

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202292068** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2022.10.21**

(51) Int. Cl. **C07K 7/08** (2006.01)  
**C07K 7/04** (2006.01)  
**C07K 7/02** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2021.01.14**

---

(54) **ПЕПТИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-23 И ИХ  
ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

---

(31) **62/961,624**

(32) **2020.01.15**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/013463**

(87) **WO 2021/146441 2021.07.22**

(71) Заявитель:

**ЯНССЕН БАЙОТЕК, ИНК.;**  
**ПРОТАГОНИСТ ТЕРАПЬЮТИКС,**  
**ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Сунь Чэнцзао, Фредерик Брайан**  
**Трой, Сомани Сандип, Борн Грегори**  
**Томас, Пэтч Реймонд, Бхандари Ашок**  
**(US), Индженито Раффаэле, Костанте**  
**Роберто, Бранка Данила, Бьянки**  
**Элизабетта (IT)**

(74) Представитель:

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

---

(57) В изобретении представлены новые пептидные ингибиторы интерлейкина-23 и связанные с ними композиции и способы применения этих пептидных ингибиторов для лечения или предупреждения различных заболеваний и нарушений, включая воспалительные заболевания кишечника.

---

**202292068**

**A1**

**A1**

**202292068**

ПЕПТИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-23 И ИХ  
ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

5

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/961624, поданной 15 января 2020 г., которая включена в данный документ в полном объеме для всех целей.

10

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0002] Настоящая заявка подается в электронном виде посредством EFS-Web и включает в себя электронный перечень последовательностей в формате .txt. Файл .txt содержит перечень последовательностей под названием “056365\_516001WO\_Sequence\_Listing\_ST25.txt”, созданный 11 января 2021 г. и имеющий размер приблизительно 336 килобайт. Перечень последовательностей, представленный посредством EFS-Web, является частью настоящего описания и включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

15

20

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Настоящее изобретение относится к новым пептидным ингибиторам интерлейкина-23 (IL-23R) и их применению для лечения или предупреждения различных заболеваний и нарушений, включая воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит и псориаз.

25

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Цитокин интерлейкин-23 (IL-23) играет решающую роль в патогенезе аутоиммунного воспаления и связанных заболеваний и нарушений, таких как рассеянный склероз, астма, ревматоидный артрит, псориаз и воспалительные заболевания кишечника (IBD), например язвенный колит и болезнь Крона. Исследования в острых и хронических мышинных моделях IBD выявили основную роль IL-23R и нижерасположенных эффекторных цитокинов в патогенезе заболевания. IL-

30

23R экспрессируется на различных адаптивных и врожденных иммунных клетках, включая клетки Th17,  $\gamma\delta$  Т-клетки, естественные клетки-киллеры (NK), дендритные клетки, макрофаги и врожденные лимфоидные клетки, которые в избытке присутствуют в кишечнике. Обнаружено, что на поверхности слизистой оболочки кишечника уровни экспрессии гена и белка IL-23R повышены у пациентов с IBD. Считается, что IL-23 опосредует этот эффект путем стимуляции развития патогенной популяции CD4<sup>+</sup> Т-клеток, которая продуцирует IL-6, IL-17 и фактор некроза опухоли (TNF).

**[0005]** Продуцирование IL-23 обогащено в кишечнике, при этом считается, что он играет ключевую роль в регулировании баланса между толерантностью и иммунитетом посредством зависимых от Т-клеток и не зависимых от Т-клеток путей воспаления кишечника посредством воздействия на ассоциированные с Т-хелперами 1 (Th1) и Th17 цитокинами, а также сдерживания реакции ответов регуляторных Т-клеток в кишечнике, способствует воспалению. Кроме того, полиморфизмы рецептора IL-23 (IL-23R) были ассоциированы с восприимчивостью к воспалительным заболеваниям кишечника (IBD), что дополнительно создает критическую роль пути IL-23 в гомеостазе кишечника.

**[0006]** Было показано, что псориаз, хроническое заболевание кожи, поражающее приблизительно 2 %-3 % общей популяции, опосредовано воспалительными механизмами ответа Т-клеток организма. IL-23 содержит один из нескольких интерлейкинов, участвующих в качестве ключевого фактора в патогенезе псориаза, предположительно путем поддержания хронического аутоиммунного воспаления посредством индукции интерлейкина-17, регуляции Т-клеток памяти и активации макрофагов. Было показано, что экспрессия IL-23 и IL-23R повышена в тканях пациентов с псориазом, а антитела, которые нейтрализуют IL-23, показали IL-23-зависимое ингибирование развития псориаза в животных моделях псориаза.

**[0007]** IL-23 представляет собой гетеродимер, состоящий из уникальной субъединицы p19 и субъединицы p40, совместно применяемый с IL-12, который представляет собой цитокин, участвующий в развитии интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )-продуцирующих Т-хелперных клеток 1 (Th1). Хотя как IL-23, так и IL-12 содержат субъединицу p40, они имеют разные фенотипические свойства. Например, животные с дефицитом по IL-12, восприимчивы к воспалительным аутоиммунным заболеваниям, тогда как животные с дефицитом по IL-23 являются устойчивыми, предположительно из-за сниженного количества CD4<sup>+</sup> Т-клеток, продуцирующих IL-6, IL-17 и TNF в ЦНС

животных с дефицитом ИЛ-23. ИЛ-23 связывается с ИЛ-23R, который представляет собой гетеродимерный рецептор, состоящий из субъединиц ИЛ-12R $\beta$ 1 и ИЛ-23R. Связывание ИЛ-23 с ИЛ-23R активирует сигнальные молекулы Jak2, Tyk2 и Stat1, Stat 3, Stat 4 и Stat 5, хотя активация Stat4 является по сути более слабой, и различные ДНК-связывающие комплексы Stat образуются в ответ на ИЛ-23 по сравнению с ИЛ-12. ИЛ-23R ассоциирует конститутивно с Jak2 и лиганд-зависимым способом с Stat3. В отличие от ИЛ-12, который действует главным образом на наивных CD4(+) Т-клетках, ИЛ-23 предпочтительно действует на CD4(+) Т-клетки памяти.

**[0008]** Были предприняты усилия для идентификации терапевтических фрагментов, которые ингибируют путь ИЛ-23, для применения в лечении заболеваний и нарушений, связанных с ИЛ-23. Было идентифицировано количество антител, которые связываются с ИЛ-23 или ИЛ-23R, включая устекинумаб, антитело, которое связывает субъединицу p40 ИЛ-23, которое было одобрено для лечения псориаза от умеренной до тяжелой степени, активного псориатического артрита, болезни Крона от умеренной до тяжелой степени и активного язвенного колита от умеренной до тяжелой степени. Недавно были идентифицированы ингибиторы полипептида, которые связываются с ИЛ-23R и ингибируют связывание ИЛ-23 с ИЛ-23R (см., например, публикацию заявки на патент США № US 2013/0029907). Клинические испытания при болезни Крона или псориазе с применением брикинаумаба (который также нацелен на общую субъединицу p40) и тилдацизумаба, гуселкумаба, mEDI2070 и BI-655066 (которые нацелены на уникальную субъединицу p19 ИЛ-23) подчеркивают потенциал блокады сигнальной группы ИЛ-23 в лечении воспалительных заболеваний человека. Хотя эти результаты являются перспективными, сохраняются проблемы в отношении идентификации стабильных и селективных средств, которые предпочтительно нацелены на путь ИЛ-23 в кишечнике, который можно использовать для лечения воспаления кишечника, такого как кишечные заболевания кишечника, включая болезнь Крона, язвенный колит и родственные нарушения.

**[0009]** Очевидно, что в данной области техники сохраняется потребность в новых терапевтических средствах, нацеленных на путь ИЛ-23, которые можно применять для лечения и предупреждения заболеваний, ассоциированных с ИЛ-23, включая те, которые связаны с аутоиммунным воспалением в кишечнике. Кроме того, соединения и способы для специфического нацеливания на ИЛ-23R из просветной стороны кишечника могут обеспечивать терапевтическое преимущество у пациентов с IBD, страдающих локальным воспалением ткани кишечника. Настоящее изобретение направлено на

удовлетворение этих потребностей путем получения новых пептидных ингибиторов, которые связывают IL-23R, ингибируя связывание с IL-23 и сигнализацию, и которые являются подходящими для перорального введения.

## 5 КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[0010]** В настоящем изобретении представлены, помимо прочего, новые пептидные ингибиторы IL-23R и связанные с ними способы применения.

**[0011]** В первом аспекте в настоящем изобретении представлен пептидный ингибитор интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, при этом пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (I) или состоит из:



где

X3 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

15 X4 представляет собой Abu, Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen, Pen или Pen(сульфоксид);

X5 представляет собой Cit, Glu, Gly, замещенный Gly, Leu, Ile, бета-Ala, Ala, Lys, Asn, Pro, Ser, альфа-MeGln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeAsn, Lys(Ac), альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), Gln или Asp;

20 X6 представляет собой Thr, Aib, Asp, Dab, Gly, Pro, Ser, альфа-MeGln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeAsn, альфа-MeThr, альфа-MeSer или Val;

X7 представляет собой не замещенный Trp или Trp, замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом, алкокси, замещенный или не замещенный арилом, или замещенный или не замещенный гетероарилом;

25 X8 представляет собой Gln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeLys(Ac), бета-гомо-Gln, Cit, Glu, Phe, замещенный Phe, Tyr, Asn, Thr, Val, Aib, альфа-MeGln, альфа-MeAsn, Lys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal, Lys(b-Ala), Lys(Gly), Lys(бензил, Ac), Lys(бутил, Ac), Lys(изобутил, Ac), Lys(пропил, Ac) или Trp;

30 X9 представляет собой Abu, Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen, Pen или Pen(сульфоксид);

X10 представляет собой Tyr или замещенный Tyr, не замещенный Phe или Phe, замещенный галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом, алкокси, циано, циклоалкилом, карбокси, карбоксамидо, 2-аминоэтоксидом или 2-ацетиламиноэтоксидом; и

X11 представляет собой 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-диметокси), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, не замещенный Trp или Trp, замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом или алкоксидом;

5 X12 представляет собой 4-амино-4-карбон-тетрагидропиран (ТНР), Acvc, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeArg, альфа-MePhe, альфа-MeLeu, альфа-MeLys, альфа-MeAsn, альфа-MeTyr, Ala, cyclohexylAla, Lys или Aib;

X13 представляет собой любую аминокислоту;

X14 представляет собой любую аминокислоту;

и

10 i) X15 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His, (D)His, замещенного или не замещенного His, 2Pal, 3Pal или 4Pal; X16 представляет собой Sarc, aMeLeu, (D)NMeTyr, His, (D)Thr, bAla, Pro или (D)Pro; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксидом)]-[2-Nal]-[ТНР]-[Lys(Ac)]-NNPG-NH<sub>2</sub>;

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксидом)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-

15 [Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>;

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксидом)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксидом)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH<sub>2</sub>;

20 или

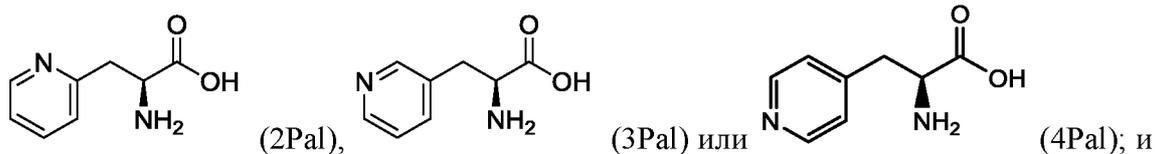
ii) X15 представляет собой His, (D)His, замещенный или не замещенный His, 2Pal, 3Pal, 4Pal, 4TriazolAla или 5PyaI; а X16 отсутствует, представляет собой (D)aMeTyr,

(D)NMeTyr или любую аминокислоту, отличную от ТНР, замещенного или не замещенного Phe, замещенного или не замещенного (D)Phe, замещенного или не

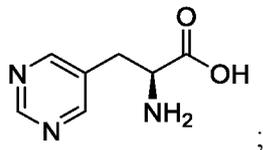
25 замещенного His, замещенного или не замещенного (D)His, замещенного или не замещенного Trp, замещенного или не замещенного 2-Nal, или N-замещенного Asp; и соединение отличается от

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксидом)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-NH<sub>2</sub>;

30 где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



5Pyal представляет собой 5-пиримидинзамещенный аланин:



и

5 при этом X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь;

и

при этом пептидный ингибитор ингибирует связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором IL-23.

**[0012]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой любую  
10 аминокислоту, отличную от His, (D)His или замещенного или не замещенного His, 2Pal,  
3Pal или 4Pal; X16 представляет собой Sarc, aMeLeu, (D)NMeTyr, His, (D)Thr, bAla, Pro  
или (D)Pro; и пептидный ингибитор отличается от:

Ac-[Abu]-Q<sup>T</sup>WQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-NNPG-NH<sub>2</sub>;

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-

15 [Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>;

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-  
Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH<sub>2</sub>.

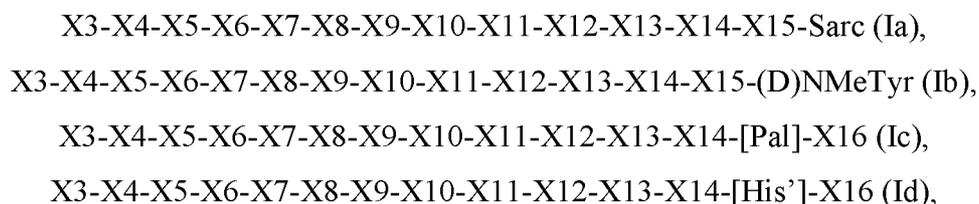
20 **[0013]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой His,  
(D)His или замещенный или не замещенный His, 2Pal, 3Pal, 4Pal или 5Pyal; а X16  
отсутствует, представляет собой (D)aMeTyr, (D)NMeTyr или любую аминокислоту,  
отличную от THP, замещенного или не замещенного Phe, замещенного или не  
замещенного (D)Phe, замещенного или не замещенного His, замещенного или не  
25 замещенного (D)His, замещенного или не замещенного Trp, замещенного или не  
замещенного 2-Nal, или N-замещенного Asp.

**[0014]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 2Pal, 3Pal  
или 4Pal; а X16 представляет собой Sarc, aMeLeu, (D)Thr, bAla, Pro или (D)Pro. В  
определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а

X16 представляет собой Sarc. В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 отсутствует.

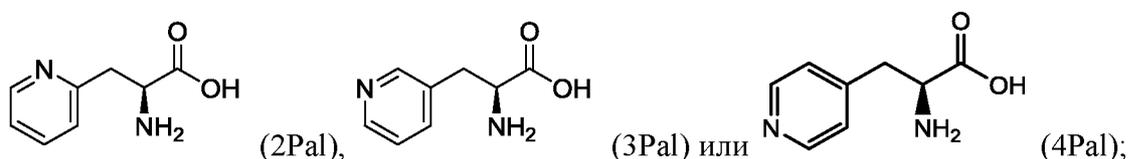
**[0015]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Ia), (Ib), (Ic) или (Id):

5



10 где Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; X16 отсутствует;

где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



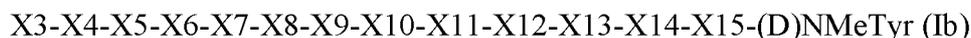
15 His' представляет собой His или 3-MeHis; X16 отсутствует; и X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь; и где X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь.

**[0016]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Ia):

20 X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (Ia)

при этом X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь.

**[0017]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Ib):



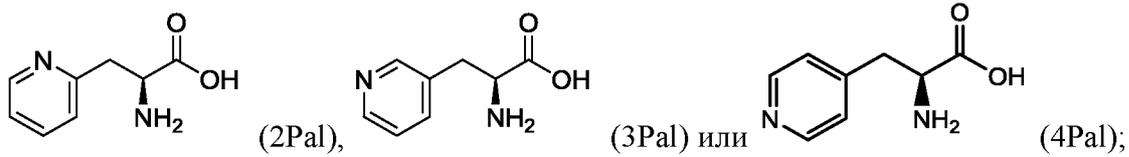
25 при этом X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь.

**[0018]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Ic):



где Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; X16 отсутствует;

30 где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



и X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь.

**[0019]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Id):

5 X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-[His']-X16 (Id),

где His' представляет собой His или 3-MeHis; X16 отсутствует; и X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь.

**[0020]** В определенных вариантах осуществления моноциклический пептид представляет собой пептид, в котором пептид циклизируют посредством дисульфидной связи Pen-Pen или посредством тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

**[0021]** В определенных вариантах осуществления X5 представляет собой Cit, Glu, Gly, Leu, Ile, бета-Ala, Ala, Lys, Asn, Pro, альфа-MeGln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeAsn, Lys(Ac), альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), Gln или Asp.

**[0022]** В определенных вариантах осуществления X6 представляет собой Thr, Aib, 15 Asp, Dab, Gly, Pro, Ser, альфа-MeGln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeAsn, альфа-MeThr, альфа-MeSer или Val.

**[0023]** В определенных вариантах осуществления X6 представляет собой (D)Asp, (D)Dap или (D)Lys.

**[0024]** В определенных вариантах осуществления X8 представляет собой Gln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeLys(Ac), бета-гомо-Gln, Cit, Glu, Phe, Asn, Thr, Val, Aib, 20 альфа-MeGln, альфа-MeAsn, Lys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal или Trp. В определенных вариантах осуществления X8 представляет собой Lys(Gly) или Lys(bAla).

**[0025]** В определенных вариантах осуществления X12 представляет собой 4-амино-4-карбон-тетрагидропиран (THP), альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeArg, альфа-MePhe, альфа-MeLeu, альфа-MeLys, альфа-MeAsn, альфа-MeTyr, Ala, cyclohexylAla, Lys или Aib.

**[0026]** В конкретном варианте осуществления X15 представляет собой любую аминокислоту, а X16 представляет собой Sarc, aMeLeu, (D)Thr, bAla, Pro или (D)Pro.

30 **[0027]** В более конкретном варианте осуществления X15 представляет собой любую аминокислоту, а X16 представляет собой Sarc.

**[0028]** Во втором аспекте в настоящем изобретении представлен пептидный ингибитор интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, при этом пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId):

5 Pen-Asn-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IIIa),  
 Pen-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IIIb),  
 Abu-Asn-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IIIc) или  
 Abu-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (III d),

10 где X6-X8 и X10-X14 являются такими, как описано для формулы (I); Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen; и при этом пептидный ингибитор ингибирует связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором IL-23.

**[0029]** В другом аспекте в настоящем изобретении представлен пептидный ингибитор интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, при этом пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (IVa), (IVb), (IVc) или (IVd):

15 Pen-Asn-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVa),  
 Pen-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVb),  
 20 Abu-Asn-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVc), или  
 Abu-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVd),

где X6-X8 и X10-X14 являются такими, как описано для формулы (I); X15 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen; и при этом пептидный ингибитор ингибирует связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором IL-23.

**[0030]** В определенных вариантах осуществления X5 представляет собой Cit, Glu, Gly, Lys, Asn, Ser, Pro, альфа-MeGln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeAsn, Lys(Ac), альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), Gln или Asp. В определенных вариантах осуществления X5 представляет собой Cit, Glu, Gly, Leu, Ile, бета-Ala, Ala, Lys, Asn, Pro, Ser, альфа-MeGln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeAsn, Lys(Ac), альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), Gln или Asp.

**[0031]** В определенных вариантах осуществления X8 представляет собой Gln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeLys(Ac), бета-гомо-Gln, Cit, Glu, Phe, Asn, Thr, Val, Aib,

альфа-MeGln, альфа-MeAsn, Lys(Ac), альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal или Trp. В определенных вариантах осуществления X8 представляет собой Gln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeLys(Ac), бета-гомо-Gln, Cit, Glu, Phe, Asn, Thr, Val, Aib, альфа-MeGln, альфа-MeAsn, Lys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal или Trp. В определенных вариантах осуществления X8 представляет собой Lys(Gly) или Lys(bAla).

**[0032]** В определенных вариантах осуществления X8 представляет собой Gln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeLys(Ac), бета-гомо-Gln, Cit, Glu, Phe, Asn, Thr, Val, Aib, альфа-MeGln, альфа-MeAsn, Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal, Trp или Lys(R'); и где R' представляет собой Aib, bAla, IVA, Ala, циклогексановую кислоту, октановую кислоту, -C(O)CH<sub>2</sub>Ph(-C(O)бензил), трифторпропионовую кислоту, Gly, ацетиловую кислоту, валериановую кислоту или трифторацетиловую кислоту; и R' присоединен к N<sup>ε</sup> Lys. В определенных вариантах осуществления X8 представляет собой Asn, альфа-Me-Lys, альфа-MeLeu, Aib, Cit или Lys(R'). В определенных вариантах осуществления X8 представляет собой Lys(R'). В определенных вариантах осуществления R' представляет собой ацетил. В другом варианте осуществления R' представляет собой Gly, Aib, Ala или bAla. В определенных вариантах осуществления R' представляет собой Gly или Aib.

**[0033]** В определенных вариантах осуществления X8 представляет собой Lys(Gly) или Lys(bAla).

**[0034]** В определенных вариантах осуществления X4 представляет собой Abu, а X9 представляет собой Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen или Pen. В определенных вариантах осуществления X4 представляет собой Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen или Pen; а X9 представляет собой Abu. В определенных вариантах осуществления каждый X4 и X9 независимо представляют собой Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen или Pen. В определенных вариантах осуществления каждый X4 и X9 представляет собой Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen или Pen.

**[0035]** В одном конкретном варианте осуществления X3 отсутствует.

**[0036]** В другом конкретном аспекте в настоящем изобретении представлен пептидный ингибитор интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, при этом пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Z) или состоит из:

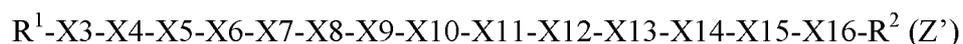


или ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где

$R^1$  представляет собой связь, водород, C1-C6 алкил, C6-C12 арил, C6-C12 арил, C1-C6 алкил, C1-C20 алканоил, и включая ПЭГилированные варианты отдельно или в качестве спейсеров любого из вышеперечисленных; X представляет собой аминокислотную последовательность формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II)-(XVIIIId), или

5 аминокислотную последовательность, изложенную в Табл. E1A, а  $R^2$  представляет собой OH или  $NH_2$ .

**[0037]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Z) или состоит из нее:



10 или ее фармацевтически приемлемую соль, где

$R^1$  представляет собой водород, Ac, C1-C6 алкил, C6-C12 арил, C6-C12 арил-C1-6 алкил, C1-C20 алканоил, и включая ПЭГилированные варианты отдельно или в качестве спейсеров любого из вышеперечисленных; и  $R^2$  представляет собой OH или  $NH_2$ .

15 **[0038]** В конкретных вариантах осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, включая пептидные ингибиторы, содержащие аминокислотную последовательность формулы (II)-(XVIIIId), X4 представляет собой Pen, а X9 представляет собой Pen, и связь представляет собой дисульфидную связь.

20 **[0039]** В конкретных вариантах осуществления любой из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, содержит один или более фрагментов, способствующих удлинению периода полужизни, и/или один или более линкерных фрагментов, конъюгированных с пептидным ингибитором. В конкретных вариантах осуществления фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни, конъюгирован с пептидным ингибитором посредством одного или более линкерных

25 фрагментов.

**[0040]** В определенных вариантах осуществления любой из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, дополнительно содержит конъюгированный химический заместитель. В конкретных вариантах осуществления конъюгированный химический заместитель представляет собой липофильный заместитель или

30 полимерный фрагмент, например, Ac, Palm,  $\gamma$ Glu-Palm, isoGlu-Palm, PEG2-Ac, PEG4-isoGlu-Palm, (PEG)<sub>5</sub>-Palm, янтарную кислоту, глутаровую кислоту, пироглутаровую кислоту, бензойную кислоту, IVA, октановую кислоту, 1,4-диаминобутан, изобутил, Alexa488, Alexa647 или биотин. В определенных вариантах осуществления конъюгированный химический заместитель представляет собой

полиэтиленгликоль с молекулярной массой от 400 Да до 40000 Да. В конкретных вариантах осуществления пептид конъюгирован при X8. В другом конкретном варианте осуществления пептид конъюгирован при X9. В более конкретном варианте осуществления пептид конъюгирован при X10.

5 **[0041]** В связанном аспекте настоящее изобретение включает пептидный димерный ингибитор рецептора интерлейкина-23, при этом пептидный димерный ингибитор содержит две пептидные мономерные субъединицы, соединенные посредством одного или более линкерных фрагментов, при этом каждая пептидная мономерная субъединица содержит последовательность формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (II)-(XVIIIId)  
10 или любую другую последовательность или структуру, изложенную в данном документе. В определенных вариантах осуществления одна или обе пептидные мономерные субъединицы циклизированы посредством внутримолекулярной связи между X4 и X9. В определенных вариантах осуществления одна или обе внутримолекулярные связи представляют собой дисульфидную связь или тиоэфирную связь. В определенных вариантах осуществления линкер представляет собой любой из  
15 указанных в Табл. 2 или описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления линкерный фрагмент представляет собой линкер на основе диэтиленгликоля, линкер на основе иминодиуксусной кислоты (IDA), линкер на основе  $\beta$ -Ala-иминодиуксусной кислоты ( $\beta$ -Ala-IDA) или PEG-линкер. В конкретных  
20 вариантах осуществления N-конец каждой пептидной мономерной субъединицы соединен линкерным фрагментом. В конкретных вариантах C-конец каждой пептидной мономерной субъединицы соединен линкерным фрагментом. В определенных вариантах осуществления линкер соединяет внутренний аминокислотный остаток по меньшей мере одной из пептидных мономерных субъединиц с N-концом, C-концом или  
25 внутренним аминокислотным остатком другой пептидной мономерной субъединицы.

**[0042]** В дополнительном связанном аспекте настоящее изобретение включает полинуклеотид, содержащий последовательность, кодирующую пептидный ингибитор по настоящему изобретению, или одну или обе пептидные мономерные субъединицы пептидного ингибитора по настоящему изобретению. Настоящее изобретение также  
30 включает вектор, содержащий полинуклеотид.

**[0043]** В другом аспекте настоящее изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую пептидный ингибитор или пептидный ингибитор по настоящему изобретению, и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном варианте осуществления фармацевтическая

композиция содержит энтеросолюбильное покрытие. В определенных вариантах осуществления энтеросолюбильное покрытие защищает и высвобождает фармацевтическую композицию в нижней части желудочно-кишечной системы субъекта.

5 **[0044]** В другом аспекте настоящее изобретение включает способ лечения или предупреждения заболевания, ассоциированного с передачей сигналов IL-23, включая без ограничения воспалительное заболевание кишечника (IBD), язвенный колит, болезнь Крона, целиакию (нетропическую спру), энтеропатию, ассоциированную с серонегативными артропатиями, микроскопический колит, коллагенозный колит, 10 эозинофильный гастроэнтерит, колит, ассоциированный с лучевой терапией или химиотерапией, колит, ассоциированный с нарушениями врожденного иммунитета, как при дефиците адгезии лейкоцитов-1, хроническую гранулематозную болезнь, болезнь накопления гликогена типа 1b, синдром Хермански-Пудлака, синдром Чедиака-Хигаси и синдром Вискотта-Олдрича, поухит, возникающий после проктоколэктомии и 15 илеоанального анастомоза, рак желудочно-кишечного тракта, панкреатит, инсулинозависимый сахарный диабет, мастит, холецистит, холангит, перихолангит, хронический бронхит, хронический синусит, астму, псориаз или реакцию «трансплантат против хозяина» у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества пептидного ингибитора или фармацевтической композиции по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления 20 воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит или болезнь Крона. В конкретных вариантах осуществления пептидный ингибитор или ингибитор на основе пептидного димера ингибируют связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором интерлейкина-23 (IL-23R). В определенных вариантах осуществления 25 фармацевтическая композиция вводится субъекту путем перорального, внутривенного, перитонеального, внутрикожного, подкожного, внутримышечного, интратекального введения, путем ингаляции, путем распыления, с помощью небулайзера, путем сублингвального, буккального, парентерального, ректального, интраокулярного, ингаляционного, вагинального или местного пути введения. В конкретных вариантах 30 осуществления фармацевтическая композиция вводится перорально для лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD), язвенного колита, болезни Крона. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция вводится субъекту местно, парентерально, внутривенно, подкожно, перитонеально или внутривенно для лечения псориаза.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### ОПРЕДЕЛЕНИЯ

5 [0045] Если в данном документе не определено иное, технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют значения, обычно понятные специалистам в данной области техники. Как правило, номенклатура, используемая в связи с химией, молекулярной биологией, клеточной биологией и биологией рака, иммунологией, микробиологией, фармакологией и химией белков и нуклеиновых кислот, описанная в данном документе, хорошо известна и обычно используется в данной области техники.

10 [0046] Используемые в данном документе следующие термины имеют значения, приписываемые им, если не указано иное.

[0047] Во всем настоящем описании слово «содержать» и его вариации, такие как «содержит» и «содержащий», следует понимать как означающие включение указанного целого числа (или компонентов) или группы целых чисел (или компонентов), но не исключение любого другого целого числа (или компонентов) или группы целых чисел (или компонентов).

[0048] Используемые в данном документе формы единственного числа включают формы множественное число, если из контекста явно не следует иное.

20 [0049] Термин «включающий» используется для обозначения «включающий, но без ограничения». Термины «включение» и «включая, но без ограничения» используются взаимозаменяемо.

25 [0050] Термины «пациент», «субъект» и «индивидуум» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к человеку или отличному от человека животному. Эти термины включают млекопитающих, таких как люди, приматы, сельскохозяйственные животные (например, крупный рогатый скот, свиньи), домашние животные (например, псовые, кошки) и грызуны (например, мыши и крысы).

30 [0051] Используемый в данном документе термин «пептид» в широком смысле относится к последовательности двух или более аминокислот, соединенных вместе пептидными связями. Следует понимать, что этот термин не означает удельную длину полимера аминокислот и не предполагает, что полипептид получен с использованием рекомбинантных методик, химического или ферментативного синтеза или встречается в природе. Термин пептид включает циклические пептиды.

[0052] Перечисления «идентичность последовательности», «процент идентичности», «процент гомологии» или, например, содержащий «последовательность, на 50%

идентичную», как используется в данном документе, относятся к той степени, в которой последовательности идентичны на основе нуклеотидных оснований или аминокислотных оснований по сравнению с окном сравнения. Термин «процент идентичности последовательности» рассчитывают путем сравнения двух оптимально выравненных последовательностей в пределах окна сравнения, определения количества положений, в которых идентичное основание нуклеиновой кислоты (например, А, Т, С, G, I) или идентичный аминокислотный остаток (например, Ala, Pro, Ser, Thr, Gly, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr, Trp, Lys, Arg, His, Asp, Glu, Asn, Gln, Cys и Met) встречается в обеих последовательностях, что дает количество совпадающих положений, деленное на количество совпадающих положений к общему количеству положений в окне сравнения (т.е. размер окна), и умножение результата на 100 с получением процента идентичности последовательности.

**[0053]** Расчеты сходства последовательностей или идентичности последовательности между последовательностями (термины используются в данном документе взаимозаменяемо) можно выполнять следующим образом. Для определения процента идентичности двух аминокислотных последовательностей или двух последовательностей нуклеиновой кислоты последовательности могут быть выровнены для оптимальных целей сравнения (например, гэпы могут быть введены в одну или обе из первой и второй аминокислотной последовательности или последовательности нуклеиновых кислот для оптимального выравнивания, и негомологичные последовательности могут не учитываться для целей сравнения). В определенных вариантах осуществления длина эталонной последовательности, выровненной для целей сравнения, составляет по меньшей мере 30%, предпочтительно по меньшей мере 40%, более предпочтительно по меньшей мере 50%, 60% и еще более предпочтительно по меньшей мере 70%, 80%, 90%, 100% от длины эталонной последовательности. Затем сравнивают аминокислотные остатки или нуклеотиды в соответствующих аминокислотных положениях или положениях нуклеотидов. Когда положение в первой последовательности занято тем же аминокислотным остатком или нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы в этом положении идентичны.

**[0054]** Процент идентичности между двумя последовательностями является функцией от числа совпадающих положений в последовательностях с учетом числа гэпов и длины каждого гэпа, которые необходимо вносить для оптимального выравнивания двух последовательностей.

**[0055]** Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями можно осуществлять с помощью математического алгоритма. В некоторых вариантах осуществления процент идентичности двух аминокислотных последовательностей определяют, используя алгоритм, описанный в публикации Needleman and Wunsch, (1970, J. Mol. Biol. 48; 444-453), который встроен в программу GAP из программного пакета GCG, используя либо матрицу Blossum 62, либо матрицу PAM250, с весом гэпов 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4 и весом длины гэпов 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В еще одном предпочтительном варианте осуществления процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями определяют с использованием программы GAP в программном пакете GCG, используя матрицу NWSgardna.CMP и вес гэпа 40, 50, 60, 70 или 80 и вес длины 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Другой иллюстративный набор параметров включает матрицу замен Blossum 62 со штрафом за открытие гэпа 12, штрафом за продолжение гэпа 4 и штрафом за сдвиг рамки гэпа 5. Процент идентичности между двумя аминокислотными или нуклеотидными последовательностями можно определять с помощью алгоритма из E. Meyers and W. Miller (1989, Cabios, 4: 11-17), который встроен в программу ALIGN (версия 2.0), используя весовую таблицу остатков PAM120 со штрафом за длину гэпа 12 и штрафом за гэп 4.

**[0056]** Пептидные последовательности, описанные в данном документе, можно использовать в качестве «поисковой последовательности» для выполнения поиска в общедоступных базах данных, например, для идентификации других членов семейства или родственных последовательностей. Такой поиск может быть выполнен с использованием программ NBLAST и XBLAST (версия 2.0) Altschul, et al., (1990, J. Mol. Biol, 215: 403-10). Нуклеотидные поиски на основе BLAST могут быть выполнены с помощью программы NBLAST, оценка = 100, длина слова = 12 для получения нуклеотидных последовательностей, гомологичных молекулам нуклеиновой кислоты по настоящему изобретению. Поиски белка на основе BLAST могут быть выполнены с помощью программы XBLAST, оценка = 50, длина слова = 3 для получения аминокислотных последовательностей, гомологичных молекулам белка по настоящему изобретению. Чтобы получить совмещенные гэпы для сравнения можно использовать Gapped BLAST, как описано в Altschul et al. (Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997). При использовании программ BLAST и Gapped BLAST можно использовать параметры по умолчанию соответствующих программ (например, xBLAST и NBLAST).

**[0057]** Используемый в данном документе термин «консервативная замена» означает, что одна или более аминокислот заменены другим, биологически подобным остатком. Примеры включают замену аминокислотных остатков с аналогичными характеристиками, например, небольшие аминокислоты, кислые аминокислоты, полярные аминокислоты, основные аминокислоты, гидрофобные аминокислоты и ароматические аминокислоты. См., например, таблицу ниже. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или более остатков Met замещены норлейцином (Nle), который представляет собой биоизостер для Met, но который, в отличие от Met, легко окисляется. Другим примером консервативной замены остатка, обычно не обнаруженного в эндогенных пептидах и белках млекопитающих, является консервативная замена Arg или Lys, например, орнитин, караванин, аминоэтилцистеин или другая основная аминокислота. В некоторых вариантах осуществления один или более цистеинов аналога пептида по настоящему изобретению могут быть замещены другим остатком, таким как серин. Дополнительную информацию, касающуюся фенотипичных молчащих замен в пептидах и белках, см., например, Bowie et al. Science 247, 1306-1310, 1990. В приведенной ниже схеме консервативные замены аминокислот сгруппированы по физико-химическим свойствам. I: нейтральные гидрофильные, II: кислоты и амиды, III: основные, IV: гидрофобные, V: ароматические, объемные аминокислоты.

I	II	III	IV	V
O	N	H	M	F
S	D	R	L	Y
T	E	K	I	W
П	Q		V	
G			C	

20

**[0058]** В приведенной ниже схеме консервативные замены аминокислот сгруппированы по физико-химическим свойствам. VI: нейтральные или гидрофобные, VII: кислые, VIII: основные, IX: полярные, X: ароматические.

VI	VII	VIII	IX	X
O	E	H	M	F
L	D	R	S	Y
I		K	T	W

VI	VII	VIII	IX	X
П			С	
G			N	
V			Q	

**[0059]** Используемый в данном документе термин «аминокислота» или «любая аминокислота» относится к любой и всем аминокислотам, включая встречающиеся в природе аминокислоты (например,  $\alpha$ -аминокислоты), неприродные аминокислоты, модифицированные аминокислоты и не встречающиеся в природе аминокислоты. Он включает как D-, так и L-аминокислоты. Природные аминокислоты включают те, которые встречаются в природе, такие как, например, 23 аминокислоты, которые объединены в пептидные цепи с образованием строительных блоков большого массива белков. Они представляют собой в основном L-стереоизомеры, хотя в бактериальных оболочках и некоторых антибиотиках встречаются несколько D-аминокислот. 20 «стандартных» природных аминокислоты перечислены в приведенных выше таблицах. «Не стандартные», природные аминокислоты представляют собой пирролизин (обнаруженный в метаногенных организмах и других эукариотах), селеноцистеин (присутствующий во многих отличных от эукариот организмах, а также большинстве эукариот) и N-формилметионин (кодируемый стартом-кодоном AUG в бактериях, митохондриях и хлоропластах). «Неприродные» или «не встречающиеся в природе аминокислоты» представляют собой непротеиногенные аминокислоты (т.е. те, которые не кодируются естественным образом или встречаются в генетическом коде), которые встречаются естественным образом или являются химически синтезированными. Известно более 140 неприродных аминокислот, и возможны тысячи и более комбинаций. Примеры «неприродных» аминокислот включают  $\beta$ -аминокислоты ( $\beta^3$  и  $\beta^2$ ), гомоаминокислоты, производные пролина и пиропривиновой кислоты, 3-замещенные производные аланина, производные глицина, производные кольца замещенного фенилаланина и тирозина, линейные аминокислоты, диаминокислоты, D-аминокислоты, альфа-метиламинокислоты и N-метиламинокислоты. Неприродные или не встречающиеся в природе аминокислоты также включают модифицированные аминокислоты. «Модифицированные аминокислоты» включают аминокислоты (например, природные аминокислоты), которые были химически модифицированы, чтобы включать группу, группы или химический фрагмент, не присутствующий в

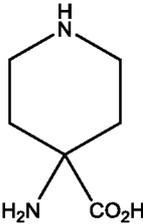
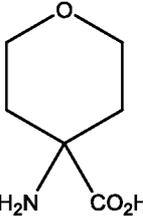
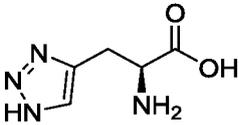
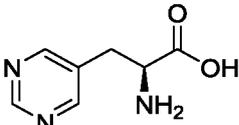
природе на аминокислоте. Согласно определенным вариантам осуществления пептидный ингибитор содержит внутримолекулярную связь между двумя аминокислотными остатками, присутствующими в пептидном ингибиторе. Следует понимать, что аминокислотные остатки, которые образуют связь, будут незначительно изменены при связывании друг с другом по сравнению с тем, что они не связаны друг с другом. Ссылка на конкретную аминокислоту предназначена для охвата этой аминокислоты как в ее несвязанном, так и в связанном состоянии. Например, аминокислотный остаток гомосерин (hSer) или гомосерин(Cl) в его неприсоединенной форме может принимать форму 2-аминомасляной кислоты (Abu) при участии в внутримолекулярной связи в соответствии с настоящим изобретением. Настоящее изобретение включает в себя оба пептидных ингибитора, содержащих поперечные сшивки между X4 и X9, а также пептидные ингибиторы, которые не содержат поперечные сшивки между X4 и X9, например, перед образованием поперечного сшивания. Таким образом, названия hSer и Abu предназначены для обозначения тех же аминокислот и используются взаимозаменяемо.

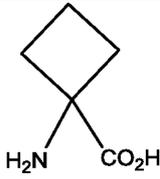
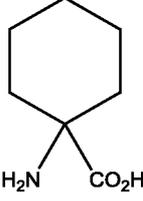
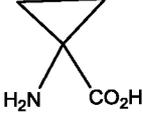
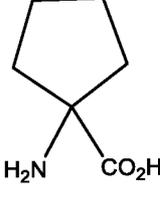
**[0060]** В большинстве случаев названия встречающихся в природе и не встречающихся в природе аминокислотных остатков, используемых в данном документе, соответствуют условиям присвоения названий, предложенным комиссией IUPAC по номенклатуре органической химии и комиссией IUPAC-IUB по биохимической номенклатуре, как изложено в “Nomenclature of  $\alpha$ -Amino Acids (Recommendations, 1974)” Biochemistry, 14(2), (1975). В той степени, в которой названия и сокращения аминокислот и аминокислотных остатков, используемых в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения, отличаются от этих предложений, они будут понятны читателю. Некоторые сокращения, используемые для описания настоящего изобретения, определены ниже в следующей таблице 1.

