоты, ацетонитрила, ацетата аммония и водного буферного раствора. Очищенный пептид фильтровали и лиофилизировали с помощью коллекторного лиофилизатора для удаления воды и остаточных органических растворителей.

Полученный синтезированный пептид имел химическую формулу  $C_{49}H_{67}FN_{14}O_8$  в виде ацетатной соли ( $CH_3COOH$  ( $1 \leq x \leq 2$ ), где  $x$  представляет собой одну молекулу пептида). Точная масса полученного пептида без ацетатной соли составляет 998,43 Да, а молекулярная масса составляет 999,16 Да.

9.3 Состав пептида № 60 для офтальмологического применения

Пептид № 60 составляют в виде лекарственного продукта в виде офтальмологического раствора в контейнерах с дозами, выполненными с помощью технологии "выдувание-наполнение-запаивание", для местного введения при таких заболеваниях, как заболевание сухого глаза. Производство является асептическим, со стерильной фильтрацией с использованием дублирующих полиэфирсульфоновых фильтров для стерилизации 0,2 мкм. Раствор имеет рН ~6,5 для местного офтальмологического введения. Лекарственный продукт поставляют в одноразовых ампулах, выполненных с помощью технологии "выдувание-наполнение-запаивание", что позволяет вводить продукт непосредственно в глаз. Каждая ампула содержит номинальный объем 0,25 мл. Вторичная упаковка представляет собой фольгированный пакет, содержащий по три ампулы в каждом пакете. В приведенной ниже таблице кратко описывается состав лекарственного продукта в виде офтальмологического раствора.

<b>Компонент</b>	<b>Концентрация</b>	<b>Функция</b>
Пептид № 60	1 мкг/мл	Активное вещество
Тринатрия цитрат дигидрат	2,79 мг/мл	Буфер
Лимонная кислота, безводная	0,10 мг/мл	Буфер
Хлорид натрия	9 мг/мл	Средство, регулирующее тоничность
Полисорбат 80 (Tween)	1 мг/мл	Поверхностно-активное вещество
Гидроксид натрия	Сколько потребуется до рН 6,5	Корректировка рН
Хлористоводородная кислота	Сколько потребуется до рН 6,5	Корректировка рН

#### 9.4 Доклиническое исследование пептида № 60 при заболевании сухого глаза

Для определения эффективности пептида № 60 при умеренном, хроническом заболевании сухого глаза самцов мышей C57BL/6Jrj подвергали контролируемому высушиванию с помощью трансдермального введения скополамина (SiccaSystem™) для установления заболевания до какого-либо лечения. Окрашивание роговицы флуоресцеином проводили в дни исследования 10 и 12 (до лечения) и день 24 (после 12 дней местного лечения тестируемыми соединениями). Животных рандомизировали в 6 разных экспериментальных группы (n = 12 для каждой группы лечения, n = 7 для глаз без лечения) на основании балла окрашивания флуоресцеином в день 12. Группы лечения

включали животных, не получавших лечения и обрабатываемых средой-носителем, а также животных, получавших пептид № 60 (3 разные концентрации,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$  и  $10^{-4}$  мг/мл) или эталонную офтальмологическую эмульсию соединения циклоспорин, продаваемую под торговым наименованием Restasis®.

Непараметрический анализ ANOVA Крускала-Уоллиса не выявил статистической значимости между экспериментальными группами в день 12 ( $P = 0,84$ ; фиг. 1А). В день 24 баллы окрашивания роговицы флуоресцеином статистически значимо отличались у групп лечения (ANOVA Крускала-Уоллиса,  $P < 0,001$ ; фигура 1В). демонстрировали статистически значимое снижение окрашивания роговицы флуоресцеином по сравнению с глазами без лечения (тест множественных сравнений Данна; фиг. 1В).

Кроме того, окрашивание роговицы флуоресцеином в день 12 сравнивали с днем 24 для того же глаза в зависимости от лечения. На основании этого анализа окрашивание флуоресцеина в глазах без лечения оставалось одинаковым от дня 12 до дня 24 ( $P = 0,75$ ). Все экспериментальные виды лечения (кроме среды-носителя) приводили к статистически значимому улучшению окрашивания роговицы флуоресцеином (фиг. 2).

Пептид № 60, вводимый в дозах от  $10^{-2}$  до  $10^{-4}$  мг/мл, привел к статистически значимому улучшению баллов окрашивания роговицы флуоресцеином от дня 12 до дня 24.

#### 9.5 Клинические исследования на людях с использованием пептида № 60

Пептид № 60 использовали в лекарственном продукте в виде офтальмологического раствора примера 9.3 в многоцентровом, двойном замаскированном, рандомизированном, контролируемом с помощью плацебо, выполняемом в параллельных группах исследовании фазы 2, в котором приняли участие приблизительно 160 субъектов (по 80 субъектов на каждую группу лечения). Целью данного исследования было сравнение безопасности и эффективности пептида № 60 с его средой-носителем от дня 1 (исходный уровень) до дня 85 (неделя 12) у взрослых субъектов с легким, умеренным или тяжелым заболеванием сухого глаза в контролируемых неблагоприятных условиях (САЕ). И признаки, и симптомы оценивали во время периодических визитов.

В период скрининга проводили два 90-минутных воздействия в САЕ для определения соответствия критериям участия в исследовании. Субъектов, соответствующих критериям, рандомизировали для получения исследуемого лекарственного средства или плацебо в двойном замаскированном режиме в течение 12 недель. Субъекты самостоятельно принимали капли три раза в день (ТID) и ежедневно заполняли дневник в соответствии с инструкциями.

На визитах 3 (день 15, неделя 2), 4 (день 29, неделя 4), 5 (день 57, неделя 8) и 6 (день 85, неделя 12) субъектов подвергали воздействию САЕ с оценками глазных признаков и симптомов до САЕ, во время САЕ (только симптомы) и после САЕ.

Статистическая значимость для первичных конечных точек - улучшение в окрашивании нижнего отдела роговицы (признак) и глазного дискомфорта (симптом) - не была достигнута в общей включенной в исследование выборке, включавшей пациентов с легким, средним и тяжелым заболеванием, как было определено на 12-недельном визите первичной оценки. Статистически значимое улучшение по нескольким признакам и симптомам было достигнуто в выборке пациентов со средним и тяжелым заболеванием после 2 недель введения дозы и на 12-недельном визите. Сигналов безопасности выявлено не было, и лекарственный продукт пептида № 60 в виде офтальмологического раствора имел отличную глазную переносимость.

В подвыборке пациентов со средним и тяжелым заболеванием ( $N = 61$ ) лекарственный продукт пептида № 60 в виде офтальмологического раствора достиг статистической значимости ( $P$ -значение  $< 0,05$  по сравнению со средой-носителем) на неделе 2 и неделе 12 по нескольким признакам, включая окрашивание нижнего (первичная конечная точка признака), верхнего отдела и всей роговицы, окрашивание височной, носовой части и всей конъюнктивы, время разрушения слезной пленки, а также по нескольким глазным симптомам, включая глазной дискомфорт. Кроме того, многие показатели признаков и симптомов имели тенденцию к значимости ( $P$ -значение  $< 0,1$  по сравнению со средой-носителем).

Результаты испытания демонстрировали отличные профили безопасности и переносимости. Тяжелых нежелательных явлений, связанных с исследуемым лечением, не наблюдали. Три пациента, принимавшие плацебо, и один пациент, принимавший пептид № 60 (не считали связанным с приемом лекарственного средства), прекратили участие в исследовании. У субъектов, принимавших пептид № 60, не наблюдали никаких глазных нежелательных явлений, связанных с приемом лекарственного средства.

#### 9.6 Сравнение пептида № 60 с $\alpha$ -MSH

Эффективность (значения  $EC_{50}$  в нМ) пептида № 60 сравнивали с таковой  $\alpha$ -MSH. Профиль показал более значительную относительную эффективность пептида № 60 в отношении MC1r и MC5r по сравнению с  $\alpha$ -MSH, при этом эффективность пептида № 60 в отношении MC3r и MC4r примерно сопоставима с таковой  $\alpha$ -MSH. Исходя из исследований на животных моделях, эффективность пептида № 60 обеспечивает превосходный рецепторный профиль при заболевании сухого глаза и других глазных

заболеваний, при этом обеспечивая минимальные побочные эффекты, связанные с MC3r и MC4r. Кроме того, практически идентичные значения EC<sub>50</sub> в отношении MC1r и MC5r для пептида № 60 обеспечивают одновременное воздействие как на MC1r, так и на MC5r. Напротив, из-за значений EC<sub>50</sub> α-MSH и других специфических в отношении меланокортиновых рецепторов пептидов и соединений предшествующего уровня техники во многих диапазонах концентраций, вероятно, взаимодействуют с MC1r, а не с MC5r. Использование более высокой концентрации α-MSH и других специфических в отношении меланокортиновых рецепторов пептидов и соединений предшествующего уровня техники для взаимодействия как с MC1r, так и с MC5r, вероятно, приведет к нежелательному взаимодействию с MC3r и MC4r. Напротив, из-за значений EC<sub>50</sub> пептид № 60 будет взаимодействовать с MC1r и MC5r при выбранных концентрациях без взаимодействия с MC3r и MC4r, что приведет к превосходному фармакологическому ответу с минимальным внецелевым эффектом.