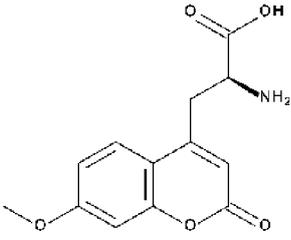
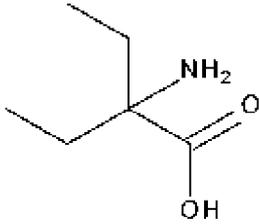
Таблица 1. Сокращения неприродных аминокислот и химических остатков (для производных аминокислот, все L, если не указано)

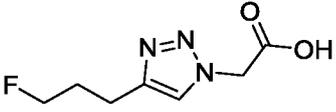
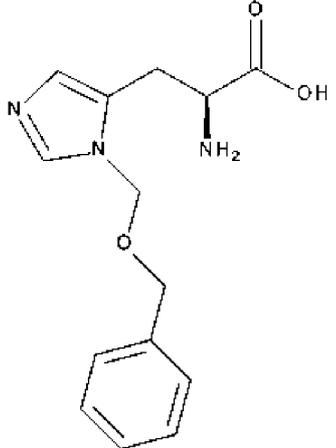
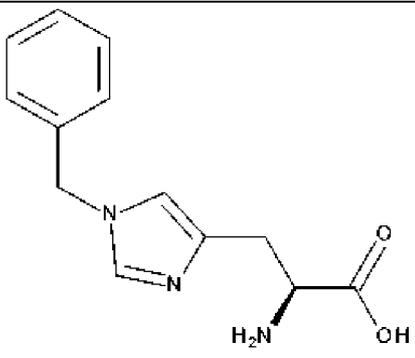
Сокращение	Определение
(1-Me)His	(1-Метил)гистидин
(D)2-Nal	D-2-Нафтилаланин
(D) $\alpha$ MePhe	(D)-Альфа-Ме-фенилаланин

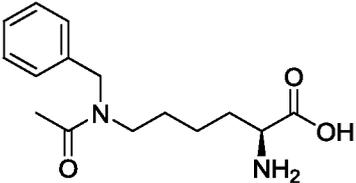
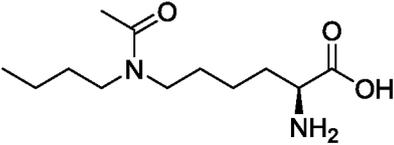
Сокращение	Определение
(D)aMeTyr	(D)-Альфа-Ме-тирозин
(D)NMeTyr	NMe(D)Tyr или N-Ме-(D)тирозин
(D)Orn	D-Орнитин
(D)Phe[3-NH <sub>2</sub> ]	(D)-(3-Амино)фенилаланин
(D)Phe[4-NH <sub>2</sub> ]	(D)-(4-Амино)фенилаланин
(N-(3-Pyz))Asn	N-Пиразол-3-ил-аспарагин
(N-(4-Pyz))Asn	N-Пиразол-4-ил-аспарагин
(N-(5-indoyl)Asn	N-Индол-5-ил-аспарагин
(N-(Имидазол-2-ил)метил)Asn	N-(Имидазо-2-ил)метил-аспарагин
(N-(Пропиламидо))Asn	N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub> -аспарагин
(N-2-Аминофенил)Asn	N-Ph(2-NH <sub>2</sub> )-Аспарагин
(N-3-Аминофенил)Asn	N-Ph(3-NH <sub>2</sub> )-Аспарагин
(N-4-аминофенил)Asn	N-Ph(4-NH <sub>2</sub> )-Аспарагин
(N-Бензил)Asn	N-Бензил-аспарагин
(N-Ph)Asn	N-Ph-Аспарагин
(N-pip)Asn	N-Пиперидин-4-ил-аспарагин
(N-Pyr)Asn	N-Пирролидин-3-ил-аспарагин
1,2,3,4-Тetraгидро-норарман	L-1,2,3,4-Тetraгидро-норарман
1-1-Индан	1-Аминоиндан-1-карбоновая кислота

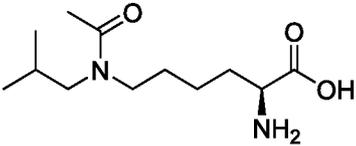
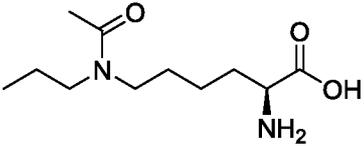
Сокращение	Определение
1-Nal (также обозначаемый 1-Nap)	L-1-Нафтилаланин
2,5,7-Трет-бутил Trp	2,5,7-Трис-трет-бутил-L-триптофан
2-2-Индан	2-Аминоиндан-2-карбоновая кислота
2-Nal (также обозначаемый 2-Nap)	L-2-Нафтилаланин
2-Pal или 2Pal	L-2-Пиридилаланин
3-Pal или 3Pal	L-3-Пиридилаланин
4-Амино-4- карбоксихиперидин	 <p>4-Амино-4-карбоксихиперидин</p>
4-Амино-4- карбокситетрагидропиран или THP	 <p>4-Амино-4-карбокситетрагидропиран</p>
4-Pal или 4Pal	L-4-Пиридилаланин
4-Пиридилаланин	4-L-Пиридилаланин
4TriazolAla	 <p>4-Триазол-аланин</p>
5-HydroxyTrp	5-Гидрокси-L-триптофан
5Pyal	 <p>5-Пиримидин-аланин</p>

Сокращение	Определение
6-ChloroTrp	6-Хлор-L-триптофан
Abu	2-Аминомасляная кислота
Ac-	Ацетил
Acbc	 <p>1-Аминоциклобутанкарбоновая кислота</p>
Achc или Achx	 <p>1-Аминоциклогексанкарбоновая кислота</p>
Acpс или Acpх	 <p>1-Аминоциклопропилкарбоновая кислота</p>
Acvc	 <p>1-Аминоциклопентанкарбоновая кислота</p>
AEA	(2-Аминоэтокси)уксусная кислота
AEP	3-(2-Аминоэтокси)пропановая кислота
Ahx	6-Аминогексановая кислота
Aib	2-Аминоизомасляная кислота
α-MeAsn, альфа-MeAsn	α-Метил-L-аспарагин
α-MeGln, альфа-MeGn	α-Метил-L-глутамин
αMeGlu или αMeGlu	Альфа-метил-глутаминовая кислота

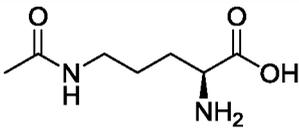
Сокращение	Определение
aMePhe(4-F)	α-Метил-(4-фтор)фенилаланин
aMePro	Альфа-метил-L-пролин
Azt	L-Азетидин-2-карбоновая кислота
Bip	L-4,4'-Бифенилаланин
Cav	L-Каванин
Cha	Циклогексил-L-аланин
Cit	L-Цитруллин
CONH <sub>2</sub>	Карбоксамид
COOH	Карбоновая кислота
Кумарин	
Cpa	Циклопентил-L-аланин
Циклобутил	L-Циклобутилаланин
cyclohexylAla	(2- или Бета-)-циклогексил-L-аланин
Dab	L-Диаминомасляная кислота
DabCOMeor Dab(Ac)	N-ацетил-L-диаминомасляная кислота
Dap	L-Диаминопропионовая кислота
DapCOMeor Dap(Ac)	N-Ацетил-L-диаминопропионовая кислота
DiethylGly	
DMT	2,6-Диметилтирозин

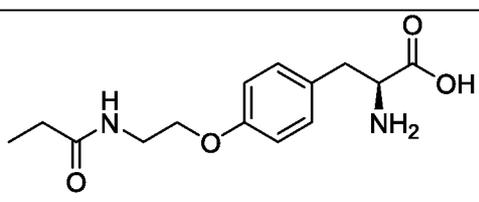
Сокращение	Определение
DTT	Дитиотреитол
FPrpTriazoleMe_Acid	
Gla	Гамма-карбокси-L-глутаминовая кислота
Gly(N-Аллилметил)	N-Аллил-L-глицин
Gly(N-Циклогексилметил)	N-Циклогексилметил-L-глицин
Gly(N-Изобутил)	N-Изобутил-L-глицин
hArg	L-Гомоаргинин
hCha	L-Гомоциклогексилаланин
His_3Bom	
His_3Me или 3MeHis	(3-Метил)гистидин
His_Bzl	
hLeu	L-Гомолейцин

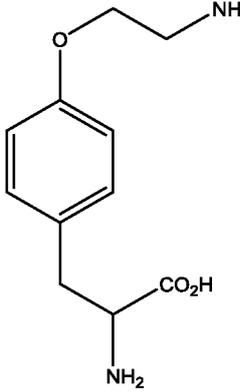
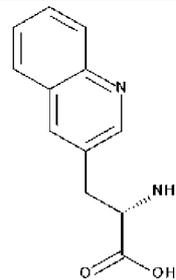
Сокращение	Определение
hLys(Ас) или гомо-Lys(Ас),	Гомо-L-лизин
Hph	Гомофенилаланин
hPhe(3,4-Диметокси)	3,4-Диметокси-L-гомофенилаланин
hSer	L-Гомосерин
Hу	Водород (свободный N-концевой)
Hур	4-Гидрокси-L-пролин
iPr или i-Pr	Изопропил
Lys(Ас)	N-ε-Ацетил-L-лизин
Lys(бензил,Ас)	N <sup>ε</sup> -Ацетил-N <sup>ε</sup> -бензил-L-лизин или Lys(N-ацетил-N-бензил) 
Lys(бутил,Ас)	N <sup>ε</sup> -Ацетил-N <sup>ε</sup> -бутил-L-лизин или Lys(N-ацетил-N-бутил) 
Lys(CO <sub>2</sub> Allyl)	N-(C(O) <sub>2</sub> -Аллил)-лизин
Lys(COСF <sub>3</sub> )	N-ε-Трифторацетил-L-лизин
Lys(COСF <sub>3</sub> )	N-Трифторацетил-лизин
Lys(COсPr)	Lys(CO-циклопропил)
Lys(COEt)	N-(C(O)-Et)-Лизин
Lys(COiBu)	N-ε-[C(O)-i-Bu]-L-Лизин

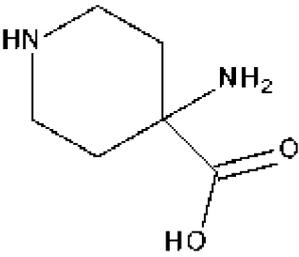
Сокращение	Определение
Lys(COiPr)	N-(C(O)-i-Pr)-Лизин
Lys(COPent)	Lys(CO-Пентил)
Lys(COPr)	N-(C(O)-n-Pr)-Лизин
Lys(COtBu)	N-ε-[C(O)-t-Bu]-L-Лизин
Lys(COtBu)	N-(C(O)-t-Bu)-Лизин
Lys(изобутил, Ас)	<p>N<sup>ε</sup>-Ацетил-N<sup>ε</sup>-изобутил-L-лизин или Lys(N-ацетил-N-изобутил)</p> 
Lys(пропил, Ас)	<p>N<sup>ε</sup>-Ацетил-N<sup>ε</sup>-пропил-L-лизин или Lys(N-ацетил-N-пропил)</p> 
Lys(R')	<p>N-ε-[R']-L-Лизин (иллюстративный R' = Aib, bAla, IVA, Ala, циклогексановая кислота, октановая кислота, -C(O)CH<sub>2</sub>Ph, трифторпропионовая кислота, Gly, ацетиловая кислота, трифторацетиловая кислота и т.д.)</p>
N(N2AmAnil)	N-2-Аминоанилинил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-2-аминоанилинил)
N(N3AmAnil)	N-3-Аминоанилинил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-3-аминоанилинил)
N(N4AmAnil)	N-4-Аминоанилинил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-4-аминоанилинил)

Сокращение	Определение
N(NAlkyl)	N-Алкил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-алкил) (L) $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{CO}_2\text{H})-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{Alkyl})$
N(NAmbu)	N-4-Аминобутил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-4-аминобутил)
N(NAnil)	N-Анилинил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-анилинил)
N(NBu)	N-Бутил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-бутил)
N(NBzl)	N-Бензил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-бензил)
N(Nchx)	N-Циклогексил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-циклогексил)
N(Ncpx)	N-Циклопропил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-циклопропил)
N(NEt)	N-Этил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-этил)
N(NiBu)	N-Изобутил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-изобутил)
N(NiPr)	N-Изопропил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-изопропил)
N(NMe)	N-Метил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-метил)
N(Npip)	N-Пиперидинил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-пиперидинил)
N(NtBu)	N-Трет-бутил-L-аспарагин (L-аспарагин, N-трет-бутил)

Сокращение	Определение
N3_Acid	$N_3\text{-CH}_2\text{-COOH}$
Nle или nL	L-Норлейцин
N-MeAla	N-Метил-L-аланин
N-MeArg	N-Метил-L-аргинин
N-MeAsn	N-Метил-L-аспарагин
N-MeGln	N-Метил-L-глутамин
N-MeLys	N-Метил-лизин
N-Me-Lys	N-Метил-L-лизин
N-Me-Lys(Ac)	N-ε-Ацетил-N-метил-L-лизин
N-MeTrp	N-Метил-L-триптофан
NMeβA или NMeβA	N-Метил-бета-аланин
Octgly	L-Октилглицил
Orn	L-Орнитин
OrnCOMe	 N-Ацетил-L-орнитин
Pen	L-пеницилламин
Pen(сульфоксид)	L-пеницилламин (сульфоксид)
Phe((3,4-diOMe)	4-(3,4-диметокси)фенилаланин
Phe(2,4-Me <sub>2</sub> )	2,4-Диметил-L-фенилаланин
Phe(3,4-Cl <sub>2</sub> )	3,4-Дихлор-L-фенилаланин
Phe(3,4-диметокси)	3,4-Диметокси-L-фенилаланин
Phe(3,5-F <sub>2</sub> )	3,5-Дифтор-L-фенилаланин

Сокращение	Определение
Phe(4_2ae_Вос)	4-(2-(N-Трет-Вос)-аминоэтоксифенилаланин
Phe(4-Br)	4-Бром-L-фенилаланин
Phe(4-CF <sub>3</sub> )	4-Трифторметил-L-фенилаланин
Phe(4-CN)	4-Циано-L-фенилаланин
Phe(4-CO <sub>2</sub> H)	4-Карбокси-L-фенилаланин
Phe(4-CONH <sub>2</sub> ) или Phe(Cmd)	4-Карбамоил-L-фенилаланин
Phe(4-F)	4-Фтор-L-фенилаланин
Phe-(4-гуанидино)	4-Гуанидин-L-фенилаланин
Phe(4-Me)	4-Метил-L-фенилаланин
Phe(4-N <sub>3</sub> )	4-Азидофенилаланин
Phe(4-NH <sub>2</sub> ), paf	4-амино-L-фенилаланин
Phe(4-OAllyl)	O-Аллил-L-тирозин
Phe(4-OBzl)	O-Бензил-L-тирозин
Phe(4-OMe)	4-Метокси-L-фенилаланин
Phe(4-Фенокси)	4-Фенокси-L-фенилаланин
Phe(пента-F)	Пентафтор-L-фенилаланин
Phe(t-Bu)	Трет-бутил-L-фенилаланин
Phe[(aMe)-4-(2-Аминоэтоксифенил)]	α-Метил-4-(2-аминоэтоксифенилаланин
Phe[4-(2-(N-Пропиониламино))]этоксифенил	
Phe[4-(2-Ацетиламиноэтоксифенил)] или Phe[4-(2-аминоэтоксифенил)Ас]	L-4-[(Ac-NH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O)]-Ph-CH <sub>2</sub> -C(H)(NH <sub>2</sub> )CO <sub>2</sub> H или 4-(2-Ацетиламиноэтоксифенил)-L-фенилаланин

Сокращение	Определение
Phe[4-(2-Аминоэтокс)] или F(4-2ae)	 <p>4-(2-Аминоэтокс)-L-фенилаланин</p>
Phe[4-Аминометил]	(4-Аминометил)фенилаланин
Phe_4Ad	
Phe_4ae_BH	Phe[4-(2-(N-(4-гидрокси-3-метилфенил)пропиониламино)этокс)]
Phe_4ae_Ethyl	Phe[4-(2-(N-Пропиониламино))этокс)]-
Phe_NH2_Ac	Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)]-
Pro(4,4diF)	4,4-Дифтор-L-пролин
2Quin	(S)-2-Амино-3-(хинолин-2-ил)пропановая кислота или 2-хинолинилаланин
Quin или 3Quin или 3-Quin	 <p>(S)-2-Амино-3-(хинолин-3-ил)пропановая кислота или 3-хинолинилаланин</p>
Sarc или NMeGly	Саркозин или N-метилглицин

Сокращение	Определение
Spiral_Pip	
<i>Трет</i> -бутил-Ala	3-( <i>Трет</i> -бутил)-L-аланин-OH
<i>Трет</i> -бутил-Gly	Трет-бутилглицин
Trp_4Aza	4-Аза-триптофан
Trp_7Aza	7-Аза-триптофан
Tyr(3-t-Bu)	3- <i>Трет</i> -бутил-L-тирозин
Tyr_CHF2	или L-(4-Дифторметокси)фенилаланин
W(4-F)	4-Фтор-L-триптофан
W(5-Ca)	(5-Карбоксамидо)-L-триптофан
W(5-CN)	5-Циано-L-триптофан
W(5-Ph)	5-Фенилтриптофан
W(6-Ph)	6-Фенилтриптофан
W(7-(1-Nal))	7-(Нафт-1-ил)-триптофан
W(7-(2-FPh))	7-(2-Фторфенил)триптофан
W(7-(2-Nal))	7-(Нафт-2-ил)-триптофан
W(7-(3,5-t-Bu-Ph))	7-(3,5-Ди-трет-бутилфенил)-триптофан
W(7-(3BiPh))	7-(Бифенил-3-ил)-триптофан
W(7-(3-Карбоксамидофенил))	7-(3-Карбоксамидофенил)-триптофан

Сокращение	Определение
W(7-(3-CF <sub>3</sub> Ph))	7-(3-Трифторметилфенил)-триптофан
W(7-(3-iPrPh))	7-(3-Изопропилфенил)-триптофан
W(7-(3-MePh))	7-(3-Метилфенил)-триптофан
W(7-(3-OCF <sub>3</sub> Ph))	7-(3-Трифторметоксифенил)-триптофан
W(7-(3-OMePh))	7-(3-Метоксифенил)-триптофан
W(7-(3-Пиразол-1-ил))	7-(3-Пиразол-1-ил)-триптофан
W(7-(4-Антрацен-5-ил))	7-(4-Антрацен-5-ил)триптофан
W(7-(4BiPh))	7-(Бифенил-4-ил)-триптофан
W(7-(4-CONH <sub>2</sub> Ph))	7-(4-Карбоксамидофенил)-триптофан
W(7-(4Quin))	7-(Хинолин-4-ил)-триптофан
W(7-(Фенантрен-5-ил))	7-(Фенантрен-5-ил)триптофан
W(7-CN)	7-Циано-L-триптофан
W(7-Имидазопиридинил)	7-(Имидазопиридинил)-триптофан
W(7-Индазол-5-ил)	7-(Индазол-5-ил)-триптофан
W(7-Ph)	7-Фенилтриптофан
W(7-Пиримидин-5-ил)	7-(Пиримидин-5-ил)-триптофан
W(7-Тиенил)	7-Тиенилтриптофан
$\beta$ -Ala или bA	L- $\beta$ -Аланин
$\beta$ -Glu	L- $\beta$ -Глутаминовая кислота
$\beta$ hGln или b-hGln или b-homoGln	L- $\beta$ -Гомоглутамин
$\beta$ hGlu	L- $\beta$ -Гомоглутаминовая кислота

Сокращение	Определение
$\beta$ hPhe	L- $\beta$ -Гомофенилаланин
$\beta$ hPro	L- $\beta$ -Гомопролин
$\beta$ hTrp	L- $\beta$ -Гомотриптофан
$\alpha$ -MeArg, a-MeArg или alpha-MeArg	Альфа-метил-L-аргинин
$\alpha$ -MeCys, альфа-MeCys или a-MeCys	Альфа-метил-L-цистеин
$\alpha$ -MeLeu, a-MeLeu, альфа-MeLeu	Альфа-метил-L-лейцин
$\alpha$ -MeLys(Ас), a-MeLys(Ас) или альфа-MeLys(Ас)	$\epsilon$ -Ацетил-альфа-метил-L-лизин
$\alpha$ -MeLys, a-MeLys или альфа-MeLys	Альфа-метил-L-лизин
$\alpha$ -MeOrn	Альфа-метил-L-орнитин
$\alpha$ -MePhe или a-MePhe или a-Me-Phe	Альфа-метил-L-фенилаланин
$\alpha$ -MeTrp	Альфа-метил-L-триптофан
$\alpha$ -MeTyr	Альфа-метил-L-тирозин
$\alpha$ -DiethylGly	$\alpha$ -Диэтилглицин
$\beta$ Ala, бета-Ala или bA	Бета-аланин
$\beta$ hAla	Бета-гомо-L-аланин
$\beta$ hLeu	Бета-гомо-L-лейцин
$\beta$ hTrp	Бета-гомо-L-триптофан
$\beta$ hTyr	Бета-гомо-L-тирозин
$\beta$ hVal	Бета-гомо-L-валин

**[0061]** Во всем настоящем описании, если встречающиеся в природе аминокислоты не называются своим полным названием (например, аланин, аргинин и т.д.), они

обозначаются своими стандартными трехбуквенными или однобуквенными сокращениями (например, Ala или A для аланина, Arg или R для аргинина и т.д.). Если не указано иное, трехбуквенные и однобуквенные сокращения аминокислот относятся к L-изомерной форме рассматриваемой аминокислоты. Используемый в данном документе термин «L-аминокислота» относится к «L»-изомерной форме пептида, и наоборот термин «D-аминокислота» относится к «D»-изомерной форме пептида (например, Dasp, (D)Asp или D-Asp; Dphe, (D)Phe или D-Phe). Аминокислотные остатки в D-изомерной форме могут быть замещены для любого остатка L-аминокислот при условии сохранения желаемой функции пептидом. D-аминокислоты могут быть указаны как обычные в нижнем случае при использовании однобуквенных сокращений.

**[0062]** В случае менее распространенных или не встречающихся в природе аминокислот, если они не называются их полным названием (например, саркозин, орнитин и т.д.), часто используют три или четыре кодовых кода для их остатков, включая Sar или Sarc (саркозин, т.е. N-метилглицин), Aib ( $\alpha$ -аминомасляная кислота), Dab (2,4-диаминобутановая кислота), Dapa (2,3-диаминопропановая кислота),  $\gamma$ -Glu ( $\gamma$ -глутаминовая кислота), Gaba ( $\gamma$ -аминобутановая кислота),  $\beta$ -Pro (пирролидин-3-карбоновая кислота) и **8Ado** (8-амино-3,6-диоксооктановая кислота), Abu (2-аминомасляная кислота),  $\beta$ hPro ( $\beta$ -гомопролин),  $\beta$ hPhe ( $\beta$ -гомофенилаланин) и  $\beta$ ir ( $\beta$ , $\beta$ -дифенилаланин) и Ida (иминодиуксусная кислота).

**[0063]** Как понятно специалисту в данной области техники, пептидные последовательности, раскрытые в данном документе, показаны слева направо, причем левый конец последовательности представляет собой N-конец пептида, а правый конец последовательности представляет собой C-конец пептида. Среди последовательностей, раскрытых в данном документе, представлены последовательности, включающие фрагмент «Hy-» на аминоконце (N-конце) последовательности, и либо фрагмент «-OH», либо фрагмент «-NH<sub>2</sub>» на карбоксиконце (C-конце) последовательности. В таких случаях и если не указано иное, фрагмент «Hy-» на N-конце рассматриваемой последовательности обозначает атом водорода, соответствующий присутствию свободной первичной или вторичной аминогруппы на N-конце, тогда как фрагмент «-OH» или «-NH<sub>2</sub>» на C-конце последовательности обозначает гидроксигруппу или аминогруппу, соответствующую присутствию амидо (CONH<sub>2</sub>) группы, на C-конце соответственно. В каждой последовательности настоящего изобретения C-концевой фрагмент «-OH» может быть замещен C-концевым «-NH<sub>2</sub>» фрагментом и наоборот.

**[0064]** Специалисту в данной области техники будет понятно, что некоторые аминокислоты и другие химические фрагменты модифицированы при связывании с другой молекулой. Например, боковая цепь аминокислоты может быть модифицирована, когда она образует внутримолекулярный мостик с боковой цепью другой аминокислоты, например, один или более атомов водорода могут быть удалены или заменены связью. Соответственно, используемая в данном документе ссылка на аминокислоту или модифицированную аминокислоту, присутствующую в пептидном димере по настоящему изобретению (например, в положении X4 или положении X9), предназначена для включения формы такой аминокислоты или модифицированной аминокислоты, присутствующей в пептиде, как до, так и после образования внутримолекулярной связи.

**[0065]** Используемый в данном документе термин «димер» в широком смысле относится к пептиду, содержащему две или более мономерных субъединиц. Некоторые димеры содержат две мономерные субъединицы, содержащие последовательность формулы (I) или изложенную в данном документе. Димеры настоящего изобретения включают гомодимеры и гетеродимеры. Мономерная субъединица димера может быть связана на его С- или N-конце или может быть связана посредством внутренних аминокислотных остатков. Каждая мономерная субъединица димера может быть связана посредством одного и того же сайта или может быть связана посредством другого сайта (например, С-конца, N-конца или внутреннего сайта).

**[0066]** Используемый в данном документе термин «NH<sub>2</sub>» может относиться к свободной аминогруппе, присутствующей на аминоконце полипептида. Используемый в данном документе термин «ОН» может относиться к свободной карбоксигруппе, присутствующей на карбоксиконце пептида. Кроме того, используемый в данном документе термин «Ac» относится к защите ацетила посредством ацилирования С- или N-конца полипептида. В некоторых пептидах, показанных в данном документе, локусы, содержащие NH<sub>2</sub> на С-конце пептида обозначают аминогруппу.

**[0067]** Используемый в данном документе термин «карбокси» относится к -CO<sub>2</sub>H.

**[0068]** Используемый в данном документе термин «изостерическая замена» относится к любому фрагменту аминокислоты или другого аналога, имеющего химические и/или структурные свойства, аналогичные указанной аминокислоте. В определенных вариантах осуществления изостерическая замена представляет собой консервативную замену или аналог указанной аминокислоты.

**[0069]** Используемый в данном документе термин «циклизованный» относится к одной части полипептидной молекулы, связанной с другой частью полипептидной молекулы, с образованием закрытого кольца, например, путем образования дисульфидного мостика или тиоэфирной связи.

5 **[0070]** Используемый в данном документе термин «субъединица» относится к одной из пары полипептидных мономеров, которые соединены с образованием димерной пептидной композиции.

**[0071]** Используемый в данном документе термин «линкерный фрагмент» в широком смысле относится к химической структуре, способной связывать или  
10 соединять две пептидные мономерные субъединицы с образованием димера.

**[0072]** Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» представляет собой соли или цвиттерионные формы пептидов или соединений по настоящему изобретению, которые являются водорастворимыми или диспергируемыми, которые являются подходящими для лечения заболеваний без  
15 нежелательной токсичности, раздражения и аллергического ответа; которые соизмеримы с разумным соотношением польза/риск и которые эффективны для их предполагаемого применения. Соли могут быть получены во время окончательного выделения и очистки соединений или по отдельности путем взаимодействия аминокислоты с подходящей кислотой. Типичные соли присоединения кислот включают  
20 ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, формиат, фумарат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), лактат, малеат, мезитиленсульфонат, метансульфонат, нафтиленсульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат,  
25 памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, трихлорацетат, трифторацетат, фосфат, глутамат, бикарбонат, паратолуолсульфонат и ундеканоат. Кроме того, аминокислоты в соединениях по настоящему изобретению могут быть кватернизованы с метилом, этилом, пропилом и бутилхлоридами, бромидами и йодидами; диметилом, диэтилом, дибутилом и  
30 диамилсульфатами; децилом, лаурилом, мирилатом и стерилхлоридами, бромидами и йодидами; а также бензилом и фенэтилбромидами. Примеры кислот, которые можно использовать для образования терапевтически приемлемых солей присоединения, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная, хлористобромная, серная и фосфорная, и органические кислоты, такие как оксалиновая, малеиновая,

янтарная и лимонная. Фармацевтически приемлемая соль может приемлемым образом представлять собой выбранную соль, например, среди солей присоединения кислот и основных солей. Примеры солей присоединения кислот включают соли хлоридов, соли цитратов и соли ацетатов. Примеры основных солей включают соли, в которых катион

5 выбирают среди катионов щелочных металлов, таких как ионы натрия или калия, катионов щелочноземельных металлов, таких как ионы кальция или магния, а также замещенных ионов аммония, таких как ионы типа  $N(R_1)(R_2)(R_3)(R_4)^+$ , где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  и  $R_4$  независимо будут обозначать атом водорода, необязательно замещенный C1-6-алкил или необязательно замещенный C2-6-алкенил. Примеры соответствующих C1-6-алкильных групп включают группы метила, этила, 1-пропила и 2-пропила. Примеры C2-6-алкенильных групп, имеющих возможное отношение к этому, включают этенил, 1-пропенил и 2-пропенил. Другие примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в публикации “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 17th edition, Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985 (и более поздние ее

10 издания), в “Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology”, 3rd edition, James Swarbrick (Ed.), Informa Healthcare USA (Inc.), NY, USA, 2007, и в J. Pharm. Sci. 66; 2 (1977). Кроме того, касательно изучения подходящих солей см. *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* за авторством Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Подходящие основные соли образуются из оснований, которые образуют нетоксичные

20 соли. Типичные примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглюмина, оламина, калия, натрия, трометамина и цинка. Также могут быть образованы полусоли кислот и оснований, например, в соли гемисульфата и гемикальция.

**[0073]** Используемый в данном документе термин «N(альфа)метилование»

25 описывает метилирование альфа-аминной аминокислоты, также обычно называемое N-метилованием.

**[0074]** Используемый в данном документе термин «sym-метилование» или «Arg-Me-sym» описывает симметричное метилирование двух атомов азота гуанидиновой группы аргинина. Кроме того, используемый в данном документе термин «asym-метилование» или «Arg-Me-asym» описывает метилирование одного атома азота

30 гуанидиновой группы аргинина.

**[0075]** Используемый в данном документе термин «ацилированные органические соединения» относится к различным соединениям с функциональностью карбоновой кислоты, которые используются для ацилирования N-конца аминокислоты или

мономера или димера, например, мономерной субъединицы перед образованием С-концевого димера. Неограничивающие примеры ацилирующих органических соединений включают циклопропилуксусную кислоту, 4-фторбензойную кислоту, 4-фторфенилуксусную кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, янтарную кислоту, глутаровую кислоту, циклопентанкарбоновую кислоту, 3,3,3-трифторпропионовую кислоту, 3-фторметилмасляную кислоту, тетраэдро-2Н-пиран-4-карбоновую кислоту.

**[0076]** Термин «алкил» включает линейный или разветвленный, нециклический или циклический, насыщенный алифатический углеводород, содержащий от 1 до 24 атомов углерода. Репрезентативные насыщенные алкилы с прямой цепью включают без ограничения метил, этил, *n*-пропил, *n*-бутил, *n*-пентил, *n*-гексил и т.п., в то время как насыщенные алкилы с разветвленной цепью включают без ограничения изопропил, *втор*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, изопентил и т.п. Репрезентативные насыщенные циклические алкилы включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п., в то время как ненасыщенные циклические алкилы включают без ограничения циклопентенил, циклогексенил и т.п.

**[0077]** «Гало» или «галоген» относится к заместителям брома (Br), хлора (Cl), фтора (F) или йода (I).

**[0078]** Термин «галогеналкил» включает алкильные структуры, в которых по меньшей мере один атом водорода замещен атомом галогена. В определенных вариантах осуществления, в которых два или более атомов водорода замещены атомами галогена, все атомы галогена представляют собой одно и то же. В других вариантах осуществления, в которых два или более атомов водорода замещены атомами галогена, не все атомы галогена представляют собой одно и то же.

**[0079]** «Алкокси» группа относится к (алкил)О-группе, где алкил представляет собой то, что определено в данном документе.

**[0080]** Термин «арилокси» относится к (арил)О-группе, где арил представляет собой то, как определено в данном документе.

**[0081]** «Аминокарбонил» или «карбоксамидо» относится к радикалу  $-\text{CONH}_2$ .

**[0082]** «2-Аминоэтоксид» относится к радикалу  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ .

**[0083]** «2-Ацетиламиноэтоксид» относится к радикалу  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{Me}$ .

**[0084]** Термин «млекопитающее» относится к любому млекопитающему, такому как человек, мышь, крысы, собака, кошка, хомяк, морская свинка, кролик, домашний скот и т.п.

**[0085]** Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» пептидный ингибитор по настоящему изобретению предназначен для описания достаточного количества пептидного ингибитора для лечения заболевания, связанного с IL-23/IL-23R, в том числе без ограничения любого из заболеваний и нарушений, описанных в данном документе (например, для уменьшения воспаления, ассоциированного с IBD). В конкретных вариантах осуществления терапевтически эффективное количество будет обеспечивать требуемое соотношение польза/риск, применимое для любого медицинского лечения.

**[0086]** «Аналог» аминокислоты, например, «аналог Phe» или «аналог Tyr» означает аналог указанной аминокислоты. В данной области техники известно и доступно множество аналогов аминокислот, включая аналоги Phe и Tyr. В определенных вариантах осуществления аналог аминокислоты, например, аналог Phe или аналог Tyr, содержит одну, две, три, четыре или пять замен по сравнению с Phe или Tyr соответственно. В определенных вариантах осуществления замены присутствуют в боковых цепях аминокислот. В определенных вариантах осуществления аналог Phe имеет структуру Phe(R<sup>2</sup>), где R<sup>2</sup> представляет собой H, OH, CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, CONH<sub>2</sub>, CONH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, *t*-Bu, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, фенокси, OCH<sub>3</sub>, OAllyl, Br, Cl, F, NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub> или гуанадино. В определенных вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой CONH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, CONH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> или CO<sub>2</sub>H. Примеры аналогов Phe включают без ограничения hPhe, Phe(4-OMe),  $\alpha$ -Me-Phe, hPhe(3,4-диметокси), Phe(4-CONH<sub>2</sub>), Phe(4-фенокси), Phe(4-гуанадино), Phe(4-*t*Bu), Phe(4-CN), Phe(4-Br), Phe(4-OBzl), Phe(4-NH<sub>2</sub>), BhPhe(4-F), Phe(4-F), Phe(3,5 DiF), Phe(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), Phe(пента-F), Phe(3,4-Cl<sub>2</sub>), Phe(3,4-F<sub>2</sub>), Phe(4-CF<sub>3</sub>),  $\beta\beta$ -diPheAla, Phe(4-N<sub>3</sub>), Phe[4-(2-аминоэтокси)], 4-фенилбензилаланин, Phe(4-CONH<sub>2</sub>), Phe(3,4-диметокси), Phe(4-CF<sub>3</sub>), Phe(2,3-Cl<sub>2</sub>) и Phe(2,3-F<sub>2</sub>). Примеры аналогов Tyr включают без ограничения hTyr, N-Me-Tyr, Tyr(3-*t*Bu), Tyr(4-N<sub>3</sub>) и  $\beta$ hTyr.

#### ПЕПТИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ IL-23R

**[0087]** Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) продемонстрировали значительную ассоциацию гена рецептора IL-23 (IL-23R) с воспалительным заболеванием кишечника (IBD), предполагая, что нарушение передачи сигналов IL-23 может иметь отношение к патогенезу этого заболевания и другим воспалительным заболеваниям и нарушениям. В настоящем изобретении представлены композиции и способы модулирования метаболического пути IL-23 посредством антагонизма IL-23R.

**[0088]** Настоящее изобретение в целом относится к пептидам, которые характеризуются активностью антагониста IL-23R, включая как пептидные мономеры, так и пептидные димеры. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение демонстрирует новую парадигму лечения IBD и других заболеваний и нарушений путем пероральной доставки антагонистов IL-23. IBD представляет собой местное воспаление ткани кишечника; поэтому предпочтительные терапевтические средства действуют со стороны просвета кишечника, обеспечивая высокие концентрации лекарственного средства в пораженной ткани, сводя к минимуму системную доступность и приводя к повышенной эффективности и безопасности по сравнению с системными подходами. Ожидается, что пероральное введение соединений по настоящему изобретению сводит к максимуму уровни лекарственного средства в пораженных тканях кишечника при одновременном ограничении концентрации лекарственного средства в кровотоке, за счет чего обеспечивается эффективная, безопасная и длительная доставка для пожизненного лечения IBD и других заболеваний и нарушений.

**[0089]** В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к различным пептидам или пептидным димерам, содержащим гетеро- или гомомономерные субъединицы, которые образуют циклические структуры посредством дисульфидных или других связей. В определенных вариантах осуществления дисульфидные или другие связи представляют собой внутримолекулярные связи. Было показано, что циклическая структура пептидных мономерных ингибиторов и мономерных субъединиц пептидных димерных ингибиторов повышает эффективность и селективность пептидных ингибиторов. В определенных вариантах осуществления пептидный димерный ингибитор может включать одну или несколько межмолекулярных связей, связывающих две мономерные пептидные субъединицы внутри пептидного димерного ингибитора, например, межмолекулярный мостик между двумя остатками Pеп, по одному в каждой пептидной мономерной субъединице.

**[0090]** В настоящем изобретении представлены пептидные ингибиторы, которые связываются с IL-23R, которые могут представлять собой мономеры или димеры. В конкретных вариантах осуществления пептидные ингибиторы ингибируют связывание IL-23 с IL-23R. В определенных вариантах осуществления IL-23R представляет собой IL-23R человека, а IL-23 представляет собой IL-23 человека. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению снижает связывание

IL-23 с IL-23R на по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% по сравнению с пептидом отрицательного контроля. Способы определения связывания известны в данной области техники и включают

5 анализы ELISA, как описано в сопроводительных примерах.

**[0091]** В некоторых вариантах осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению имеет  $IC_{50} > 1 \text{ mM}$ ,  $< 1 \text{ mM}$ , от 500 нМ до 1000 нМ,  $< 500 \text{ нМ}$ ,  $< 250 \text{ нМ}$ ,  $< 100 \text{ нМ}$ ,  $< 50 \text{ нМ}$ ,  $< 25 \text{ нМ}$ ,  $< 10 \text{ нМ}$ ,  $< 5 \text{ нМ}$ ,  $< 2 \text{ нМ}$ ,  $< 1 \text{ нМ}$  или  $< 5 \text{ mM}$ , например, для ингибирования связывания IL-23 с IL-23R (например, IL-23 человека и IL-23R

10 человека). Способы определения активности известны в данной области техники и включают любой из способов, описанных в сопроводительных примерах.

**[0092]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению имеет повышенную стабильность, повышенную стабильность в желудочно-кишечном тракте или повышенную стабильность в имитируемом

15 кишечном соке (SIF) или имитируемом желудочном соке (SGF) и/или в окислительно-восстановительных условиях (например, DTT) по сравнению с контрольным пептидом. В определенных вариантах осуществления контрольный пептид представляет собой неродственный пептид такой же или подобной длины. В определенных вариантах осуществления контрольный пептид представляет собой пептид, имеющий идентичную

20 или близкородственную аминокислотную последовательность (например,  $>90\%$  идентичности последовательности), что и пептидный ингибитор. В конкретных вариантах осуществления контрольный пептид представляет собой пептид, имеющий идентичную или близкородственную аминокислотную последовательность (например,  $>90\%$  идентичности последовательности), что и указанный пептидный ингибитор, но

25 который не имеет циклизированной структуры, например, посредством внутримолекулярной связи между двумя аминокислотными остатками в составе контрольного пептида, или который не является димеризованным, или который не содержит конъюгата для стабилизации. В конкретных вариантах осуществления единственное различие между пептидным ингибитором и контрольным пептидом

30 заключается в том, что пептидный ингибитор содержит одну или несколько аминокислотных замен, которые вводят один или несколько аминокислотных остатков в пептидный ингибитор, при этом введенный (введенные) аминокислотный (аминокислотные) остаток (остатки) образует (образуют) внутрисульфидную дисульфидную или тиоэфирную связь с другим аминокислотным остатком в пептидном

ингибиторе. Одним примером контроля пептидного димерного ингибитора является мономер, имеющий ту же последовательность, что и одна из мономерных субъединиц, присутствующих в пептидном димерном ингибиторе. Одним примером контроля пептидного ингибитора, содержащего конъюгат, является пептид, имеющий такую же последовательность, но не включающий конъюгированный фрагмент. В определенных вариантах осуществления контрольный пептид представляет собой пептид (например, встречающийся в природе пептид), соответствующий области IL-23, которая связывается с IL-23R.

**[0093]** Способы определения стабильности пептида известны в данной области техники. В определенных вариантах осуществления стабильность пептидного ингибитора определяют с помощью анализа SIF, например, как описано в Примере 3. В определенных вариантах осуществления стабильность пептидного ингибитора определяют с помощью анализа SGF, например, как описано в Примере 3. В конкретных вариантах осуществления пептидный ингибитор имеет период полужизни (например, при SIF, SGF или DTT) при заданном наборе условий (например, температуре) более 1 минуты, более 10 минут, более 20 минут, более 30 минут, более 60 минут, более 90 минут, более 120 минут, более 3 часов или более четырех часов при воздействии условий SIF, SGF или DTT. В определенных вариантах осуществления температура составляет приблизительно 25 °C, приблизительно 4 °C или приблизительно 37 °C, а pH представляет собой физиологическое значение pH или значение pH, составляющее приблизительно 7,4.

**[0094]** В некоторых вариантах осуществления период полужизни измеряют *in vitro* с помощью любого подходящего способа, известного в данной области техники, например, в некоторых вариантах осуществления стабильность пептида по настоящему изобретению определяют путем инкубации пептида с предварительно нагретой человеческой сывороткой (Sigma) при 37 °C. Образцы берут в различные временные точки, обычно до 24 часов, и стабильность образца анализируют путем отделения пептида или пептидного димера от белков сыворотки, а затем анализа в отношении наличия пептида или пептидного димера, представляющих интерес, с использованием LC-MS.

**[0095]** В некоторых вариантах осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению проявляет улучшенную растворимость или сниженные характеристики агрегации по сравнению с контрольным пептидом. Растворимость можно определить любым подходящим способом, известным в данной области техники. В некоторых

вариантах осуществления подходящие способы, известные в данной области техники для определения растворимости, включают инкубацию пептидов в различных буферах (ацетатный, рН 4,0, ацетатный, рН 5,0, фосфатно-цитратный, рН 5,0, фосфатно-цитратный, рН 6,0, фосфатный, рН 6,0, фосфатный, рН 7,0, фосфатный, рН 7,5, сильный PBS рН 7,5, Tris, рН 7,5, Tris, рН 8,0, глицин, рН 9,0, вода, уксусная кислота (рН 5,0 и другие, известные в данной области техники) и тестирование в отношении агрегации или растворимости с использованием стандартных методик. К ним относятся, помимо прочего, визуальное осаждение, динамическое светорассеяние, круговой дихроизм и флуоресцентные красители для измерения гидрофобности поверхности и обнаружения, например, агрегации или фибрилляции. В некоторых вариантах осуществления улучшенная растворимость означает, что пептид является более растворимым в данной жидкости, чем контрольный пептид. В некоторых вариантах осуществления сниженная агрегация означает, что пептид имеет меньшую агрегацию в данной жидкости при заданном наборе условий, чем контрольный пептид.

15 **[0096]** В определенных вариантах осуществления, предпочтительных для достижения высоких концентраций соединения в тканях кишечника при пероральной доставке, пептидные ингибиторы по настоящему изобретению стабильны в среде желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Протеолитический метаболизм в желудочно-кишечном тракте направляется ферментами (включая пепсины, трипсин, химотрипсин, эластазу, аминопептидазы и карбоксипептидазы А/В), которые секретируются поджелудочной железой в просвет или продуцируются в виде ферментов щеточной каемки. Протеазы обычно расщепляют пептиды и белки, которые находятся в растянутой конформации. В восстановительной среде кишечного сока могут разрываться дисульфидные связи, что приводит к образованию линейного пептида и

20 быстрому протеолизу. Эта просветная окислительно-восстановительная среда в значительной степени определяется окислительно-восстановительным циклом Cys/CySS. В энтероцитах соответствующие активности включают многочисленные пищеварительные ферменты, такие как CYP450 и UDP-глюкуронилтрансфераза. Наконец, еще одним метаболическим барьером являются бактерии, присутствующие в

25 толстом кишечнике в концентрациях от  $10^{10}$  до  $10^{12}$  КОЕ/мл. В определенных вариантах осуществления пептидные ингибиторы устойчивы к различным значениям рН, которые находятся в диапазоне от сильноокислого в желудке (рН 1,5-1,9), до основного в тонком кишечнике (рН 6-7,5) и слабоокислого в толстой кишке (рН 5-7). Такие пептидные ингибиторы стабильны во время их прохождения через различные

30

отделы ЖКТ, процесс, который, по оценкам, занимает 3-4 часа в кишечнике и 6-48 часов в толстой кишке.

**[0097]** В некоторых вариантах осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению подвергаются меньшему расщеплению, например, в течение 5 определенного периода времени (т.е. большей устойчивости к расщеплению), например, на более чем или приблизительно 10% меньше, более чем или приблизительно 20% меньше, более чем или приблизительно 30% меньше, более чем или приблизительно 40% меньше, или более чем или приблизительно 50% меньше, чем расщепление контрольного пептида. В некоторых вариантах осуществления 10 устойчивость к расщеплению определяют любым подходящим способом, известным в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления расщепление представляет собой ферментативное расщепление. Например, в определенных вариантах осуществления пептидные ингибиторы имеют сниженную восприимчивость к расщеплению под действием трипсина, хротрипсина или эластазы. В некоторых 15 вариантах осуществления подходящие способы, известные в данной области техники для определения устойчивости к расщеплению, включают способ, описанный в Hawe et al., J Pharm Sci, VOL. 101, No. 3, 2012, p 895-913, полностью включенной в данный документ в полном объеме. Такие способы в некоторых вариантах осуществления 20 используются для отбора сильнодействующих пептидных последовательностей с повышенным сроком хранения. В конкретных вариантах осуществления стабильность пептида определяют с помощью анализа SIF или анализа SGF, например, как описано в публикации PCT № WO 2016/011208.