Рецептор	α-MSH EC <sub>50</sub> (нМ)	EC <sub>50</sub> пептида № 60 (нМ)	Кратность превосходящей эффективности пептида № 60 по сравнению с α-MSH
MC1r (HBL)	9,0	0,13	69X
MC1r (B16/F10)	0,23	0,02	11X
MC3r	3,0	0,77	3,9X
MC4r	3,0	2,0	1,5X
MC5r	103	0,15	686X
MC5r	360	0,39	930X (CEREP)

#### 9.7 Сравнение пептида № 60 с бремеланотидом

Эффективность (значения EC<sub>50</sub> в нМ) пептида № 60 сравнивали с эффективностью бремеланотида, синтетического пептида с последовательностью Ac-Nle-цикло(Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-NH<sub>2</sub>, раскрытого в патенте США № 6579968, который недавно был одобрен для лечения гипоактивного расстройства полового влечения у женщин в пременопаузе. Профиль показал примерно равную эффективность пептида № 60 в отношении MC1r по сравнению с бремеланотидом, но бремеланотид был неактивен в отношении MC5r. Роль MC5r при заболевании сухого глаза важна как для снижения воспаления, так и для архитектуры слезы, учитывая, что три железы, контролируемые

секрецию - мейбомиевая (липидная), слезная (водяная) и конъюнктивальная/бокаловидные клетки (слизистая) - экспрессируют MC5r.

Рецептор	Бремеланотид EC <sub>50</sub> (нМ)	<u>EC<sub>50</sub> пептида № 60 (нМ)</u>	Кратность превосходящей эффективности пептида № 60 по сравнению с бремеланотидом
MC1r (HBL)	0,10	<u>0,13</u>	0,78X
MC1r (B16/F10)	0,10	0,02	5X
MC3r	3,0	0,77	4X
MC4r	1,0	2,0	0,5X
MC5r	3360	0,15	22,500X
MC5r	> 10000	0,39	> 25000X (CEREP)

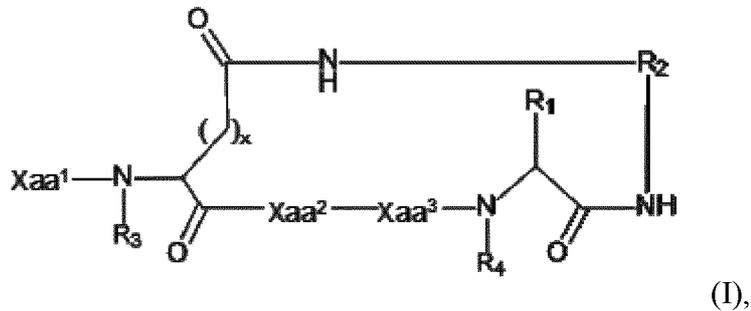
#### 9.8 Стабильность и фармакокинетические показатели пептида № 60

Пептид № 60 оценивали на нескольких моделях стабильности и фармакокинетики. В мышинной модели пептид № 60 обнаруживали в конъюнктиве и слезной железе через 4 и 24 часа после введения дозы в глаз.

Хотя настоящее изобретение было подробно описано со ссылкой на эти предпочтительные варианты осуществления, другие варианты осуществления могут достичь тех же результатов. Вариации и модификации настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области, и оно призвано охватить все такие модификации и эквиваленты. Все раскрытия всех ссылочных материалов, заявок, патентов и публикаций, приведенных выше, включены в данный документ посредством ссылки.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Диамин-связанный циклизированный по типу "боковая цепь-хвост" пептид формулы I:



включая все его энантимеры, стереоизомеры или диастереомеры, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного,

где

Xaa<sup>1</sup> представляет собой -R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>;

каждый Xaa<sup>2</sup> и Xaa<sup>3</sup> независимо представляет собой от одного до трех L- или D-изомеров аминокислот или их комбинацию, причем они связаны амидными связями остова, при этом любой атом азота в остове необязательно алкилирован линейным или разветвленным C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкилом, и в случае, если он необязательно алкилирован, алкил необязательно образует кольцо с боковой цепью той же аминокислоты, если указанная боковая цепь является алифатической, при этом кольцо необязательно является замещенным;

R<sub>1</sub> представляет собой H или боковую цепь L- или D-изомера аминокислоты;

R<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-;

R<sub>3</sub> представляет собой H или линейную или разветвленную алифатическую C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>цепь, необязательно содержащую одну или несколько двойных связей C=C;

R<sub>4</sub> представляет собой -H или линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил;

R<sub>5</sub> необязательно присутствует и, если он присутствует, представляет собой от одного до трех L- или D-изомеров аминокислот или их комбинацию, причем они связаны амидными связями остова, при этом любой атом азота в остове необязательно метилирован;

$R_6$  представляет собой H или  $C_{1-17}$ ацильную группу, предусматривающую необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, аралкил или гетероарил;

x составляет от 1 до 5;

u составляет от 2 до 8;

v составляет от 2 до 5; и

w составляет от 2 до 5.

2. Пептид формулы I по п. 1, где  $Xaa^2$ - $Xaa^3$  предусматривает аминокислотную последовательность -D-Phe-Arg- или -Phe-Arg-, при этом фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным.

3. Пептид формулы I по п. 1, где  $R_1$  представляет собой боковую цепь L- или D-изомера аминокислоты Trp.

4. Пептид формулы I по п. 1, где  $Xaa^2$ - $Xaa^3$  предусматривает аминокислотную последовательность -His-D-Phe-Arg- или -His-Phe-Arg-, при этом фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным, и  $R_1$  представляет собой боковую цепь L- или D-изомера аминокислоты Trp.

5. Пептид по п. 4, где  $Xaa^2$ - $Xaa^3$  состоит из аминокислотной последовательности -His-D-Phe-Arg- или -His-Phe-Arg-, при этом фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным.

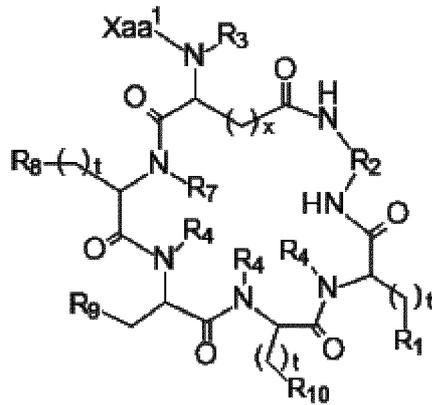
6. Пептид формулы I по п. 1, где  $Xaa^2$ - $Xaa^3$  предусматривает аминокислотную последовательность -His-D-Phe- -His-Phe-, при этом фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным, и  $R_1$  представляет собой боковую цепь L- или D-изомера аминокислоты Arg.

7. Пептид формулы I по п. 1, где  $R_5$  представляет собой L- или D-изомер Nle или Arg.

8. Пептид по п. 7, где  $Xaa^2$ - $Xaa^3$  предусматривает аминокислотную последовательность -D-Phe-Arg- или -Phe-Arg-, при этом фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным.

9. Пептид по п. 7, где  $Xaa^2$ - $Xaa^3$  предусматривает аминокислотную последовательность -D-Phe-Arg- или -Phe-Arg-, при этом фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным, и  $R_1$  представляет собой боковую цепь L- или D-изомера аминокислоты Trp.