**[0098]** В определенных вариантах осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению ингибируют или уменьшают воспаление, опосредованное IL- 25 23. В родственных вариантах осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению ингибируют или снижают опосредованную IL-23 секрецию одного или нескольких цитокинов, например, путем связывания с IL-23R на клеточной поверхности, за счет чего ингибируется связывание IL-23 с клеткой. В конкретных вариантах осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению 30 ингибируют или снижают опосредованную IL-23 активацию Jak2, Tyk2, Stat1, Stat3, Stat4 или Stat5. Способы определения ингибирования секреции цитокинов и ингибирования сигнальных молекул известны в данной области техники. Например, ингибирование передачи сигналов IL-23/IL-23R можно определить путем измерения

ингибирования уровней фосфо-Stat3 в клеточных лизатах, например, как описано в публикации РСТ № WO 2016/011208.

**[0099]** В определенных вариантах осуществления пептидные ингибиторы имеют повышенную стабильность в окислительно-восстановительных условиях по сравнению с контрольным пептидом. В данной области техники известны и доступны различные анализы, которые можно использовать для определения стабильности в окислительно-восстановительных условиях. Любой из них можно использовать для определения стабильности пептидных ингибиторов по настоящему изобретению в окислительно-восстановительных условиях.

**[00100]** В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены различные пептидные ингибиторы, которые связываются или ассоциируются с IL-23R, *in vitro* или *in vivo*, для нарушения или блокирования связывания между IL-23 и IL-23R. В определенных вариантах осуществления пептидные ингибиторы связывают и/или ингибируют IL-23R человека. В определенных вариантах осуществления пептидные ингибиторы связывают и/или ингибируют как IL-23R человека, так и IL-23R грызунов. В определенных вариантах осуществления пептидные ингибиторы связывают и/или ингибируют как IL-23R человека, так и IL-23R крысы. В определенных вариантах осуществления пептидные ингибиторы связывают и/или ингибируют IL-23R человека, IL-23R крысы и IL-23R яванского макака. В конкретных вариантах осуществления пептидные ингибиторы ингибируют IL-23R крысы и/или IL-23R яванского макака на по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95%, а также они связывают или ингибируют IL-23R человека, например, как определено с помощью анализа, описанного в данном документе. В определенных вариантах осуществления пептидные ингибиторы предпочтительно связывают и/или ингибируют IL-23R человека, и/или IL-23R крысы, и/или IL-23R яванского макака, по сравнению с IL-23R мыши. В конкретных вариантах осуществления пептидные ингибиторы предпочтительно связываются с IL-23R крысы по сравнению с IL-23R мыши. В конкретных вариантах осуществления пептидные ингибиторы предпочтительно связываются с IL-23R человека сравнению с IL-23R мыши. В конкретных вариантах осуществления пептидные ингибиторы предпочтительно связываются с IL-23R яванского макака по сравнению с IL-23R мыши. В определенных вариантах осуществления связывание пептидного ингибитора с IL-23R мыши составляет менее 75%, менее 50%, менее 40%, менее 30%, менее 20% или менее 10% от

связывания того же пептидного ингибитора с IL-23R человека, и/или IL-23R крысы, и/или IL-23R яванского макака. В определенных вариантах осуществления пептидных ингибиторов, которые предпочтительно связывают и/или ингибируют IL-23R человека, и/или IL-23R крысы, и/или IL-23R яванского макака по сравнению с IL-23R мыши, пептидный ингибитор связывается с областью IL-23R, которая нарушена присутствием дополнительных аминокислот, присутствующих в IL-23R мыши, но не в IL-23R человека, или IL-23R крысы, или IL-23R яванского макака. В определенных вариантах осуществления дополнительные аминокислоты, присутствующие в IL-23R мыши, находятся в области, соответствующей приблизительно аминокислотному остатку 315 и приблизительно аминокислотному остатку 340 белка IL23R мыши, например, аминокислотной области NWQPWSSPFVHQTSQETGKR (SEQ ID NO:447). В конкретных вариантах осуществления пептидные ингибиторы связываются с областью IL-23R человека от приблизительно аминокислоты 230 до приблизительно аминокислотного остатка 370.

**[00101]** В определенных вариантах осуществления пептидные ингибиторы обнаруживают ограниченную локализацию в ЖКТ после перорального введения. В конкретных вариантах осуществления более 50%, более 60%, более 70%, более 80% или более 90% перорально вводимого пептидного ингибитора локализуется в органах и тканях желудочно-кишечного тракта. В конкретных вариантах осуществления уровни перорально вводимого пептидного ингибитора в плазме крови составляют менее 20%, менее 10%, менее 5%, менее 2%, менее 1% или менее 0,5% от уровней пептидного ингибитора, обнаруженных в слизистой оболочке тонкой кишки, слизистой оболочке толстой кишки или проксимальном отделе толстой кишки.

**[00102]** Различные пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть сконструированы исключительно из природных аминокислот. В качестве альтернативы пептидные ингибиторы могут включать неприродные аминокислоты, включая без ограничения модифицированные аминокислоты. В определенных вариантах осуществления модифицированные аминокислоты включают природные аминокислоты, которые были химически модифицированы с включением группы, групп или химического фрагмента, не присутствующих в природе на аминокислоте. Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут дополнительно включать одну или несколько D-аминокислот. Кроме того, пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут включать аналоги аминокислот.

- [00103]** В определенных вариантах осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению включают одну или несколько модифицированных или неприродных аминокислот. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению пептидный ингибитор включает одну или несколько неприродных аминокислот, показанных в Табл. 1. В определенных вариантах осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению включают любые из описанных в данном документе, включая без ограничения любые из тех, которые содержат аминокислотную последовательность или структуру пептидного ингибитора, показанную в любой из таблиц данного документа.
- 5
- [00104]** Настоящее изобретение также включает любой из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, либо в свободной форме, либо в форме соли. Таким образом, варианты осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе (и родственных способов их применения), включают фармацевтически приемлемую соль пептидного ингибитора.
- 10
- [00105]** Настоящее изобретение также включает варианты любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, включая без ограничения любой из тех, которые содержат последовательность, показанную в любой из таблиц в данном документе, где один или несколько остатков L-аминокислоты замещены D-изомерной формой аминокислотного остатка, например, L-Ala замещен на D-Ala.
- 15
- [00106]** Пептидные ингибиторы, описанные в данном документе, включают меченые изотопом пептидные ингибиторы. В конкретных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены пептидные ингибиторы, идентичные любым из тех, которые имеются или указаны в различных формулах и структурах, представленных в данном документе, но с тем фактом, что один или несколько атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , соответственно. Некоторые меченые изотопом соединения, описанные
- 20
- в данном документе, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , можно использовать в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Кроме того, замещение изотопами, такими как дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ , может дополнительно обеспечивать определенные терапевтические преимущества
- 25
- 30

вследствие большей метаболической стабильности соединений, например большего периода полужизни *in vivo* или сниженной необходимой дозировки.

**[00107]** Настоящее изобретение также включает любой из пептидных мономерных ингибиторов, описанных в данном документе, связанных с линкерным фрагментом, включая любой из конкретных линкерных фрагментов, описанных в данном документе. В конкретных вариантах осуществления линкер присоединен к N-концевой или C-концевой аминокислоте, в то время как в других вариантах осуществления линкер присоединен к внутренней аминокислоте. В конкретных вариантах осуществления линкер присоединен к двум внутренним аминокислотам, например, внутренней аминокислоте в каждой из двух мономерных субъединиц, которые образуют димер. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пептидный ингибитор присоединен к одному или нескольким показанным линкерным фрагментам.

**[00108]** Настоящее изобретение также включает пептиды и пептидные димеры, содержащие пептид, имеющий на по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% идентичности последовательности пептидной последовательности пептидного ингибитора, описанного в данном документе. В конкретных вариантах осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению содержат коровую пептидную последовательность и одну или несколько N-концевых и/или C-концевых модификаций (например, Ac и NH<sub>2</sub>) и/или один или несколько конъюгированных линкерных фрагментов и/или фрагментов, способствующих удлинению периода полужизни. Используемый в данном документе термин коровая пептидная последовательность представляет собой аминокислотную последовательность пептида без таких модификаций и конъюгатов.

**[00109]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор или мономерная субъединица пептидного ингибитора по настоящему изобретению содержит, состоит по сути из или состоит из 7-35 аминокислотных остатков, 8-35 аминокислотных остатков, 9-35 аминокислотных остатков, 10-35 аминокислотных остатков, 7-25 аминокислотных остатков, 8-25 аминокислотных остатков, 9-25 аминокислотных остатков, 10-25 аминокислотных остатков, 7-20 аминокислотных остатков, 8-20 аминокислотных остатков, 9-20 аминокислотных остатков, 10-20 аминокислотных остатков, 7-18 аминокислотных остатков, 8-18 аминокислотных остатков, 9-18 аминокислотных остатков или 10-18 аминокислотных остатков и, необязательно одного или нескольких дополнительных неаминокислотных фрагментов, таких как конъюгированный химический фрагмент, например, PEG или линкерный

фрагмент. В конкретных вариантах осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению (или его мономерная субъединица), включая без ограничения ингибиторы по любым вариантам осуществления формулы I, составляет более 10, более 12, более 15, более 20, более 25, более 30 или более 35 аминокислот, например, от 5 35 до 50 аминокислот. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор (или его мономерная субъединица) содержит менее 50, менее 35, менее 30, менее 25, менее 20, менее 15, менее 12 или менее 10 аминокислот. В конкретных вариантах осуществления мономерная субъединица пептидного ингибитора (или пептидный мономерный ингибитор) содержит или состоит из 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 10 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 или 35 аминокислотных остатков. В конкретных вариантах осуществления мономерная субъединица пептидного ингибитора по настоящему изобретению содержит или состоит из 10-23 аминокислотных остатков и необязательно одного или нескольких дополнительных неаминокислотных фрагментов, таких как конъюгированный 15 химический фрагмент, например, PEG или линкерный фрагмент. В различных вариантах осуществления мономерная субъединица содержит или состоит из 7-35 аминокислотных остатков, 7-20 аминокислотных остатков, 8-20 аминокислотных остатков, 9-20 аминокислотных остатков, 10-20 аминокислотных остатков, 8-18 аминокислотных остатков, 8-19 аминокислотных остатков, 8-18 аминокислотных остатков, 9-18 аминокислотных остатков или 10-18 аминокислотных остатков. В 20 конкретных вариантах осуществления любой из различных формул, описанных в данном документе.

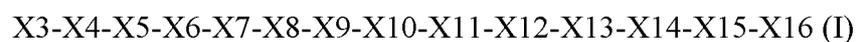
**[00110]** Некоторые иллюстративные пептидные ингибиторы, описанные в данном документе, содержат 12 или более аминокислотных остатков. Однако настоящее 25 изобретение также включает пептидные ингибиторы, содержащие фрагмент любой из пептидных последовательностей, описанных в данном документе, включая пептидные ингибиторы, имеющие 7, 8, 9, 10 или 11 аминокислотных остатков. Например, пептидные ингибиторы по настоящему изобретению включают пептиды, содержащие или состоящие из X4-X9, X4-X10, X4-X11, X4-X12, X4-X13, X4-X14 или X4-X15.

**[00111]** В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения 30 аминокислотные последовательности пептидных ингибиторов не присутствуют в антителе или не присутствуют в  $V_H$ - или  $V_L$ -области антитела.

#### Пептидные ингибиторы

**[00112]** Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению включают пептиды, содержащие или состоящие из любой из аминокислотных последовательностей, описанных в данном документе, соединения, имеющие любую из структур, описанных в данном документе, включая соединения, содержащие любую из пептидных последовательностей, описанных в данном документе, и димеры любого из таких пептидов и соединений. Иллюстративные пептиды по настоящему изобретению содержат аминокислотную последовательность или структуру, описанные в любой из прилагаемых таблиц.

**[00113]** В первом аспекте в настоящем изобретении представлен моноциклический пептидный ингибитор интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X3 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

X4 представляет собой Abu, Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen, Pen или Pen(сульфоксид);

X5 представляет собой Cit, Glu, Gly, замещенный Gly, Leu, Ile, бета-Ala, Ala, Lys, Asn, Pro, Ser, альфа-MeGln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeAsn, Lys(Ac), альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), Gln или Asp;

X6 представляет собой Thr, Aib, Asp, Dab, Gly, Pro, Ser, альфа-MeGln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeAsn, альфа-MeThr, альфа-MeSer или Val;

X7 представляет собой не замещенный Trp или Trp, замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксильной, алкоксильной, замещенный или не замещенный арилом, или замещенный или не замещенный гетероарилом;

X8 представляет собой Gln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeLys(Ac), бета-гомо-Gln, Cit, Glu, Phe, замещенный Phe, Tyr, Asn, Thr, Val, Aib, альфа-MeGln, альфа-MeAsn, Lys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal, Lys(b-Ala), Lys(Gly), Lys(бензил, Ac), Lys(бутил, Ac), Lys(изобутил, Ac), Lys(пропил, Ac) или Trp;

X9 представляет собой Abu, Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen, Pen или Pen(сульфоксид);

X10 представляет собой Tyr или замещенный Tyr, не замещенный Phe или Phe, замещенный галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксильной, алкоксильной, циано, циклоалкилом, карбоксильной, карбоксамидной, 2-аминоэтоксильной или 2-ацетиламиноэтоксильной; и

X11 представляет собой 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-диметокси), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, не замещенный Trp или Trp, замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом или алкоксидом;

5 X12 представляет собой 4-амино-4-карбон-тетрагидропиран (ТНП), Acvc, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeArg, альфа-MePhe, альфа-MeLeu, альфа-MeLys, альфа-MeAsn, альфа-MeTyr, Ala, cyclohexylAla, Lys или Aib;

X13 представляет собой любую аминокислоту;

X14 представляет собой любую аминокислоту;

и

10 i) X15 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His, (D)His, замещенного или не замещенного His, 2Pal, 3Pal или 4Pal; X16 представляет собой Sarc, aMeLeu, (D)NMeTyr, His, (D)Thr, bAla, Pro или (D)Pro; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[Abu]-QTWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксидом)]-[2-Nal]-[ТНП]-[Lys(Ac)]-NNPG-NH<sub>2</sub>;

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксидом)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-

15 [Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>;

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксидом)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксидом)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH<sub>2</sub>;

20 или

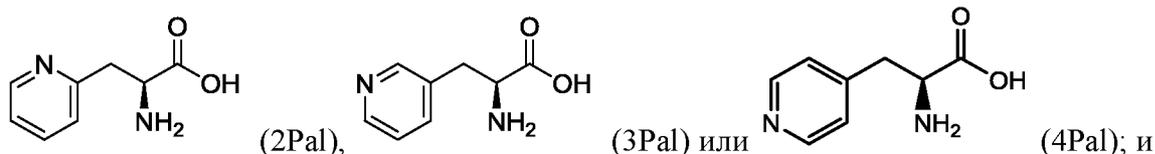
ii) X15 представляет собой His, (D)His, замещенный или не замещенный His, 2Pal, 3Pal, 4Pal, 4TriazolAla или 5Pya; а X16 отсутствует, представляет собой (D)aMeTyr,

(D)NMeTyr или любую аминокислоту, отличную от ТНП, замещенного или не замещенного Phe, замещенного или не замещенного (D)Phe, замещенного или не

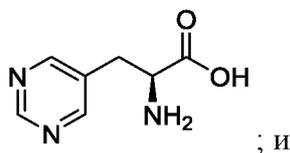
25 замещенного His, замещенного или не замещенного (D)His, замещенного или не замещенного Trp, замещенного или не замещенного 2-Nal, или N-замещенного Asp; и соединение отличается от

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксидом)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-NH<sub>2</sub>;

30 где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



5Puyl представляет собой 5-пиримидинзамещенный аланин:



при этом X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь;

5 и

при этом пептидный ингибитор ингибирует связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором IL-23.

[00114] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен пептидный моноциклический ингибитор интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, при этом пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (I) или состоит из:



где

X3 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

15 X4 представляет собой Abu, Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen, Pen или Pen(сульфоксид);

X5 представляет собой Cit, Glu, Gly, Leu, Ile, бета-Ala, Ala, Lys, Asn, Pro, Ser, альфа-MeGln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeAsn, Lys(Ac), альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), Gln или Asp;

20 X6 представляет собой Thr, Aib, Asp, Dab, Gly, Pro, Ser, альфа-MeGln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeAsn, альфа-MeThr, альфа-MeSer или Val;

X7 представляет собой не замещенный Trp или Trp, замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксильной, алкокси, замещенный или не замещенный арилом, или замещенный или не замещенный гетероарилом;

25 X8 представляет собой Gln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeLys(Ac), бета-гомо-Gln, Cit, Glu, Phe, Asn, Thr, Val, Aib, альфа-MeGln, альфа-MeAsn, Lys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal, Lys(b-Ala), Lys(Gly) или Trp;

X9 представляет собой Abu, Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen, Pen или Pen(сульфоксид);

X10 представляет собой не замещенный Phe или Phe, замещенный галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом, алкоксидом, карбоксидом, карбоксамидом, 2-аминоэтоксидом или 2-ацетиламиноэтоксидом; и

5 X11 представляет собой 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-диметокси), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, не замещенный Trp или Trp, замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом или алкоксидом;

X12 представляет собой 4-амино-4-карбон-тетрагидропиран (ТНП), альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeArg, альфа-MePhe, альфа-MeLeu, альфа-MeLys, альфа-MeAsn, альфа-MeTyr, Ala, cyclohexylAla, Lys или Aib;

10 X13 представляет собой любую аминокислоту;

X14 представляет собой любую аминокислоту;

и

i) X15 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His, (D)His, замещенного или не замещенного His, 2Pal, 3Pal или 4Pal; X16 представляет собой Sarc, aMeLeu, 15 (D)NMeTyr, His, (D)Thr, bAla, Pro или (D)Pro; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[Abu]-Q-T-W-QC]-[Phe[4-(2-аминоэтоксидом)]-[2-Nal]-[ТНП]-[Lys(Ac)]-NNPG-NH<sub>2</sub>;

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксидом)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-

[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>;

20 Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксидом)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

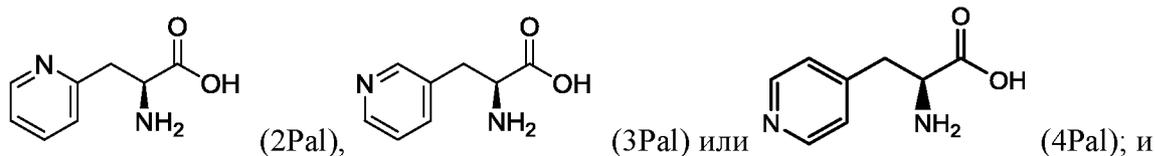
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксидом)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH<sub>2</sub>;

или

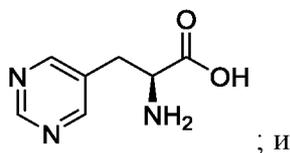
ii) X15 представляет собой His, (D)His, замещенный или не замещенный His, 2Pal, 3Pal, 25 4Pal или 5Pyal; а X16 отсутствует, представляет собой (D)aMeTyr, (D)NMeTyr или любую аминокислоту, отличную от ТНП, замещенного или не замещенного Phe, замещенного или не замещенного (D)Phe, замещенного или не замещенного His, замещенного или не замещенного (D)His, замещенного или не замещенного Trp, замещенного или не замещенного 2-Nal, или N-замещенного Asp; и соединение 30 отличается от

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксидом)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-NH<sub>2</sub>;

где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



5Pal представляет собой 5-пиримидинзамещенный аланин:



при этом X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь;

5 и

при этом пептидный ингибитор ингибирует связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором IL-23.

[00115] В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен пептидный моноциклический ингибитор интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, при этом пептидный ингибитор

10 содержит аминокислотную последовательность формулы (I) или состоит из:



где

X3 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

15 X4 представляет собой Abu, Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen, Pen или Pen(сульфоксид);

X5 представляет собой любую аминокислоту;

X6 представляет собой любую аминокислоту;

20 X7 представляет собой не замещенный Trp или Trp, замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом, алкокси, замещенный или не замещенный арилом, или замещенный или не замещенный гетероарилом;

X8 представляет собой любую аминокислоту;

X9 представляет собой Abu, Cys, альфа-MeCys, (D)Pen, Pen или Pen(сульфоксид);

25 X10 представляет собой не замещенный Phe или Phe, замещенный галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом, алкокси, карбокси, карбоксамидом, 2-аминоэтокси или 2-ацетиламиноэтокси; и

X11 представляет собой 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-диметокси), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, не замещенный Trp или Trp, замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом или алкокси;

X12 представляет собой любую аминокислоту;

каждый X13 и X14 независимо представляет собой любую аминокислоту;

и

i) X15 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His, (D)His или

5 замещенного или не замещенного His, 2Pal, 3Pal или 4Pal; X16 представляет собой Sarc, aMeLeu, (D)NMeTyr, His, (D)Thr, bAla, Pro или (D)Pro; и соединение отличается от

Ac-[Abu]-Q-T-W-QC-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-NNPG-NH<sub>2</sub>;

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-

[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>;

10 Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH<sub>2</sub>;

или

15 ii) X15 представляет собой His, (D)His или замещенный или не замещенный His, 2Pal, 3Pal, 4Pal или 5Pyal; а X16 отсутствует, представляет собой (D)aMeTyr, (D)NMeTyr или

любую аминокислоту, отличную от ТНР, замещенного или не замещенного Phe,

замещенного или не замещенного (D)Phe, замещенного или не замещенного His,

замещенного или не замещенного (D)His, замещенного или не замещенного Tgr,

20 замещенного или не замещенного 2-Nal, или N-замещенного Asp; и пептидный

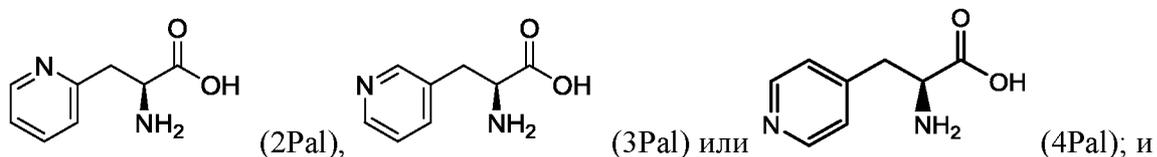
ингибитор отличается от

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-

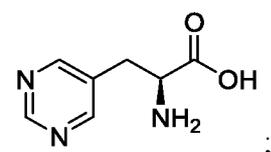
[Lys(Ac)]-N-H-NH<sub>2</sub>;

где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-

25 пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



5Pyal представляет собой 5-пиримидинзамещенный аланин:



и

при этом X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь;

и

при этом пептидный ингибитор ингибирует связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором IL-23.

- 5 **[00116]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His, (D)His или замещенного или не замещенного His, 2Pal, 3Pal или 4Pal; X16 представляет собой Sarc, aMeLeu, (D)NMeTyr, His, (D)Thr, bAla, Pro или (D)Pro; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[Abu]-Q<sup>T</sup>WQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-NNPG-NH<sub>2</sub>;

10 Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-

[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>;

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-

Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-

15 [Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH<sub>2</sub>.

**[00117]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой His, (D)His или замещенный или не замещенный His, 2Pal, 3Pal, 4Pal или 5Pyl; а X16 отсутствует, представляет собой (D)aMeTyr, (D)NMeTyr или любую аминокислоту, отличную от THP, замещенного или не замещенного Phe, замещенного или не замещенного (D)Phe, замещенного или не замещенного His, замещенного или не замещенного (D)His, замещенного или не замещенного Trp, замещенного или не замещенного 2-Nal, или N-замещенного Asp.

**[00118]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой Sarc, aMeLeu, (D)Thr, bAla, Pro или (D)Pro. В  
25 определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой Sarc. В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 отсутствует.

**[00119]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Ia):

30 X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (Ia)

при этом X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь.

**[00120]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Ib):

X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (Ib)

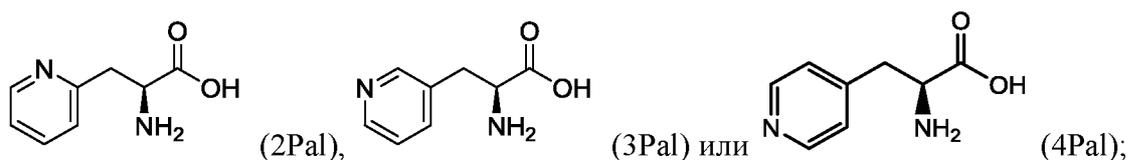
при этом X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь.

**[00121]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Ic):

5 X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (Ic),

где Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; X16 отсутствует;

где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



10 и X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь.

**[00122]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Id):

X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-[His']-X16 (Id),

где His' представляет собой His или 3-MeHis; X16 отсутствует; и X4 и X9 образуют

15 дисульфидную связь или тиоэфирную связь.

**[00123]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой любую аминокислоту; X16 представляет собой bA, aMe(D)Tyr, (D)NMeTyr, Sarc, Pro или (D)Pro; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[Abu]-QWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-NNPG-NH<sub>2</sub>;

20 Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-  
[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>;

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH<sub>2</sub>.

**[00124]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой любую аминокислоту; X16 представляет собой bA, aMe(D)Tyr, (D)NMeTyr, Sarc, Pro или (D)Pro, и пептидный ингибитор отличается от

30 Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-  
[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>.

**[00125]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 3Quin, His, (D)His, 3-Pal или 4-Pal; а X16 представляет собой (D)NMeTyr или Sarc. В  
5 определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 3Quin, His, (D)His, 3-Pal или 4-Pal; а X16 представляет собой (D)NMeTyr. В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 3Quin, His, (D)His, 3-Pal или 4-Pal; а X16 представляет собой Sarc.

**[00126]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой любую аминокислоту; X16 представляет собой (D)NMeTyr или Sarc; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>.

**[00127]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 3Quin, Asn, His, (D)His, (D)Leu, (D)Lys, 3-Pal, 4-Pal, Phe, замещенный Phe, (D)Thr, замещенный Trp или (D)Val; X16 представляет собой (D)NMeTyr или Sarc; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>.

**[00128]** В определенных вариантах осуществления X16 представляет собой (D)NMeTyr.

**[00129]** В определенных вариантах осуществления X16 представляет собой Sarc; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>;

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>;

**[00130]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой His, (D)Lys, 3-Pal или 4-Pal; X16 представляет собой (D)NMeTyr или Sarc; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>.

**[00131]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой Asn, His, (D), His, (D)Leu, (D)Lys, 3-Pal, замещенный или не замещенный Phe, (D)Thr или (D)Val; X16 представляет собой (D)NMeTyr.

**[00132]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 3Quin, Asn, His, (D)His, (D)Leu, (D)Lys, 3-Pal, 4-Pal или замещенный Trp; X16 представляет собой Sarc; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>.

**[00133]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой (3-Me)His, 3-Pal или 4-Pal; а X16 отсутствует, представляет собой Sarc или (D)NMeTyr. В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой (3-Me)His или 3-Pal; а X16 отсутствует или представляет собой Sarc.

**[00134]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 3-Pal; а X16 представляет собой Sarc.

**[00135]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой Asn, His, (D)Lys или 3-Pal; X16 представляет собой (D)NMeTyr или Sarc; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>.

**[00136]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 5-Pyal, (D)His, (1-Me)His, (3-Me)His, 2-Pal или 3-Pal; а X16 отсутствует; и пептидный ингибитор отличается от:

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-NH<sub>2</sub>.

**[00137]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 5-Pyal, (1-Me)His или (3-Me)H; а X16 отсутствует.

**[00138]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 5-Pyal или (3-Me)H; а X16 отсутствует.

- [00139] В определенных вариантах осуществления X4 или X9 представляет собой Cys, (D)Cys, альфа-МеСys, (D)Pen или Pen; и связь между X4 и X9 представляет собой дисульфидную связь.
- 5 [00140] В определенных вариантах осуществления X4 представляет собой Cys, (D)Cys или альфа-МеСys.
- [00141] В определенных вариантах осуществления X4 представляет собой (D)Pen, Pen или Pen (сульфоксид).
- [00142] В определенных вариантах осуществления X4 представляет собой Pen. В определенных вариантах осуществления X4 представляет собой Abu.
- 10 [00143] В определенных вариантах осуществления X9 представляет собой Cys, (D)Cys или альфа-МеСys.
- [00144] В определенных вариантах осуществления X9 представляет собой Pen или (D)Pen.
- [00145] В определенных вариантах осуществления X9 представляет собой Pen.
- 15 [00146] В определенных вариантах осуществления X4 представляет собой Pen, а X9 представляет собой Pen, и связь представляет собой дисульфидную связь.
- [00147] В определенных вариантах осуществления X4 представляет собой Pen, а X9 представляет собой Cys, и связь представляет собой дисульфидную связь.
- [00148] В определенных вариантах осуществления X4 или X9 представляет собой Abu; и связь между X4 и X9 представляет собой тиоэфирную связь.
- 20 [00149] В определенных вариантах осуществления X4 представляет собой Abu, а X9 представляет собой Cys, (D)Cys или альфа-МеСys. В определенных вариантах осуществления X9 представляет собой Pen или (D)Pen. В конкретном варианте осуществления X9 представляет собой Pen. В более конкретном варианте осуществления X9 представляет собой Cys. В наиболее конкретном варианте осуществления X4 представляет собой Abu, а X9 представляет собой Cys.
- 25 [00150] В определенных вариантах осуществления X4 представляет собой Abu, а X9 представляет собой Cys или Pen, и связь представляет собой тиосэфирную связь.
- [00151] В определенных вариантах осуществления X4 представляет собой Abu, а X9 представляет собой Cys, и связь представляет собой тиосэфирную связь.
- 30 [00152] В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (IIa), (IIb) или (IIc):
- Pen-X5-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIa),  
Abu-X5-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIb) или

Abu-X5-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (IIIc),

где X5-X8 и X10-X14 являются такими, как описано для формулы (I); X15 представляет собой His, (D)His или замещенный или не замещенный His, 2Pal, 3Pal или 4Pal, а X16 представляет собой любую аминокислоту; или X15 представляет собой любую аминокислоту, а X16 представляет собой Sarc; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или пептидный ингибитор циклизирован посредством тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

**[00153]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal, а X16 представляет собой любую аминокислоту.

**[00154]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой любую аминокислоту, а X16 представляет собой Sarc.

**[00155]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой любую аминокислоту, а X16 представляет собой (D)NMeTyr.

**[00156]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой His или 3MeHis; а X16 представляет собой любую аминокислоту.

**[00157]** В определенных вариантах осуществления X5 представляет собой Asn, Ser, Gln или Glu.

**[00158]** В определенных вариантах осуществления X5 представляет собой Asn или Gln.

**[00159]** В определенных вариантах осуществления X5 представляет собой Asn. В определенных вариантах осуществления X5 представляет собой Ser.

**[00160]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIIId):

Pen-Asn-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IIIa),

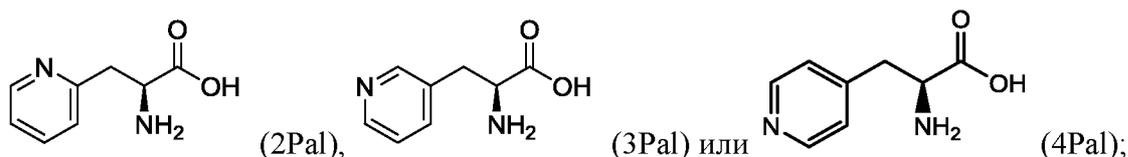
Pen-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IIIb),

Abu-Asn-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IIIc) или

Abu-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IIIId),

где X6-X8 и X10-X14 являются такими, как описано для формулы (I); Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой любую аминокислоту;

где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

**[00161]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg) или (IVh):

Pen-Asn-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVa),

Pen-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVb),

Abu-Asn-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVc),

Abu-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (IVd),

Pen-Asn-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (IVe),

Pen-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (IVf),

Abu-Asn-X6-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (IVg) или

Abu-Gln-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (IVh),

где X6-X8 и X10-X14 являются такими, как описано для формулы (I); X15 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

**[00162]** В определенных вариантах осуществления X6 представляет собой Thr.

**[00163]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Va), (Vb), (Vc) или (Vd):

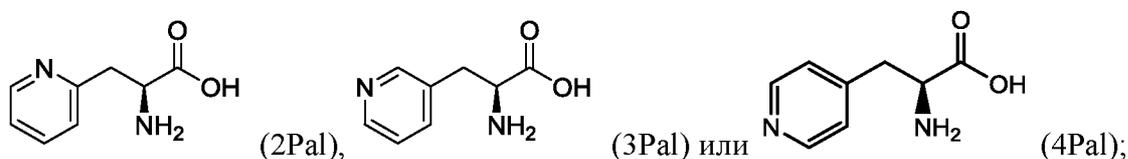
Pen-Asn-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (Va),

Pen-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (Vb),

Abu-Asn-Thr-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (Vc) или

Abu-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (Vd),

где X7-X8 и X10-X14 являются такими, как описано для формулы (I); Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой любую аминокислоту; где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

**[00164]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (VIe), (VI f), (VIg) или (VIh):

- 5 Pen-Asn-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIa),  
 Pen-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIb),  
 Abu-Asn-Thr-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIc),  
 Abu-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VI d),  
 Pen-Asn-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIe),  
 10 Pen-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VI f),  
 Abu- Asn-Thr-X7-X8-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIg) или  
 Abu-Gln-Thr-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIh),

где X7-X8 и X10-X14 являются такими, как описано для формулы (I); X15 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

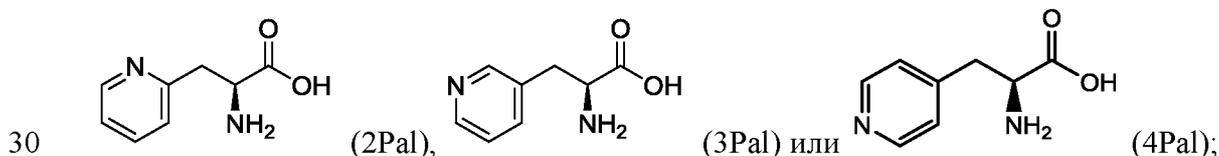
**[00165]** В определенных вариантах осуществления X8 представляет собой Gln, альфа-Me-Lys, альфа-MeLys(Ac), Lys(Ac) или Glu.

**[00166]** В определенных вариантах осуществления X8 представляет собой Gln. В определенных вариантах осуществления X8 представляет собой Lys(Ac).

20 **[00167]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (VIIa), (VIIb), (VIIc) или (VII d):

- Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (VIIa),  
 Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (VIIb),  
 Abu- Asn-Thr-X7-Gln-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (VIIc) (SEQ ID NO:448) или  
 25 Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (VII d),

где X7 и X10-X14 являются такими, как описано для формулы (I); Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой любую аминокислоту; где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

**[00168]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIE), (VIIf), (VIIIg) или (VIIIh):

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIIIa),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIIIb),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIIIc) (SEQ ID NO:449),

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIId),

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIE) (SEQ ID NO:450),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIf) (SEQ ID NO:451),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIIg) (SEQ ID NO:452) или

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIIh) (SEQ ID NO:453),

где X7 и X10-X14 являются такими, как описано для формулы (I); X15 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

**[00169]** В определенных вариантах осуществления X10 представляет собой Phe, Phe[4-(2-аминоэтокс)], Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)] или Phe(4-CONH<sub>2</sub>).

**[00170]** В определенных вариантах осуществления X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокс)] или Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)]. В определенных вариантах осуществления X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокс)].

**[00171]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (IXa), (IXb), (IXc) или (IXd):

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXa) (SEQ ID NO:454),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXb) (SEQ ID NO:455),

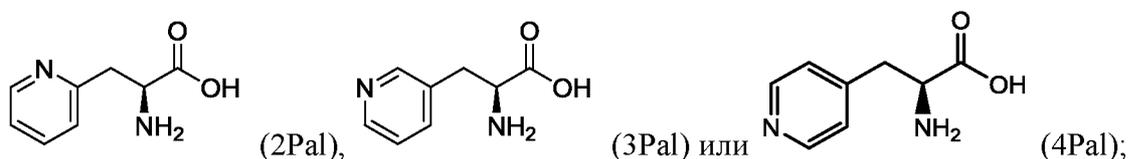
Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXc) (SEQ ID NO:456)

или

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXd) (SEQ ID NO:457),

где X7 и X11-X14 являются такими, как описано для формулы (I); F(4-2-e) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)]; Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой любую аминокислоту;

5 где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

10 **[00172]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) или (Xh):

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (Xa) (SEQ ID NO:458),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (Xb) (SEQ ID NO:459),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (Xc) (SEQ ID NO:460),

15 Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (Xd) (SEQ ID NO:461),

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (Xe) (SEQ ID NO:462),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (Xf) (SEQ ID NO:463),

20 Abu- Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (Xg) (SEQ ID NO:464) или

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (Xh) (SEQ ID NO:465),

25 где X7 и X11-X14 являются такими, как описано для формулы (I); F(4-2-e) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)]; X15 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

30 **[00173]** В определенных вариантах осуществления X12 представляет собой 4-амино-4-карбокси-тетрагидропиран (THP), альфа-MeLys, альфа-MeLeu, Ala, cyclohexylAla, Lys или Aib.

**[00174]** В определенных вариантах осуществления X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран (THP), альфа-MeLys или альфа-MeLeu.

**[00175]** В определенных вариантах осуществления X12 представляет собой альфа-MeLeu. В определенных вариантах осуществления X12 представляет собой THP.

5 **[00176]** В определенных вариантах осуществления X13 представляет собой Aib, Glu, Cit, Gln, Lys(Ac), альфа-MeArg, альфа-MeGlu, альфа-MeLeu, альфа-MeLys, альфа-Me-Asn, альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), Lys, пэгилированный Lys, b-homoGlu или Lys(Y2-Ac); где Y2 представляет собой любую аминокислоту. В определенных вариантах осуществления X13 представляет собой Aib, Glu, Cit, Gln,  
10 Lys(Ac), альфа-MeArg, альфа-MeGlu, альфа-MeLys, альфа-Me-Asn, альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), Lys или b-homoGlu.

**[00177]** В определенных вариантах осуществления X13 представляет собой Glu, Gln, Lys(Ac) или Lys.

15 **[00178]** В определенных вариантах осуществления X13 представляет собой Lys(Ac) или Lys.

**[00179]** В определенных вариантах осуществления X13 представляет собой Lys(Ac). В определенных вариантах осуществления X13 представляет собой Glu.

**[00180]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XIa), (XIb), (XIc) или (XIId):

20 Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-[Pal]-X16 (XIa) (SEQ ID NO:466),

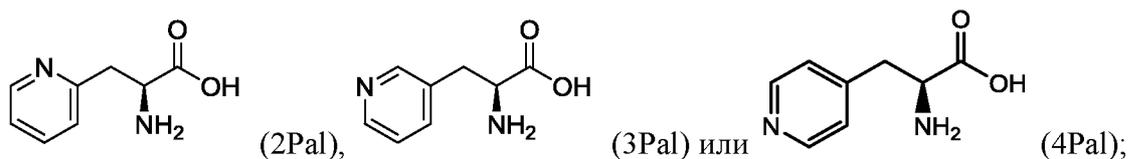
Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-[Pal]-X16 (XIb) (SEQ ID NO:467),

25 Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-[Pal]-X16 (XIc) (SEQ ID NO:468) или

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-[Pal]-X16 (XIId) (SEQ ID NO:469),

где X7, X11, and X14 и X14 являются такими, как описано для формулы (I); F(4-2-e) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокс)]; Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal;  
30 а X16 представляет собой любую аминокислоту;

где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

**[00181]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XIIa), (XIIb), (XIIc), (XIId), (XIIe), (XIIIf), (XIIIf) или (XIIh):

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-Sarc (XIIa) (SEQ ID NO:470),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-Sarc (XIIb) (SEQ ID NO:471),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-Sarc (XIIc) (SEQ ID NO:472),

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-Sarc (XIId) (SEQ ID NO:473),

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr (XIIe) (SEQ ID NO:474),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr (XIIIf) (SEQ ID NO:475),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr (XIIIf) (SEQ ID NO:476) или

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr (XIIh) (SEQ ID NO:477),

где X7, X11 и X14 являются такими, как описано для формулы (I); F(4-2-e)

представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокс)]; X15 представляет собой любую

аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

**[00182]** В определенных вариантах осуществления X14 представляет собой Asn, 2-Nap, Aib, Arg, Cit, Asp, Phe, Gly, Lys, Leu, Ala, (D)Ala, beta-Ala, His, Thr, n-Leu, Gln, Ser, (D)Ser, Tic, Trp, альфа-MeGln, альфа-MeAsn, альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac) или Lys(Ac). В определенных вариантах осуществления X14 представляет собой Asn, 2-Nap, Aib, Arg, Cit, Asp, Phe, Gly, Lys, Ala, (D)Ala, beta-Ala, His, Thr, Gln,

Ser, (D)Ser, Tic, Trp, альфа-MeGln, альфа-MeAsn, альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac) или Lys(Ac).

**[00183]** В определенных вариантах осуществления X14 представляет собой Asn.

**[00184]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит  
5 аминокислотную последовательность формулы (XIIIa), (XIIIb), (XIIIc) или (XIII d):

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XIIIa) (SEQ  
ID NO:478),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XIIIb) (SEQ  
ID NO:479),

10 Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XIIIc) (SEQ  
ID NO:480) или

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XIII d) (SEQ  
ID NO:481),

где X7 и X11 являются такими, как описано для формулы (I); F(4-2-e) представляет  
15 собой Phe[4-(2-аминоэтокси)]; Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16  
представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован  
посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-  
Pen.

**[00185]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит  
20 аминокислотную последовательность формулы (XIVa), (XIVb), (XIVc), (XIVd), (XIVe),  
(XIVf), (XIVg) или (XIVh):

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XIVa) (SEQ  
ID NO:482),

25 Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XIVb) (SEQ  
ID NO:483),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XIVc) (SEQ  
ID NO:484),

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XIVd) (SEQ  
ID NO:485),

30 Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr (XIVe)  
(SEQ ID NO:486),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr (XIVf)  
(SEQ ID NO:487),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr  
(XIVg) (SEQ ID NO:488) или

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr  
(XIVh) (SEQ ID NO:489),

5 где X7 и X11 являются такими, как описано для формулы (I); F(4-2-e) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)]; X15 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

10 **[00186]** В определенных вариантах осуществления X7 представляет собой незамещенный Trp.

**[00187]** В определенных вариантах осуществления X7 представляет собой Trp, замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом или алкоксидом; а X11 представляет собой, как описано для формулы (I).

15 **[00188]** В определенных вариантах осуществления X7 представляет собой Trp, замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом или алкоксидом; и замена находится в положении 4, 5, 6 или 7.

**[00189]** В определенных вариантах осуществления X7 представляет собой Trp, замещенный циано, F, Cl, Br, I, Me, Et, i-Pr, n-Pr, n-Bu, t-Bu, CF<sub>3</sub>, гидроксидом, OMe или OEt; и замена находится в положении 4, 5, 6 или 7.

20 **[00190]** В определенных вариантах осуществления X7 представляет собой Trp, замещенный 5-F, 6-F, 7-F, 5-Cl, 6-Cl, 7-Cl, 5-Me, 6-Me, 7-Me, 5-OH, 6-OH, 7-OH, 5-OMe, 6-OMe или 7-OMe.

**[00191]** В определенных вариантах осуществления X7 представляет собой Trp, замещенный 7-Me, 5-F, 7-F, 6-Cl, 6-Me, 4-OMe, 5-OMe или 5-Br.

25 **[00192]** В определенных вариантах осуществления X7 представляет собой Trp, замещенный 7-Me, 6-Me, 4-OMe или 6-Cl.

**[00193]** В определенных вариантах осуществления X7 представляет собой Trp, замещенный 7-Me.

30 **[00194]** В определенных вариантах осуществления X7 представляет собой Trp, замещенный фенилом, замещенным фенилом или тиенилом.

**[00195]** В определенных вариантах осуществления X7 представляет собой Trp, замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом, алкоксидом, фенилом, замещенным фенилом или тиенилом.

**[00196]** В определенных вариантах осуществления X7 представляет собой Trp, замещенный i) фенилом, не замещенный или замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, арилгидрокси, алкокси или галогеналкокси; или ii) тиенилом.

5 **[00197]** В определенных вариантах осуществления X7 представляет собой Trp, замещенный фенилом, не замещенный или замещенный Me, Et, n-Pr, i-Pr, t-Bu, OMe, OEt, Cl, F, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, фенилом, замещенный фенилом или амидо.

**[00198]** В определенных вариантах осуществления X7 представляет собой Trp, замещенный 7-Me. В определенных вариантах осуществления X7 представляет собой Trp, замещенный 7-Ph.

10 **[00199]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XVa), (XVb), (XVc) или (XVd):

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XVa)  
(SEQ ID NO:490),

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XVb)  
15 (SEQ ID NO:491),

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16  
(XVc) (SEQ ID NO:492) или

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16  
(XVd) (SEQ ID NO:493),

20 где X11 представляет собой, как описано для формулы (I); F(4-2-e) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)]; Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиозфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

25 **[00200]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XVIa), (XVIb), (XVIc), (XVIId), (XVIe), (XVIIf), (XVIg) или (XVIh):

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc  
(XVIa) (SEQ ID NO:494),

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XVIb)  
30 (SEQ ID NO:495),

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc  
(XVIc) (SEQ ID NO:496),

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc  
(XVIId) (SEQ ID NO:497),

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr  
(XVIe) (SEQ ID NO:498),

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr  
(XVI f) (SEQ ID NO:499),

5 Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-  
(D)NMeTyr (XVIg) (SEQ ID NO:500) или

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-  
(D)NMeTyr (XVIh) (SEQ ID NO:501),

10 где X11 представляет собой, как описано для формулы (I); F(4-2-e) представляет собой  
Phe[4-(2-аминоэтокси)]; X15 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный  
ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной  
связи Abu-Cys или Abu-Pen.

**[00201]** В определенных вариантах осуществления X11 представляет собой 2-Nal,  
Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-диметокси) или 1-Nal.

15 **[00202]** В определенных вариантах осуществления X11 представляет собой 2-Nal или  
1-Nal.

**[00203]** В определенных вариантах осуществления X11 представляет собой 2-Nal.

**[00204]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит  
аминокислотную последовательность формулы (XVIIa), (XVIIb), (XVIIc) или (XVII d):

20 Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16  
(XVIIa) (SEQ ID NO:502),

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16  
(XVIIb) (SEQ ID NO:503),

25 Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16  
(XVIIc) (SEQ ID NO:504) или

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16  
(XVII d) (SEQ ID NO:505),

30 где F(4-2-e) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)]; Pal представляет собой 2Pal,  
3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор  
циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-  
Cys или Abu-Pen.

**[00205]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит  
аминокислотную последовательность формулы (XVIIIa), (XVIIIb), (XVIIIc), (XVIII d),  
(XVIIIe), (XVIII f), (XVIIIg) или (XVIIIh):

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc  
(XVIIIa) (SEQ ID NO:506),

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc  
(XVIIIb) (SEQ ID NO:507),

5 Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc  
(XVIIIc) (SEQ ID NO:508),

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc  
(XVIIId) (SEQ ID NO:509),

10 Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-  
(D)NMeTyr (XVIIIe) (SEQ ID NO:510),

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-  
(D)NMeTyr (XVIII f) (SEQ ID NO:511),

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-  
(D)NMeTyr (XVIIIg) (SEQ ID NO:512) или

15 Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-  
(D)NMeTyr (XVIIIh) (SEQ ID NO:513),

где F(4-2-e) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)]; X15 представляет собой  
любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством  
дисульфидной связи Pen-Pen; или тиозфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

20 **[00206]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 2Pal, 3Pal,  
4Pal, His, (D)His, Lys, (D)Lys, Leu, (D)Leu, 2Quin или 3Quin.

**[00207]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 3Pal, 4Pal,  
His, (D)His, (D)Lys или (D)Leu.

25 **[00208]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 3Pal, His,  
(D)Lys или (D)Leu.

**[00209]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой His.

**[00210]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой 3Pal.

**[00211]** В определенных вариантах осуществления X16 отсутствует.

**[00212]** В одном конкретном варианте осуществления X3 отсутствует.

30 **[00213]** В определенных вариантах осуществления в отношении формулы (XVa)-  
(XVIIIh) W(7-Me) замещен W (7-Ph).

**[00214]** В определенных вариантах осуществления в отношении формулы (XVa)-  
(XVIIIh) W(7-Me) замещен W или не замещенным Trp.

**[00215]** В определенных вариантах осуществления в отношении формулы (VIIa)-(XVIIIh) Gln замещен Lys(Ac).

**[00216]** В определенных вариантах осуществления в отношении формулы (XIa)-(XVIIIh) aMeLeu замещен TNP.

5 **[00217]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z):



или ее фармацевтически приемлемую соль, где

10  $R^1$  представляет собой водород, Ac, C1-C6 алкил, C6-C12 арил, C6-C12 арил-C1-6 алкил, C1-C20 алканоил, и включая ПЭГилированные варианты отдельно или в качестве спейсеров любого из вышеперечисленных; X представляет собой аминокислотную последовательность формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или любой из формул (II)-(XVIIIId); и  $R^2$  представляет собой OH,  $NH_2$  или NMe.

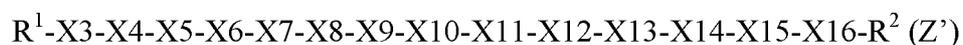
15 **[00218]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z)



или ее фармацевтически приемлемую соль, где

20  $R^1$  представляет собой водород, Ac, C1-C6 алкил, C6-C12 арил, C6-C12 арил-C1-6 алкил, C1-C20 алканоил, и включая ПЭГилированные варианты отдельно или в качестве спейсеров любого из вышеперечисленных; X представляет собой аминокислотную последовательность формулы (I), любую из формулы (II)-(XVIIIId) или аминокислотную последовательность, изложенную в любой из Табл. E1; и  $R^2$  представляет собой OH или  $NH_2$ .

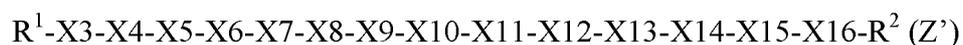
25 **[00219]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Z) или состоит из нее:



или ее фармацевтически приемлемую соль, где

30  $R^1$  представляет собой водород, Ac, C1-C6 алкил, C6-C12 арил, C6-C12 арил-C1-6 алкил, C1-C20 алканоил, и включая ПЭГилированные варианты отдельно или в качестве спейсеров любого из вышеперечисленных; и  $R^2$  представляет собой OH,  $NH_2$  или N(H)Me.

**[00220]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Z) или состоит из нее:



или ее фармацевтически приемлемую соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой водород, Ac, C1-C6 алкил, C6-C12 арил, C6-C12 арил-C1-6 алкил, C1-C20 алканоил, и включая ПЭГилированные варианты отдельно или в качестве спейсеров любого из вышеперечисленных; и R<sup>2</sup> представляет собой OH или NH<sub>2</sub>.

**[00221]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Z) или состоит из нее:



или ее фармацевтически приемлемую соль, где

X3 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

X4 представляет собой Abu, Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen, Pen или Pen(сульфоксид);

X5 представляет собой Cit, Glu, Gly, замещенный Gly, Leu, Ile, бета-Ala, Ala, Lys, Asn, Pro, Ser, альфа-MeGln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeAsn, Lys(Ac), альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), Gln или Asp;

X6 представляет собой Thr, Aib, Asp, Dab, Gly, Pro, Ser, альфа-MeGln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeAsn, альфа-MeThr, альфа-MeSer или Val;

X7 представляет собой не замещенный Trp или Trp, замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом, алкокси, замещенный или не замещенный арилом, или замещенный или не замещенный гетероарилом;

X8 представляет собой Gln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeLys(Ac), бета-гомо-Gln, Cit, Glu, Phe, замещенный Phe, Tyr, Asn, Thr, Val, Aib, альфа-MeGln, альфа-MeAsn, Lys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal, Lys(b-Ala), Lys(Gly), Lys(бензил, Ac), Lys(бутил, Ac), Lys(изобутил, Ac), Lys(пропил, Ac) или Trp;

X9 представляет собой Abu, Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen, Pen или Pen(сульфоксид);

X10 представляет собой Tyr или замещенный Tyr, не замещенный Phe или Phe, замещенный галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом, алкокси, циано, циклоалкилом, карбоксамидом, карбокси, карбоксамидом, 2-аминоэтоксидом или 2-ацетиламиноэтоксидом; и

X11 представляет собой 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-диметокси), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, не замещенный Trp или Trp, замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом или алкокси;

X12 представляет собой 4-амино-4-карбон-тетрагидропиран (ТНР), Acvc, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeArg, альфа-MePhe, альфа-MeLeu, альфа-MeLys, альфа-MeAsn, альфа-MeTyr, Ala, cyclohexylAla, Lys или Aib;

X13 представляет собой любую аминокислоту;

5 X14 представляет собой любую аминокислоту;

и

i) X15 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His, (D)His, замещенного или не замещенного His, 2Pal, 3Pal или 4Pal; X16 представляет собой Sarc, aMeLeu, (D)NMeTyr, His, (D)Thr, bAla, Pro или (D)Pro; и пептидный ингибитор отличается от

10 Ac-[Abu]-Q-T-W-QC-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-NNPG-NH<sub>2</sub>;

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-

[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>;

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-

Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-

[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH<sub>2</sub>;

или

ii) X15 представляет собой His, (D)His, замещенный или не замещенный His, 2Pal, 3Pal, 4Pal, 4TriazolAla или 5Puyl; а X16 отсутствует, представляет собой (D)aMeTyr,

20 (D)NMeTyr или любую аминокислоту, отличную от ТНР, замещенного или не

замещенного Phe, замещенного или не замещенного (D)Phe, замещенного или не

замещенного His, замещенного или не замещенного (D)His, замещенного или не

замещенного Trp, замещенного или не замещенного 2-Nal, или N-замещенного Asp; и

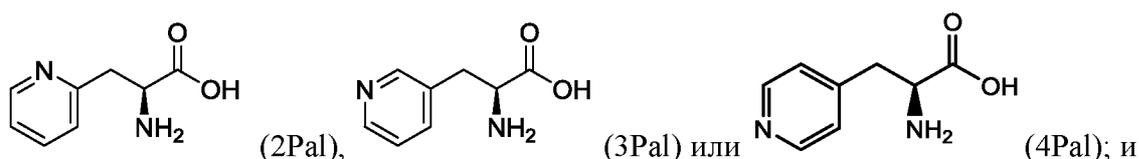
соединение отличается от

25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-

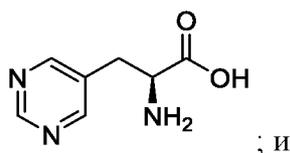
MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-NH<sub>2</sub>;

где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-

пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



30 5Puyl представляет собой 5-пиримидинзамещенный аланин:



при этом X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь;

и

при этом пептидный ингибитор ингибирует связывание интерлейкина-23 (IL-23) с

5 рецептором IL-23.

**[00222]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z'), где X4 или X9 представляет собой Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen или Pen; и связь между X4 и X9 представляет собой дисульфидную связь. В определенных вариантах осуществления пептидный

10 ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z'), где X4 представляет собой (D)Pen, Pen или Pen (сульфоксид). В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z'), где X4 представляет собой Pen. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор

15 формулы (Z'), где X9 представляет собой Pen или (D)Pen. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z'), где X9 представляет собой Pen. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор

20 формулы (Z'), где X4 представляет собой Pen и X9 представляет собой Pen, и связь представляет собой дисульфидную связь.

**[00223]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z'), при этом пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z')



25 при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00224]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор (Z')-(Z'-A), где X5 представляет собой Asn, Ser, Gln или Glu. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор

30 представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-A), где X5 представляет Asn.

**[00225]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-A), при этом пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z'):



5 при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00226]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-B), где X6 Asp или Thr. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-B), где X6 Thr.

10

**[00227]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-B), при этом пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z'):

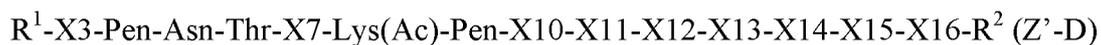


15 при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00228]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-C), где X8 представляет собой Gln, альфа-Me-Lys, альфа-MeLys(Ac), Lys(Ac) или Glu. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-C), где X8 представляет собой Cit, Lys(Ac), Lys(бензил, Ac), Lys(бутил, Ac), Lys(изобутил, Ac), Lys(пропил, Ac), Gln, 4-адамантил-Phe, (4-AcNH)Phe или Tug. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z' C), где X8 Lys(Ac).

20

25 **[00229]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-B), при этом пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z'):

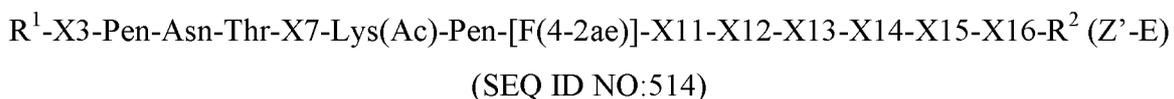


30 при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00230]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-D), где X10 представляет собой Phe или замещенный Phe, Tug или замещенный Tug. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор

формулы (Z')-(Z'-D), где X10 представляет собой Phe или замещенный Phe. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор (Z')-(Z'-D), где X10 представляет собой Phe, Phe[4-(2-аминоэтоксид)], Phe[4-(2-ацетиламиноэтоксид)] или Phe(4-CONH<sub>2</sub>). В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-D), где X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтоксид)] или Phe[4-(2-ацетиламиноэтоксид)]. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-D), где X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтоксид)].

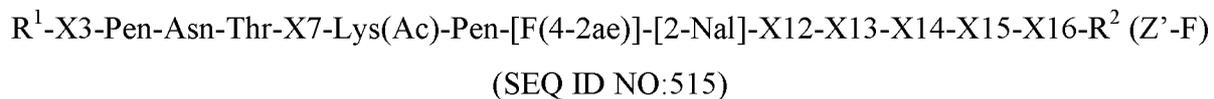
10 **[00231]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-D), при этом пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z')



15 где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтоксид)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00232]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор (Z')-(Z'-E), где X11 представляет 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-диметокси) или 1-Nal. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-E), где X11 представляет собой 2-Nal или 1-Nal. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-E), где X11 представляет собой 2-Nal.

20 **[00233]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-E), при этом пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z')

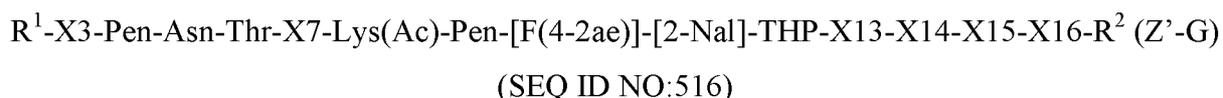


30 где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтоксид)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00234]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-F), где X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран (THP), альфа-MeLys, альфа-MeLeu, Ala, cyclohexylAla, Lys или Aib. В определенных вариантах осуществления пептидный

ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z' F), где X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран (ТНР), Asp<sup>x</sup>, Asp<sup>y</sup>, альфа-MeLys или альфа-MeLeu. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-F), где X12

5 представляет собой ТНР.  
**[00235]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-F), при этом пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z'):



где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

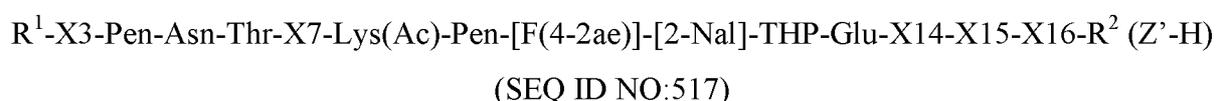
**[00236]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-G), где X13 представляет

15 собой Aib, Glu, Cit, Gln, Lys(Ac), альфа-MeArg, альфа-MeGlu, альфа-MeLeu, альфа-MeLys, альфа-Me-Asn, альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), Lys или b-homoGlu. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-G), где X13 представляет собой Aib, Glu, Cit, Gln, Lys(Ac), альфа-MeArg, альфа-MeGlu, альфа-MeLys, альфа-Me-

20 Asn, альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), Lys или b-homoGlu. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-G), где X13 представляет собой Glu, Gln, Lys(Ac) или Lys. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-G), где X13 представляет собой альфа-methylGlu, Glu или Lys(Ac). В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-G), где X13 представляет собой Glu.

**[00237]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-G), при этом пептидный

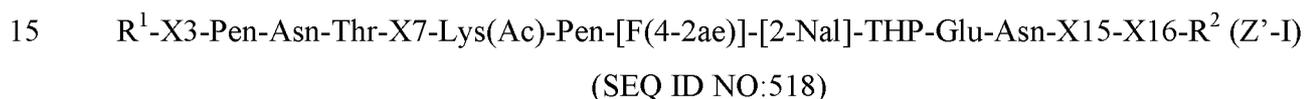
30 ингибитор содержит структуру формулы (Z'):



где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00238]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы от (Z')-(Z'-H), где X14 представляет собой Asn, 2-Nap, Aib, Arg, Cit, Asp, Phe, Gly, Lys, Leu, Ala, (D)Ala, beta-Ala, His, Thr, n-Leu, Gln, Ser, (D)Ser, Tic, Trp, альфа-MeGln, альфа-MeAsn, альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac) или Lys(Ac). В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-H), где X14 представляет собой Asn, 2-Nap, Aib, Arg, Cit, Asp, Phe, Gly, Lys, Ala, (D)Ala, beta-Ala, His, Thr, Gln, Ser, (D)Ser, Tic, Trp, альфа-MeGln, альфа-MeAsn, альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac) или Lys(Ac). В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-H), где X14 представляет собой Asn.

**[00239]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-H), при этом пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z'):

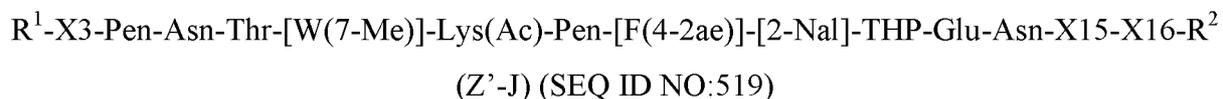


где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтоксид)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00240]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-I), где X7 представляет собой Trp или Trp, замещенный алкилом или фенилом; и замена находится в положении 4, 5, 6 или 7. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-I), где X7 представляет собой Trp или Trp, замещенный Me, Et, i-Pr, n-Pr, n-Bu, t-Bu или фенилом; и замена находится в положении 4, 5, 6 или 7. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-I), где X7 представляет собой 5-Me, 6-Me, 7-Me, 5-фенил, 6-фенил или 7-Ph. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-I), где X7 представляет собой Trp или Trp, замещенный 7-Me, 6-Me или 7-Ph. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-I), где X7 представляет собой Trp или Trp, замещенный 7-Me или 7-Ph. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-I), где X7 представляет собой Trp или Trp, замещенный 7-Me или 7-Ph.

собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-I), где X7 представляет собой Trp, замещенный 7-Me.

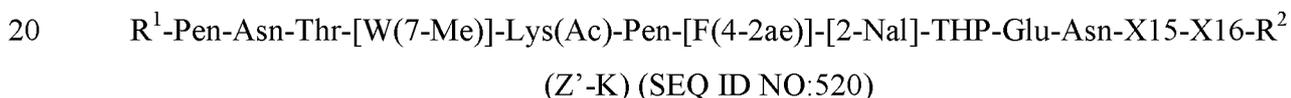
**[00241]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-I), при этом пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z'):



где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтоксигруппу)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00242]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-J), где X3 отсутствует или представляет собой (D)Arg. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-J), где X3 представляет. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-J), где X3 представляет собой (D)Arg.

**[00243]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-J), при этом пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z'):



где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтоксигруппу)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00244]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-J), где X3 отсутствует или представляет собой (D); X4 представляет собой Abu, Cys, (D)Cys, альфа-MeCys или Pen; X5 представляет собой Ala, (аллил)Gly, Ile, Leu, Asn, Nle или Gln; X6 представляет собой Asp или Thr; X7 представляет собой (7-метил)Trp, (4-F)Trp или Trp; X8 представляет собой Cit, Lys(Ac), Lys(бензил, Ac), Lys(бутил, Ac), Lys(изобутил, Ac), Lys(пропил, Ac), Gln, 4-адамантил-Phe, (4-AcNH)Phe или Tug; X9 представляет собой Cys, альфа-MeCys или Pen; X10 представляет собой Phe или замещенный Phe, Tug или замещенный Tug; X11 представляет собой 2-Nal; X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран (THP), Asp<sub>x</sub>, Acvc, альфа-MeLys или альфа-MeLeu; X13 представляет собой альфа-methylGlu, Glu или Lys(Ac); а X14 представляет собой Asn.

**[00245]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-K), где R<sup>1</sup> представляет собой H или C1-C20 алканоил.

5 **[00246]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-K), где R<sup>1</sup> представляет собой H или Ac.

**[00247]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-K), где R<sup>1</sup> представляет собой Ac.

10 **[00248]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-K), где R<sup>2</sup> представляет собой NH<sub>2</sub> или N(H)Me. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-K), где R<sup>2</sup> представляет собой NH<sub>2</sub>.

15 **[00249]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-K), где R<sup>1</sup> представляет собой Ac; X3 отсутствует или представляет собой (D)Arg; X4 представляет собой Pen; X5 представляет собой Asn; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp или (7-Me)Trp или (7-Ph)Trp; X8  
20 представляет собой Lys(Ac); X9 представляет собой Pen; X10 представляет собой Phe(2-аминоэтокси); X11 представляет собой 2-Nal; X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран (ТНР); X13 представляет собой Gln; X14 представляет собой Asn; и R<sup>2</sup> представляет собой NH<sub>2</sub> или N(H)Me.

**[00250]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор  
25 представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-K), где R<sup>1</sup> представляет собой Ac; X3 отсутствует; X4 представляет собой Pen; X5 представляет собой Asn; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой 7-метил-Trp; X8 представляет собой Lys(Ac); X9 представляет собой Pen; X10 представляет собой Phe(2-аминоэтокси); X11 представляет собой 2-Nal; X12 представляет собой 4-амино-4-  
30 карбокситетрагидропиран (ТНР); X13 представляет собой Glu; X14 представляет собой Asn; и R<sup>2</sup> представляет собой NH<sub>2</sub> или N(H)Me.

**[00251]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-K), где X15 представляет собой Aib, бета-Ala, (D)Phe, (D)Lys, (D)Leu, (D)Orn, замещенные (D)Phe, (D)Arg,

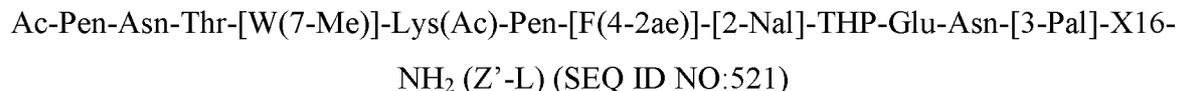
(D)Val, (D)Tyr, Phe, Hph, Asn, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран (THP), замещенный Tyr или Tyr; а X16 представляет собой бета-Ala, (D)NMeTyr, (D)Pro, NMeTyr, Pro или Sarc.

5 [00252] В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-K), где X15 представляет собой 3Pal, замещенный 3Pal, 4Pal, 4-триазол-Ala, (D)His, His или замещенный His; а X16 отсутствует, представляет собой Aib, альфа-MePro, (D)Leu, (D)NMeTyr, (D)Pro, (D)Tyr, замещенный Gly, MeLeu, MeNLe, Pro, Paf, 4-дифтор-Pro, Sarc или Tyr.

10 [00253] В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-K), где X15 представляет собой (D)His, замещенный His, 2Pal, 3Pal, 4Pal, 4TriazolAla или 5Pyal; а X16 отсутствует или представляет собой (D)NMeTyr или Sarc.

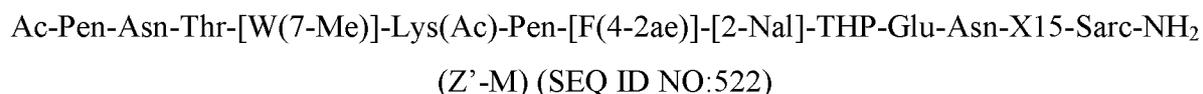
15 [00254] В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-K), где X15 представляет собой (3-Me)His или 3Pal; а X16 отсутствует или представляет собой Sarc.

[00255] В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z'):



20 где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

[00256] В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z'):



25 где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

30 [00257] В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой пептидный ингибитор формулы (Z')-(Z'-K), где X15 представляет собой 3Pal; а X16 представляет собой Sarc.

[00258] В определенном аспекте в настоящем изобретении представлен пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23, при этом пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, представленных в любой из Табл. E1A и Табл. E1B; или ее фармацевтически приемлемую соль. В

определенном аспекте в настоящем изобретении представлен пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23, при этом пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, представленных в любой из Табл. E1; или ее фармацевтически приемлемую соль.

- 5 **[00259]** В определенном аспекте в настоящем изобретении представлен пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23, при этом пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже; или ее фармацевтически приемлемую соль.

10 Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-dK-[Sarc]-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:1);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:2);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>(SEQ ID NO:3);

- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:4);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:5);

- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D)Leu)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:7);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:8);

- 25 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:9);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-F-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:10);

- 30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[THP]-E-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:11);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:12);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:13);

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:14);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:15);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:16);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:17);
- 10 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:18);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 20, 25);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:21);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:22);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:23);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:24);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:25);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:26);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:27);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:28);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:29);
- 30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(bAla)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:30);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(bAla)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:31);

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Et)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:32);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Et)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:33);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[W(7-Et)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:34);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[W(4-Me)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:35);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[W(6-Me)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:36);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[W(4-OMe)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:37);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[W(7-i-Pr)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:38);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[W(7-nPr)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:39);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[W(7-OMe)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:40);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[W(6-Cl)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:41);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[W(5-OMe)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:42);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[W(3-MePh)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:43);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[W(6-Ph)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:44);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[W(6-Et)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:45);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-FPh))] - [Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:46);
- 30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:47);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:48);

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-OMePh))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:49);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[W(7-Ph)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:50);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:51);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:52);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:53);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:54);
- Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:55);
- 15 Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:56);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:57);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-F-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:58);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:59);
- Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:60);
- 25 Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:61);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:62);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-[(D)Asn]-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:63);
- 30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-G-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:64);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-[h(Ser)]-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:65);

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-P-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:66);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-Nal))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:67);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-3BiPh)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:68);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(фенантрен-5-ил))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:69);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4-антрацен-5-ил))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:70);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(1-Nal))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:71);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4BiPh))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:72);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(3,5-t-Bu-Ph))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:73);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:74);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:75);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[2Pal]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:78);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[2Pal]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:79);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:80);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:81);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:82);
- 30 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-E-N-H-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:83);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-Phe[4-аминометил]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:84);

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:85);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:86);
- 5 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:87);
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:88);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-N-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:89);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Val]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:90);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Thr]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:91);
- 15 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)His]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:92);
- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:93);
- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:94);
- 20 Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:95);
- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:96);
- 25 Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:97);
- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:98);
- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:99);
- 30 Ac-[(D)Arg]-[Abu]-S-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:100);
- Ac-[(D)Arg]-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:101);

- Ac-[(D)Arg]-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:102);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:103);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:104);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:105);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:106);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:107);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:108);
- 15 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:109);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:110);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:111);
- 20 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:112);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:113);
- 25 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:114);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[4Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:115);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:116);
- 30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:117);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Quin]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:118);

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[7-Aza-триптофан]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:119);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:120);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:121);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:122);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:123);
- Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:124);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:125);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:126);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:127);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:130);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:131);
- Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:132);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 133, 141);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:134);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:135);
- 30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:136);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-ацетиламиноэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:137);

- Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:138);
- Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:139);
- 5 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:140);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:141);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(3-карбоксамидофенил))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-  
10 [2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:142);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-пиримидин-5-ил)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:143);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-имидазопиридинил)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-  
Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:144);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[NMe(Lys)]-  
[Lys(Ac)]-N-[His\_3Me]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:145);
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[His\_3Me]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:146);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4Quin))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-  
20 N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:147);
- Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(3-пиразол-1-ил)))-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:148 151);
- Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(5-Et)))-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:149);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(5-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:150);
- Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(3-пиразол-1-ил)))-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:151);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-индазол-5-ил)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
30 [THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:152);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(4-F)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:153);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(5-CN)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:154);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-CN)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:155);

Ac-[Pen]-N-T-[W(4-OMe)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:156);

5 Ac-[Pen]-N-T-[W(4-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:157);

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:158, 162, 284);

10 Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:159, 285);

Ac-[Pen]-N-T-[W(5-Ca)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:160);

Ac-[Pen]-N-T-[Trp\_4Aza]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:161);

15 Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:162);

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:163);

20 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(5Pyal)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:164);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-Me-Lys]-[Lys(Ac)]-N-[(5Pyal)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:165);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(1-Me)His]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:166);

25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[aMeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(1-Me)His]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:167); или

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-Me-Lys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:168);

30 и при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или посредством тиоэфирной связи Abu-C;

или ее фармацевтически приемлемую соль.

**[00260]** В определенном аспекте в настоящем изобретении представлен пептид, который содержит или представляет собой:

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:80);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:104);

5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:108);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:110);

10 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:112);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Quin]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:118);

Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:124); или

15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:125);

и при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или посредством тиоэфирной связи Abu-Cys;

или ее фармацевтически приемлемую соль.

20 **[00261]** В определенном аспекте в настоящем изобретении представлен пептид, который содержит или представляет собой:

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:105);

25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:106);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:117);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:126);

30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:127);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:134);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:135);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:136);

5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-ацетиламиноэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:137); или

Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:139);

и при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или посредством тиоэфирной связи Abu-C; или ее фармацевтически приемлемую соль.

**[00262]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже:

15 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:201),

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:202),

20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Orn]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:203),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Ser]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:204),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Phe]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:205),

25 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D)Tyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:206),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[(D)Tyr]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:207),

30 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-P-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:208),

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D)Pro]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:209),

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:210),  
 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-(D)Phe[4-NH<sub>2</sub>]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:211),
- 5 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:212),  
 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-N(H)Me (SEQ ID NO:213),
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Phe(4-NH(Ac))]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:214),  
 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Tyr]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:215),
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:216),
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:217),  
 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:218),
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:219),  
 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:220),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-E-N-H-N(H)Me (SEQ ID NO:221),
- 25 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-P-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:222),  
 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-[(D)Pro]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:223),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[bAla]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:224),
- 30 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Val]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:225),  
 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Arg]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:226),

- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[Hph]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:227),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-  
Phe[4-NH<sub>2</sub>]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:228),
- 5 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-Phe[4-NH<sub>2</sub>]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:229),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-F-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:230),
- 10 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[THP]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:231),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:232),  
Ac-[(D)Arg]-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:233),
- 15 Ac-[(D)Arg]-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:234),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:235),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
20 [Lys(Ac)]-N-[bAla]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:236),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Val]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:237),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Arg]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:238),
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[Hph]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:239),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Tyr]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:240),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
30 [Lys(Ac)]-N-[(D)Tyr]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:241),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[4Pal]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:242),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[Phe(4-CF<sub>3</sub>)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:243),

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-Tyr\_CHF2-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:244),
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[THP]-P-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:245),
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:246),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:247),
- 10 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[4Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:248),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[Phe(2-аминометил)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:249),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Pro(4,4diF)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:250),
- 15 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[aMePro]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:251),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Aib]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:252),
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:253),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:261),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:262),
- 25 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:266),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-N(H)Me (SEQ ID NO:267),
- 30 [(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-  
N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:270),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:271),
- Pr-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-(N-  
пропиониламино)этокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:272),

- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-(N-(4-гидрокси-3-метилфенил) пропиониламино)этокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:273),
- 5 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal(5-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:276),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal(5-NH<sub>2</sub>)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:277),
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-N(H)Me (SEQ ID NO:278),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:279),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Gly(N-циклолгексилметил)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:280),
- 15 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Gly(N-изобутил)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:281),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal(3-Me)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:282),
- Ac-[(D)Arg]-[aMeCys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:283),
- 20 Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:284),
- Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:159, 285),
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:286),
- 25 Ac-[Pen]-[Gly(аллил)]-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Tyr(O-аллил)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:287),
- Ac-[Pen]-[Gly(аллил)]-D-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Tyr(O-аллил)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:288),
- 30 Ac-[Pen]-[Gly(аллил)]-T-(W(4-F))-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Tyr(O-аллил)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:289),
- Ac-[Pen]-N-D-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:290),

Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:291),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:299),

5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:308),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[(D)Tyr]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:309),

10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:310),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:311),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-пропил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:332),

15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-бутил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:333),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-изобутил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:334),

20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-бензил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:335),

Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:339),

Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:347) или

25 Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:373),

и при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или посредством тиоэфирной связи Abu-C;

или ее фармацевтически приемлемую соль.

30 **[00263]** В определенных вариантах осуществления пептид представляет собой

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:104),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:106),

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:158, 162, 284),

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:247, 266),

5 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:261) или

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-N(H)Me (SEQ ID NO:267),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen, или ее фармацевтически приемлемую соль.

10

**[00264]** В определенных вариантах осуществления пептид представляет собой

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:104),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen, или ее фармацевтически приемлемую соль.

15

**[00265]** В определенных вариантах осуществления пептид представляет собой

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:106),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen, или ее фармацевтически приемлемую соль.

20

**[00266]** В определенных вариантах осуществления пептид представляет собой

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:158, 162, 284),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen, или ее фармацевтически приемлемую соль.

25

**[00267]** В определенных вариантах осуществления пептид представляет собой

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:247, 266),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen, или ее фармацевтически приемлемую соль.

30

**[00268]** В определенных вариантах осуществления пептид представляет собой

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:261),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen, или ее фармацевтически приемлемую соль.

**[00269]** В определенных вариантах осуществления пептид представляет собой Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипиридин-5-ил)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-N(H)Me (SEQ ID NO:267),

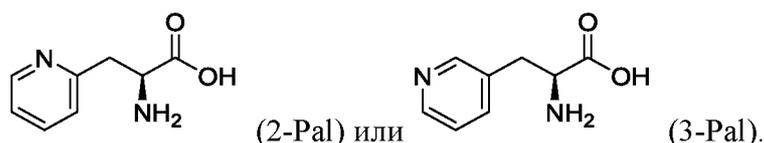
при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen, или ее фармацевтически приемлемую соль.

**[00270]** В определенных вариантах осуществления пептид представляет собой [N3\_Acid]-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипиридин-5-ил)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:274) или

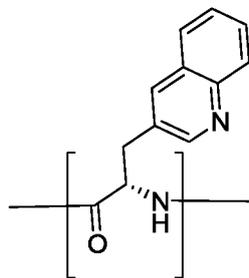
[FPrpTriazoleMe\_Acid]-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипиридин-5-ил)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:275),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen, или ее фармацевтически приемлемую соль.

**[00271]** В определенных вариантах осуществления X15 представляет собой Arg, (D)Arg, aMeArg, His, (D)His, Sar, 2-Pal или 3-Pal; где 2-Pal представляет собой 2-пиридил замещенный аланин, а 3-Pal представляет собой 3-пиридил замещенный аланин:



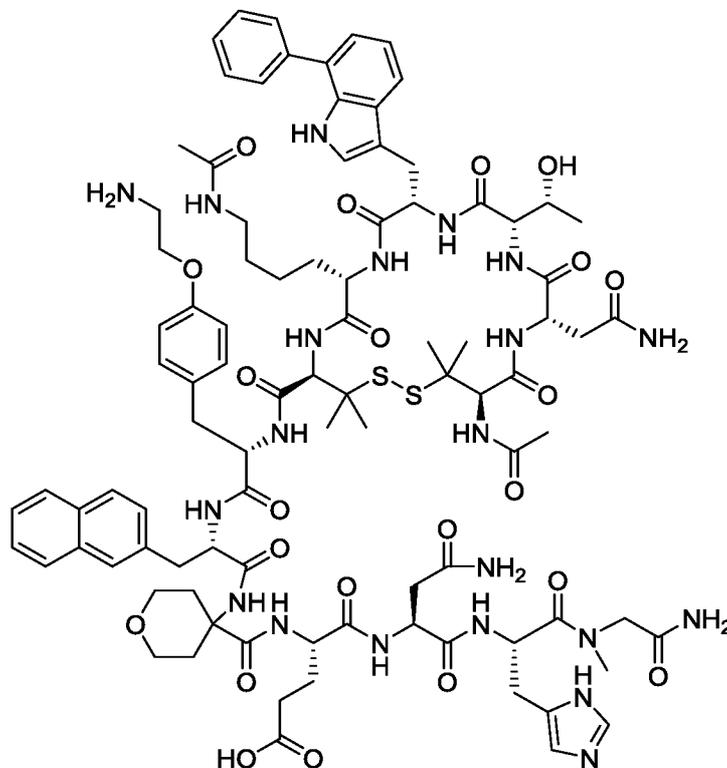
**[00272]** В определенных вариантах осуществления X11 представляет собой 3-Quin, и при этом 3-Quin представляет собой Ph, Phe замещен 3-хинолинилом или представляет собой NH-C(3-хинолинилметил)(H)-C(O)- или:



**[00273]** В определенном аспекте в настоящем изобретении представлен пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23, при этом пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже; или ее фармацевтически приемлемую соль.