10. Пептид формулы I по п. 1, где  $R_3$  отсутствует, и  $R_4$  представляет собой  $C_{1-17}$ ацильную группу.
11. Пептид по п. 10, где  $Xaa^2$ - $Xaa^3$  предусматривает аминокислотную последовательность -D-Phe-Arg- или -Phe-Arg-, при этом фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным.
12. Пептид по п. 10, где  $Xaa^2$ - $Xaa^3$  предусматривает аминокислотную последовательность -D-Phe-Arg- или -Phe-Arg-, при этом фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным, и  $R_1$  представляет собой боковую цепь L- или D-изомера аминокислоты Trp.
13. Пептид формулы I по п. 1, где  $R_5$  представляет собой L- или D-изомер Nle или Arg, и  $R_6$  представляет собой  $C_{1-17}$ ацильную группу.
14. Пептид по п. 13, где  $Xaa^2$  и  $Xaa^3$  предусматривают аминокислотную последовательность -D-Phe-Arg- или -Phe-Arg-, при этом фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным.
15. Пептид по п. 13, где  $Xaa^2$  и  $Xaa^3$  предусматривают аминокислотную последовательность -D-Phe-Arg- или -Phe-Arg-, при этом фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным, и  $R_1$  представляет собой боковую цепь L- или D-изомера аминокислоты Trp.
16. Пептид по любому из пп. 2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 15 или п. 14, где фенильное кольцо D-Phe или Phe является необязательно замещенным одним-тремя заместителями в кольце, при этом заместители являются одинаковыми или разными, и каждый независимо предусматривает галоген,  $(C_{1-10})$ алкилгалоген,  $(C_{1-10})$ алкил,  $(C_{1-10})$ алкокси,  $(C_{1-10})$ алкилтио, арил,  $(C_{1-10})$ алкиларил, арилокси, нитро, нитрил, сульфонамид, amino, монозамещенный amino, дизамещенный amino, гидрокси, карбамоил, карбокси, карбамоил, алкоксикарбонил или арилоксикарбонил.
17. Пептид по любому из предыдущих пп. 1-16, где  $R_2$  представляет собой  $-(CH_2)_n$ .
18. Пептид по любому из предыдущих пп. 1-16, где  $R_2$  представляет собой  $-(CH_2)_v$ - $O-(CH_2)_w$ .
19. Пептид по п. 1, где L- или D-изомеры аминокислот включают альфа-аминокислоты, бета-аминокислоты, гамма-аминокислоты или дельта-аминокислоты или их комбинацию.
20. Циклический пептид по п. 1, где пептид характеризуется формулой II:



(II),

включая все его энантимеры, стереоизомеры или диастереомеры, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного,

где

Xaa<sup>1</sup> представляет собой -R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>;

R<sub>1</sub> представляет собой замещенный или незамещенный индол, фенил или нафтил;

R<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-;

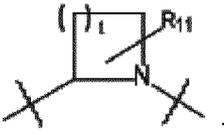
R<sub>3</sub> представляет собой H или линейную или разветвленную алифатическую C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>цепь, необязательно содержащую одну или несколько двойных связей C=C;

R<sub>4</sub> представляет собой -H или -CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> необязательно присутствует и, если он присутствует, представляет собой от одного до трех L- или D-изомеров аминокислот или их комбинацию, при этом любой атом азота в остове необязательно метилирован;

R<sub>6</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>ацильную группу, предусматривающую необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, аралкил или гетероарил;

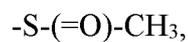
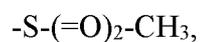
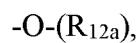
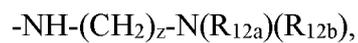
R<sub>7</sub> представляет собой -H, -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>-, и если он представляет собой -

CH<sub>2</sub>-, то образует с R<sub>8</sub> кольцо общей структуры  ;

R<sub>8</sub> представляет собой -H в случае, если R<sub>8</sub> образует кольцо с R<sub>7</sub>, или R<sub>8</sub> представляет собой

-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>,

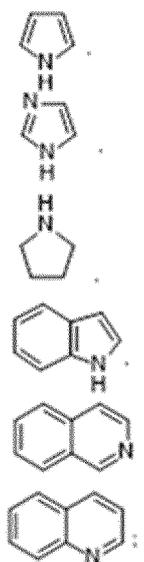
-N(R<sub>12a</sub>)(R<sub>12b</sub>),



замещенный или незамещенный фенил,

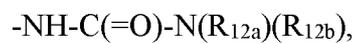
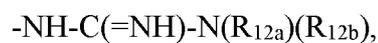
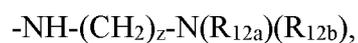
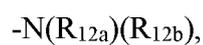
$-\text{O}-\text{CH}_2$ -фенил, при этом фенил является замещенным или

незамещенным,



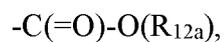
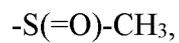
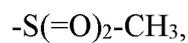
$\text{R}_9$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или нафтил;

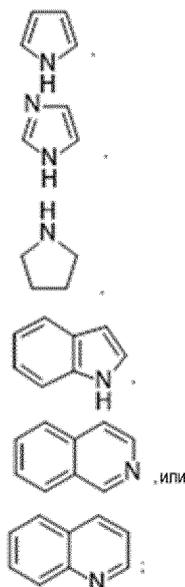
$\text{R}_{10}$  представляет собой



линейную, разветвленную или циклическую  $-\text{C}_1-\text{C}_{17}$ алкильную

цепь,





$R_{11}$  представляет собой  $-O-CH_2$ -фенил, при этом фенил является замещенным или незамещенным;

каждый  $R_{12a}$  и  $R_{12b}$  независимо и в каждом случае независимо представляет собой H или линейную, разветвленную или циклическую  $C_1$ - $C_4$ алкильную цепь;

$t$  в каждом случае независимо составляет от 1 до 4;

$x$  составляет от 1 до 5;

$u$  составляет от 2 до 8;

каждый  $v$  и  $w$  независимо составляет от 2 до 5; и

$z$  составляет от 1 до 3.

21. Циклический пептид по п. 20, где  $R_9$  представляет собой незамещенный нафтил.

22. Циклический пептид по п. 20, где любой замещенный фенил или нафтил в каждом случае является независимо замещенным одним-тремя заместителями в кольце, при этом заместители являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой галоген,  $(C_1-C_{10})$ алкилгалоген,  $(C_1-C_{10})$ алкил,  $(C_1-C_{10})$ алкокси,  $(C_1-C_{10})$ алкилтио, арил,  $(C_1-C_{10})$ алкиларил, арилокси, нитро, нитрил, сульфонамид, amino, монозамещенный amino, дизамещенный amino, гидрокси, карбамоил, карбокси, карбамоил, алкоксикарбонил или арилоксикарбонил.

23. Циклический пептид по п. 20, где  $R_5$  предусматривает по меньшей мере один L- или D-изомер аминокислоты.

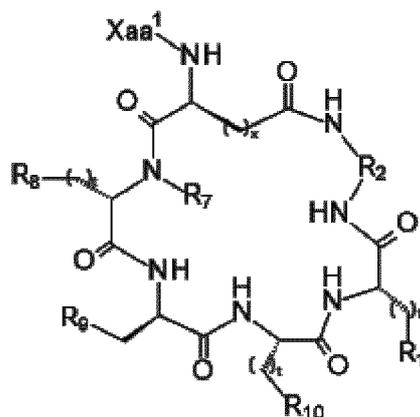
24. Циклический пептид по п. 23, где  $R_5$  представляет собой один L- или D-изомер аминокислоты с алифатической боковой цепью.

25. Циклический пептид по п. 24, где алифатическая боковая цепь представляет собой  $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ .

26. Циклический пептид по п. 20, где  $\text{R}_5$  представляет собой один L- или D-изомер аминокислоты с боковой цепью, содержащей по меньшей мере один атом азота.

27. Циклический пептид по п. 26, где  $\text{R}_5$  представляет собой L- или D-изомер Arg, Lys, Orn, Dab, Dar или Cit.

28. Циклический пептид по п. 20, где циклический пептид формулы II представляет собой циклический пептид формулы



29. Циклический пептид по п. 20 или п. 28, где  $\text{Xaa}^1$  представляет собой Ac-Arg, Ac-D-Arg, Ac-Nle, Ac-D-Nle, Ac-Trp, циклопентил-ацетил, гексаноил, 3-фенилпропаноил, циклопентилацетил, ацетил, 2-нафтилацетил или 3-(1-нафтил)пропаноил.

30. Циклический пептид по п. 20 или п. 28, где  $\text{R}_1$  представляет собой индол или нафталин.

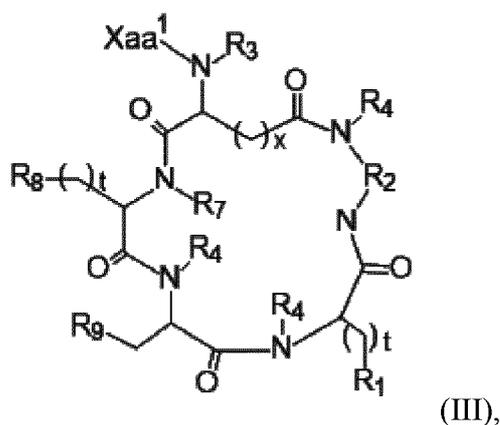
31. Циклический пептид по п. 20 или п. 28, где  $\text{R}_7$  и  $\text{R}_8$  предусматривают пирролидин.

32. Циклический пептид по п. 31, где пирролидин является замещенным.

33. Циклический пептид по п. 32, где заместитель представляет собой  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  фенил, при этом фенил является замещенным или незамещенным.

34. Циклический пептид по п. 20 или п. 28, где  $\text{R}_9$  представляет собой замещенный фенил.

35. Пептид по п. 1, где пептид характеризуется формулой III:



включая все его энантимеры, стереоизомеры или диастереомеры, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного,

где

Xaa<sup>1</sup> представляет собой -R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>;

R<sub>1</sub> представляет собой

-N(R<sub>12a</sub>)(R<sub>12b</sub>),

-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-N(R<sub>12a</sub>)(R<sub>12b</sub>),

-NH-C(=NH)-N(R<sub>12a</sub>)(R<sub>12b</sub>),

-NH-C(=O)-N(R<sub>12a</sub>)(R<sub>12b</sub>),

-O(R<sub>12a</sub>),

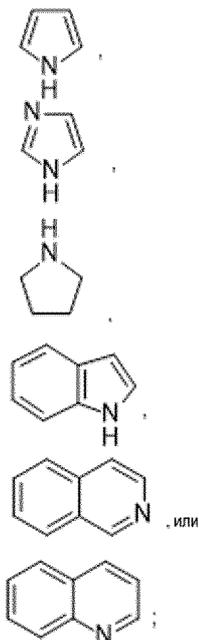
линейную, разветвленную или циклическую -C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>алкильную

цепь,

-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

-S(=O)-CH<sub>3</sub>,

-C(=O)-O(R<sub>12a</sub>),



$R_2$  представляет собой  $-(CH_2)_u-$  или  $-(CH_2)_v-O-(CH_2)_w-$ ;

$R_3$  представляет собой H или линейную или разветвленную алифатическую  $C_1$ - $C_9$ цепь, необязательно содержащую одну или несколько двойных связей  $C=C$ ;

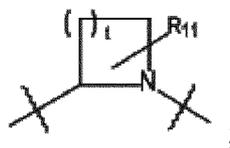
$R_4$  представляет собой  $-H$  или  $-CH_3$ ;

$R_5$  необязательно присутствует и, если он присутствует, представляет собой от одного до трех L- или D-изомеров аминокислот или их комбинацию, при этом любой атом азота в остове необязательно метилирован;

$R_6$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_{17}$ ацильную группу, предусматривающую необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, аралкил или гетероарил;

$R_7$  представляет собой  $-H$ ,  $-CH_3$  или  $-CH_2-$ , и если он представляет собой  $-$

$CH_2-$ , то образует с  $R_8$  кольцо общей структуры



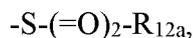
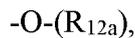
$R_8$  представляет собой  $-H$  в случае, если  $R_8$  образует кольцо с  $R_7$ , или  $R_8$  представляет собой

$-H$ ,

$-(CH_2)_3$ ,

$-N(R_{12a})(R_{12b})$ ,

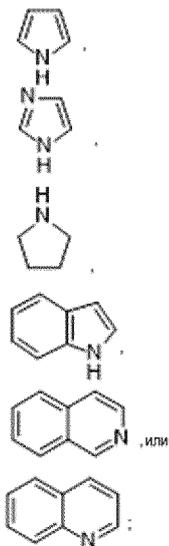
$-NH-(CH_2)_z-N(R_{12a})(R_{12b})$ ,



замещенный или незамещенный фенил,



незамещенным,



$R_9$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или нафтил;

$R_{11}$  представляет собой  $-O-CH_2\text{-фенил}$ , при этом фенил является замещенным или незамещенным;

каждый  $R_{12a}$  и  $R_{12b}$  независимо и в каждом случае независимо представляет собой H или линейную, разветвленную или циклическую  $C_1\text{-}C_4$ алкильную цепь;

t в каждом случае независимо составляет от 1 до 4;

x составляет от 1 до 5;

u составляет от 2 до 8;

каждый v и 2 независимо составляет от 2 до 5; и

z составляет от 1 до 3.

36. Циклический пептид по п. 35, где  $R_9$  представляет собой незамещенный нафтил.

37. Циклический пептид по п. 35, где любой замещенный фенил или нафтил в каждом случае является независимо замещенным одним-тремя заместителями в кольце, при этом заместители являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой галоген,  $(C_1\text{-}C_{10})$ алкилгалоген,  $(C_1\text{-}C_{10})$ алкил,  $(C_1\text{-}$

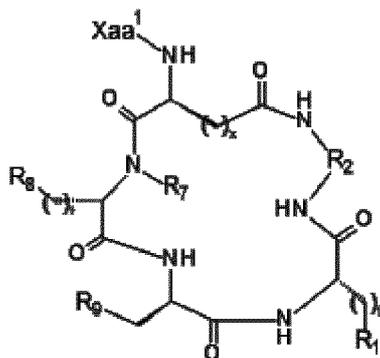
C<sub>10</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкилтио, арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкиларил, арилокси, нитро, нитрил, сульфонамид, amino, монозамещенный amino, дизамещенный amino, гидроксид, карбамоил, карбокси, карбамоил, алкоксикарбонил или арилоксикарбонил.

38. Циклический пептид по п. 35, где R<sub>5</sub> предусматривает по меньшей мере один L- или D-изомер аминокислоты.

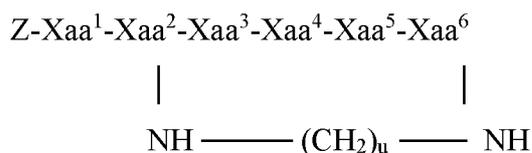
39. Циклический пептид по п. 38, где R<sub>5</sub> представляет собой один L- или D-изомер аминокислоты с алифатической боковой цепью.

40. Циклический пептид по п. 35, где R<sub>6</sub> представляет собой ацетил, циклопентилацетил, гексаноил, 3-фенилпропаноил, циклопентилацетил, 2-нафтилацетил или 3-(1-нафтил)пропаноил.

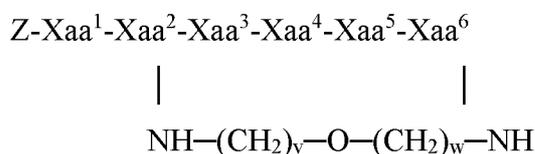
41. Циклический пептид по п. 35, где циклический пептид формулы III представляет собой циклический пептид формулы



42. Циклический пептид формулы IV или V:



(IV) или



(V),

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Z представляет собой H или N-концевую группу;

Xaa<sup>1</sup> необязательно присутствует и, если он присутствует, представляет собой от одной до трех аминокислот, при этом любой атом азота в остове необязательно метилирован;

Хаа<sup>2</sup> представляет собой L- или D-изомер аминокислоты с боковой цепью, содержащей карбоксильную группу, образующую амидную связь с первым -NH- группы -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH- или -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH-;

Хаа<sup>3</sup> представляет собой L- или D-изомер аминокислоты Pro, необязательно замещенный гидроксилом, галогеном, сульфонамидом, алкилом, -O-алкилом, арилом, алкиларилом, алкил-O-арилом, алкил-O-алкиларилом, -O-алкиларилом или -O-арилом, или Хаа<sup>3</sup> представляет собой L- или D-изомер аминокислоты с боковой цепью, предусматривающей по меньшей мере один первичный амин, вторичный амин, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил, простой эфир, сульфид или карбоксил;

Хаа<sup>4</sup> представляет собой L- или D-изомер аминокислоты с боковой цепью, предусматривающей замещенный или незамещенный арил;

Хаа<sup>5</sup> представляет собой L- или D-изомер аминокислоты с боковой цепью, предусматривающей по меньшей мере один первичный амин, вторичный амин, гуанидин, мочевины, алкил, циклоалкил, циклогетероалкил, арил, гетероарил или простой эфир и, если Хаа<sup>6</sup> отсутствует, образующей с участием C-концевой карбоксильной группы амидную связь со вторым -NH- группы -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH- или -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH-;

Хаа<sup>6</sup> необязательно присутствует и, если он присутствует, представляет собой L- или D-изомер аминокислоты с боковой цепью, предусматривающей по меньшей мере один арил или гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями в кольце, и при этом, если присутствуют один или несколько из них, то они являются одинаковыми или разными и независимо представляют собой гидроксил, галоген, сульфонамид, алкил, -O-алкил, арил или -O-арил, и образующей с участием C-концевой карбоксильной группы амидную связь со вторым -NH- группы -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH- или -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH-;

и составляет от 2 до 8; и

каждый v и w независимо составляет от 2 до 5;

при этом каждая из групп -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH- и -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH- содержит первый -NH- и второй -NH-.