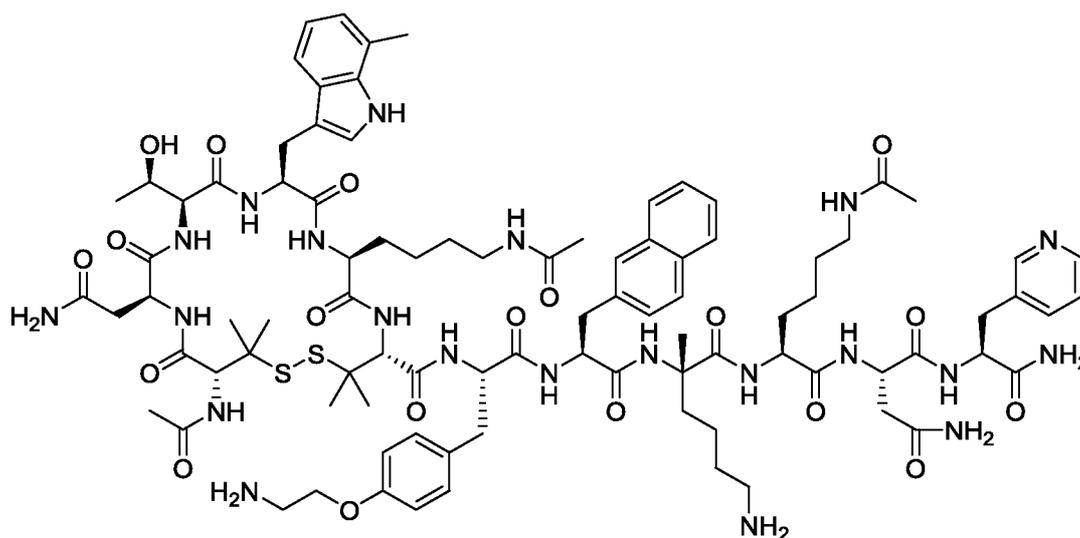
[00274] В определенных вариантах осуществления пептид представляет собой следующее или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль:

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:52)



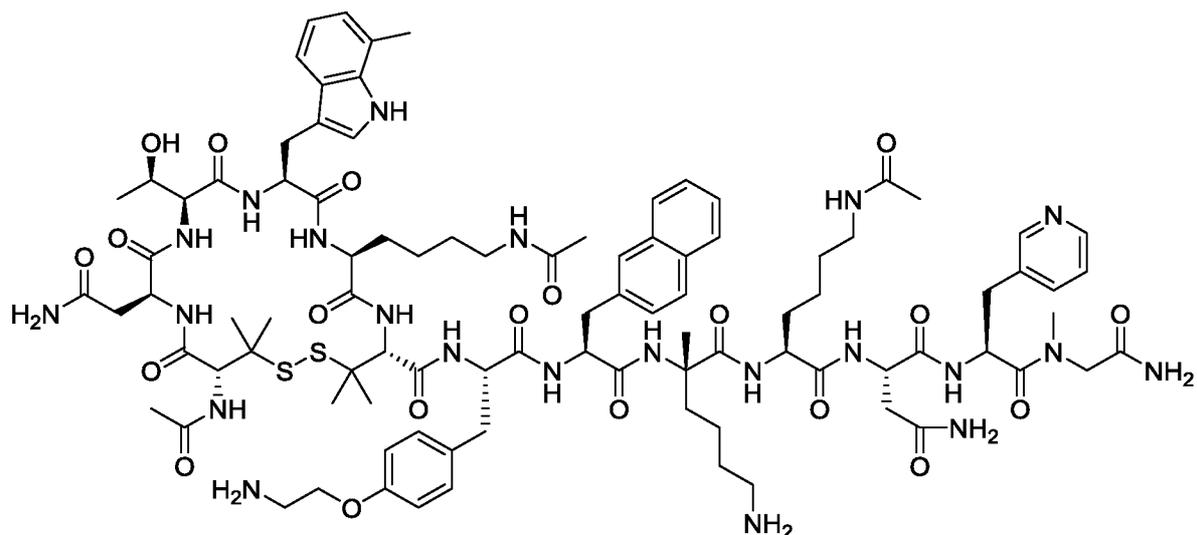
5

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:80)

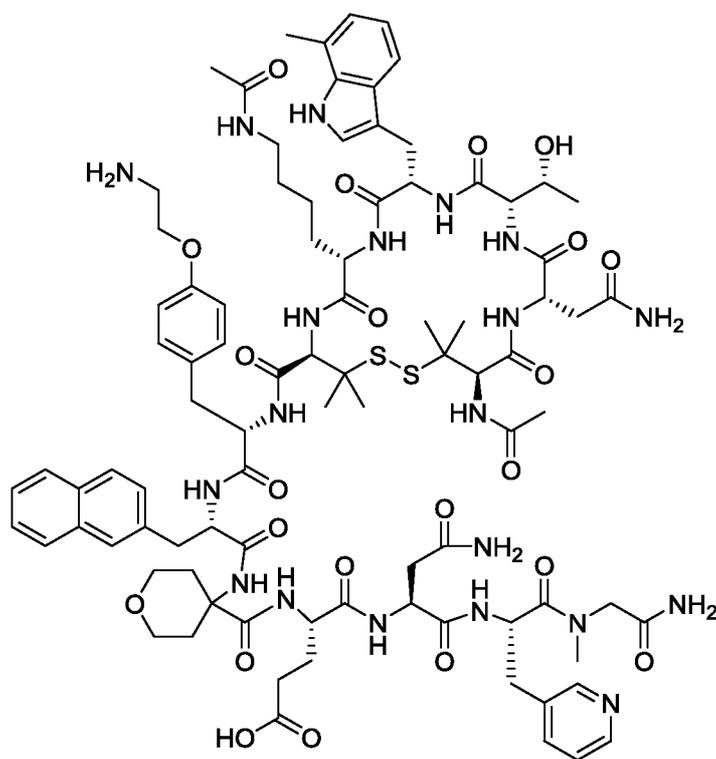


Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:103)

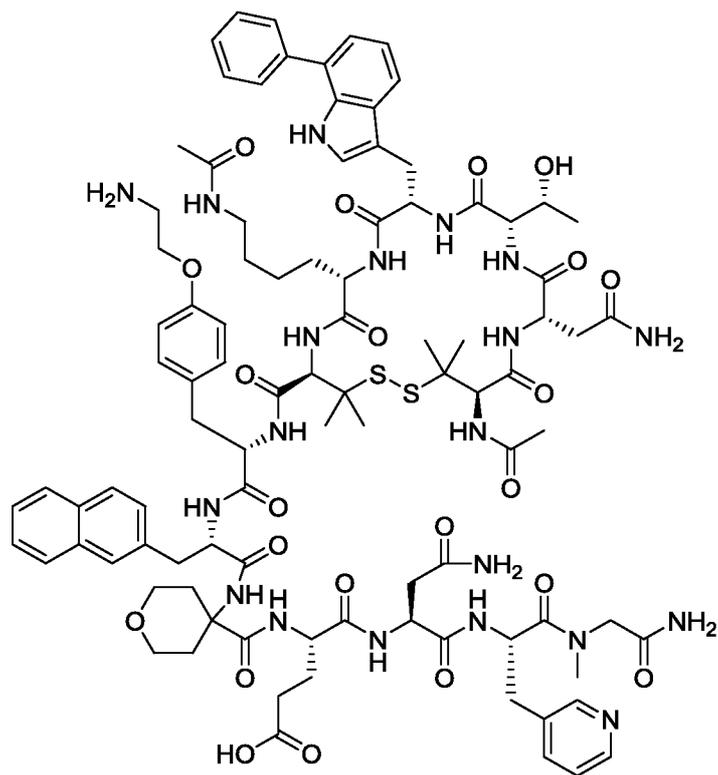
10



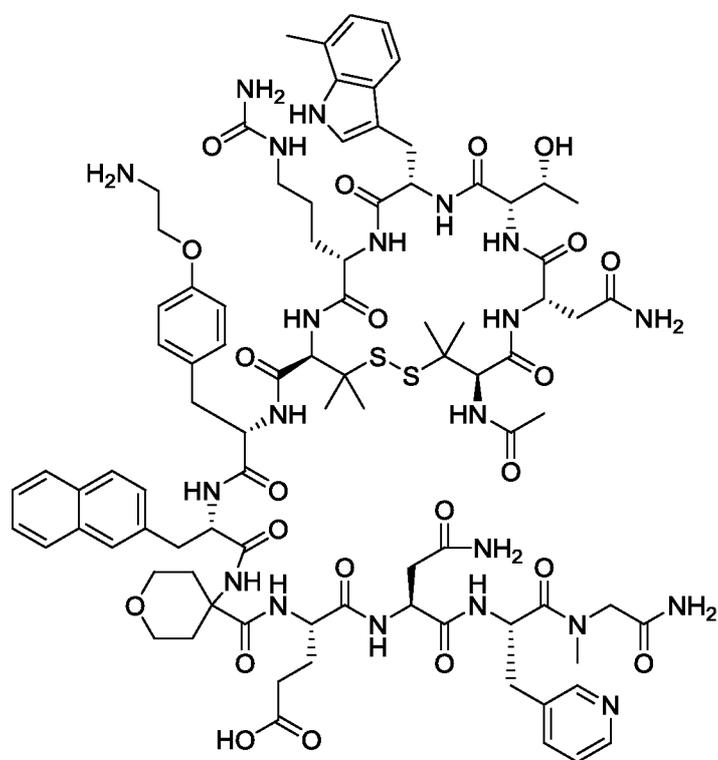
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:104)



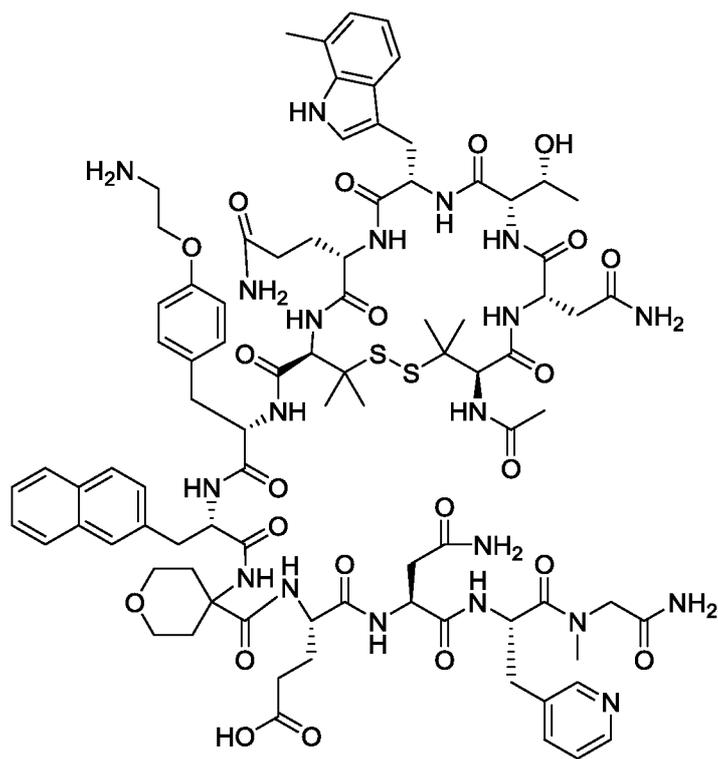
5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:106)



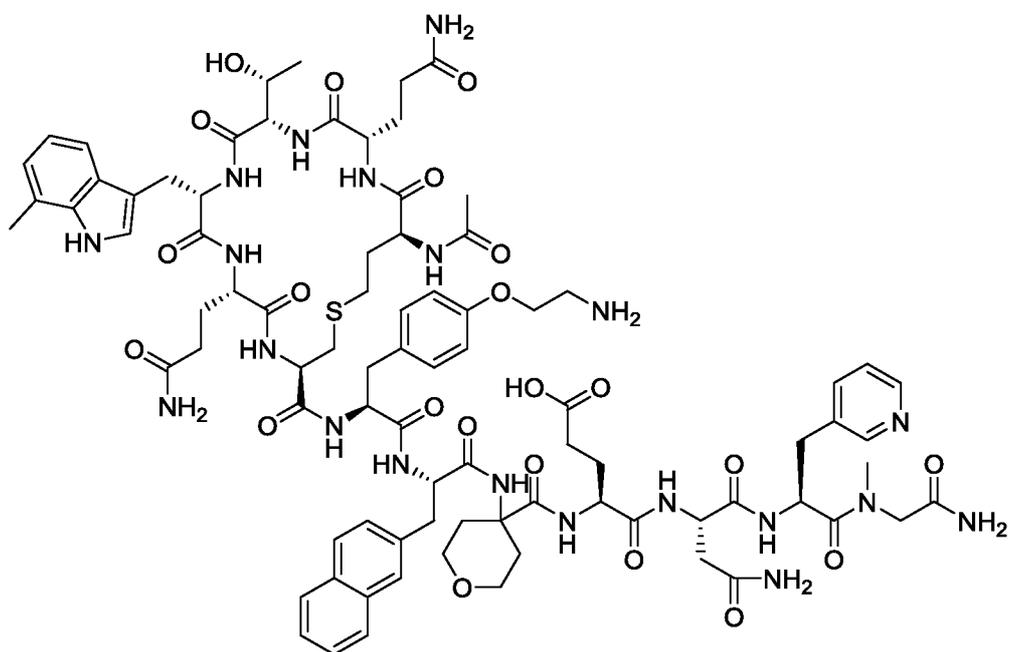
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:107)



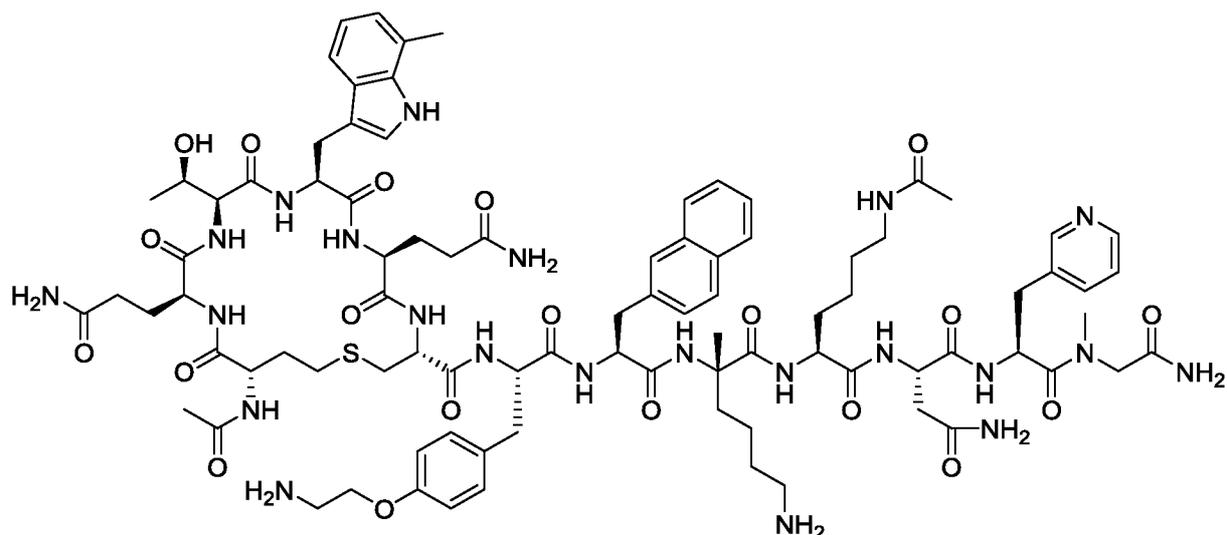
5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:108)



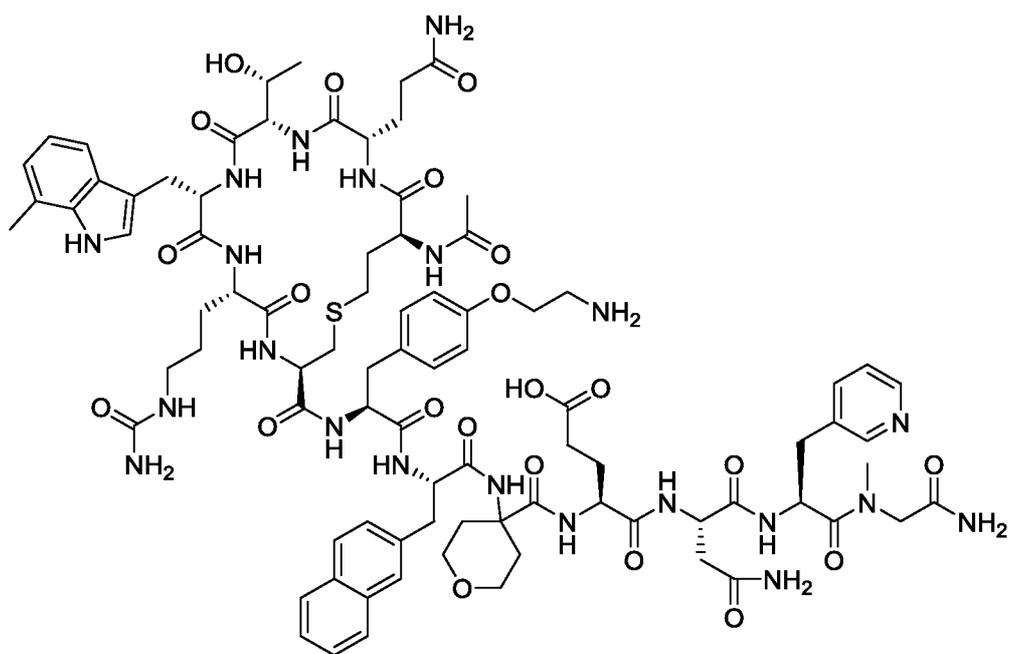
Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:109)



5 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:110)

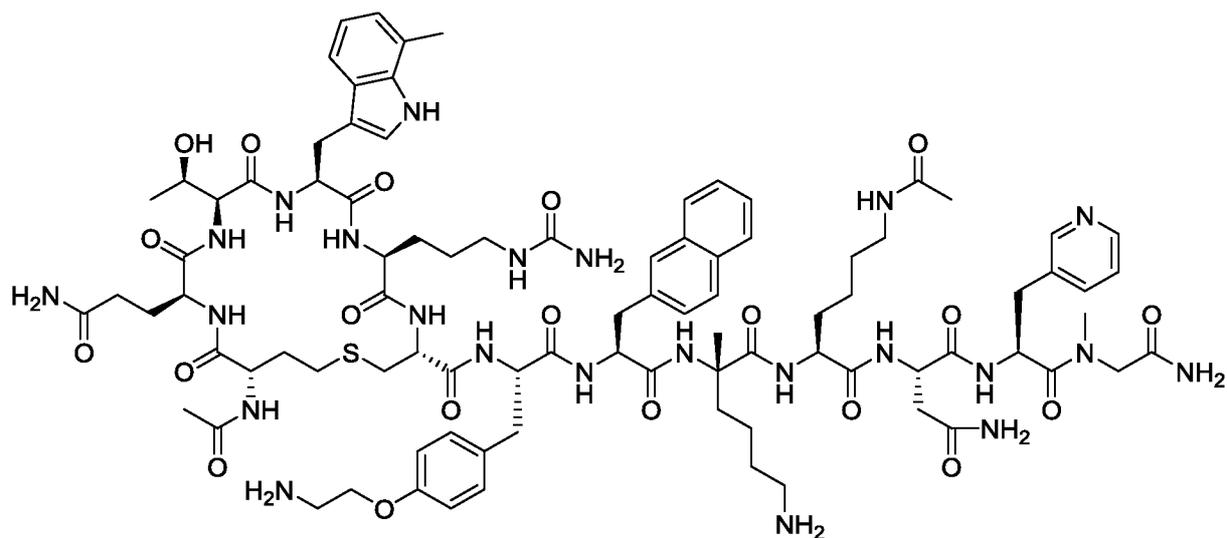


Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:111)

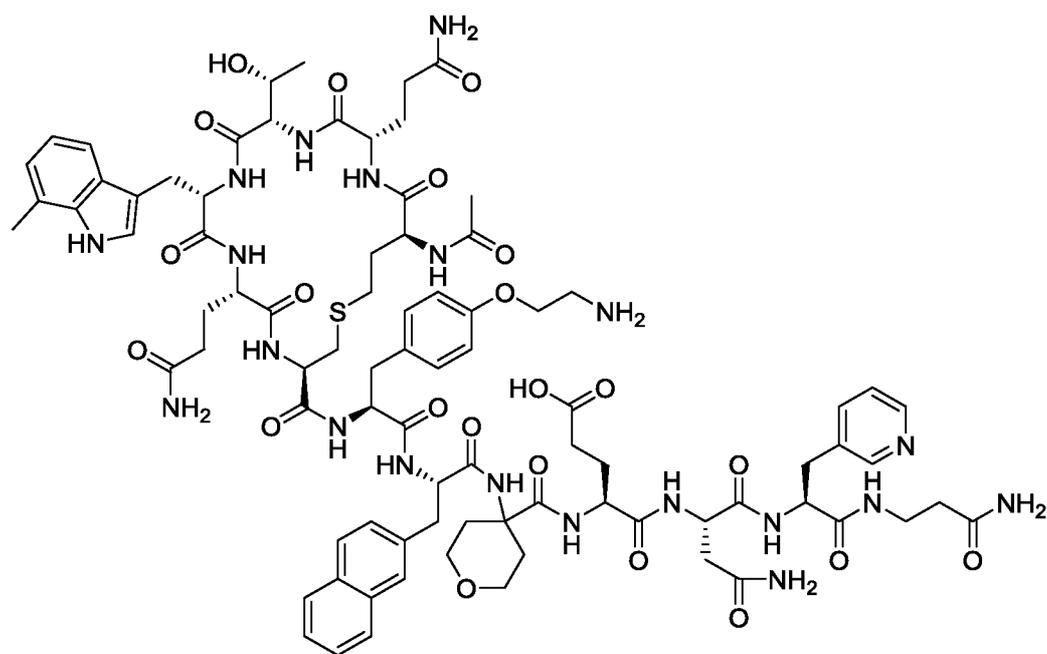


5

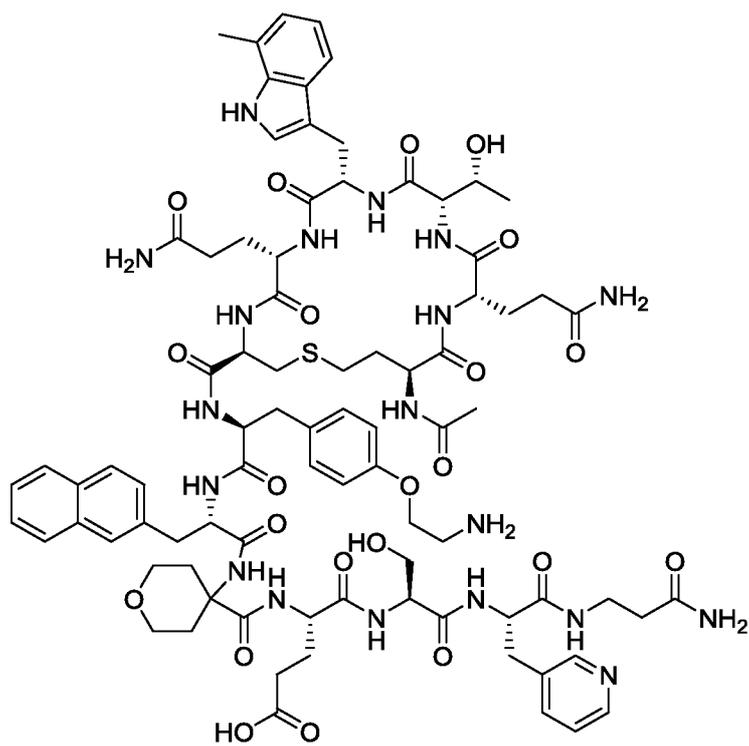
Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:112)



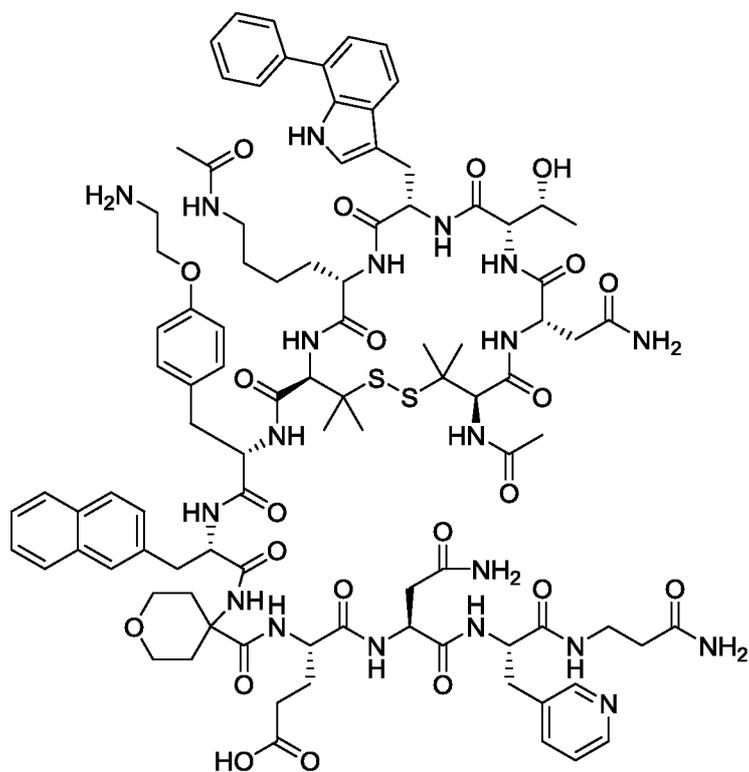
Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:113)



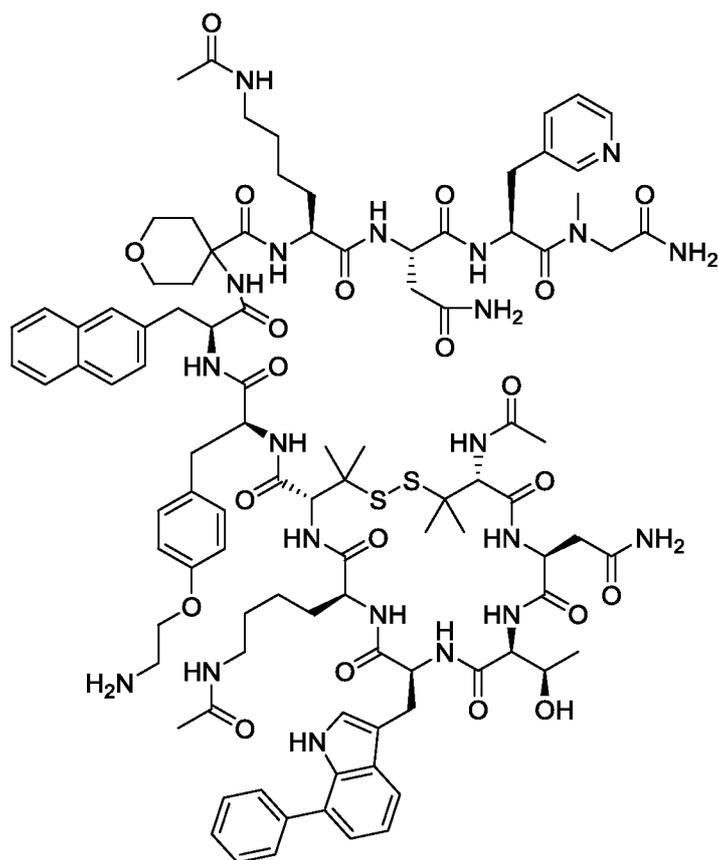
5 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:114)



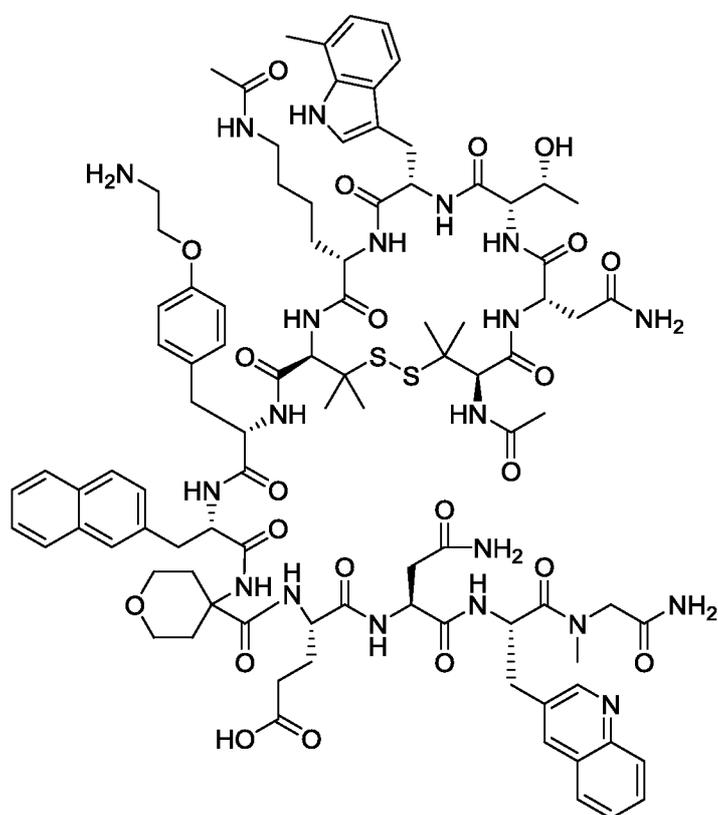
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:116)



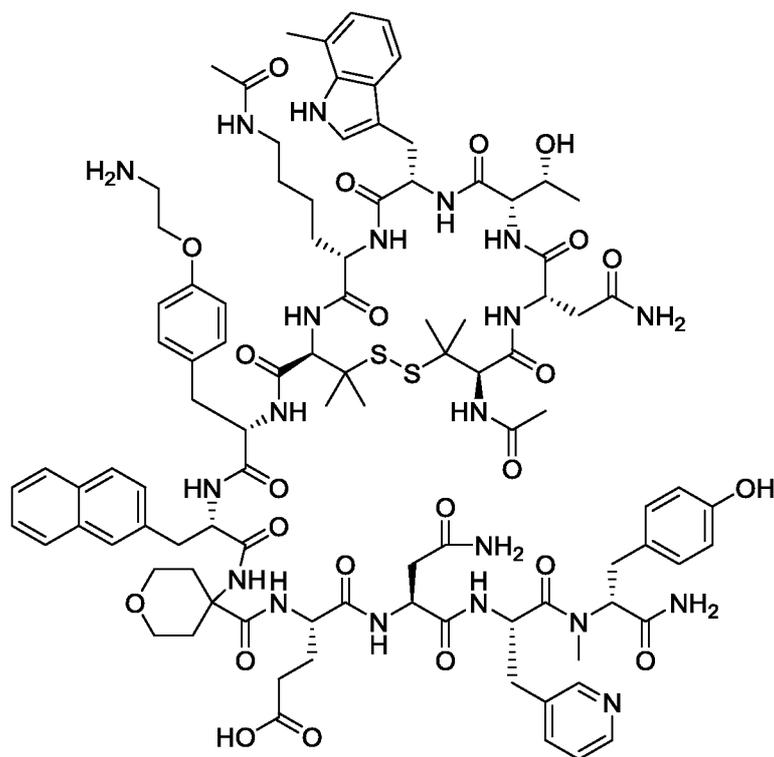
5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:117)



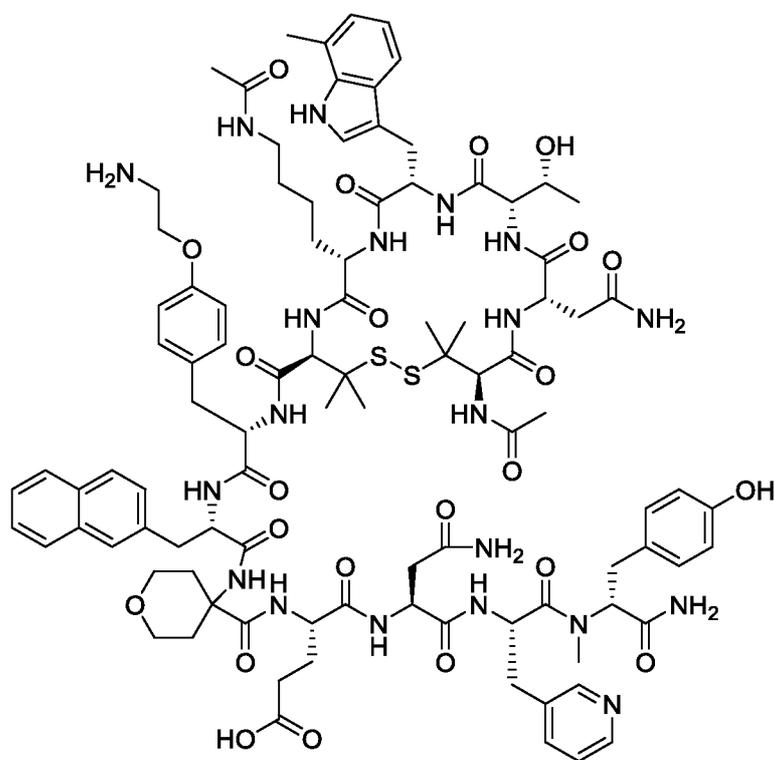
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Quin]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:118)



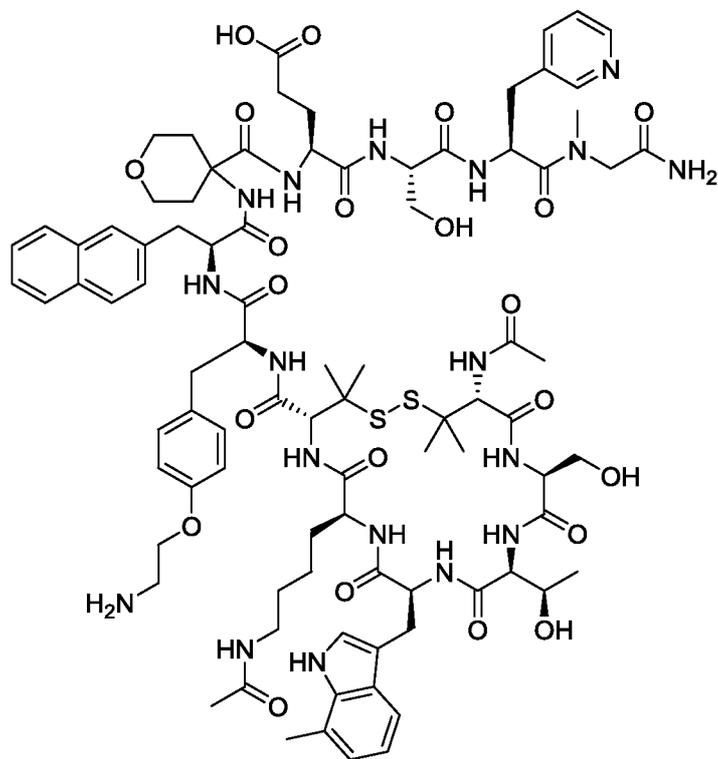
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:121)



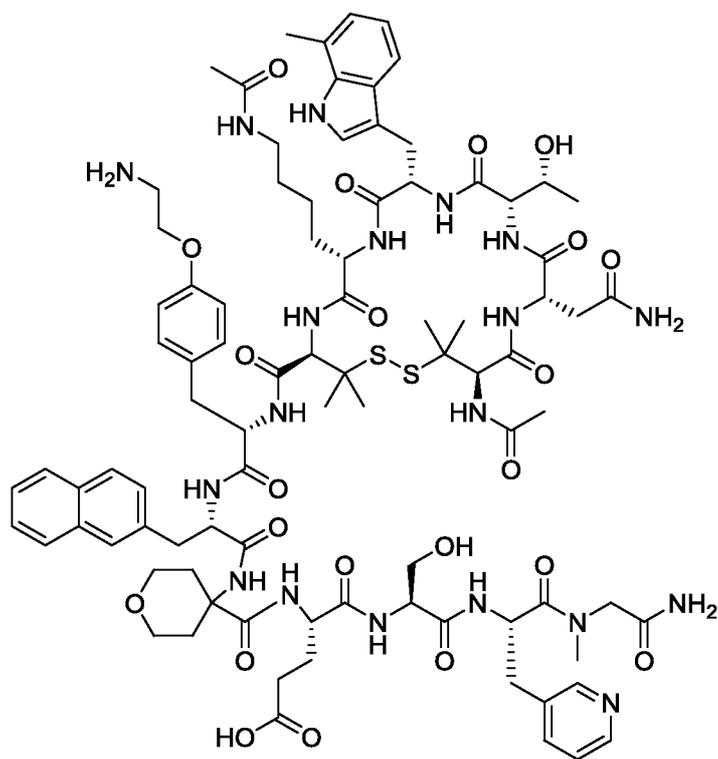
5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:123)



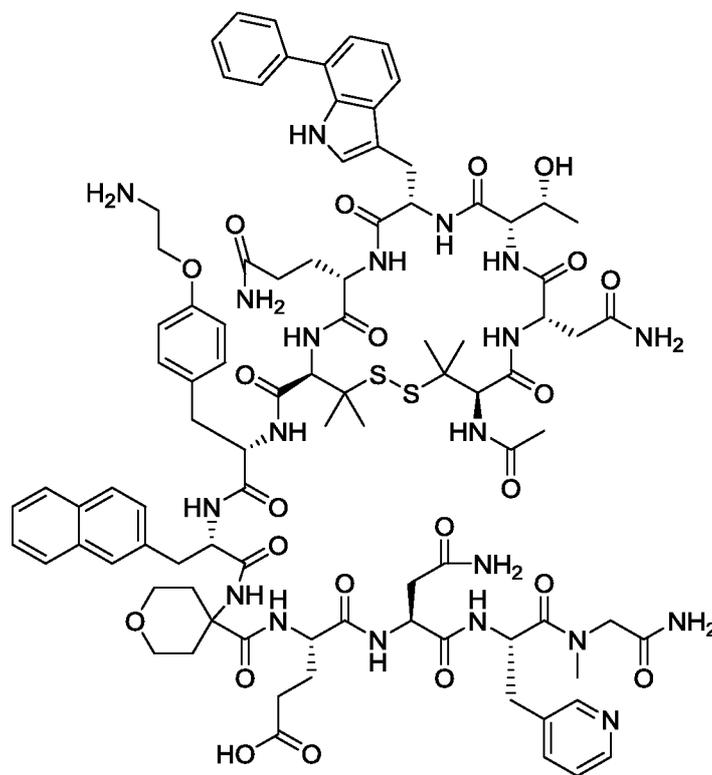
Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:124)



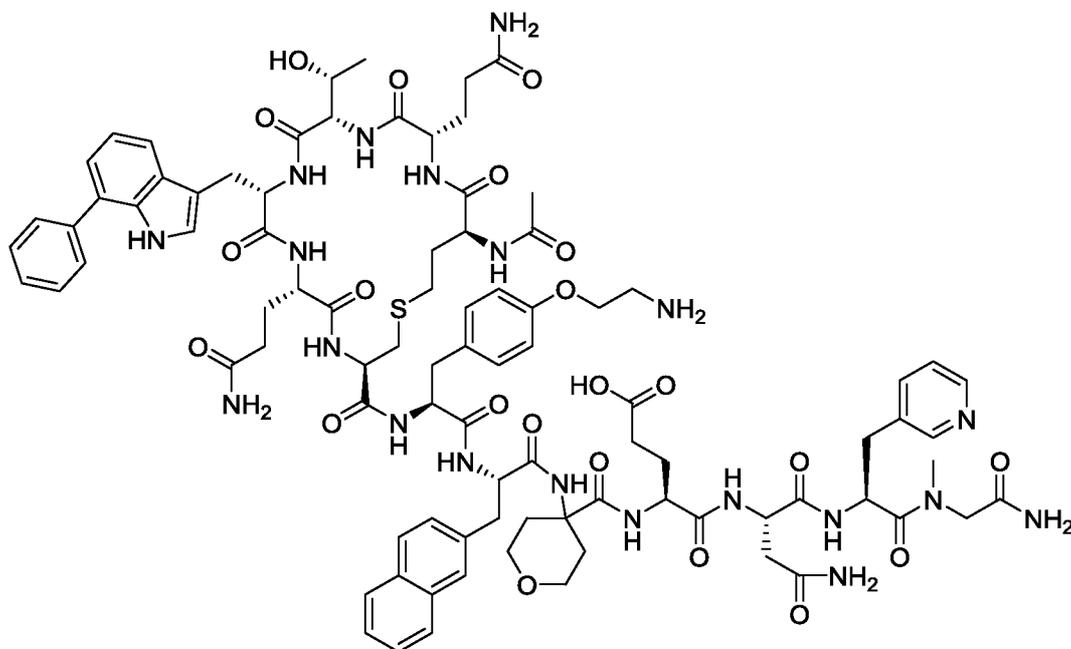
5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:125)



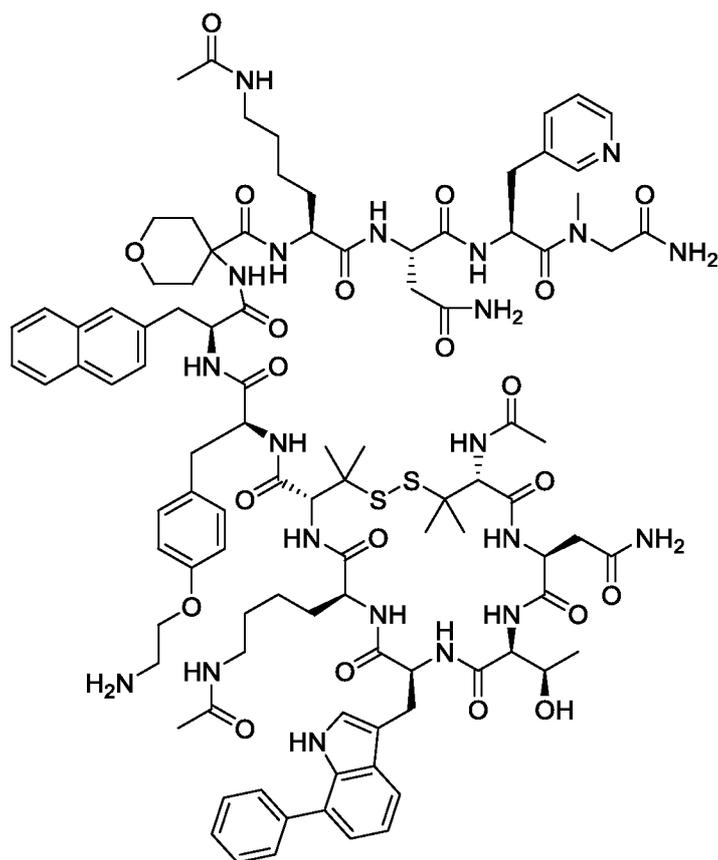
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:127)



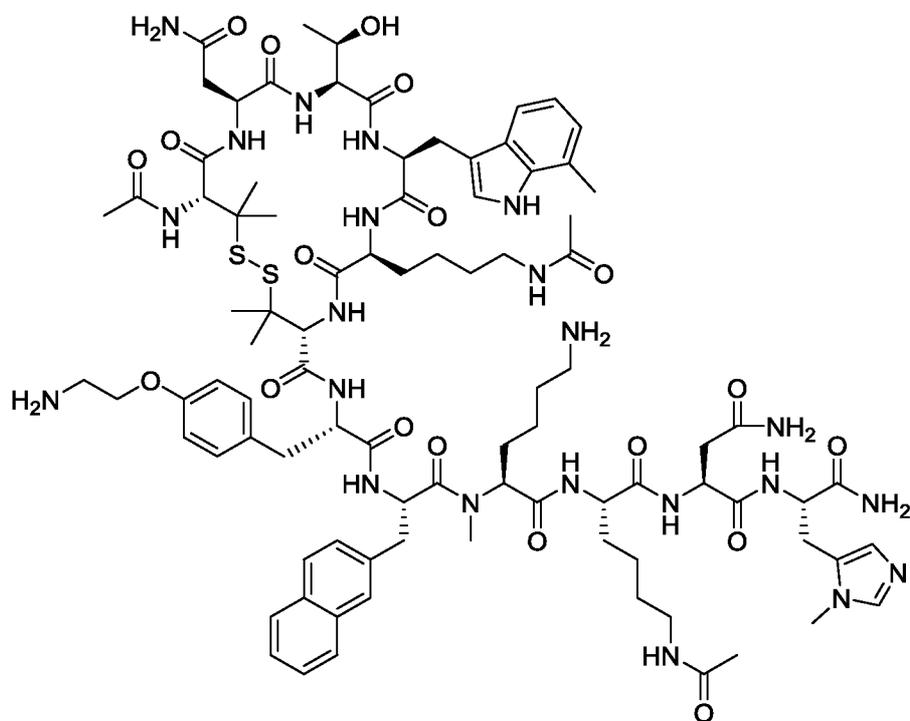
5 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:134)



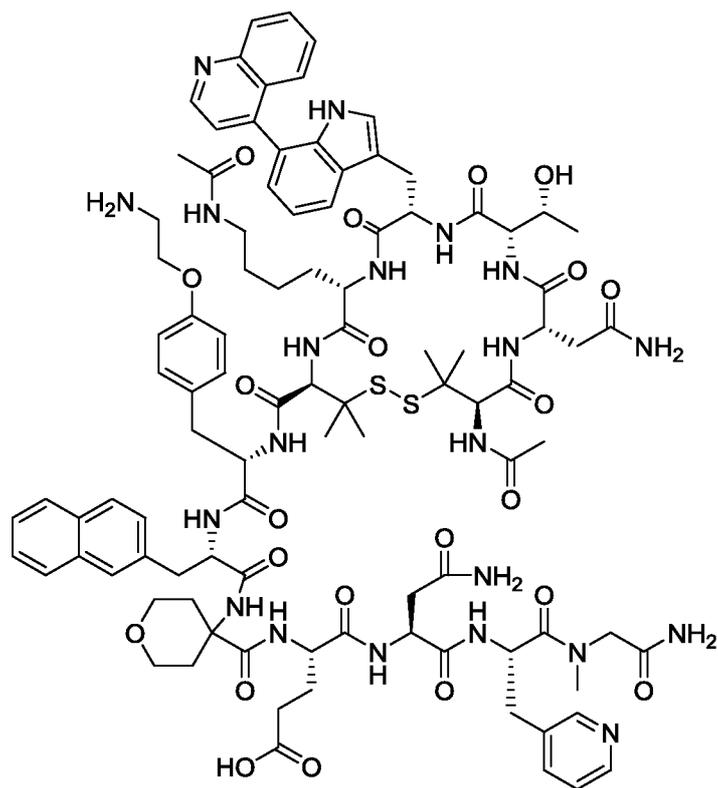
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:136)



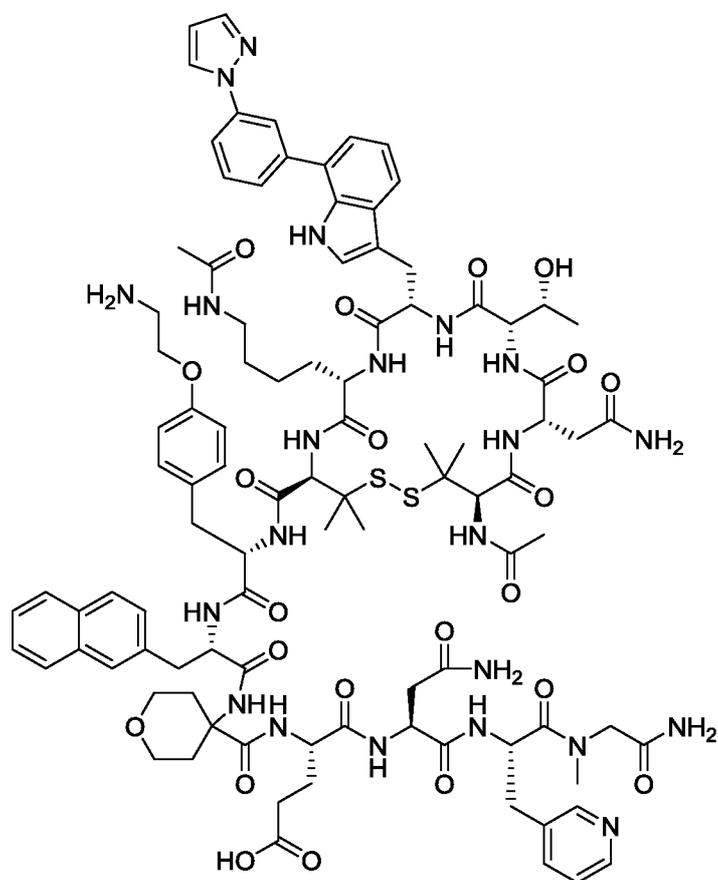
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[aMe(Lys)]-[Lys(Ac)]-N-[His\_3Me]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:145)