43. Циклический пептид формулы IV или V по п. 42, где Z представляет собой N-концевую группу, выбранную из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>ацильной группы,

содержащей линейный или разветвленный алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, арил или аралкил.

44. Циклический пептид формулы IV или V по п. 42, где Хаа<sup>1</sup> представляет собой один аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из Gly или L- или D-изомера Ala, Nle, Leu, Ile или Val.

45. Циклический пептид формулы IV или V по п. 42, где Хаа<sup>1</sup> представляет собой одну аминокислоту с боковой цепью, предусматривающей по меньшей мере одну группу, представленную первичным амином, гуанидином или мочевиной.

46. Циклический пептид формулы IV или V по п. 45, где Хаа<sup>1</sup> представляет собой L- или D-изомер Arg, Lys, Orn, Dab, Dar или Cit.

47. Циклический пептид формулы IV или V по п. 42, где Хаа<sup>4</sup> представляет собой D-Phe или Phe, необязательно замещенный одним-тремя заместителями в кольце.

48. Циклический пептид формулы IV или V по п. 47, где заместители в кольце являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкилгалоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкилтио, арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)алкиларил, арилокси, нитро, нитрил, сульфонамид, амино, монозамещенный амино, дизамещенный амино, гидроксид, карбоксид или алкоксикарбонил.

49. Циклический пептид формулы IV или V по п. 42, где Хаа<sup>4</sup> представляет собой D-Nal 1 или D-Nal 2.

50. Циклический пептид формулы IV или V по п. 42, где Хаа<sup>5</sup> представляет собой L- или D-изомер Arg, Lys, Orn, Dab или Dar.

51. Циклический пептид формулы IV или V по п. 42, где Хаа<sup>6</sup> представляет собой L- или D-изомер Trp, Nal 1 или Nal 2.

52. Циклический пептид формулы IV или V по п. 42, где  
Z представляет собой линейную C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>алкилацильную группу;  
Хаа<sup>1</sup> представляет собой L- или D-изомер Nle или Arg;

Хаа<sup>2</sup> представляет собой L- или D-изомер Asp или Glu, при этом карбоксильная группа боковой цепи образует амидную связь с первым -NH- группы -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH- или -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH-;

Хаа<sup>3</sup> представляет собой L- или D-изомер His, Hyp(Bzl), Met(O<sub>2</sub>) или Asn;

Хаа<sup>4</sup> представляет собой L- или D-изомер замещенного или незамещенного Phe, Nal 1 или Nal 2;

Хаа<sup>5</sup> представляет собой L- или D-изомер Arg; и

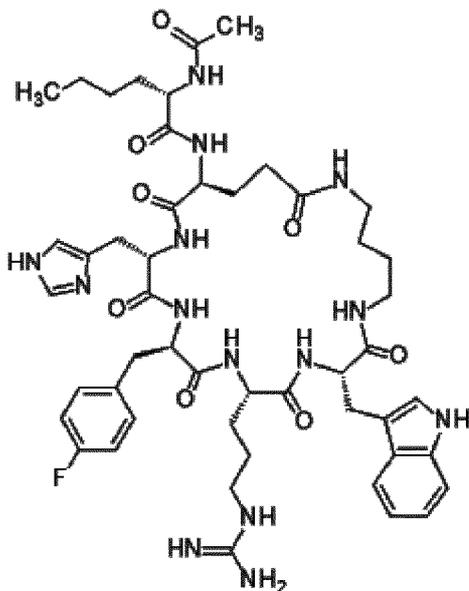
Хаа<sup>6</sup> представляет собой L- или D-изомер Trp, Nal 1 или Nal 2, при этом его С-концевая карбоксильная группа образует амидную связь со вторым -NH- группы -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH- или -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-NH-.

53. Циклический пептид по п. 42, который характеризуется формулой IV, где карбоксильная группа боковой цепи Хаа<sup>2</sup> образует амидную связь с первым -NH- группы -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH-, а С-концевая карбоксильная группа Хаа<sup>6</sup> образует амидную связь со вторым -NH- группы -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>-NH-.

54. Циклический пептид формулы IV или V по п. 42, где его по меньшей мере один атом азота в остове предусматривает наличие метильной группы.

55. Циклический пептид формулы IV или V по п. 42, где ни один из его атомов азота в остове не предусматривает наличия метильной группы.

56. Циклический пептид, характеризующийся структурой

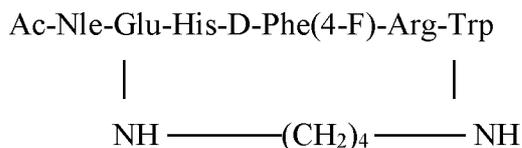


или его фармацевтически приемлемая соль.

57. Циклический пептид по п. 56, который представляет собой ацетатную соль.

58. Циклический пептид по п. 56, который представляет собой трифторацетатную соль.

59. Циклический пептид, который представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

60. Фармацевтическая композиция, содержащая циклический пептид по п. 56

или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

61. Фармацевтическая композиция, содержащая циклический пептид по п. 59 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

62. Способ лечения опосредованных меланокортиновыми рецепторами заболевания, показания, состояния или синдрома у человека или отличного от человека млекопитающего, включающий стадию введения фармацевтической композиции по п. 60 или п. 61.

63. Способ лечения состояния, восприимчивого к изменениям в отношении функционирования меланокортинового рецептора, у человека или отличного от человека млекопитающего, включающий стадию введения фармацевтической композиции по п. 60 или п. 61.

64. Способ по п. 63, где опосредованные меланокортиновыми рецепторами заболевание, показание, состояние или синдром у человека представлены воспалением глаза.

65. Способ по п. 64, где фармацевтическая композиция представляет собой водную фармацевтическую композицию для применения в отношении поверхности глаза.

66. Способ по п. 64, где воспаление вызвано глазным состоянием, при этом глазное состояние представляет собой болезнь сухого глаза, язву роговицы, эрозию роговицы, истирание роговицы, дегенерацию роговицы, перфорацию роговицы, рубцевание роговицы, дефект эпителия, кератоконъюнктивит, идиопатический увеит, трансплантированную роговицу, возрастную макулярную дегенерацию, диабетическую ретинопатию, блефарит, глаукому, глазную гипертензию, послеоперационную глазную боль и воспаление, неоваскуляризацию заднего отрезка, пролиферативную витреоретинопатию, цитомегаловирусный ретинит, эндофтальмит, хориоидальную неоваскулярную мембрану, окклюзионное заболевание сосудов, аллергическое заболевание глаза, опухоль, пигментный ретинит, инфекцию глаза, склерит, птоз, миоз, глазную боль, мидриаз, невралгию, рубцующееся заболевание глазной поверхности, глазную инфекцию, воспалительное заболевание глаза, заболевание глазной поверхности, заболевание роговицы, заболевание сетчатки, глазные проявления системных заболеваний, наследственное глазное состояние, опухоль глаза, повышенное внутриглазное давление, герпетическую инфекцию, птеригиум, рану, полученную на

глазной поверхности, глазную боль и воспаление после фоторефракционной кератэктомии, термический или химический ожог роговицы, рану склеры, кератоконус или рану конъюнктивы.

67. Способ по п. 66, где воспаление вызвано болезнью сухого глаза или сухим кератоконъюнктивитом.

68. Фармацевтическая композиция по п. 60 или п. 61, где фармацевтически приемлемый носитель представляет собой водный раствор, содержащий тринатрийцитрат дигидрат в количестве приблизительно 2,79 мг/мл, хлорид натрия в количестве приблизительно 9 мг/мл и полисорбат 80 в количестве приблизительно 1 мг/мл.

69. Фармацевтическая композиция по п. 68, где циклический пептид находится в форме соли трифторуксусной кислоты при концентрации приблизительно 1,0 мкг/мл.

70. Фармацевтическая композиция по п. 69, дополнительно содержащая безводную лимонную кислоту в количестве приблизительно 0,10 мг/мл.

71. Фармацевтическая композиция по п. 68, где водный раствор характеризуется рН приблизительно 6,5, и композиция дополнительно содержит гидроксид натрия или хлористоводородную кислоту при необходимости корректировки рН.

72. Способ лечения болезни сухого глаза или сухого кератоконъюнктивита, включающий введение не более чем приблизительно 50 мкл фармацевтической композиции по п. 69 на один глаз не чаще чем приблизительно три раза в день.

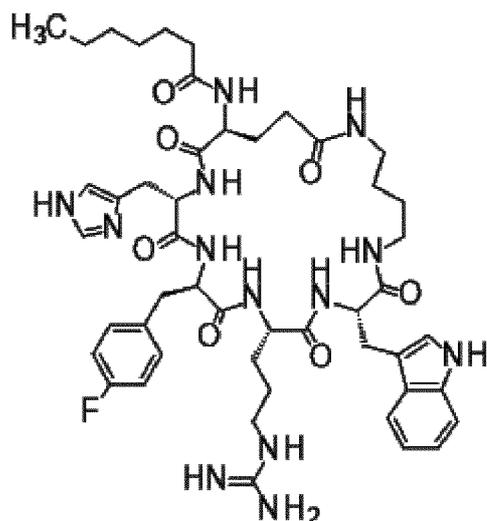
73. Способ по п. 72, где вводят не более чем приблизительно 150 нг циклического пептида или его фармацевтически приемлемой соли на один глаз в день.

74. Способ лечения болезни сухого глаза или сухого кератоконъюнктивита, включающий применение водного раствора специфичного в отношении меланокортиновых рецепторов пептида, характеризующегося значением  $EC_{50}$  менее чем 1 нМ для каждого из MC1r и MC5r, в отношении поверхности каждого глаза.

75. Способ по п. 74, где вводят не более чем приблизительно 150 нг специфичного в отношении меланокортиновых рецепторов пептида на один глаз в день в виде глазных капель.

76. Способ по п. 74, где специфичный в отношении меланокортиновых рецепторов пептид имеет значение  $EC_{50}$ , которое для MC1r и MC5r не превышает значение  $EC_{50}$  для по меньшей мере одного из MC3r или MC4r.





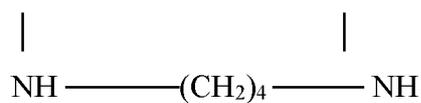
или его фармацевтически приемлемая соль.

84. Циклический пептид по п. 83, который представляет собой ацетатную соль.

85. Циклический пептид по п. 83, который представляет собой трифторацетатную соль.

86. Циклический пептид, который представляет собой

гептаноил-Glu-His-D-Phe(4-F)-Arg-Trp

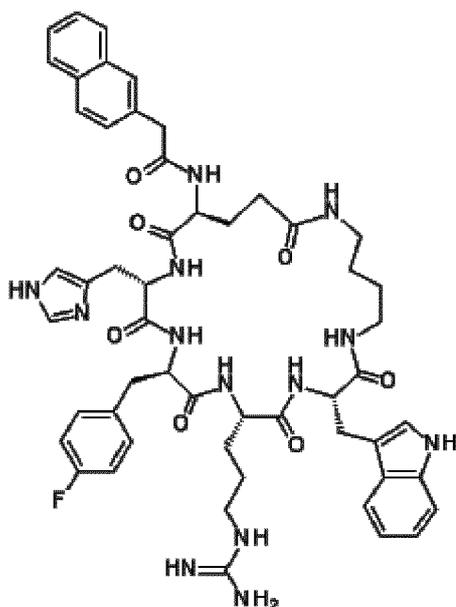


или его фармацевтически приемлемая соль.

87. Фармацевтическая композиция, содержащая циклический пептид по п. 83 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

88. Фармацевтическая композиция, содержащая циклический пептид по п. 86 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

89. Циклический пептид, характеризующийся структурой



или его фармацевтически приемлемая соль.

90. Циклический пептид по п. 89, который представляет собой ацетатную соль.

91. Циклический пептид по п. 89, который представляет собой трифторацетатную соль.

92. Циклический пептид, который представляет собой

2-нафтилацетил-Glu-His-D-Phe(4-F)-Arg-Trp

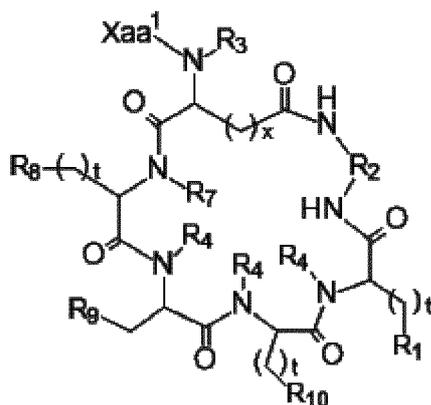


или его фармацевтически приемлемая соль.

93. Фармацевтическая композиция, содержащая циклический пептид по п. 89 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

94. Фармацевтическая композиция, содержащая циклический пептид по п. 92 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

95. Циклический пептид формулы II:



(II),

включая все его энантимеры, стереоизомеры или диастереомеры, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного,

где

Xaa<sup>1</sup> представляет собой -R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>;

R<sub>1</sub> представляет собой замещенный или незамещенный индол, фенил или нафтил;

R<sub>2</sub> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>- или -(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-;

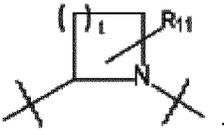
R<sub>3</sub> представляет собой H или линейную или разветвленную алифатическую C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>цепь, необязательно содержащую одну или несколько двойных связей C=C;

R<sub>4</sub> представляет собой -H или -CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> необязательно присутствует и, если он присутствует, представляет собой от одного до трех L- или D-изомеров аминокислот или их комбинацию, при этом любой атом азота в остове необязательно метилирован;

R<sub>6</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>ацильную группу, предусматривающую необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, аралкил или гетероарил;

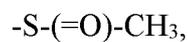
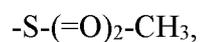
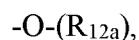
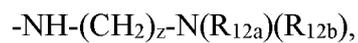
R<sub>7</sub> представляет собой -H, -CH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>-, и если он представляет собой -

CH<sub>2</sub>-, то образует с R<sub>8</sub> кольцо общей структуры  ;

R<sub>8</sub> представляет собой -H в случае, если R<sub>8</sub> образует кольцо с R<sub>7</sub>, или R<sub>8</sub> представляет собой

-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>,

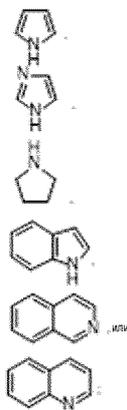
-N(R<sub>12a</sub>)(R<sub>12b</sub>),



замещенный или незамещенный фенил,

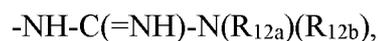
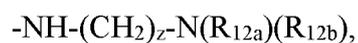
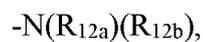
$-\text{O}-\text{CH}_2$ -фенил, при этом фенил является замещенным или

незамещенным,



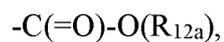
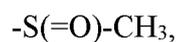
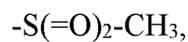
$\text{R}_9$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или нафтил;

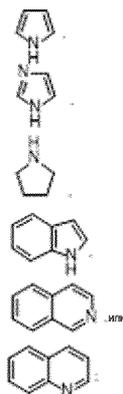
$\text{R}_{10}$  представляет собой



линейную, разветвленную или циклическую  $-\text{C}_1-\text{C}_{17}$ алкильную

цепь,





$R_{11}$  представляет собой  $-O-CH_2$ -фенил, при этом фенил является замещенным или незамещенным;

каждый  $R_{12a}$  и  $R_{12b}$  независимо и в каждом случае независимо представляет собой H или линейную, разветвленную или циклическую  $C_1-C_4$ алкильную цепь;

t в каждом случае независимо составляет от 1 до 4;

x составляет от 1 до 5;

u составляет от 2 до 8;

каждый v и w независимо составляет от 2 до 5; и

z составляет от 1 до 3.

96. Циклический пептид по п. 95, где  $R_9$  представляет собой незамещенный нафтил.

97. Циклический пептид по п. 95, где любой замещенный фенил или нафтил в каждом случае является независимо замещенным одним-тремя заместителями в кольце, при этом заместители являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой галоген,  $(C_1-C_{10})$ алкилгалоген,  $(C_1-C_{10})$ алкил,  $(C_1-C_{10})$ алкокси,  $(C_1-C_{10})$ алкилтио, арил,  $(C_1-C_{10})$ алкиларил, арилокси, нитро, нитрил, сульфонамид, амино, монозамещенный амино, дизамещенный амино, гидроксид, карбамоил, карбокси, карбамоил, алкоксикарбонил или арилоксикарбонил.