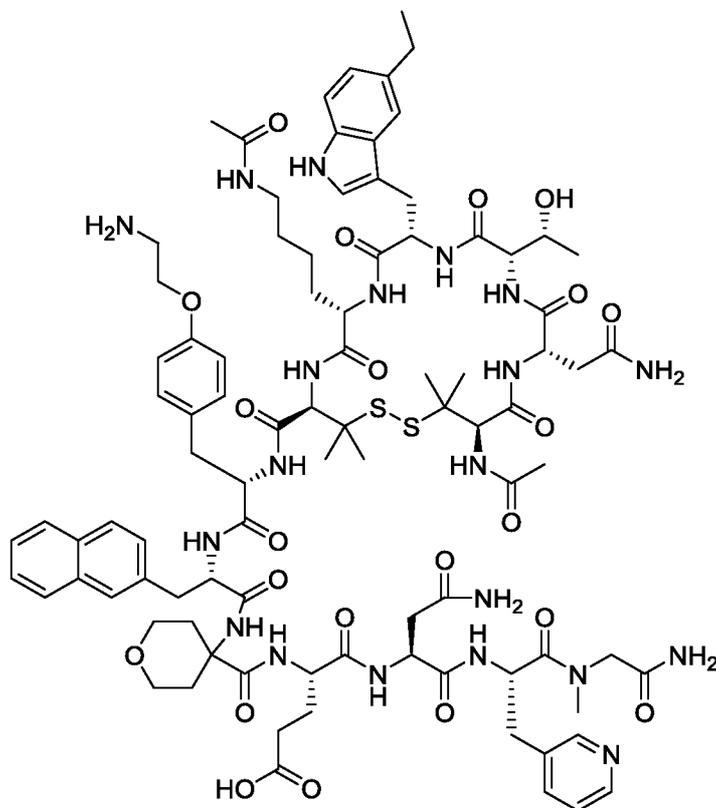
5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4Quin))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:147)



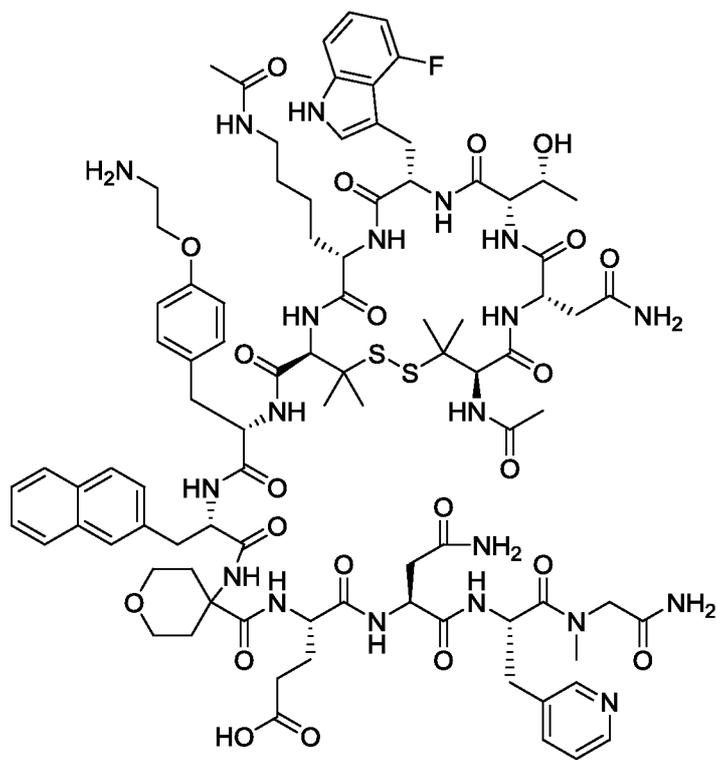
Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(3-пирозол-1-ил)))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 148)



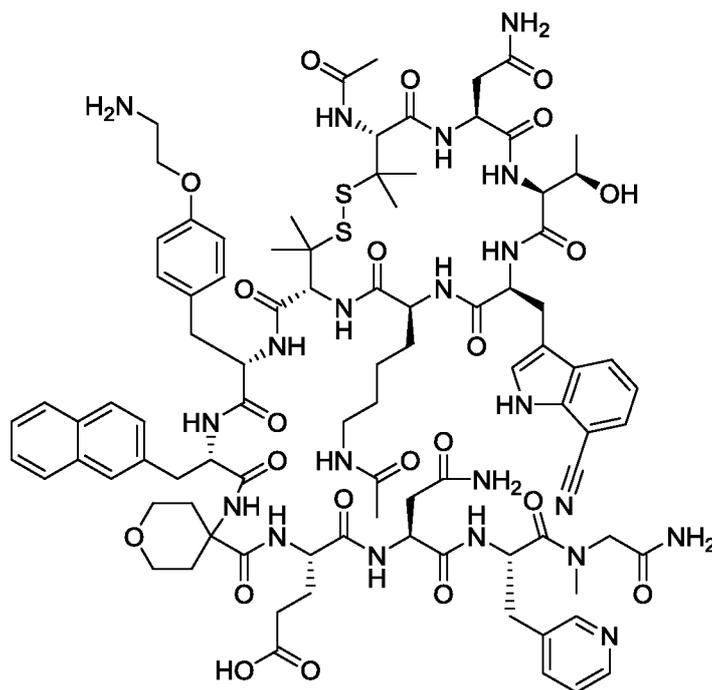
Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(5-Et)))-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-- аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-  
E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:149)



5 Ac-[Pen]-N-T-[W(4-F)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:153)

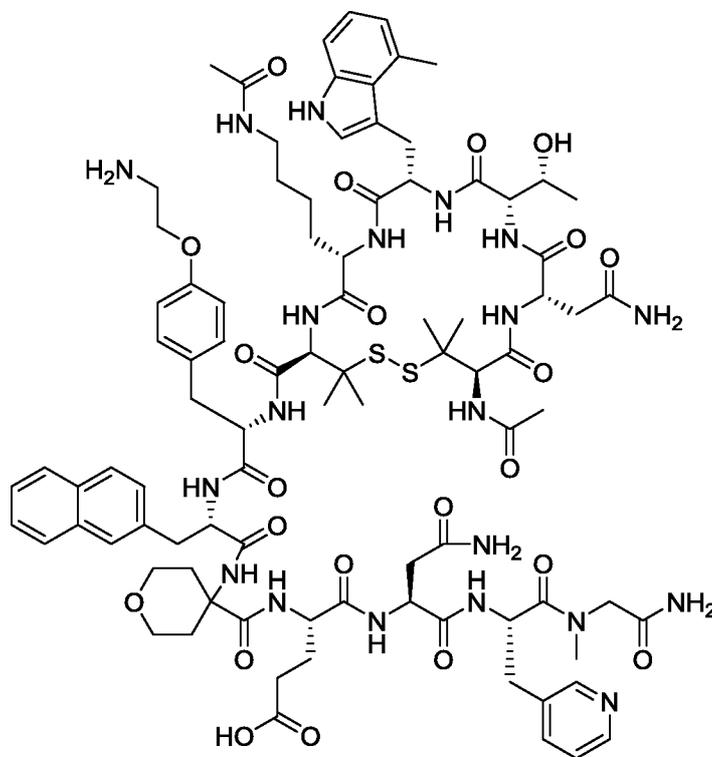


Ac-[Pen]-N-T-[W(7-CN)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:155)

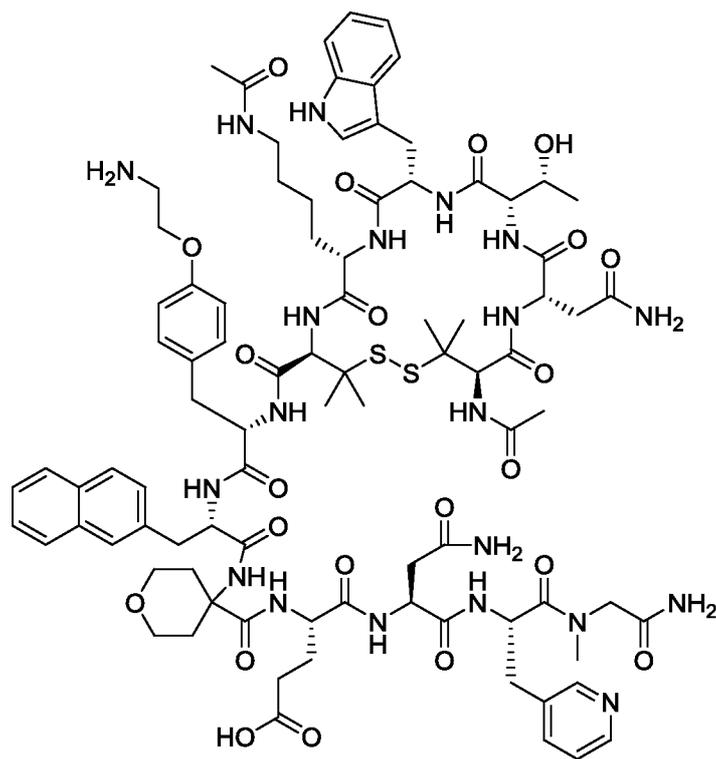


Ac-[Pen]-N-T-[W(4-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:157)

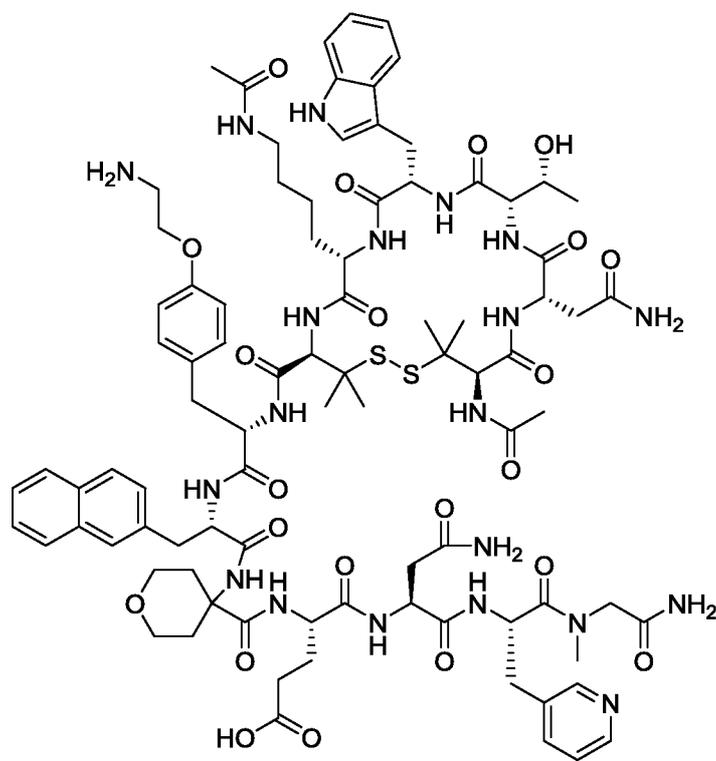
5



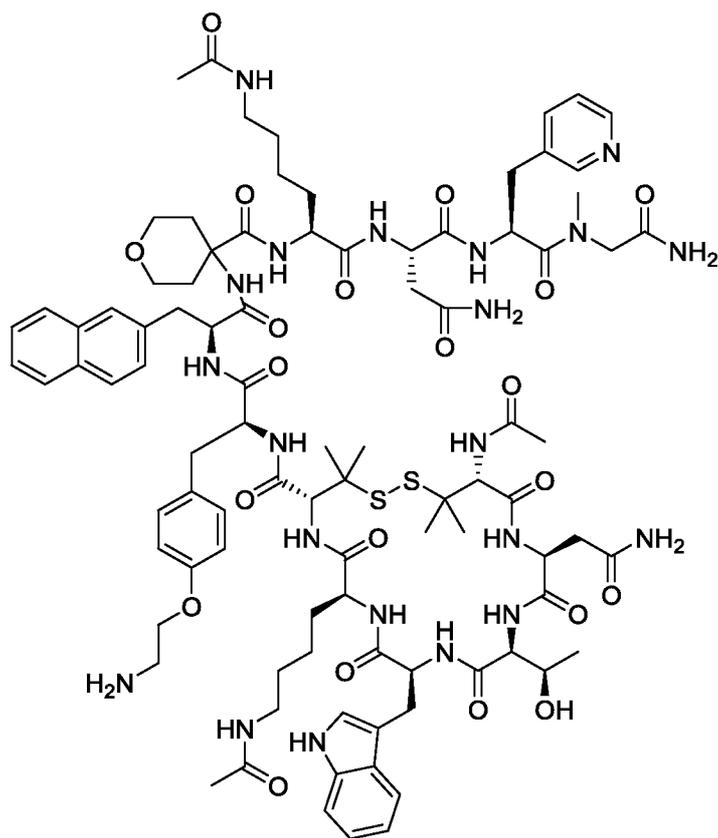
Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:158)



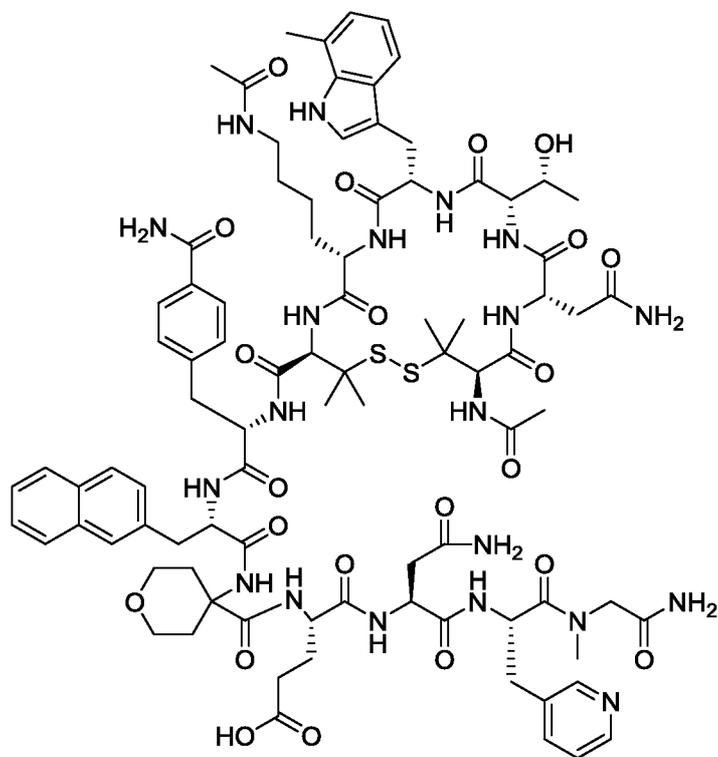
Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксигруппа)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:162)



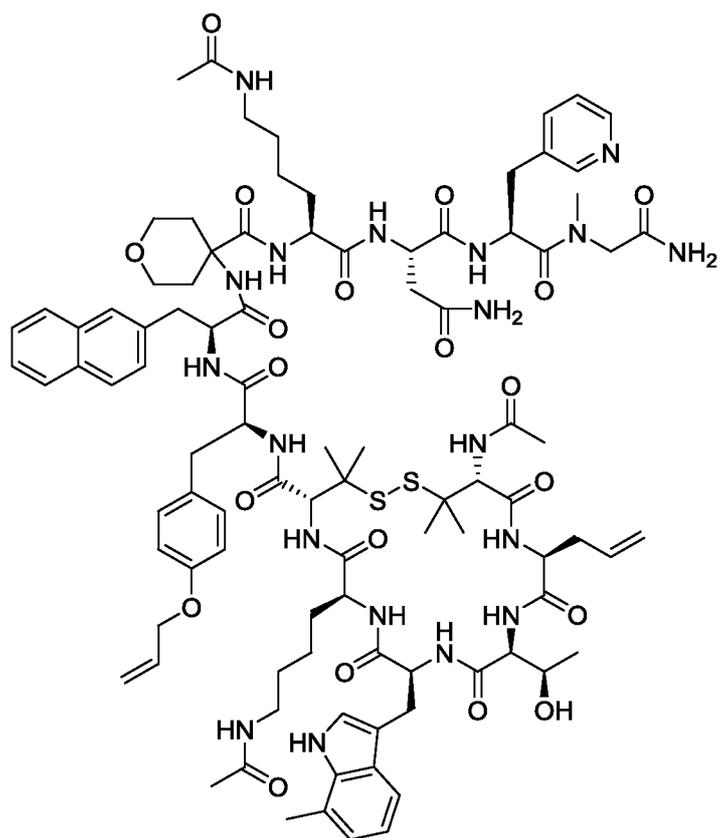
5 Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксигруппа)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:163)



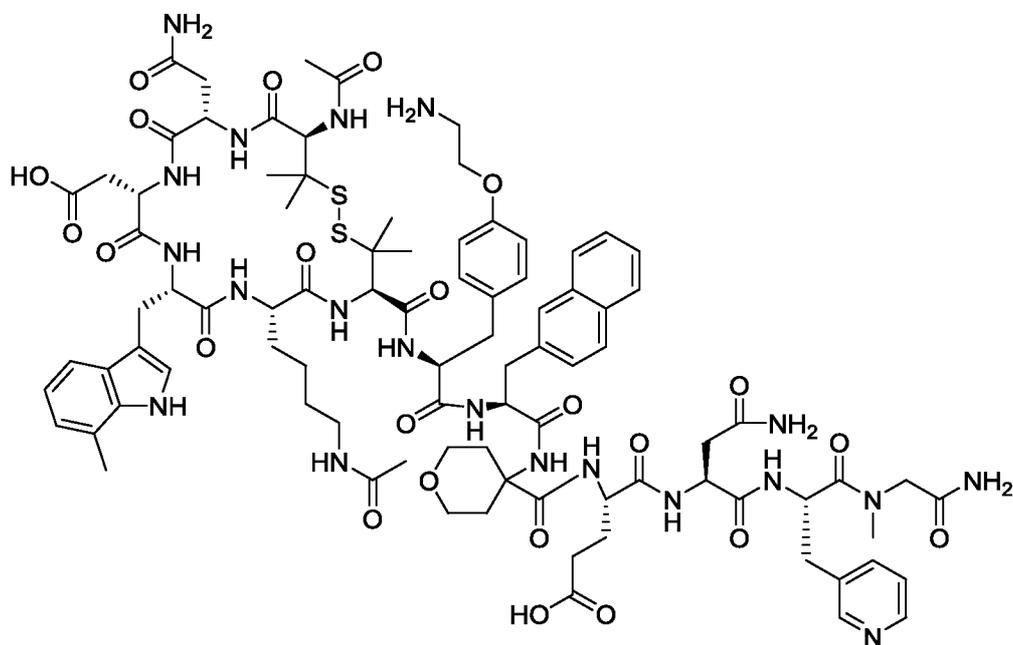
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:286)



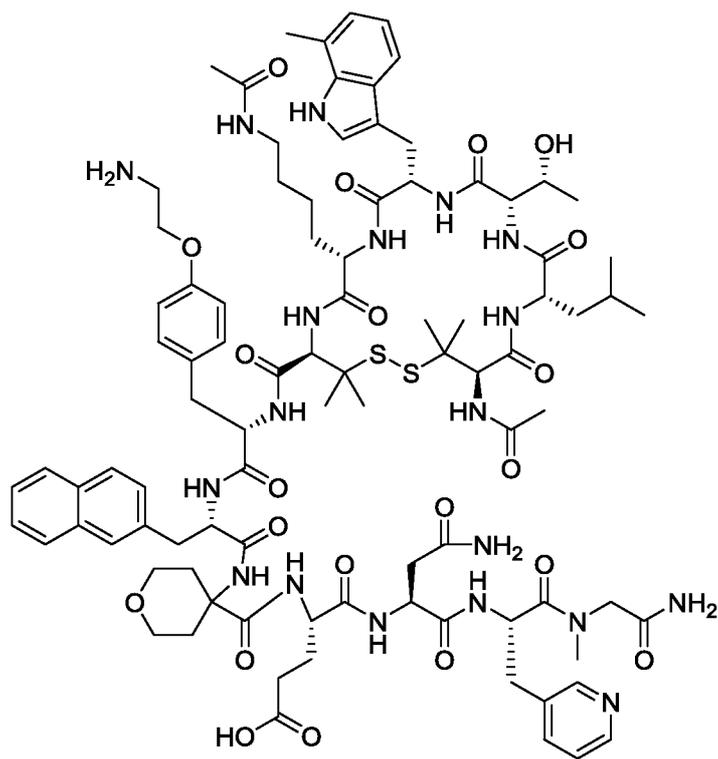
5 Ac-[Pen]-[Gly(аллил)]-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Тур(О-аллил)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:287)



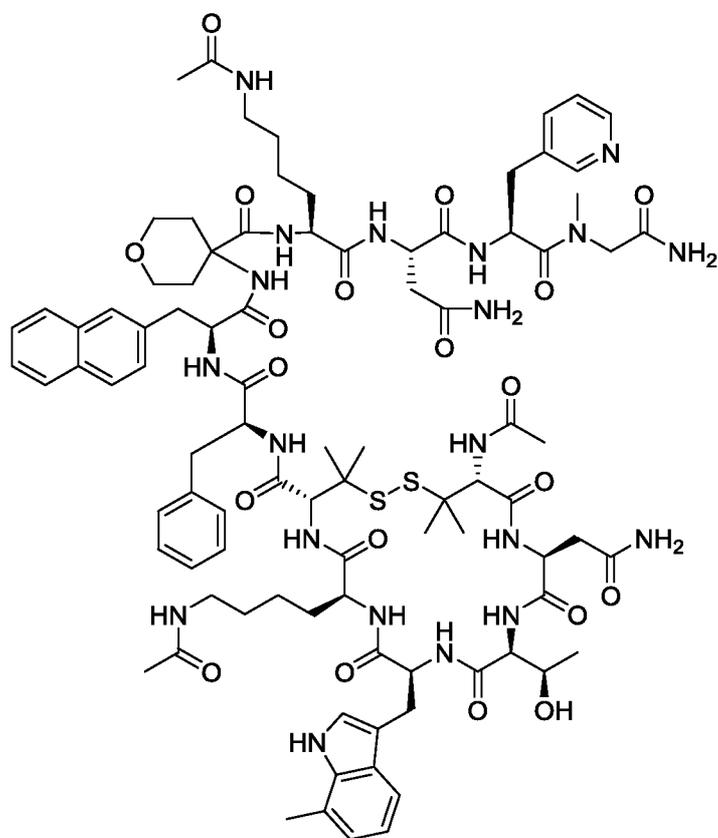
Ac-[Pen]-N-D-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:290)



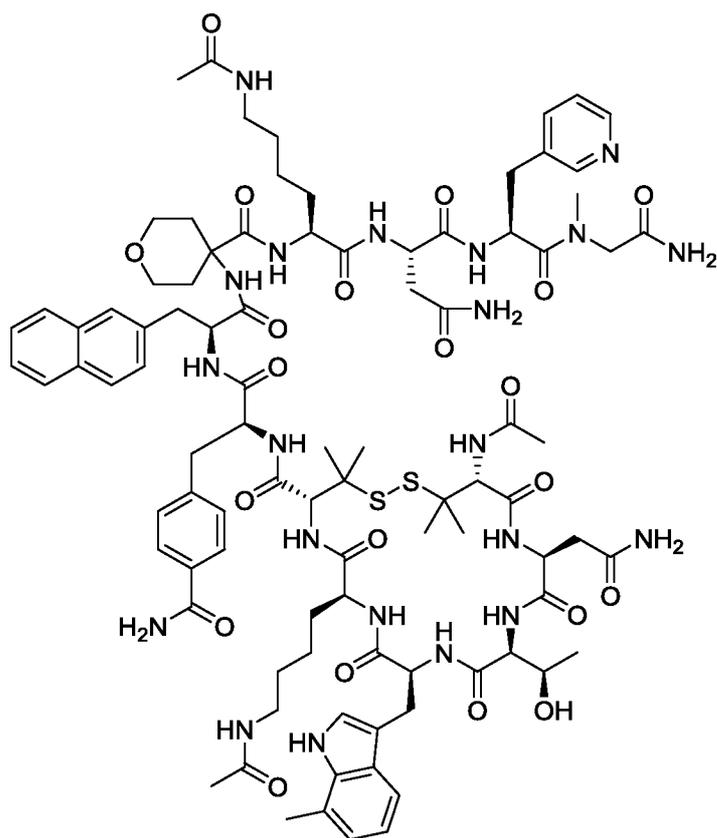
5 Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:291)



Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:308)

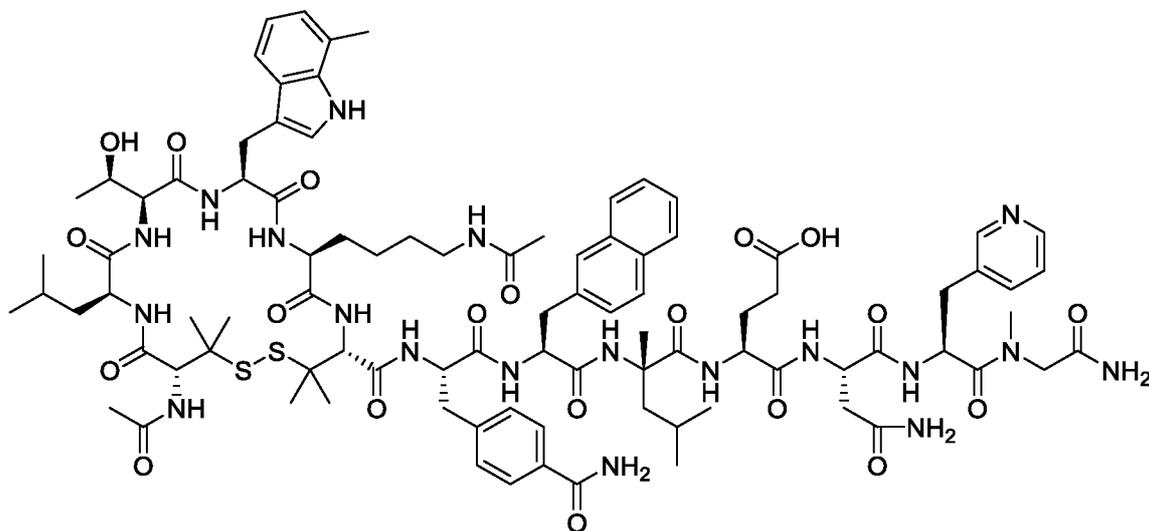


5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:311)



; или

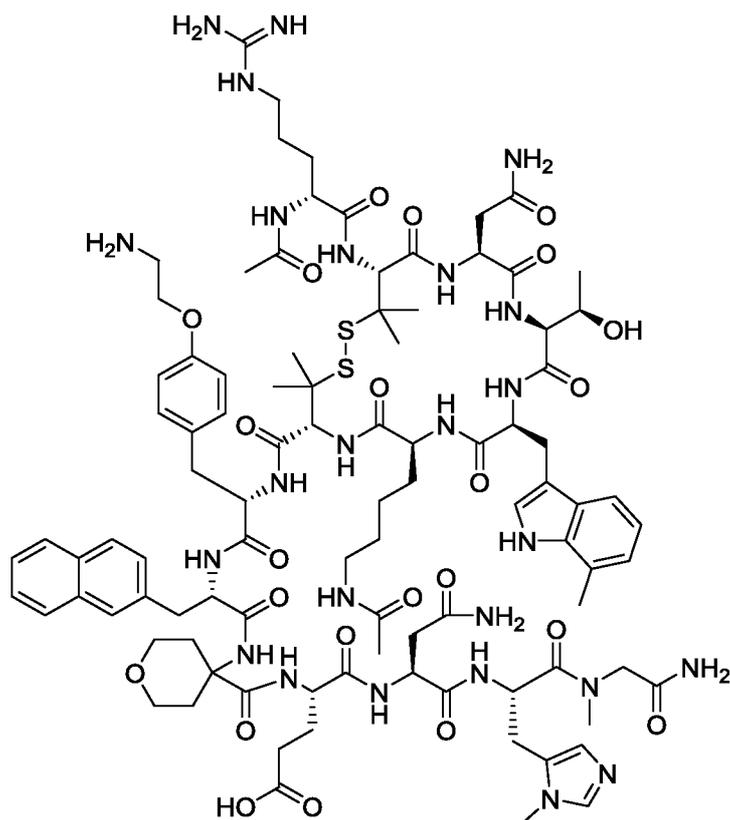
Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:339)



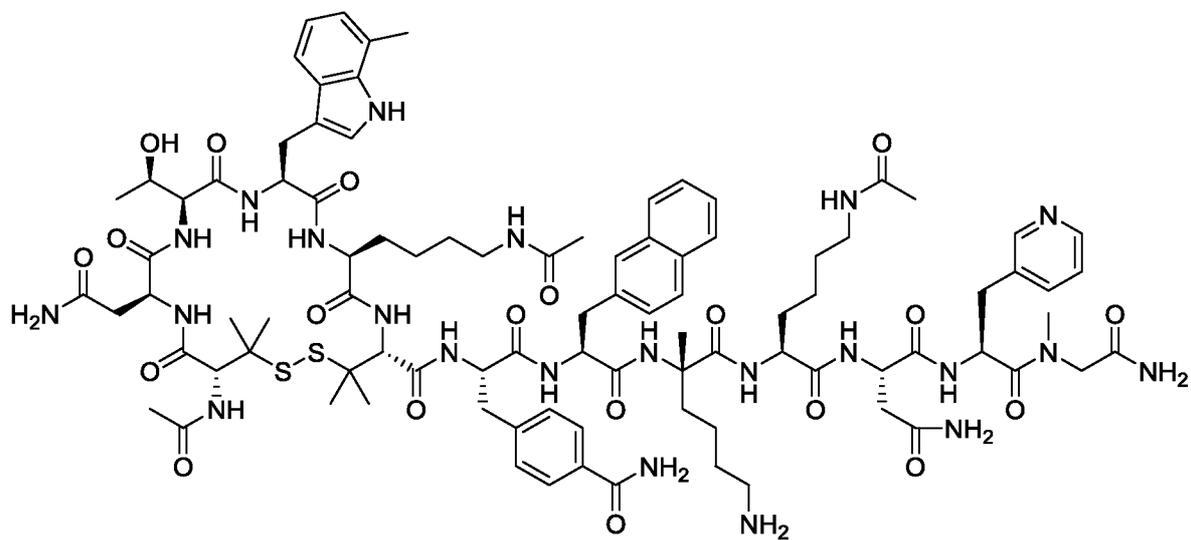
- 5 **[00275]** В определенном аспекте в настоящем изобретении представлен пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23, при этом пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже; или ее фармацевтически приемлемую соль.

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:261)

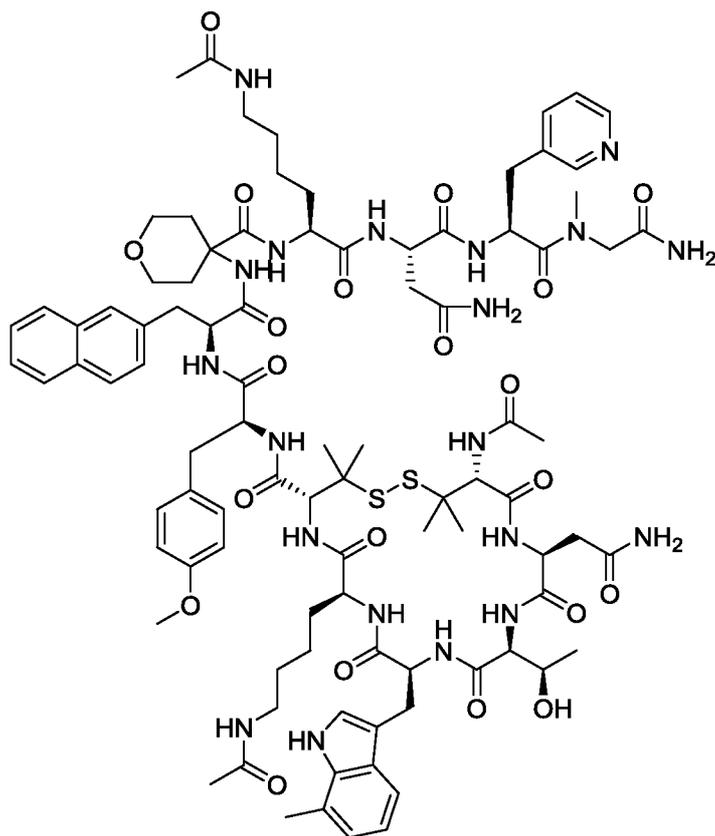
10



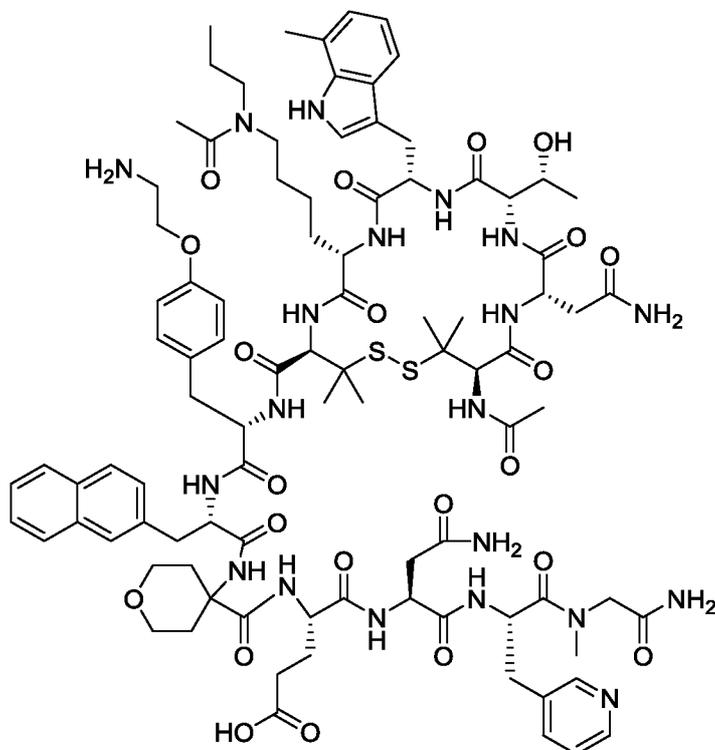
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:299)



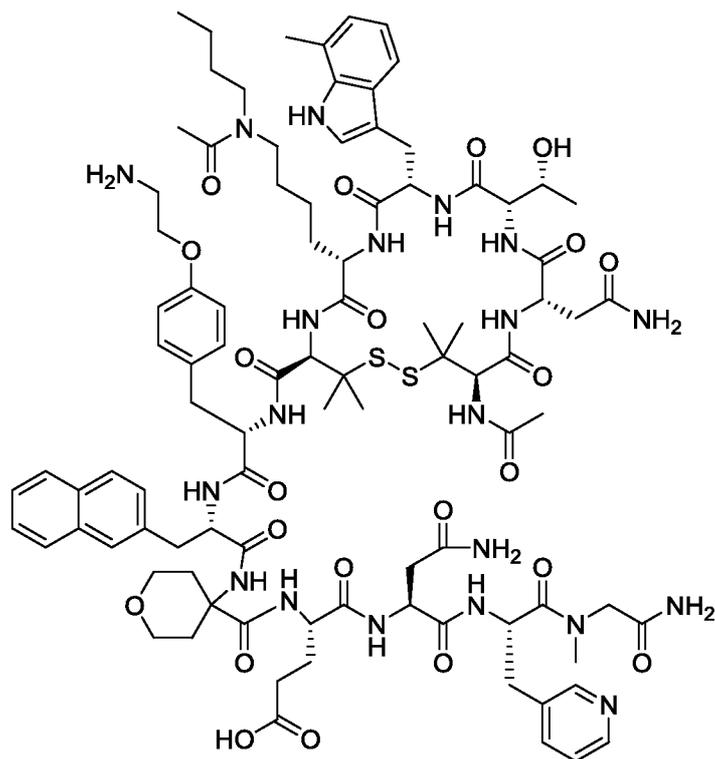
5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-  
[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:310)



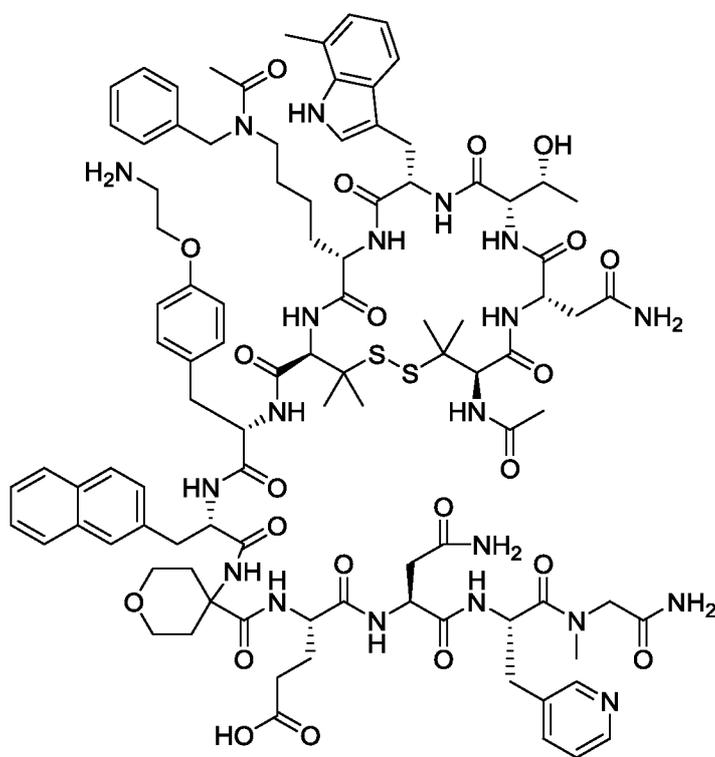
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-пропил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:332)



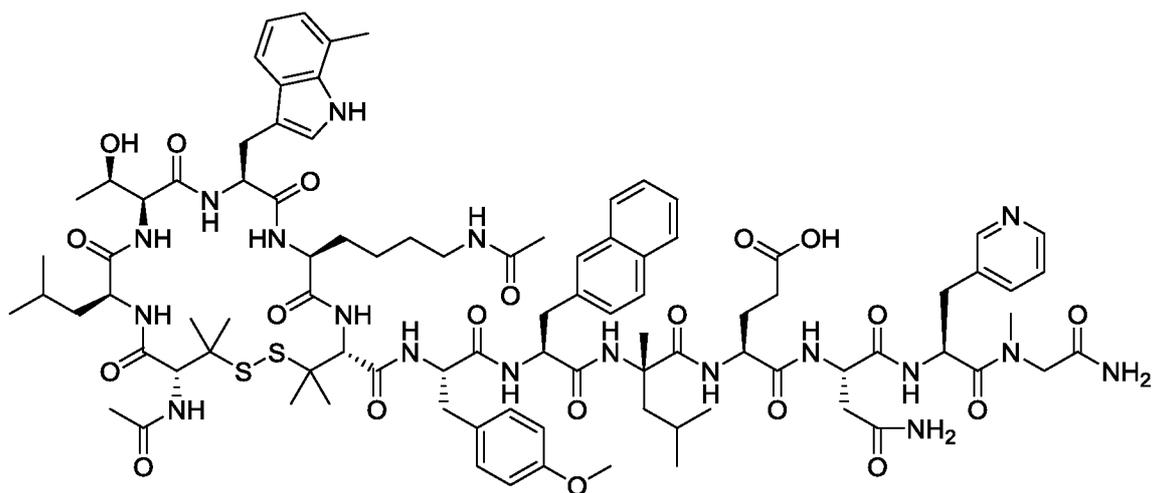
5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-бутил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:333)



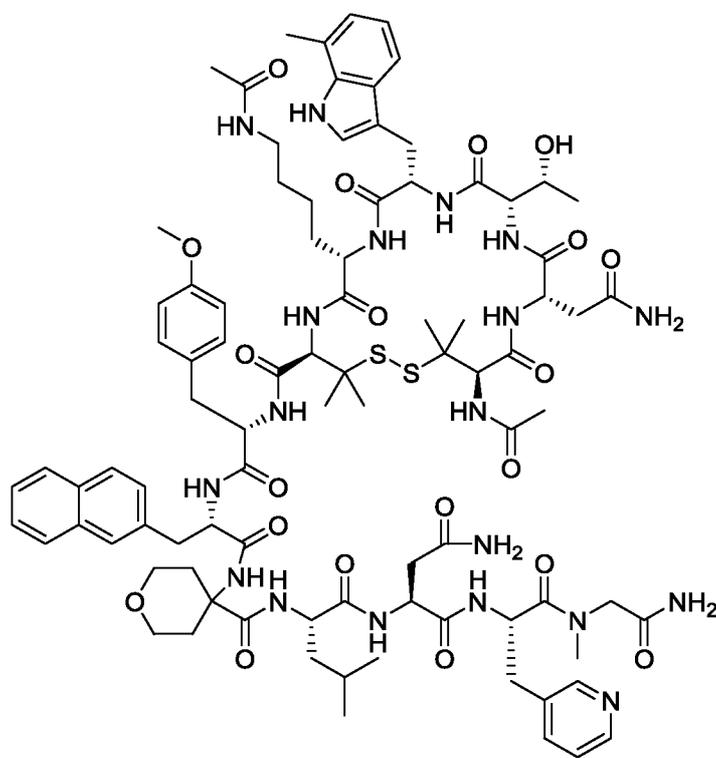
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-бензил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:335)



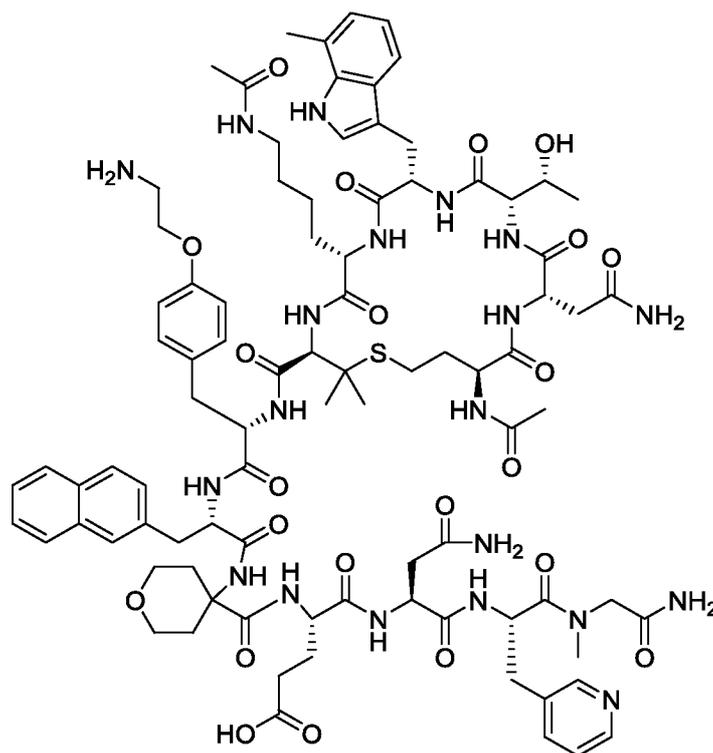
5 Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:347)



Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-L-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:351)



5 Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:373)



#### Дополнительные характеристики пептидных ингибиторов

5 [00276] Любой из пептидных ингибиторов по настоящему изобретению может быть дополнительно определен, например, как описано ниже. Следует понимать, что каждая из дополнительных определяющих характеристик, описанных в данном документе, может быть применена к любым пептидным ингибиторам, в которых аминокислоты, обозначенные в конкретных положениях, обеспечивают присутствие дополнительной определяющей характеристики. В конкретных вариантах осуществления эти

10 характеристики могут присутствовать в любом из пептидов формулы (I)-(XVIIIId).

[00277] В различных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой связь, водород, C1-C6 алкил, C6-C12 арил, C6-C12 арил, C1-C6 алкил или C1-C20 алканоил, и включая ПЭГилированные варианты отдельно или в качестве спейсеров любого из вышеизложенного, например, ацетил. Следует понимать, что  $R^1$  может замещать

15 типичную аминогруппу, расположенную на аминоконце пептида, или присутствовать в дополнение к ней. Кроме того, понятно, что  $R^1$  может отсутствовать. В определенных вариантах осуществления ингибитор содержит N-конец, выбранный из водорода, C1-C6 алкила, C6-C12 арила, C6-C12 арила, C1-C6 алкила или C1-C20 алканоила, и включая ПЭГилированные варианты отдельно или в качестве спейсеров любого из

20 вышеизложенного, например, ацетил. В конкретных вариантах осуществления любого

из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе,  $R^1$  или N-концевой фрагмент представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой связь, например, ковалентную связь.

5 [00278] В определенных вариантах осуществления любого из пептидных ингибиторов, имеющих любую из различных формул, представленных в данном документе,  $R^1$  или N-концевой фрагмент выбран из метила, ацетила, формила, бензоила, трифторацетила, изовалерила, изобутирила, октанила и конъюгированных амидов лауриновой кислоты, гексадекановой кислоты и  $\gamma$ -Glu-гексадекановой кислоты. В определенных вариантах осуществления  $R^1$  или N-концевой фрагмент представляет собой pGlu. В определенных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой водород. В конкретных вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой ацетил, при этом пептидный ингибитор ацилируется на своем N-конце, например, для экпирования или защиты N-концевого аминокислотного остатка, например, N-концевого остатка Pen.

15 [00279] В определенных вариантах осуществления любого из пептидных ингибиторов, описанных в данном документе,  $R^1$  или N-концевой фрагмент представляет собой кислоту. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  или N-концевой фрагмент представляют собой кислоту, выбранную из уксусной кислоты, муравьиной кислоты, бензойной кислоты, трифторуксусной кислоты, изовалериановой кислоты, изомаляновой кислоты, октановой кислоты, лауриновой кислоты, гексадекановой кислоты, 4-бифенилуксусной кислоты, 4-фторфенилуксусной кислоты, галловой кислоты, пироглутаминовой кислоты, циклопентанпропионовый кислоты, гликолевой кислоты, щавелевой кислоты, пировиноградной кислоты, молочной кислоты, малоновой кислоты, янтарной кислоты, яблочной кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, винной кислоты, лимонной кислоты, пальмитиновой кислоты, 25 бензойной кислоты, 3-(4-гидроксибензоил)бензойной кислоты, коричной кислоты, миндальной кислоты, 4-метилбицикло(2.2.2)-окт-2-ен-1-карбоновой кислоты, глюкогептоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, триметилуксусной кислоты, трет-бутилуксусной кислоты, лаурилсерной кислоты, глюконовой кислоты, глутаминовой кислоты, гидроксинафтойной кислоты, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, муконовой кислоты, алкилсульфоновой кислоты и арилсульфоновой кислоты. 30

[00280] В конкретных вариантах осуществления  $R^1$  или N-концевой фрагмент представляет собой алкилсульфоновую кислоту, выбранную из метансульфоновой

кислоты, этансульфоновой кислоты, 1,2-этандисульфоновой кислоты и 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты.

**[00281]** В конкретных вариантах осуществления  $R^1$  или N-концевой фрагмент представляет собой арилсульфоновую кислоту, выбранную из бензолсульфоновой кислоты, 4-хлорбензолсульфоновой кислоты, 2-нафталинсульфоновой кислоты, 4-толуолсульфоновой кислоты и камфорсульфоновой кислоты.

#### Пептидные димеры

**[00282]** В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение включает димеры мономерных пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, включая димеры любого из мономерных пептидных ингибиторов, описанных в данном документе, или в сопроводительных таблицах. Эти димеры входят в объем общего термина «пептидные ингибиторы», используемые в данном документе. Иллюстративные димеры по настоящему изобретению также показаны в сопроводительных таблицах, которые указывают на димеризованную мономерную субъединицу в скобках, за которыми следует линкер. Если не указано иное, субъединицы связаны посредством своих C-концов. Термин «димер», как в пептидном димере, относится к соединениям, в которых связаны два пептидных мономера. Пептидный димерный ингибитор по настоящему изобретению может содержать две идентичные мономерные субъединицы, что приводит к образованию гомодимера, или две неидентичные мономерные субъединицы, что приводит к образованию гетеродимера. Цистеиновый димер содержит две пептидные мономерные субъединицы, связанные посредством дисульфидной связи между остатком цистеина в одной мономерной субъединице и остатком цистеина в другой мономерной субъединице.

**[00283]** В некоторых вариантах осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть активными в димерной конформации, в частности, когда в пептиде присутствуют свободные остатки цистеина. В определенных вариантах осуществления это происходит либо в виде синтезированного димера, либо, в частности, когда свободный цистеиновый мономерный пептид присутствует и в окислительных условиях димеризуется. В некоторых вариантах осуществления димер представляет собой гомодимер. В других вариантах осуществления димер представляет собой гетеродимер.

**[00284]** В определенных вариантах осуществления мономерные субъединицы по настоящему изобретению могут быть димеризованы подходящим связывающим фрагментом, например, дисульфидным мостиком между двумя остатками цистеина,

одним в каждой пептидной мономерной субъединице, или другим подходящим линкерным фрагментом, включая без ограничения те, которые определены в данном документе. Некоторые из мономерных субъединиц показаны с наличием С- и N-концов, оба из которых содержат свободный амин. Таким образом, для получения пептидного димерного ингибитора мономерная субъединица может быть модифицирована для устранения либо С-, либо N-концевого свободного амина, за счет чего обеспечивается димеризация в оставшемся свободном амине. Кроме того, в некоторых случаях терминальный конец одной или нескольких мономерных субъединиц ацилируют с помощью ацилирующего органического соединения, выбранного из группы, состоящей из: трифторпентила, ацетила, октонила, бутила, пентила, гексила, пальмитила, трифторметилмасляной кислоты, циклопентанкарбонильной кислоты, циклопропилуксусной кислоты, 4-фторбензойной кислоты, 4-фторфенилуксусной кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, тетраэдро-2Н-пиран-4карбонической кислоты, янтарной кислоты и глутаровой кислоты. В некоторых случаях мономерные субъединицы содержат как свободный карбокси-конец, так и свободный аминоконеч, посредством чего пользователь может избирательно модифицировать субъединицу для достижения димеризации на требуемом конце. Следовательно, специалисту в данной области техники будет понятно, что мономерные субъединицы по настоящему изобретению могут быть селективно модифицированы для получения одного конкретного амина для требуемой димеризации.

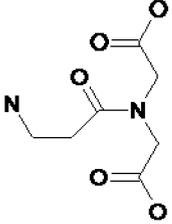
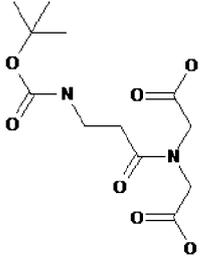
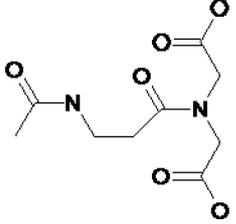
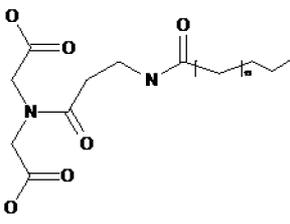
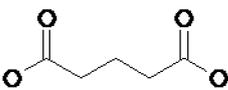
**[00285]** Кроме того, следует понимать, что С-концевые остатки мономерных субъединиц, описанных в данном документе, необязательно представляют собой амиды. Кроме того, понятно, что в определенных вариантах осуществления димеризация на С-конце облегчается за счет использования подходящей аминокислоты с боковой цепью, имеющей аминогруппу, как обычно понимают в данной области техники. Касательно N-концевых остатков, обычно считается, что димеризация может быть достигнута за счет свободного амина концевой остатка или может быть достигнута за счет использования подходящей боковой цепи аминокислоты, содержащей свободный амин, как это обычно понимается в данной области техники.

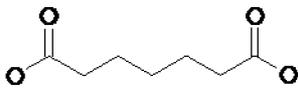
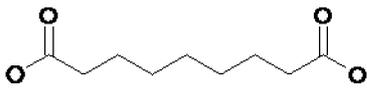
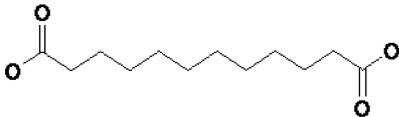
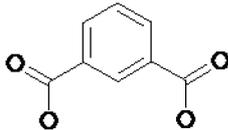
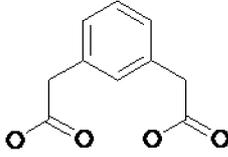
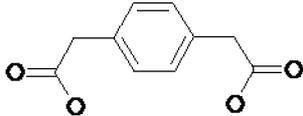
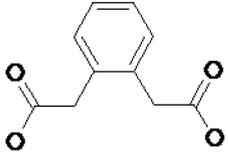
**[00286]** Линкерные фрагменты, соединяющие мономерные субъединицы, могут иметь любую структуру, длину и/или размер, совместимые с идеями данного документа. По меньшей мере в одном варианте осуществления линкерный фрагмент выбран из неограничивающей группы, состоящей из цистеина, лизина, DIG, PEG4, PEG4-биотина, PEG13, PEG25, PEG1K, PEG2K, PEG3.4K, PEG4K, PEG5K, IDA, ADA, Вос-IDA,

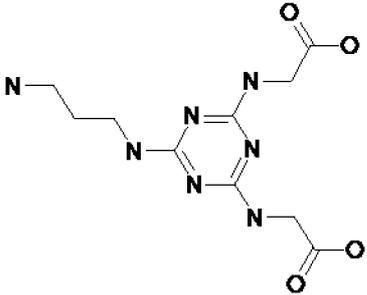
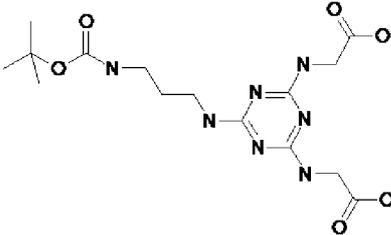
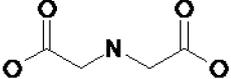
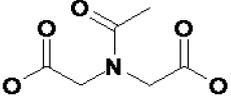
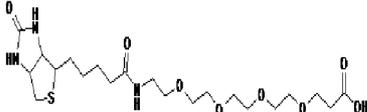
5 глутаровой кислоты, изофталевой кислоты, 1,3-фенилендиуксусной кислоты, 1,4-фенилендиуксусной кислоты, 1,2-фенилендиуксусной кислоты, триазина, Вос-триазина, IDA-биотина, PEG4-биотина, AADA, подходящих алифатических соединений, ароматических соединений, гетероароматических соединений и линкеров на основе полиэтиленгликоля с молекулярной массой от примерно 400 Да до примерно 40000 Да. В определенных вариантах осуществления PEG2 представляет собой  $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ . Неограничивающие примеры подходящих линкерных фрагментов представлены в Табл. 2.

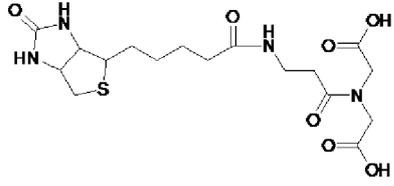
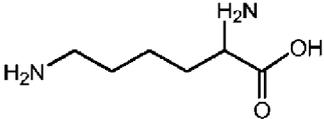
Таблица 2. Иллюстративные линкерные фрагменты

Сокращение	Описание	Структура
DIG	Дигликолевая кислота	
PEG4	Бифункциональный PEG-линкер с 4 единицами полиэтиленгликоля	
PEG13	Бифункциональный PEG-линкер с 13 единицами полиэтиленгликоля	
PEG25	Бифункциональный PEG-линкер с 25 единицами полиэтиленгликоля	
PEG1K	Бифункциональный PEG-линкер с полиэтиленгликолем с молекулярной массой 1000 Да	
PEG2K	Бифункциональный PEG-линкер с полиэтиленгликолем с молекулярной массой 2000 Да	
PEG3.4K	Бифункциональный PEG-линкер с полиэтиленгликолем с молекулярной массой 3400 Да	

Сокращение	Описание	Структура
PEG5K	Бифункциональный PEG-линкер с полиэтиленгликолем с молекулярной массой 5000 Да	
DIG	Дигликолевая кислота	
β-Ala-IDA	β-Ala-Иминодиуксусная кислота	
Woc-β-Ala-IDA	Woc-β-Ala-Иминодиуксусная кислота	
Ac-β-Ala-IDA	Ac-β-Ala-Иминодиуксусная кислота	
IDA-β-Ala-Palm	Пальмитил-β-Ala-иминодиуксусная кислота	
GTA	Глутаровая кислота	

Сокращение	Описание	Структура
PMA	Пемпилиновая кислота	
AZA	Азелаиновая кислота	
DDA	Додекандионовая кислота	
IPA	Изофталевая кислота	
1,3-PDA	1,3-Фенилендиуксусная кислота	
1,4-PDA	1,4-Фенилендиуксусная кислота	
1,2-PDA	1,2-Фенилендиуксусная кислота	

Сокращение	Описание	Структура
Триазин	Аминопропилтриазиндикислота	 <p>The structure shows a central 1,3,5-triazine ring. The 2 and 4 positions of the ring are substituted with propylamine chains (-CH2-CH2-CH2-NH2). The 6 position is substituted with a propylamine chain that is further substituted with a carboxylate group (-CH2-CH2-CH2-NH-CH2-COO-).</p>
Вос-Триазин	Вос-Триазиновая дикислота	 <p>The structure shows a central 1,3,5-triazine ring. The 2 and 4 positions are substituted with propylamine chains. The 6 position is substituted with a propylamine chain that is further substituted with a carboxylate group. Additionally, one of the propylamine chains is substituted with a wax ester group (-CH2-CH2-CH2-NH-CO-O-C(CH3)3).</p>
ADA	Аминодиуксусная кислота (которую также можно обозначать иминодиуксусной кислотой)	 <p>The structure shows a central nitrogen atom bonded to two methylene groups (-CH2-), which are each bonded to a carboxylate group (-COO-).</p>
AADA	n-Ацетиламиноуксусная кислота (которая также может обозначаться N- ацетилиминодиуксусной кислотой)	 <p>The structure shows a central nitrogen atom bonded to two methylene groups (-CH2-), which are each bonded to a carboxylate group (-COO-). The nitrogen atom is also bonded to an acetyl group (-CO-CH3).</p>
PEG4- Биотин	PEG4-Биотин (номер продукта 10199, QuantaBioDesign)	 <p>The structure shows a biotin molecule (a fused bicyclic system with a sulfur atom) attached to a PEG4 chain (a polyethylene glycol chain with four repeating units) which is terminated with a carboxylic acid group (-COOH).</p>

Сокращение	Описание	Структура
IDA-Биотин	N-Биотин- $\beta$ -Ala- иминодиуксусная кислота	
Lys	Лизин	

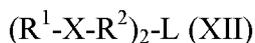
[00287] В некоторых вариантах осуществления пептидный димерный ингибитор димеризуется посредством линкерного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления пептидный димерный ингибитор димеризуется посредством межмолекулярной дисульфидной связи, образованной между двумя остатками цистеина, по одному в каждой мономерной субъединице. В некоторых вариантах осуществления пептидный димерный ингибитор димеризуется как посредством линкерного фрагмента, так и посредством межмолекулярной дисульфидной связи, образованной между двумя остатками цистеина. В некоторых вариантах осуществления внутримолекулярная связь представляет собой тиоэфирную, лактамную, триазольную, селеноэфирную, диселенидную или олефиновую связь вместо дисульфидной связи.

[00288] Специалисту в данной области техники будет понятно, что линкерные (например, С- и N-концевые линкерные) фрагменты, раскрытые в данном документе, представляют собой неограничивающие примеры подходящих линкеров, и что настоящее изобретение может включать любой подходящий линкерный фрагмент. Таким образом, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают гомо- или гетеродимерный пептидный ингибитор, состоящий из двух мономерных субъединиц, выбранных из пептидов, показанных в любой из таблиц в данном документе, или содержащий последовательность, представленную в любой из таблиц в данном документе, или состоящий из нее, где С- или N-концы соответствующих

мономерных субъединиц (или внутренних аминокислотных остатков) связаны с помощью любого подходящего линкерного фрагмента с получением димерного пептидного ингибитора, имеющего ингибирующую активность в отношении IL-23R. В определенных вариантах осуществления линкер связывается с N- или C-концом одной мономерной субъединицы и внутренним аминокислотным остатком другой мономерной субъединицы, образуя димер. В определенных вариантах осуществления линкер связывается с внутренним аминокислотным остатком одной мономерной субъединицы и внутренним аминокислотным остатком другой мономерной субъединицы, образуя димер. В дополнительных вариантах осуществления линкер связывается с N- или C-концом обеих субъединиц.

**[00289]** В конкретных вариантах осуществления одна или обе мономерные субъединицы содержат последовательность или структуру любой из формул (I)-(XVIIIId), или показанных в Табл. E1A, Табл. E1B, или любого из пептидов, описанных в данном документе.

**[00290]** В определенных вариантах осуществления пептидный димерный ингибитор имеет структуру формулы XII:



**[00291]** или ее фармацевтически приемлемую соль или гидрат,

**[00292]** где каждый  $R^1$  независимо отсутствует, представляет собой связь (например, ковалентную связь), или  $R^1$  выбран из водорода, C1-C6 алкила, C6-C12 арила, C6-C12 арила, C1-C6 алкила, C1-C20 алканоила, и включая ПЭГилированные варианты отдельно или в качестве спейсеров любого из вышеперечисленных;

**[00293]** каждый  $R^2$  независимо отсутствует, представляет собой связь (например, ковалентную связь) или выбран из OH или  $NH_2$ ; L представляет собой линкерный фрагмент; и каждый X представляет независимо выбран из пептидной мономерной субъединицы, содержащей последовательность формулы (I)-(XVIIIId), как описано в данном документе. В определенных вариантах осуществления одна или обе пептидные мономерные субъединицы пептидного димерного ингибитора циклизированы, например, посредством внутримолекулярной связи между X4 и X9. В определенных вариантах осуществления одна или обе пептидные мономерные субъединицы являются линейными или не циклизированными.

**[00294]** В конкретных вариантах осуществления каждый  $R^1$  независимо отсутствует, представляет собой связь (например, ковалентную связь) или выбран из водорода, C1-C6 алкила, C6-C12 арила, C6-C12 арила, C1-C6 алкила, C1-C20 алканоила, и включая

ПЭГилированные варианты отдельно или в качестве спейсеров любого из. В конкретных вариантах осуществления N-конец каждой субъединицы включает фрагмент, выбранный из водорода, C1-C6 алкила, C6-C12 арила, C6-C12 арила, C1-C6 алкила, C1-C20 алканоила, и включая ПЭГилированные варианты отдельно или в качестве спейсеров любого из вышеизложенного.

**[00295]** В определенных вариантах осуществления любого из пептидных ингибиторов, имеющих любую из различных формул, представленных в данном документе, каждый  $R^1$  (или N-концевой фрагмент) выбран из метила, ацетила, формила, бензоила, трифторацетила, изовалерила, изобутирила, октанила и конъюгированных амидов лауриновой кислоты, гексадекановой кислоты и  $\gamma$ -Glu-гексадекановой кислоты.

**[00296]** В конкретных вариантах осуществления каждый  $R^2$  (или C-концевой фрагмент) независимо представляет собой связь (например, ковалентную связь) или выбран из OH или  $NH^2$ .

**[00297]** В конкретных вариантах осуществления любого из пептидных димерных ингибиторов, описанных в данном документе, один или оба  $R^1$  представляют собой водород.

**[00298]** В конкретных вариантах осуществления пептидных димерных ингибиторов по настоящему изобретению линкерный фрагмент (L) представляет собой любой из линкеров, описанных в данном документе или показанных в Табл. 1 или 7. В определенных вариантах осуществления L представляет линкер на основе лизина, линкер на основе диэтиленгликоля, линкер на основе иминодиуксусной кислоты (IDA), линкер на основе  $\beta$ -Ala-иминодиуксусной кислоты ( $\beta$ -Ala-IDA) или PEG-линкер.

**[00299]** В различных вариантах осуществления любого из пептидных димерных ингибиторов каждый из пептидных мономерных субъединиц присоединен к линкерному фрагменту посредством своего N-конца, C-конца или внутреннего аминокислотного остатка. В некоторых вариантах осуществления любого из пептидных димерных ингибиторов N-конец каждой пептидной мономерной субъединицы соединен посредством линкерного фрагмента. В определенных вариантах осуществления любого из пептидных димерных ингибиторов C-конец каждой пептидной мономерной субъединицы соединен посредством линкерного фрагмента. В определенных вариантах осуществления любого из пептидных димерных ингибиторов каждая мономерная пептидная субъединица соединена посредством линкерного фрагмента, присоединенного к внутренней аминокислоте.

Конъюгаты и биополимеры пептидных ингибиторов

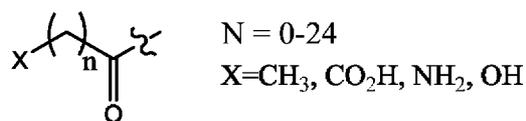
**[00300]** В определенных вариантах осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению, включая как мономеры, так и димеры, содержат один или несколько конъюгированных химических заместителей, таких как липофильные заместители и полимерные фрагменты, которые могут обозначаться в данном документе фрагментами, способствующими удлинению периода полужизни. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что липофильный заместитель связывается с альбумином в кровотоке, за счет чего осуществляется защита пептидного ингибитора от ферментативного расщепления, и, таким образом, увеличивая его период полужизни. Кроме того, считается, что полимерные фрагменты увеличивают период полужизни и снижают клиренс в кровотоке.

**[00301]** В дополнительных вариантах осуществления любой из пептидных ингибиторов, например, пептиды формулы (I)-(XVIII d) дополнительно содержат линкерный фрагмент, присоединенный к аминокислотному остатку, присутствующему в ингибиторе, например, линкерный фрагмент может быть связан с боковой цепью любой аминокислоты пептидного ингибитора, с N-концевой аминокислотой пептидного ингибитора или с C-концевой аминокислотой пептидного ингибитора.

**[00302]** В дополнительных вариантах осуществления любой из пептидных ингибиторов, например, пептиды формул (I)-(XIV), дополнительно содержат фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни, присоединенный к аминокислотному остатку, присутствующему в ингибиторе, например, фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни, может быть связан с боковой цепью любой аминокислоты пептидного ингибитора, с N-концевой аминокислотой пептидного ингибитора или с C-концевой аминокислотой пептидного ингибитора.

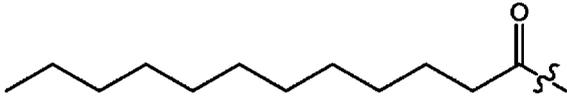
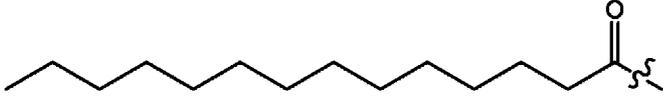
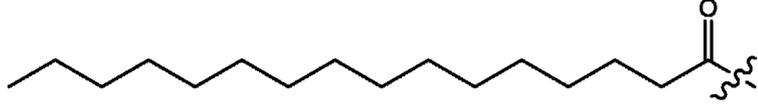
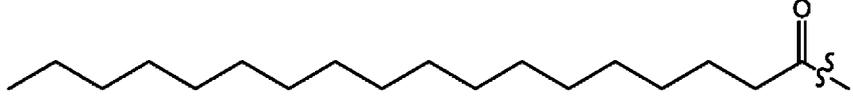
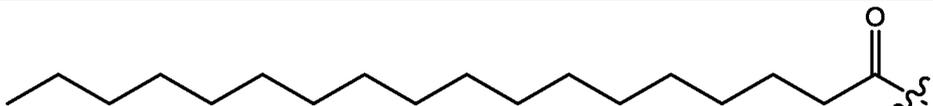
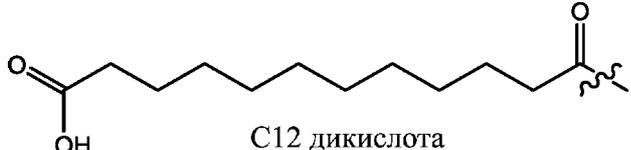
**[00303]** В дополнительных вариантах осуществления любой из пептидных ингибиторов, например, пептиды формул (I)-(XIV), дополнительно содержат фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни, присоединенный к линкерному фрагменту, который присоединен к аминокислотному остатку, присутствующему в ингибиторе, например, фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни, может быть связан с линкерным фрагментом, который связан с боковой цепью любой аминокислоты пептидного ингибитора, с N-концевой аминокислотой пептидного ингибитора или с C-концевой аминокислотой пептидного ингибитора.

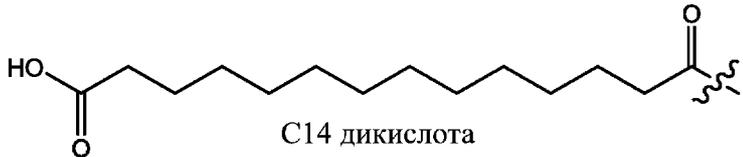
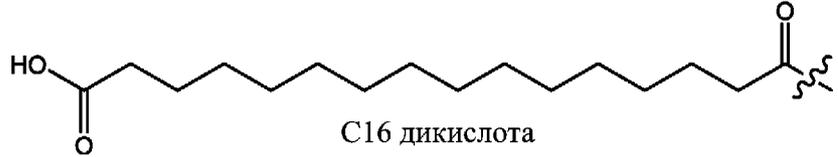
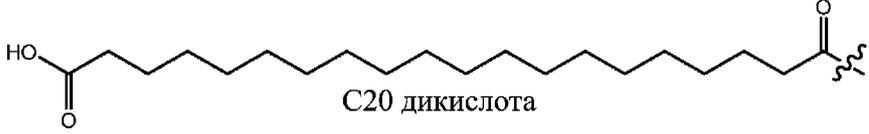
**[00304]** В конкретных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни, имеющий структуру, показанную ниже, где  $n = 0-24$  или  $n = 14-24$ :



- 5 **[00305]** В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению содержит фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни, показанный в Табл. 8.

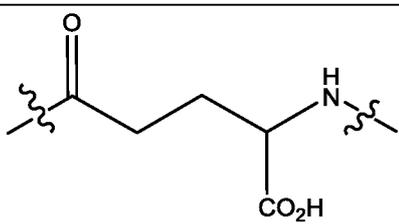
Таблица 8. Иллюстративные фрагменты, способствующие удлинению периода полужизни

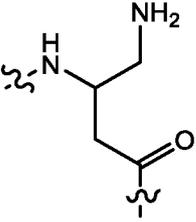
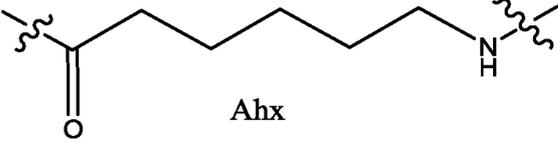
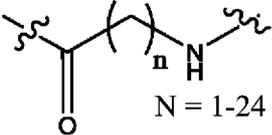
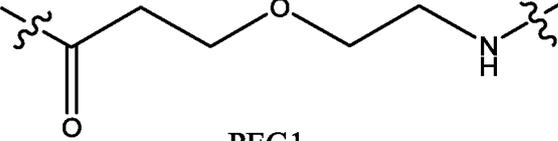
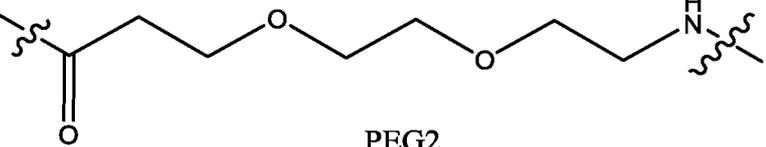
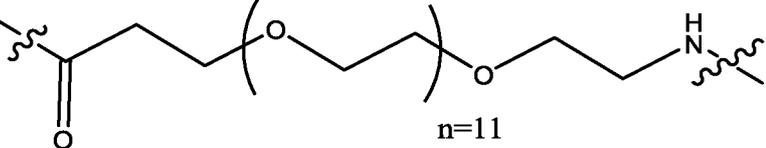
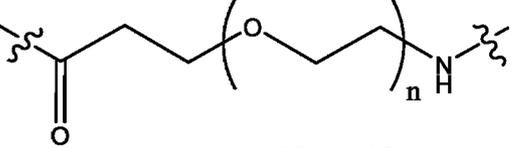
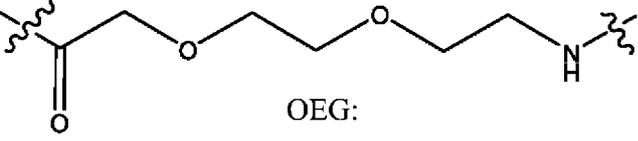
№	Фрагменты, способствующие удлинению периода полужизни
C1	 C12 (лауриновая кислота)
C2	 C14 (миристиновая кислота)
C3	 C16 (пальмовая или пальмитиновая кислота)
C4	 C18 (стеариновая кислота)
C5	 C20
C6	 C12 дикислота

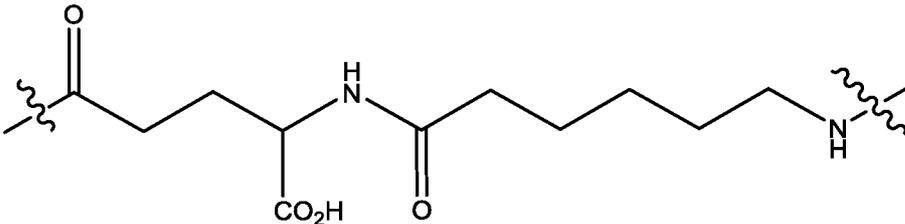
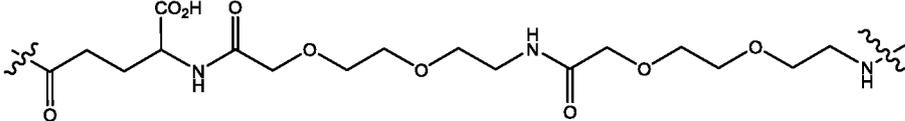
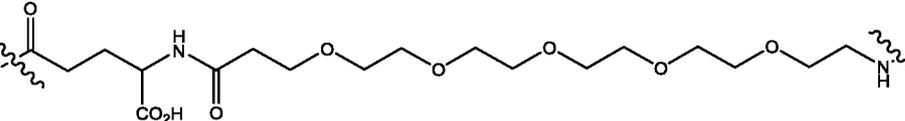
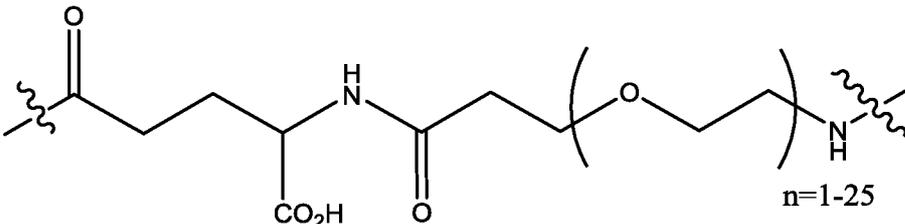
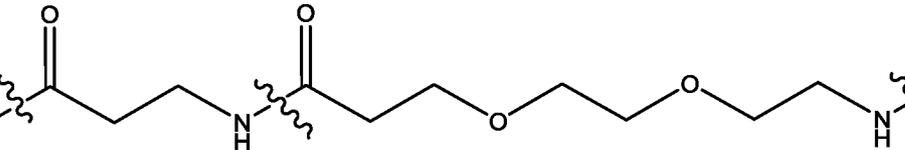
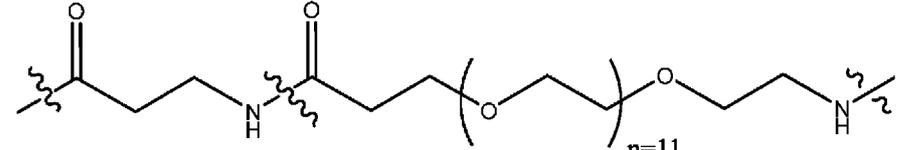
№	Фрагменты, способствующие удлинению периода полужизни
C7	 <p>C14 дикислота</p>
C8	 <p>C16 дикислота</p>
C9	 <p>C18 дикислота</p>
C10	 <p>C20 дикислота</p>

**[00306]** В определенных вариантах осуществления фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни, связан непосредственно с пептидным ингибитором, в то время как в других вариантах осуществления фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни, связан с пептидным ингибитором посредством линкерного фрагмента, например, любого из представленных в Табл. 1, 2 или 4.

Таблица 4. Иллюстративные линкерные фрагменты

№	Линкерный фрагмент
L1	 <p>IsoGlu</p>

№	Линкерный фрагмент
L2	 <p style="text-align: center;">Dapa</p>
L3	 <p style="text-align: center;">Ahx</p>
L4	<p style="text-align: center;">Липидные линкеры:</p>  <p style="text-align: center;">N = 1-24</p>
L5	 <p style="text-align: center;">PEG1</p>
L6	 <p style="text-align: center;">PEG2</p>
L7	 <p style="text-align: center;">n=11</p> <p style="text-align: center;">PEG11 (40 атомов), также известен как PEG12</p>
L8	 <p style="text-align: center;">N = 1-25</p> <p style="text-align: center;">Линкеры на основе PEG</p>
L9	 <p style="text-align: center;">OEG:</p>

№	Линкерный фрагмент
L10	 <p style="text-align: center;">IsoGlu-Ahx</p>
L11	 <p style="text-align: center;">IsoGlu-OEG-OEG</p>
L12	 <p style="text-align: center;">IsoGlu-PEG5</p>
L13	 <p style="text-align: center;">IsoGlu-PEG<sub>n</sub></p>
L14	 <p style="text-align: center;"><math>\beta</math>Ala-PEG2</p>
L15	 <p style="text-align: center;"><math>\beta</math>Ala-PEG11 (40 атомов)</p>

**[00307]** В конкретных вариантах осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению содержит любой из линкерных фрагментов, показанных в Табл. 2 или 4, и любой из фрагментов, способствующих удлинению периода полужизни, представленных в Табл. 3, включая любую из следующих комбинаций, показанных в Табл. 5.

Таблица 5. Иллюстративные комбинации линкеров и фрагментов, способствующих удлинению периода полужизни, в пептидных ингибиторах

Линкер	Фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни	Линкер	Фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни	Линкер	Фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни
L1	C1	L1	C2	L1	C3
L2	C1	L2	C2	L2	C3
L3	C1	L3	C2	L3	C3
L4	C1	L4	C2	L4	C3
L5	C1	L5	C2	L5	C3
L6	C1	L6	C2	L6	C3
L7	C1	L7	C2	L7	C3
L8	C1	L8	C2	L8	C3
L9	C1	L9	C2	L9	C3
L10	C1	L10	C2	L10	C3
L11	C1	L11	C2	L11	C3
L12	C1	L12	C2	L12	C3
L13	C1	L13	C2	L13	C3
L14	C1	L14	C2	L14	C3
L15	C1	L15	C2	L15	C3

Линкер	Фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни	Линкер	Фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни	Линкер	Фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни
L1	C4	L1	C5	L1	C6
L2	C4	L2	C5	L2	C6
L3	C4	L3	C5	L3	C6
L4	C4	L4	C5	L4	C6
L5	C4	L5	C5	L5	C6
L6	C4	L6	C5	L6	C6
L7	C4	L7	C5	L7	C6
L8	C4	L8	C5	L8	C6
L9	C4	L9	C5	L9	C6
L10	C4	L10	C5	L10	C6
L11	C4	L11	C5	L11	C6
L12	C4	L12	C5	L12	C6

L13	C4	L13	C5	L13	C6
L14	C4	L14	C5	L14	C6
L15	C4	L15	C5	L15	C6

Линкер	Фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни	Линкер	Фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни	Линкер	Фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни
L1	C7	L1	C8	L1	C9
L2	C7	L2	C8	L2	C9
L3	C7	L3	C8	L3	C9
L4	C7	L4	C8	L4	C9
L5	C7	L5	C8	L5	C9
L6	C7	L6	C8	L6	C9
L7	C7	L7	C8	L7	C9
L8	C7	L8	C8	L8	C9
L9	C7	L9	C8	L9	C9
L10	C7	L10	C8	L10	C9
L11	C7	L11	C8	L11	C9
L12	C7	L12	C8	L12	C9
L13	C7	L13	C8	L13	C9
L14	C7	L14	C8	L14	C9
L15	C7	L15	C8	L15	C9

Линкер	Фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни	Линкер	Фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни	Линкер	Фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни
L1	C10	L6	C10	L11	C10
L2	C10	L7	C10	L12	C10
L3	C10	L8	C10	L13	C10
L4	C10	L9	C10	L14	C10
L5	C10	L10	C10	L15	C10

- 5 **[00308]** В некоторых вариантах осуществления может присутствовать множество линкеров, присутствующих между пептидом и конъюгированным фрагментом, например, фрагментом, способствующим удлинению периода полужизни, например, как показано в Табл. 6.

Таблица 6. Иллюстративные комбинации линкеров и фрагментов, способствующих удлинению периода полужизни, в пептидных ингибиторах

Линкер	Фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни	Линкер	Фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни
L1-L2	C10	L1-L2	C8
L2-L5-L3	C10	L2-L5-L3	C8
L3-L8	C10	L3-L8	C8
L1-L2-L3	C10	L1-L2-L3	C8
L5-L3-L3-L3	C10	L5-L3-L3-L3	C8

- [00309]** В определенных вариантах осуществления период полужизни пептидного ингибитора по настоящему изобретению, который включает конъюгированный химический заместитель, т.е. фрагмент, способствующий удлинению периода полужизни, составляет по меньшей мере 100%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 400% или по меньшей мере 500% от периода полужизни того же пептидного ингибитора, но без конъюгированного химического заместителя. В определенных вариантах осуществления липофильные заместители и/или полиперные фрагменты усиливают проницаемость пептидного ингибитора через эпителий и/или его удержание в собственной пластинке. В определенных вариантах осуществления проницаемость через эпителий и/или удержание в собственной пластинке пептидного ингибитора по настоящему изобретению, который включает конъюгированный химический заместитель, составляет 100%, по меньшей мере 120%, по меньшей мере 150%, по меньшей мере 200%, по меньшей мере 250%, по меньшей мере 300%, по меньшей мере 400% или по меньшей мере 500% от периода полужизни того же пептидного ингибитора, но без конъюгированного химического заместителя.
- [00310]** В определенных вариантах осуществления боковая цепь одного или нескольких аминокислотных остатков (например, остатков Lys) в пептидном ингибиторе по настоящему изобретению конъюгирована (например, ковалентно присоединена) к липофильному заместителю. Липофильный заместитель может быть ковалентно связан с атомом в боковой цепи аминокислоты или в качестве альтернативы может быть конъюгирован с боковой цепью аминокислоты посредством одного или

нескольких спейсеров. Спейсер, если он присутствует, может обеспечивать пространство между аналогом пептида и липофильным заместителем. В конкретных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит любой из конъюгированных фрагментов, показанных в пептидах, раскрытых в Табл. 2-6.

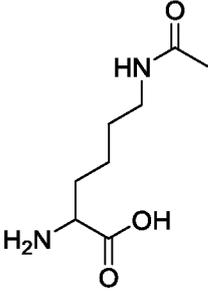
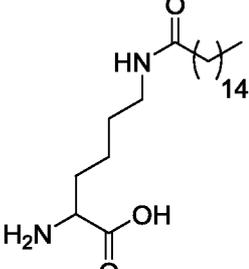
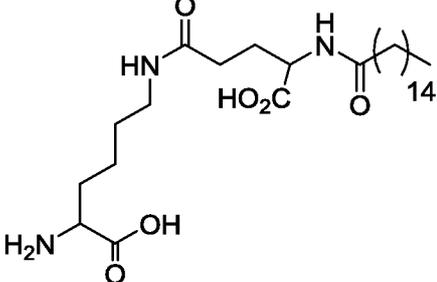
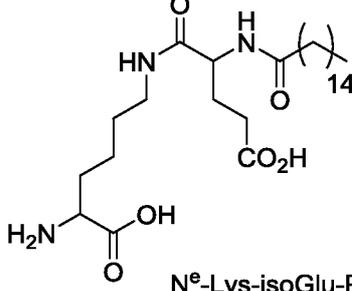
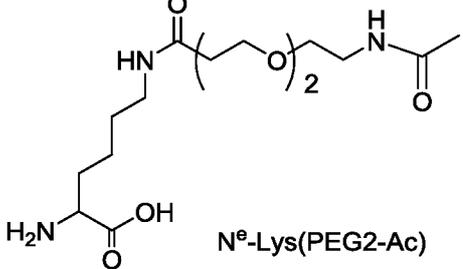
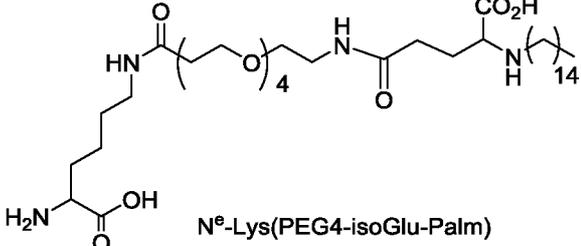
5 **[00311]** В определенных вариантах осуществления липофильный заместитель может содержать углеводородную цепь, содержащую от 4 до 30 атомов углерода, например, по меньшей мере, 8 или 12 атомов углерода, предпочтительно 24 атома углерода или меньше, или 20 атомов углерода или меньше. Углеводородная цепь может быть линейной или разветвленной, насыщенной или ненасыщенной. В определенных  
10 вариантах осуществления углеводородная цепь замещена фрагментом, который образует часть соединения с боковой цепью аминокислоты или спейсером, например, ацильной группой, сульфонильной группой, атомом N, атомом O или атомом S. В некоторых вариантах осуществления углеводородная цепь замещена ацильной группой, и соответственно углеводородная цепь может образовывать часть алканоильной  
15 группы, например, пальмитоила, капроила, лауроила, миристоила или стеароила.