98. Циклический пептид по п. 05, где  $R_5$  предусматривает по меньшей мере один L- или D-изомер аминокислоты.

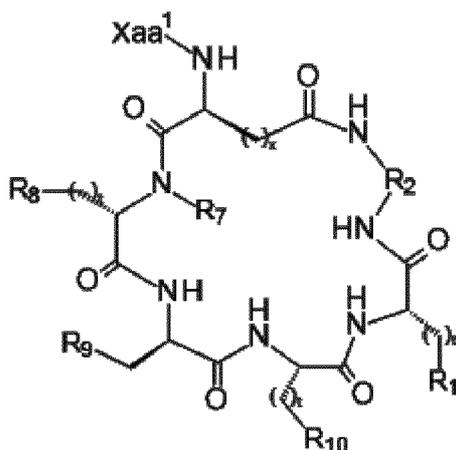
99. Циклический пептид по п. 98, где  $R_5$  представляет собой один L- или D-изомер аминокислоты с алифатической боковой цепью.

100. Циклический пептид по п. 99, где алифатическая боковая цепь представляет собой  $-(CH_2)_3-CH_3$ .

101. Циклический пептид по п. 95, где  $R_5$  представляет собой один L- или D-изомер аминокислоты с боковой цепью, содержащей по меньшей мере один атом азота.

102. Циклический пептид по п. 101, где  $R_5$  представляет собой L- или D-изомер Arg, Lys, Orn, Dab, Dar или Cit.

103. Циклический пептид по п. 95, где циклический пептид формулы II представляет собой циклический пептид формулы



104. Циклический пептид по п. 95 или п. 103, где  $Xaa^1$  представляет собой Ac-Arg, Ac-D-Arg, Ac-Nle, Ac-D-Nle, Ac-Trp, циклопентил-ацетил, гексаноил, 3-фенилпропаноил, циклопентилацетил, ацетил, 2-нафтилацетил или 3-(1-нафтил)пропаноил.

105. Циклический пептид по п. 95 или п. 103, где  $R_1$  представляет собой индол или нафталин.

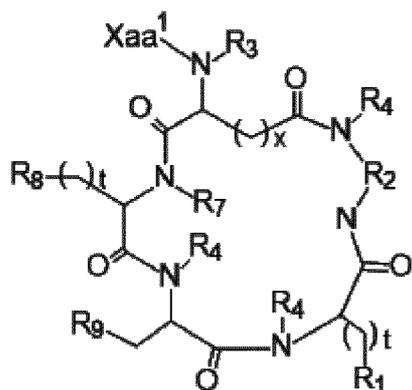
106. Циклический пептид по п. 95 или п. 103, где  $R_7$  и  $R_8$  предусматривают пирролидин.

107. Циклический пептид по п. 106, где пирролидин является замещенным.

108. Циклический пептид по п. 107, где заместитель представляет собой  $-O-CH_2-$  фенил, при этом фенил является замещенным или незамещенным.

109. Циклический пептид по п. 95 или п. 103, где  $R_9$  представляет собой замещенный фенил.

110. Пептид формулы III:



(III),

включая все его энантимеры, стереоизомеры или диастереомеры, или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленного,

где

Xaa<sup>1</sup> представляет собой -R<sub>5</sub>-R<sub>6</sub>;

R<sub>1</sub> представляет собой

-N(R<sub>12a</sub>)(R<sub>12b</sub>),

-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-N(R<sub>12a</sub>)(R<sub>12b</sub>),

-NH-C(=NH)-N(R<sub>12a</sub>)(R<sub>12b</sub>),

-NH-C(=O)-N(R<sub>12a</sub>)(R<sub>12b</sub>),

-O(R<sub>12a</sub>),

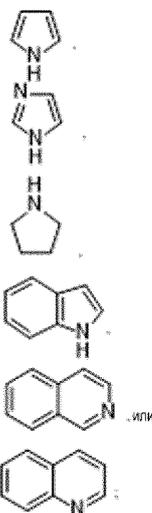
линейную, разветвленную или циклическую -C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>алкильную

цепь,

-S(=O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,

-S(=O)-CH<sub>3</sub>,

-C(=O)-O(R<sub>12a</sub>),



$R_2$  представляет собой  $-(CH_2)_u-$  или  $-(CH_2)_v-O-(CH_2)_w-$ ;

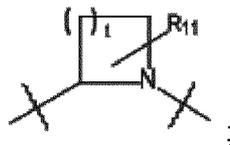
$R_3$  представляет собой H или линейную или разветвленную алифатическую  $C_1$ - $C_9$ цепь, необязательно содержащую одну или несколько двойных связей  $C=C$ ;

$R_4$  представляет собой -H или  $-CH_3$ ;

$R_5$  необязательно присутствует и, если он присутствует, представляет собой от одного до трех L- или D-изомеров аминокислот или их комбинацию, при этом любой атом азота в остове необязательно метилирован;

$R_6$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_{17}$ ацильную группу, предусматривающую необязательно замещенный линейный или разветвленный алкил, циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, аралкил или гетероарил;

$R_7$  представляет собой -H,  $-CH_3$  или  $-CH_2-$ , и если он представляет собой -



$CH_2-$ , то образует с  $R_8$  кольцо общей структуры

$R_8$  представляет собой -H в случае, если  $R_8$  образует кольцо с  $R_7$ , или  $R_8$  представляет собой

-H,

$-(CH_2)_3$ ,

$-N(R_{12a})(R_{12b})$ ,

$-NH-(CH_2)_z-N(R_{12a})(R_{12b})$ ,

$-C(=O)-N(R_{12a})(R_{12b})$ ,

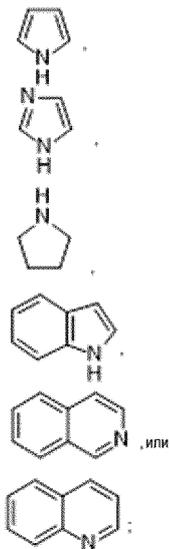
$-O-(R_{12a})$ ,

$-S(=O)_2-R_{12a}$ ,

замещенный или незамещенный фенил,

$-O-CH_2$ -фенил, при этом фенил является замещенным или

незамещенным,



$R_9$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или нафтил;

$R_{11}$  представляет собой  $-O-CH_2$ -фенил, при этом фенил является замещенным или незамещенным;

каждый  $R_{12a}$  и  $R_{12b}$  независимо и в каждом случае независимо представляет собой H или линейную, разветвленную или циклическую  $C_1$ - $C_4$ алкильную цепь;

$t$  в каждом случае независимо составляет от 1 до 4;

$x$  составляет от 1 до 5;

$u$  составляет от 2 до 8;

каждый  $v$  и 2 независимо составляет от 2 до 5; и

$z$  составляет от 1 до 3.

111. Циклический пептид по п. 110, где  $R_9$  представляет собой незамещенный нафтил.

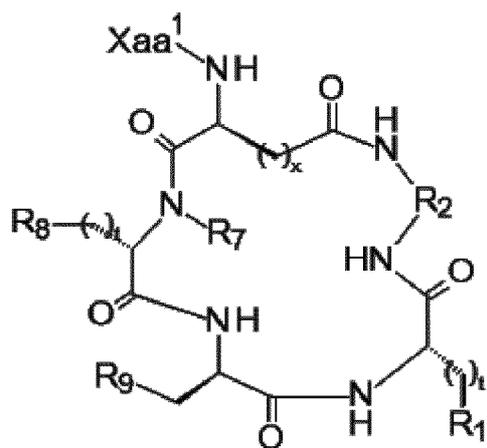
112. Циклический пептид по п. 110, где любой замещенный фенил или нафтил в каждом случае является независимо замещенным одним-тремя заместителями в кольце, при этом заместители являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо представляет собой галоген,  $(C_1-C_{10})$ алкилгалоген,  $(C_1-C_{10})$ алкил,  $(C_1-C_{10})$ алкокси,  $(C_1-C_{10})$ алкилтио, арил,  $(C_1-C_{10})$ алкиларил, арилокси, нитро, нитрил, сульфонамид, амино, монозамещенный амино, дизамещенный амино, гидроксид, карбамоил, карбокси, карбамоил, алкоксикарбонил или арилоксикарбонил.

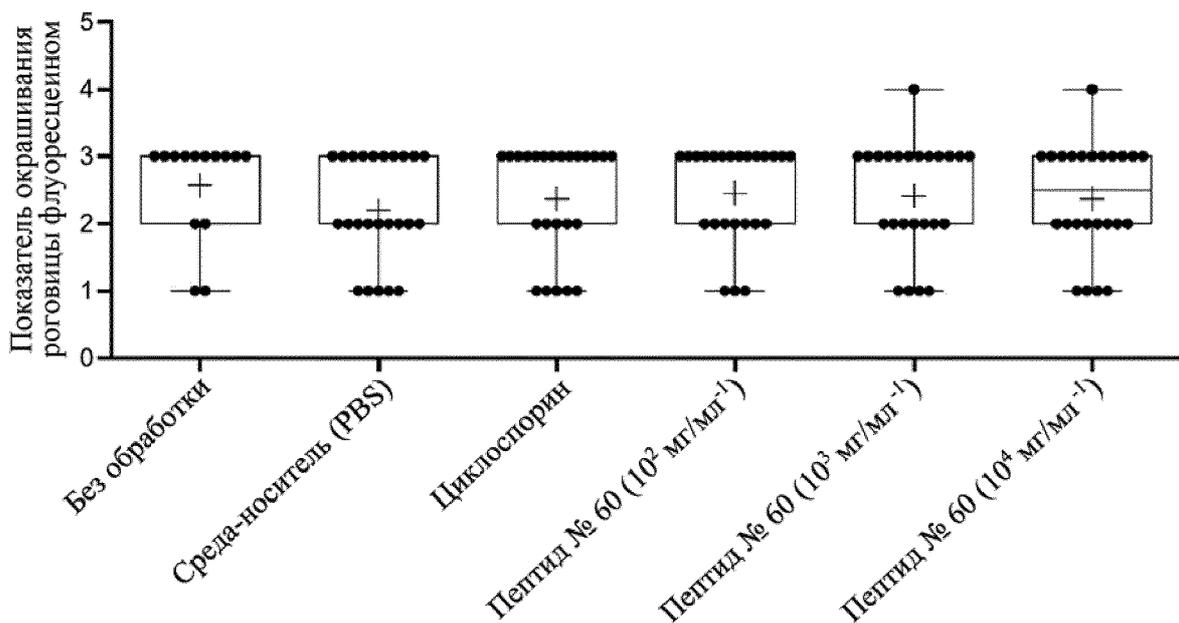
113. Циклический пептид по п. 110, где  $R_5$  предусматривает по меньшей мере один L- или D-изомер аминокислоты.

114. Циклический пептид по п. 113, где  $R_5$  представляет собой один L- или D-изомер аминокислоты с алифатической боковой цепью.

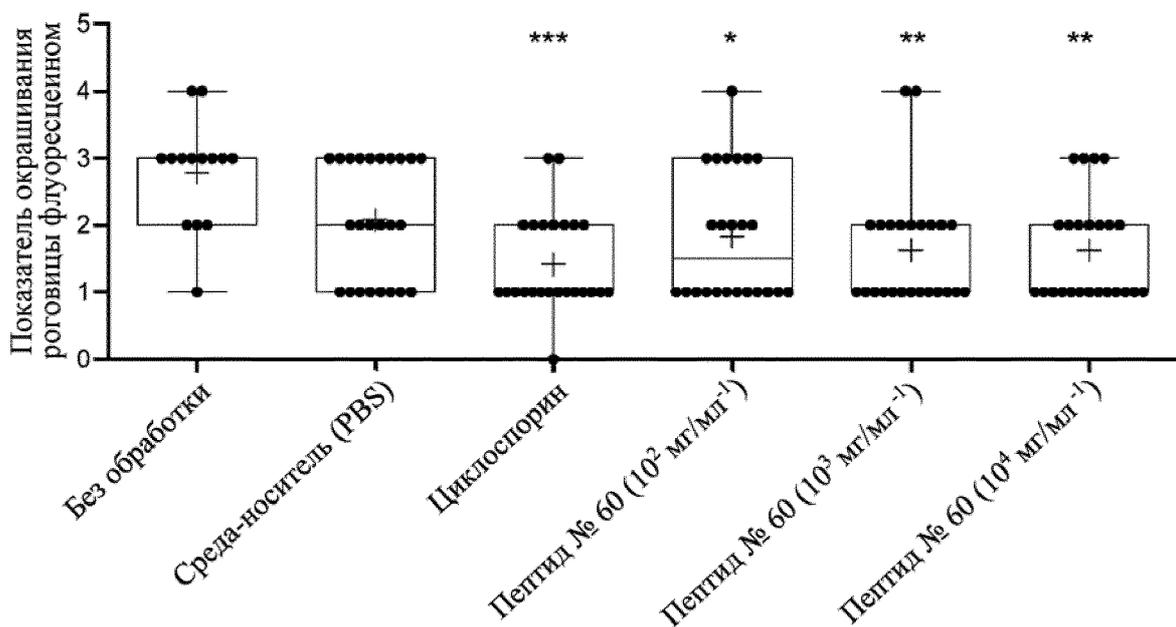
115. Циклический пептид по п. 110, где  $R_6$  представляет собой ацетил, циклопентил-ацетил, гексаноил, 3-фенилпропаноил, циклопентилацетил, 2-нафтилацетил или 3-(1-нафтил)пропаноил.

116. Циклический пептид по п. 110, где циклический пептид формулы III представляет собой циклический пептид формулы

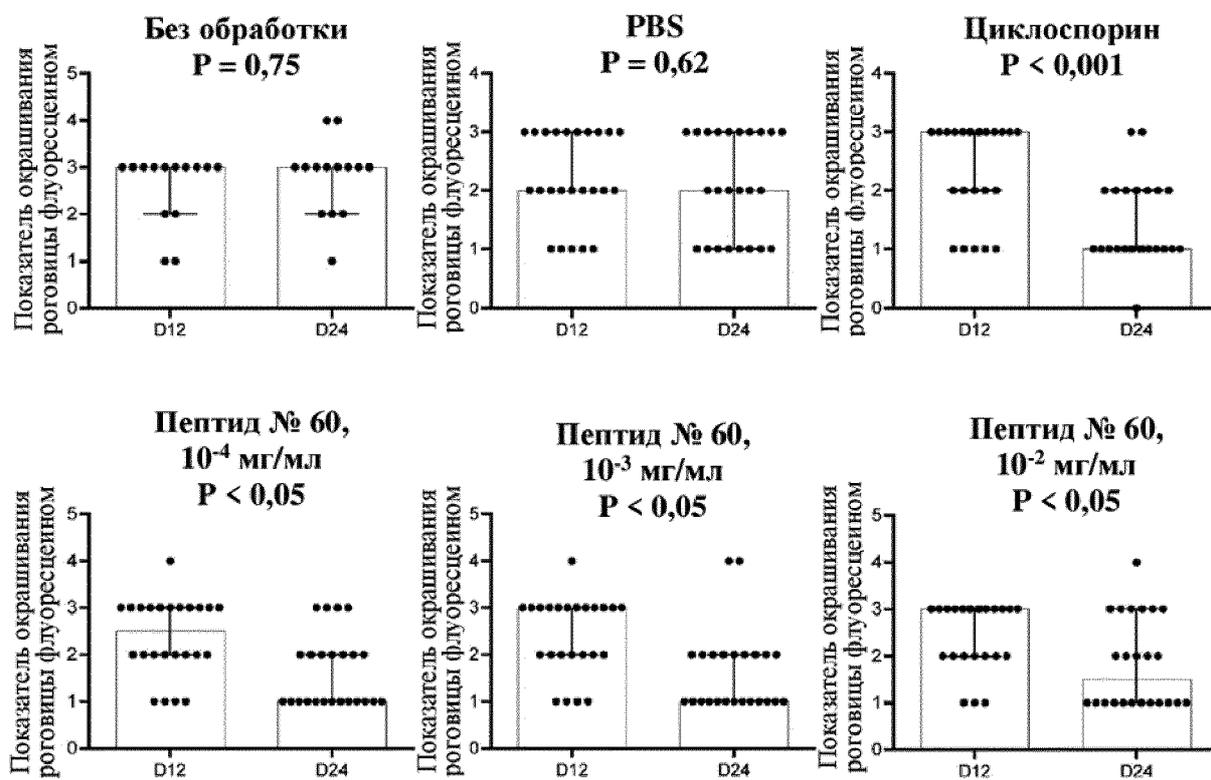




ФИГ 1А



ФИГ 1В



ФИГ 2