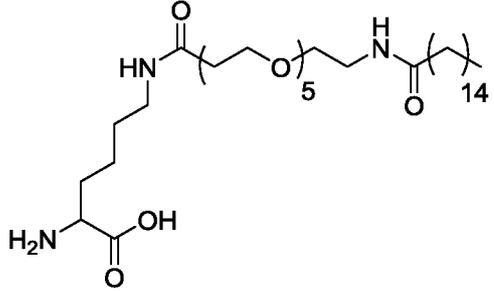
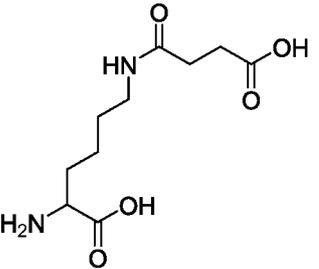
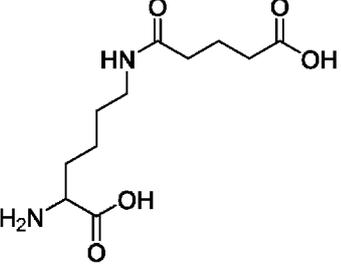
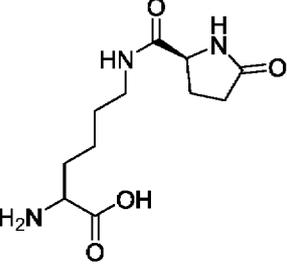
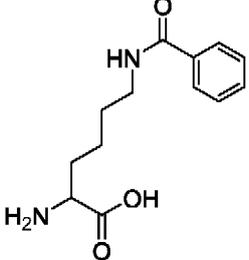
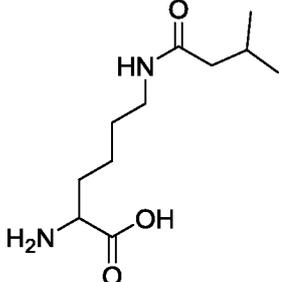
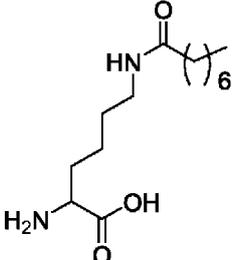
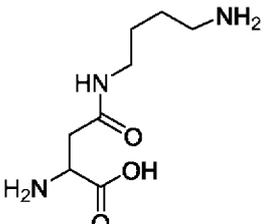
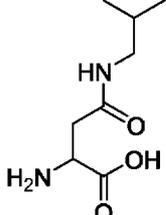
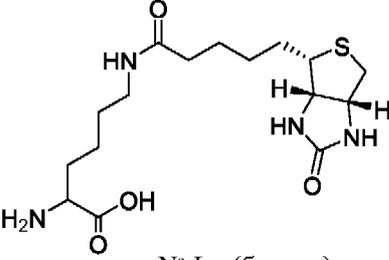
**[00312]** Липофильный заместитель может быть конъюгирован с любой боковой цепью аминокислоты в пептидном ингибиторе по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления боковая цепь аминокислоты включает карбоксильную, гидроксильную, тиоловую, амидную группу или аминокгруппу для  
20 образования сложного эфира, сульфонилового эфира, тиоэфира, амида или сульфониламида со спейсером или липофильным заместителем. Например, липофильный заместитель может быть конъюгирован с Asn, Asp, Glu, Gln, His, Lys, Arg, Ser, Thr, Tyr, Trp, Cys или Dbu, Drg или Orn. В определенных вариантах осуществления липофильный заместитель конъюгирован с Lys. Аминокислота, показанная как Lys в  
25 любой из формул, представленных в данном документе, может быть замещена, например, Dbu, Drg или Orn, при этом добавлен липофильный заместитель.

**[00313]** В определенных вариантах осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть модифицированы, например, для повышения стабильности, повышения проницаемости или улучшения свойств, подобных  
30 лекарственному средству, путем конъюгации химического фрагмента с одной или несколькими боковыми цепями аминокислот внутри пептида. Например, N(эпсилон) лизина N(эпсилон),  $\beta$ -карбоксил аспарагиновой кислоты или  $\gamma$ -карбоксил глутаминовой кислоты могут быть соответствующим образом функционализированы. Таким образом, для получения модифицированного пептида аминокислота внутри

пептида может быть надлежащим образом модифицирована. Кроме того, в некоторых случаях боковую цепь ацилируют с помощью ацилирующего органического соединения, выбранного из группы, состоящей из: трифторпентила, ацетила, октонила, бутила, пентила, гексила, пальмитила, трифторметилмасляной кислоты, циклопентанкарбонильной кислоты, циклопропилуксусной кислоты, 4-фторбензойной кислоты, 4-фторфенилуксусной кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, тетраэдро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты, янтарной кислоты, глутаровой кислоты и желчных кислот. Специалисту в данной области техники будет понятно, что ряд конъюгатов может быть связан, например, например, PEG4, IsoGlu и их комбинации. Специалисту в данной области техники будет понятно, что аминокислота в пептиде может быть изостерически замещена, например, Lys может быть замещен на Dap, Dab,  $\alpha$ -MeLys или Orn. Примеры модифицированных остатков в пептиде показаны в Табл. 7.

Таблица 7. Примеры модифицированного лизина, Asp и Asn в пептиде

 <p style="text-align: center;"><b>N<sup>ε</sup>-Lys(Ac)</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>N<sup>ε</sup>-Lys(Palm)</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>N<sup>ε</sup>-Lys-gamaGlu-Palm</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>N<sup>ε</sup>-Lys-isoGlu-Palm</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>N<sup>ε</sup>-Lys(PEG2-Ac)</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>N<sup>ε</sup>-Lys(PEG4-isoGlu-Palm)</b></p>

 <p><b>N<sup>ε</sup>-Lys(PEG)<sub>5</sub>-Palm</b></p>	 <p><b>N<sup>ε</sup>-Lys(янтарная кислота)</b></p>
 <p><b>N<sup>ε</sup>-Lys(глутаровая кислота)</b></p>	 <p><b>N<sup>ε</sup>-Lys(пироглутаровая кислота)</b></p>
 <p><b>N<sup>ε</sup>-Lys(бензойная кислота)</b></p>	 <p><b>N<sup>ε</sup>-Lys(IVA)</b></p>
 <p><b>N<sup>ε</sup>-Lys(октановая кислота)</b></p>	 <p><b>Asp(1,4 диаминобутан)</b></p>
 <p><b>Asn(изобутил)</b></p>	 <p><b>N<sup>ε</sup>-Lys(биотин)</b></p>

**[00314]** В дополнительных вариантах осуществления по настоящему изобретению, в качестве альтернативы или в качестве дополнения, боковая цепь одного или нескольких аминокислотных остатков в пептидном ингибиторе по настоящему изобретению конъюгирована с полимерным фрагментом, например, для повышения растворимости и/или периода полужизни *in vivo* (например, в плазме крови) и/или биодоступности. Также известно, что такие модификации снижают клиренс (например, почечный клиренс) терапевтических белков и пептидов.

**[00315]** Используемый в данном документе термин «полиэтиленгликоль» или «PEG» представляет собой полиэфирное соединение общей формулы  $\text{H}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ . PEG также известны как полиэтиленоксиды (PEO) или полиоксиэтилены (ПОЕ), в зависимости от своей молекулярной массы PEO, PEE или POG, используемые в данном документе, относятся к олигомеру или полимеру этиленоксида. Эти три названия химически синонимичны, но PEG, как правило, относится к олигомерам и полимерам с молекулярной массой менее 20000 Да, PEO – к полимерам с молекулярной массой более 20000 Да и POE – к полимерам с любой молекулярной массой. PEG и PEO представляют собой жидкости или легкоплавкие твердые вещества, в зависимости от их молекулярной массы. Во всем настоящем изобретении 3 названия используются без разграничения. PEG получают путем полимеризации этиленоксида и коммерчески доступны в широком диапазоне молекулярных масс от 300 Да до 10000000 Да. Хотя PEG и PEO с разной молекулярной массой находят применение в разных областях и имеют разные физические свойства (например, вязкость) вследствие влияния длины цепи, их химические свойства почти идентичны. Полимерный фрагмент предпочтительно является водорастворимым (амфифильным или гидрофильным), нетоксичным и фармацевтически инертным. Подходящие полимерные фрагменты включают полиэтиленгликоли (PEG), гомо- или сополимеры PEG, монометилзамещенный полимер PEG (mPEG) или полиоксиэтиленглицерин (POG). См., например, *Int. J. Hematology* 68:1 (1998); *Bioconjugate Chem.* 6:150 (1995); и *Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Sys.* 9:249 (1992). Также включены PEG, которые получают с целью удлинения периода полужизни, например, моноактивированные полиалкиленоксиды с алкокси-концевыми группами (POA), такие как полиэтиленгликоли с моно-метокси-концевыми группами (mPEG); также рассматриваются бис-активированные полиэтиленоксиды (гликоли) или другие производные PEG. Подходящие полимеры будут существенно различаться по массе в пределах от приблизительно 200 Да до приблизительно 40000 Да или от

приблизительно 200 Да до приблизительно 60000 Да, которые обычно выбирают для целей настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления используют PEG, имеющие молекулярную массу от 200 до 2000 или от 200 до 500. Также могут использоваться различные формы PEG, в зависимости от инициатора, используемого в процессе полимеризации – распространенным инициатором является монофункциональный метиловый эфир PEG или метоксиполи(этиленгликоль), сокращенно mPEG.

**[00316]** PEG с более низкой молекулярной массой также доступны в виде чистых олигомеров, называемых монодисперсными, однородными или дискретными. Они используются в определенных вариантах осуществления по настоящему изобретению.

**[00317]** PEG также доступны с различной геометрией: разветвленные PEG имеют от трех до десяти цепей PEG, исходящих из центральной коровой группы; звездчатые PEG имеют от 10 до 100 цепей PEG, исходящих из центральной коровой группы; и гребенчатые PEG имеют несколько цепей PEG, обычно привитых к полимерному остову. PEG также могут быть линейными. Числа, которые часто включают в названия PEG, указывают на то, что их средняя молекулярная масса (например, PEG с  $n = 9$ ) будет иметь среднюю молекулярную массу, составляющую примерно 400 дальтон и будет обозначена как PEG 400.

**[00318]** Используемый в данном документе термин «ПЭГи́лирование» представляет собой акт ковалентного связывания структуры PEG с пептидным ингибитором по настоящему изобретению, который затем упоминается как «ПЭГи́лированный пептидный ингибитор». В определенных вариантах осуществления PEG с ПЭГи́лированной боковой цепью представляет собой PEG с молекулярной массой от приблизительно 200 до приблизительно 40000. В некоторых вариантах осуществления спейсер пептида формулы I, формулы I' или формулы I'' является ПЭГи́лированным. В определенных вариантах осуществления PEG ПЭГи́лированного спейсера представляет собой PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG9, PEG10 или PEG11. В определенных вариантах осуществления PEG ПЭГи́лированного спейсера представляет собой PEG3 или PEG8.

**[00319]** Другие подходящие полимерные фрагменты включают полиаминокислоты, такие как полилизин, полиаспарагиновая кислота и полиглутаминовая кислота (см., например, Gombotz, et al. (1995), *Bioconjugate Chem.*, vol. 6: 332-351; Hudecz, et al. (1992), *Bioconjugate Chem.*, vol. 3, 49-57, и Tsukada, et al. (1984), *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 73, 721-729. Полимерный фрагмент может быть линейным или разветвленным. В

некоторых вариантах осуществления он имеет молекулярную массу 500-40000 Да, например, 500-10000 Да, 1000-5000 Да, 10000-20000 Да или 20000-40000 Да.

5 **[00320]** В некоторых вариантах осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению может содержать два или более таких полимерных фрагмента, и в этом случае общая молекулярная масса всех таких фрагментов обычно находится в пределах диапазонов, указанных выше.

10 **[00321]** В некоторых вариантах осуществления полимерный фрагмент связан (ковалентной связью) с амино, карбоксильной или тиольной группой боковой цепи аминокислоты. Некоторыми примерами являются тиоловая группа остатков Cys и эpsilon-аминогруппа остатков Lys, а также могут быть включены карбоксильные группы остатков Asp и Glu.

15 **[00322]** Квалифицированному специалисту хорошо известны подходящие методики, которые можно использовать для проведения реакции связывания. Например, фрагмент PEG, несущий метоксигруппу, может быть связан с тиоловой группой Cys посредством малеимидной связи с использованием реагентов, коммерчески доступных от Nektar Therapeutics AL. См. также WO 2008/101017 и ссылки, приведенные выше, касательно подробностей подходящей химической структуры. PEG, функционализированный малеимидом, также может быть конъюгирован с сульфгидрильной группой боковой цепи остатка Cys.

20 **[00323]** Используемый в данном документе термин окисление дисульфидной связи может происходить в рамках одной стадии или представляет собой двухстадийный процесс. Как используется в данном документе, для одной стадии окисления тритильную защитную группу часто используют во время сборки, что позволяет снять защиту во время расщепления с последующим окислением в растворе. Когда требуется  
25 вторая дисульфидная связь, можно выбрать естественное или селективное окисление. Для селективного окисления, требующего ортогональных защитных групп, Acm и тритил используют в качестве защитных групп для цистеина. Расщепление приводит к удалению одной защитной пары цистеина, что позволяет окислить эту пару. Затем проводят вторую стадию окислительного снятия защиты группы Acm, защищенной  
30 цистеином. Для естественного окисления тритильная защитная группа используется для всех цистеинов, что обеспечивает естественный фолдинг пептида. Квалифицированному специалисту хорошо известны подходящие методики, которые можно использовать для проведения стадии окисления.

**[00324]** Некоторые химические фрагменты, включая полиэтиленгликоль, реагируют с функциональными группами, присутствующими в двадцати встречающихся в природе аминокислотах, таких как, например, эpsilon-аминогруппа в аминокислотных остатках лизина, тиол, присутствующий в аминокислотных остатках цистеина, или боковые цепи других нуклеофильных аминокислот. Когда несколько встречающихся в природе аминокислот реагируют в пептидном ингибиторе, эти неспецифические химические реакции приводят к получению конечного пептидного ингибитора, который содержит множество изомеров пептидов, конъюгированных с одной или несколькими цепями полиэтиленгликоля в разных местах в пептидном ингибиторе.

5  
10 **[00325]** Одно из преимуществ определенных вариантов осуществления по настоящему изобретению включает возможность добавления одного или нескольких химических фрагментов (таких как PEG) путем включения одной или нескольких неприродных аминокислот, которые имеют уникальные функциональные группы, которые реагируют с активированным PEG путем химической структуре, благодаря которой не происходит вступление в реакцию с природными аминокислотами, присутствующими в пептидном ингибиторе. Например, азидные и алкиновые группы не вступают в реакцию со всеми природными функциональными группами в белке. Таким образом, неприродная аминокислота может быть включена в один или несколько специфических сайтов пептидного ингибитора, где требуется PEG или другая модификация без нежелательных неспецифических реакций. В определенных вариантах осуществления конкретная химическая структура, участвующая в реакции, приводит к стабильной ковалентной связи между цепью PEG и пептидным ингибитором. Кроме того, такие реакции можно проводить в мягких водных условиях, которые не повреждают большинство пептидов. В определенных вариантах осуществления неприродный аминокислотный остаток представляет собой АНА.

20  
25 **[00326]** Химические фрагменты, присоединенные к природным аминокислотам, ограничены по количеству и объему. В отличие от этого, химические фрагменты, присоединенные к неприродным аминокислотам, могут использовать значительно более широкий спектр полезных химических реакций, с помощью которых можно присоединить химический фрагмент к молекуле-мишени. По сути любая молекула-мишень, включая любой белок (или его часть), который включает неприродную аминокислоту, например, неприродную аминокислоту, содержащую реакционноспособный участок или боковую цепь, к которой может присоединяться

химическая группа, такая как альдегид- или кетодериватизированная аминокислота может служить субстратом для присоединения химического фрагмента.

**[00327]** Многочисленные химические фрагменты могут быть присоединены или связаны с конкретной молекулой различными способами, известными в данной области техники. Разнообразие таких способов описано в патенте США № 8568706. В качестве иллюстративного примера азидные фрагменты могут быть использованы для конъюгирования химических фрагментов, таких как PEG или другие, описанные в данном документе. Азидный фрагмент служит реакционноспособной функциональной группой и отсутствует в большинстве встречающихся в природе соединений (таким образом, он не реагирует с нативными аминокислотами встречающихся в природе соединений). Азиды также подвергаются селективному лигированию с ограниченным числом партнеров по реакции, и азиды имеют небольшой размер и могут быть введены в биологические образцы без значительного изменения размера молекулы. Одной из реакций, которая позволяет включать или вводить азиды в молекулы, является опосредованное медью циклоприсоединение азидов по Хьюисгену [3+2]. Эта реакция может быть использована для селективного ПЭГилирования пептидных ингибиторов. (Tornøe et al., J. Org. Chem. 67: 3057, 2002; Rostovtsev et al., Angew. Chem., Int. Ed. 41: 596, 2002; и Wang et al., J. Am. Chem. Soc. 125: 3192, 2003, Speers et al., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 4686).

#### 20 Синтез пептидных ингибиторов

**[00328]** Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью многих методик, известных специалистам в данной области техники. В определенных вариантах осуществления мономерные субъединицы синтезируют, очищают и димеризуют с использованием методик, описанных в сопроводительных примерах. В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу получения пептидного ингибитора (или его мономерной субъединицы) по настоящему изобретению, включающему химический синтез пептида, содержащего, состоящего из или по сути состоящего из пептида, имеющего аминокислотную последовательность, описанную в данном документе, включая без ограничения любые аминокислотные последовательности, представленные в любой из формул I, II или таблиц в данном документе. В других вариантах осуществления пептид синтезируется рекомбинантно, а не химически. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор представляет собой димер, и способ включает синтез обеих мономерных субъединиц пептидного димерного ингибитора, а

затем димеризацию двух мономерных субъединиц с получением пептидного димерного ингибитора. В различных вариантах осуществления димеризацию осуществляют любым из различных способов, описанных в данном документе. В конкретных вариантах осуществления способы получения пептидного ингибитора (или его мономерной субъединицы) дополнительно включают циклизацию пептидного ингибитора (или его мономерной субъединицы) после его синтеза. В конкретных вариантах осуществления циклизацию осуществляют любым из различных способов, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ получения пептидного ингибитора (или его мономерной субъединицы) по настоящему изобретению, включающему введение внутримолекулярной связи, например, дисульфидной, амидной или тиоэфирной связи, между двумя аминокислотными остатками в пептиде, содержащем, состоящем из или по сути состоящем из пептида, имеющего аминокислотную последовательность, описанную в данном документе, включая без ограничения любую из аминокислотных последовательностей, представленных в любой из формул (I)-(IX), сопроводительных примерах или таблицах.

**[00329]** В родственных вариантах осуществления настоящее изобретение включает полинуклеотиды, кодирующие полипептид, имеющий последовательность, указанную в любой из формул (I)-(IX), или в сопроводительных примерах или таблице.

**[00330]** Кроме того, настоящее изобретение включает векторы, например, векторы экспрессии, содержащие полинуклеотид по настоящему изобретению.

### СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

**[00331]** В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение включает способы ингибирования связывания IL-23 с IL-23R на клетке, включающие приведение IL-23 в контакт с пептидным ингибитором по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой клетку млекопитающего. В конкретных вариантах осуществления способ осуществляют *in vitro* или *in vivo*. Ингибирование связывания может быть определено с помощью различных стандартных экспериментальных методов и анализов, известными в данной области техники.

**[00332]** В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение включает способы ингибирования передачи сигнала IL-23 клеткой, включающие приведение IL-23 в контакт с пептидным ингибитором по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления клетка представляет собой клетку млекопитающего. В

конкретных вариантах осуществления способ осуществляют *in vitro* или *in vivo*. В конкретных вариантах осуществления ингибирование передачи сигналов IL-23 можно определить путем измерения изменений уровней фосфо-STAT3 в клетке.

**[00333]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении 5 представлены способы лечения субъекта, страдающего состоянием или показанием, ассоциированными с IL-21 или IL-23R (например, активацией сигнального пути IL-23/IL-23R), при этом способ включает введение субъекту пептидного ингибитора по настоящему изобретению. В определенных вариантах осуществления представлен способ лечения субъекта, страдающего состоянием или показанием, 10 характеризующимся неадекватной, нарушенной или повышенной активностью или передачей сигнала IL-23 или IL-23R, включающий введение индивидууму пептидного ингибитора по настоящему изобретению в количестве, достаточном для ингибирования (частичного или полного) связывания IL-23 с IL-23R у субъекта. В конкретных вариантах осуществления ингибирование связывания IL-23 с IL-23R происходит в 15 конкретных органах или тканях субъекта, например, в желудке, тонком кишечнике, толстом кишечнике/толстой кишке, слизистой оболочке кишечника, собственной пластинке, Пейеровых бляшках, мезентерических лимфатических узлах или лимфатических протоках.

**[00334]** В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению 20 включают введение пептидного ингибитора по настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом. В конкретных вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, был диагностирован или был определен как подверженный риску развития заболевания или нарушения, ассоциированных с IL-23/IL-23R. В конкретных вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее.

**[00335]** В определенных вариантах осуществления заболевание или нарушение 25 представляет собой аутоиммунное воспаление и родственные заболевания и нарушения, такие как рассеянный склероз, астма, ревматоидный артрит, воспаление кишечника, воспалительные заболевания кишечника (IBD), ювенильное IBD, IBD подростков, болезнь Крона, язвенный колит, саркоидоз, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит (аксиальный спондилоартрит), псориаз или псориатический артрит или 30 псориаз. В конкретных вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой псориаз (например, бляшечный псориаз, каплевидный псориаз, обратный псориаз, пустулезный псориаз, ладонно-подошвенный пустулез, вульгарный псориаз или эритродермический псориаз), атопический дерматит, эктопическое акне,

язвенный колит, болезнь Крона, целиакию (нетропическое спру), энтеропатию, ассоциированную с серонегативными артропатиями, микроскопический колит, коллагенозный колит, эозинофильный гастроэнтерит/эзофагит, колит, ассоциированный с лучевой терапией или химиотерапией, колит, ассоциированный с нарушениями врожденного иммунитета, как при дефиците адгезии лейкоцитов-1, хроническую гранулематозную болезнь, болезнь накопления гликогена 1b типа, синдром Германского-Пудлака, синдром Чедиака-Хигаси, синдром Вискотта-Олдрича, поухит, поухит, возникший после проктоколэктомии и илеоанального анастомоза, рак желудка-кишечного тракта, панкреатит, инсулинозависимый сахарный диабет, мастит, холецистит, холангит, первичный билиарный цирроз, вирус-ассоциированную энтеропатию, перихолангит, хронический бронхит, хронический синусит, астму, увеит или реакцию «трансплантат против хозяина».

**[00336]** В определенных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлены способы лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту пептидного ингибитора по настоящему изобретению, при этом пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (I) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Z) или (Z') или состоит из. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.

**[00337]** В определенных родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Ia), (Ib), (Ic) или (Id) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.

**[00338]** В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (IIa), (IIb) или (IIc) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.

- 5 [00339] В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (III d) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.
- 10 [00340] В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg) или (IVh) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.
- 15 [00341] В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Va), (Vb), (Vc) или (Vd) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона. В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (VIa), (VIb), (VIc), (VI d), (VIe), (VIf), (VIg) или (VIh) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.
- 20 [00342] В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (VIIa), (VIIb), (VIIc) или (VII d) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.
- 25 [00343] В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIII d), (VIIIe), (VIIIf), (VIIIg) или (VIIIh) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.
- 30 [00344] В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (IXa), (IXb), (IXc) или (IX d) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.

**[00345]** В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) или (Xh) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.

**[00346]** В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XIa), (XIb), (XIc) или (XIId) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.

**[00347]** В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XIIa), (XIIb), (XIIc), (XIId), (XIIe), (XIIf), (XIIfg) или (XIIh) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.

**[00348]** В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XIIIa), (XIIIb), (XIIIc) или (XIIIId) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.

**[00349]** В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XIVa), (XIVb), (XIVc), (XIVd), (XIVe), (XIVf), (XIVg) или (XIVh) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.

**[00350]** В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XVa), (XVb), (XVc) или (XVd) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.

**[00351]** В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XVIa), (XVIb), (XVIc), (XVIId), (XVIe), (XVIf), (XVIg) или (XVIh) или состоит из нее. В определенных

вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.

**[00352]** В других родственных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XVIIa), (XVIIb), (XVIIc) или (XVII d) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.

**[00353]** В других связанных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Z'), (Z'-A), (Z'-B), (Z'-C), (Z'-D), (Z'-E), (Z'-F), (Z'-G), (Z'-H), (Z'-I), (Z'-J), (Z'-K), (Z'-L) или (Z'-M) или состоит из нее. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой язвенный колит. В определенных вариантах осуществления IBD представляет собой болезнь Крона.

**[00354]** В определенных связанных вариантах осуществления способов лечения IBD, например, язвенного колита или болезни Крона, пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже; или ее фармацевтически приемлемую соль.

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-dK-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:1);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:2);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:3);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:4);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:5);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:7);

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:8);

- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-  
[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:9);
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-F-  
[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:10);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[THP]-E-N-  
[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:11);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:12);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[THP]-E-N-  
[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:13);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:14);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:15);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:16);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:17);
- 20 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:18);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 20, 25);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:21);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:22);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:23);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
30 [(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:24);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:25);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:26);

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:27);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:28);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:29);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(bAla)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:30);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(bAla)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:31);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Et)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:32);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Et)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:33);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(7-Et)]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:34);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(4-Me)]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:35);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(6-Me)]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:36);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(4-OMe)]-[a-  
MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:37);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(7-i-Pr)]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:38);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(7-nPr)]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:39);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(7-OMe)]-[a-  
MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:40);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(6-Cl)]-[a-MeLys]-  
30 [Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:41);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(5-OMe)]-[a-  
MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:42);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(3-MePh)]-[a-  
MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:43);

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(6-Ph)]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:44);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(6-Et)]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:45);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-FPh))] - [Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:46);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:47);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:48);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-OMePh))] - [Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-  
MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:49);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(7-Ph)]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:50);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:51);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:52);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:53);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:54);
- Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:55);
- 25 Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:56);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-  
[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:57);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
30 [Lys(Ac)]-N-F-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:58);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:59);
- Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:60);

- Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:61);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:62);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-[(D)Asn]-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:63);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-G-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:64);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-[h(Ser)]-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:65);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-P-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:66);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-Nal))] -[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:67);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-3BiPh)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:68);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(фенантрен-5-ил))] -[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:69);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4-антрацен-5-ил))] -[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:70);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(1-Nal))] -[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:71);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4BiPh))] -[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:72);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(3,5-t-Bu-Ph))] -[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:73);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:74);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:75);
- 30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[2Pal]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:78);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[2Pal]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:79);

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:80);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:81);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:82);
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-  
MeLys]-E-N-H-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:83);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
10 [Lys(Ac)]-N-Phe[4-аминометил]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:84);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-  
N-[(D)His]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:85);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:86);
- 15 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:87);
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-N-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:88);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
20 [Lys(Ac)]-N-N-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:89);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Val]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:90);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Thr]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:91);
- 25 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[(D)His]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:92);
- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:93);
- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-  
30 NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:94);
- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-  
N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:95);
- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-  
NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:96);

- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:97);
- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub>; (SEQ ID NO:98)
- 5 Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:99);
- Ac-[(D)Arg]-[Abu]-S-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:100);
- 10 Ac-[(D)Arg]-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:101);
- Ac-[(D)Arg]-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-  
N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:102);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:103);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:104);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:105);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:106);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:107);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:108);
- 25 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:109);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-  
N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:110);
- 30 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:111);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:112);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-  
[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:113);

- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:114);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[4Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:115);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:116);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:117);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Quin]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:118);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[7-Aза-триптофан]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:119);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)аMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:120);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)аMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:121);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)аMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:122);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)аMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:123);
- 20 Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:124);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:125);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:126);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:127);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:130);
- 30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:131);
- Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:132);

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:133);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:134);
- 5 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-  
N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:135);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:136);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:137);
- Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:138);
- Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:139);
- 15 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:140);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:141);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(3-карбоксамидофенил))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-  
[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:142);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-пиримидин-5-ил)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:143);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-имидазопиридинил)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-  
Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:144);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[aMe(Lys)]-  
[Lys(Ac)]-N-[His\_3Me]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:145);
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[His\_3Me]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:146);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4Quin))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-  
30 N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:147);
- Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(3-пиразол-1-ил)))-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:148);
- Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(5-Et)))-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-  
N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:149);

- Ac-[Pen]-N-T-[W(5-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:150);
- Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(3-пиразол-1-ил)))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:151);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-индазол-5-ил)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:152);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(4-F)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:153);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(5-CN)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:154);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-CN)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:155);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(4-OMe)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:156);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(4-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:157);
- Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:158);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:159, 285);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(5-Ca)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:160);
- Ac-[Pen]-N-T-[Trp\_4Aza]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:161);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:162);
- Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:163);
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(5Pyal)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:164);
- 30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-Me-Lys]-[Lys(Ac)]-N-[(5Pyal)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:165);
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(1-Me)His]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:166);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[aMeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(1-Me)His]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:167); или

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-Me-Lys]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:168);

5 и при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-  
Pen; или посредством тиоэфирной связи Abu-C.

**[00355]** В определенных связанных вариантах осуществления способов лечения IBD,  
например, язвенного колита или болезни Крона, пептидный ингибитор содержит или  
представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных  
10 ниже; или ее фармацевтически приемлемую соль.

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:80);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:104);

15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:108);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-  
N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:110);

20 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:112);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[3Quin]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:118);

Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-  
[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:124); или

25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-  
[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:125);

и при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-  
Pen; или посредством тиоэфирной связи Abu-Cys.

**[00356]** В определенных связанных вариантах осуществления способов лечения IBD,  
30 например, язвенного колита или болезни Крона, пептидный ингибитор содержит или  
представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных  
ниже; или ее фармацевтически приемлемую соль.

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:105);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:106);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:117);

5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:126);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:127);

10 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:134);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:135);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:136);

15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-ацетиламиноэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:137); или

Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:139);

и при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или посредством тиоэфирной связи Abu-C.

**[00357]** В определенных связанных вариантах осуществления способов лечения IBD, например, язвенного колита или болезни Крона, пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже; или ее фармацевтически приемлемую соль.

25 Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:139);

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:158, 162, 284);

30 Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:163);

Ac-[Pen]-N-T-W-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:523);

Ac-[Pen]-N-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:524);

Ac-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>  
(SEQ ID NO:525);

Ac-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:526);

5 Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-  
[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:163);

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-  
N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:527); или

10 Ac-[Pen]-E-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-  
[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:528);

и при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-  
Pen; или посредством тиоэфирной связи Abu-C.

**[00358]** В определенных связанных вариантах осуществления способов лечения IBD,  
язвенного колита или болезни Крона, пептидный ингибитор содержит или представляет  
15 собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже; или ее  
фармацевтически приемлемую соль.

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-  
E-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:201),

20 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-  
E-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:202),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Orn]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:203),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Ser]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:204),

25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Phe]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:205),

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-H-[(D)Tyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:206),

30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[(D)Tyr]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:207),

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-H-P-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:208),

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-H-[(D)Pro]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:209),

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:210),  
 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-(D)Phe[4-NH<sub>2</sub>]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:211),
- 5 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:212),  
 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-N(H)Me (SEQ ID NO:213),
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Phe(4-NH(Ac))]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:214),  
 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Tyr]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:215),
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:216),
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:217),  
 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:218),
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:219),  
 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:220),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-E-N-H-N(H)Me (SEQ ID NO:221),
- 25 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-P-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:222),  
 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-[(D)Pro]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:223),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[bAla]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:224),
- 30 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Val]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:225),  
 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Arg]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:226),

- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[Hph]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:227),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-  
Phe[4-NH<sub>2</sub>]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:228),
- 5 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-Phe[4-NH<sub>2</sub>]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:229),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-F-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:230),
- 10 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[THP]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:231),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:232),  
Ac-[(D)Arg]-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:233),
- 15 Ac-[(D)Arg]-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:234),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:235),
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:236),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Val]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:237),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Arg]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:238),
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[Hph]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:239),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Tyr]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:240),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Tyr]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:241),
- 30 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[4Pal]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:242),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[Phe(4-CF<sub>3</sub>)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:243),

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-Tyr\_CHF2-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:244),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[THP]-P-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:245),  
5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:246),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:247),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
10 [THP]-E-N-[4Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:248),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[Phe(2-аминометил)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:249),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Pro(4,4diF)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:250),  
15 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[aMePro]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:251),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Aib]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:252),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
20 [Lys(Ac)]-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:253),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:261),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:262),  
25 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:266),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-N(H)Me (SEQ ID NO:267),  
[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-  
30 N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:270),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:271),  
Pr-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-(N-  
пропиониламино)этокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:272),

- Ас-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-(N-(4-гидрокси-3-метилфенил) пропиониламино)этокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:273),
- 5 Ас-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal(5-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:276),
- Ас-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal(5-NH<sub>2</sub>)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:277),
- Ас-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-N(H)Me (SEQ ID NO:278),
- 10 Ас-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:279),
- Ас-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Gly(N-циклолгексилметил)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:280),
- Ас-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Gly(N-изобутил)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:281),
- 15 Ас-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal(3-Me)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:282),
- Ас-[(D)Arg]-[aMeCys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:283),
- 20 Ас-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:284),
- Ас-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:285, 159),
- Ас-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:286),
- 25 Ас-[Pen]-[Gly(аллил)]-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Tyr(O-аллил)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:287),
- Ас-[Pen]-[Gly(аллил)]-D-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Tyr(O-аллил)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:288),
- 30 Ас-[Pen]-[Gly(аллил)]-T-(W(4-F))-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Tyr(O-аллил)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:289),
- Ас-[Pen]-N-D-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:290),

Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:291),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:299),

5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:308),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[(D)Tyr]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:309),

10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:310),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:311),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-пропил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:332),

15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-бутил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:333),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-изобутил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:334),

20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-бензил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:335),

Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[a-MeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:339),

Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:347) или

25 Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:373),

и при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или посредством тиоэфирной связи Abu-C.

**[00359]** В определенных связанных вариантах осуществления способов лечения IBD, язвенного колита или болезни Крона, пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже; или ее фармацевтически приемлемую соль.

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:104),

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:106),

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:158, 162, 284),

5 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:247, 266),

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:261), или

10 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-N(H)Me (SEQ ID NO:267),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00360]** В определенных связанных вариантах осуществления способов лечения IBD, язвенного колита или болезни Крона, пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже; или ее фармацевтически приемлемую соль.

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:104),

20 при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00361]** В определенных связанных вариантах осуществления способов лечения IBD, язвенного колита или болезни Крона, пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже; или ее фармацевтически приемлемую соль.

25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:106),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00362]** В определенных связанных вариантах осуществления способов лечения IBD, язвенного колита или болезни Крона, пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже; или ее фармацевтически приемлемую соль.

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:158),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00363]** В определенных связанных вариантах осуществления способов лечения IBD, язвенного колита или болезни Крона, пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже; или ее фармацевтически приемлемую соль.

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[TNP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:247),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00364]** В определенных связанных вариантах осуществления способов лечения IBD, язвенного колита или болезни Крона, пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже; или ее фармацевтически приемлемую соль.

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[TNP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:261),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00365]** В определенных связанных вариантах осуществления способов лечения IBD, язвенного колита или болезни Крона, пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже; или ее фармацевтически приемлемую соль.

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[TNP]-E-N-[3Pal]-N(H)Me (SEQ ID NO:267),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

**[00366]** В определенных родственных вариантах осуществления в настоящем изобретении представлен способ селективного ингибирования передачи сигналов IL-23 или IL-23R (или связывания IL-23 с IL-23R) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту пептидного ингибитора по настоящему изобретению. В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение включает способ селективного ингибирования передачи сигналов IL-23 или IL-23R (или связывания IL-23 с IL-23R) в желудочно-кишечном тракте субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту пептидного ингибитора по настоящему изобретению.

путем перорального введения. В конкретных вариантах осуществления концентрация введенного пептидного ингибитора в тканях ЖКТ (например, тонком кишечнике или толстой кишке) по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 50 раз или по меньшей мере в 100 раз больше, чем концентрация в крови. В  
5 конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение включает способ селективного ингибирования передачи сигнала IL23 или IL23R (или связывания IL23 с IL23R) в желудочно-кишечном тракте субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту пептидного ингибитора, при этом пептидный ингибитор не блокирует взаимодействие между IL-6 и IL-6R и не антагонизирует сигнальный путь  
10 IL-12. В дополнительном родственном варианте осуществления настоящее изобретение включает способ ингибирования воспаления ЖКТ и/или нейтрофильной инфильтрации ЖКТ, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, пептидного ингибитора по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению включают введение пептидного ингибитора по настоящему  
15 изобретению (т.е. первого терапевтического средства) субъекту, нуждающемуся в этом, в комбинации со вторым терапевтическим средством. В определенных вариантах осуществления второе терапевтическое средство вводят субъекту до и/или одновременно с введением и/или после введения субъекту пептидного ингибитора. В конкретных вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет  
20 собой противовоспалительное средство. В определенных вариантах осуществления второе терапевтическое средство представляет собой нестероидный противовоспалительный препарат, стероид или иммуномодулирующее средство. В определенных вариантах осуществления способ включает введение субъекту третьего терапевтического средства. В определенных вариантах осуществления второе  
25 терапевтическое средство представляет собой антитело, которое связывает IL-23 или IL-23R.

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[00367] В конкретных вариантах осуществления пептидный ингибитор или фармацевтическая композиция, содержащая пептидный ингибитор, суспендированы в  
30 матрице с замедленным высвобождением. Матрица с замедленным высвобождением, используемая в данном документе, представляет собой матрицу, изготовленную из материалов, обычно полимеров, которые разлагаются ферментативным или кислотно-щелочным гидролизом или растворением. После введения в организм на матрицу воздействуют ферменты и жидкости организма. Матрицу с замедленным

высвобождением предпочтительно выбирают из биосовместимых материалов, таких как липосомы, полилактиды (полимолочная кислота), полигликолиды (полимер гликолевой кислоты), согликолиды полилактидов (сополимеры молочной и гликолевой кислот), полиангидриды, поли(орто)эфиры, полипептиды, гиалуроновая кислота, коллаген, хондроитинсульфат, карбоновые кислоты, жирные кислоты, фосфолипиды, полисахариды, нуклеиновые кислоты, полиаминокислоты, аминокислоты, такие как фенилаланин, тирозин, изолейцин, полинуклеотиды, поливинилпропилен, поливинилпирролидон и силикон. Одним из вариантов осуществления биоразлагаемой матрицы является матрица из полилактида, полигликолида или сополимера полилактида с гликолидом (сополимеры молочной и гликолевой кислот).

**[00368]** В определенных вариантах осуществления настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие один или несколько пептидных ингибиторов по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество относятся к нетоксичному твердому, полутвердому или жидкому наполнителю, разбавителю, инкапсулирующему материалу или вспомогательному веществу любого типа. Предупреждение действия микроорганизмов может быть обеспечено включением в состав различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательным включить изотонические средства, такие как сахара, хлорид натрия и т.п.

**[00369]** В определенных вариантах осуществления композиции вводят перорально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, внутрибрюшинно, интаректально, местно (в виде порошков, мазей, капель, суппозиториев или трансдермальных пластырей), путем ингаляции (например, интраназальный спрей), в глаза (например, внутриглазно) или буккально. Термин «парентеральный», используемый в данном документе, относится к способам введения, которые включают внутривенную, внутримышечную, внутрибрюшинную, интрастернальную, подкожную, внутрикожную и внутрисуставную инъекцию и инфузию. Соответственно, в определенных вариантах осуществления композиции составлены для доставки любым из этих способов введения.

**[00370]** В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции для парентерального введения содержат фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии или стерильные

порошки для восстановления в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или носителей включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.), карбоксиметилцеллюлозу и их подходящие смеси,  $\beta$ -циклодекстрин, растительные масла (такие как оливковое масло) и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, за счет использования материалов для покрытия, таких как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ. Эти композиции могут также содержать адъюванты, такие как консервант, смачивающие средства, эмульгаторы и диспергирующие средства. Длительное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано включением средств, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

**[00371]** Инъекционные депо-формы включают формы, полученные путем образования микрокапсульных матриц пептидного ингибитора в одном или нескольких биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид, поли(ортоэфиры), поли(ангидриды) и (поли)гликоли, такие как PEG. В зависимости от соотношения пептида к полимеру и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения пептидного ингибитора. Инъекционные депо-составы также получают путем включения пептидного ингибитора в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

**[00372]** Инъекционные составы могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через удерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих средств в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением.

**[00373]** Местное введение включает введение на кожу или слизистую оболочку, включая поверхности легких и глаз. Композиции для местного введения в легкие, включая композиции для ингаляции и интраназального введения, могут включать растворы и суспензии в водных и неводных составах и могут быть приготовлены в виде сухого порошка, который может находиться под давлением или не под давлением. В порошковых композициях, не находящихся под давлением, активный ингредиент может находиться в тонкоизмельченной форме, может использоваться в смеси с

фармацевтически приемлемым инертным носителем большего размера, включающим частицы, имеющие размер, например, до 100 микрон в диаметре. Подходящие инертные носители включают сахара, такие как лактоза.

5 **[00374]** В качестве альтернативы композиция может находиться под давлением и содержать сжатый газ, такой как азот или сжиженный газ-вытеснитель. Сжиженная пропеллентная среда и вся композиция могут быть такими, чтобы активный ингредиент не растворялся в ней до какой-либо значительной степени. Композиция под давлением может также содержать поверхностно-активное вещество, такое как жидкое или 10 твердое неионогенное поверхностно-активное вещество, или может представлять собой твердое анионное поверхностно-активное вещество. Предпочтительно использовать твердое анионное поверхностно-активное вещество в форме натриевой соли.

**[00375]** Дополнительной формой для местного применения является введение в глаза. Пептидный ингибитор по настоящему изобретению может быть доставлен в 15 фармацевтически приемлемом офтальмологическом носителе, так что пептидный ингибитор остается в контакте с поверхностью глаза в течение периода времени, достаточного для проникновения пептидного ингибитора в роговицу и внутренние области глаза, как, например, передняя камера, задняя камера, стекловидное тело, водянистая влага, стекловидное тело, роговица, радужка/цилиарная оболочка, хрусталик, сосудистая оболочка/сетчатка и склера. Фармацевтически приемлемый 20 офтальмологический носитель может представлять собой, например, мазь, растительное масло или инкапсулирующий материал. В качестве альтернативы пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть введены с помощью инъекции непосредственно в стекловидное тело и водянистую влагу.

**[00376]** Композиции для ректального или вагинального введения включают 25 суппозитории, которые можно изготовить путем смешивания пептидных ингибиторов по настоящему изобретению с подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторий, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела и поэтому плавятся в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают 30 активное соединение.

**[00377]** Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению можно также вводить в липосомах или других липидных носителях. Как известно в данной области техники, липосомы обычно получают из фосфолипидов или других липидных веществ. Липосомы образованы моно- или многослойными гидратированными жидкими

кристаллами, диспергированными в водной среде. Можно использовать любой нетоксичный, физиологически приемлемый и способный к метаболизму липид, способный образовывать липосомы. Композиции по настоящему изобретению в форме липосом могут содержать помимо ингибитора пептида по настоящему изобретению стабилизаторы, консерванты, наполнители и т.п. В определенных вариантах осуществления липиды включают фосфолипиды, в том числе фосфатидилхолины (лецитины) и серины, как природные, так и синтетические. Способы образования липосом известны в данной области техники.

5  
10  
15  
20

**[00378]** Фармацевтические композиции для использования в настоящем изобретении, подходящие для парентерального введения, могут включать стерильные водные растворы и/или суспензии пептидных ингибиторов, изотонизированные с кровью реципиента, обычно с использованием хлорида натрия, глицерина, глюкозы, маннита, сорбита и т.п.

15  
20

**[00379]** В некоторых аспектах в настоящем изобретении представлена фармацевтическая композиция для пероральной доставки. Композиции и пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть приготовлены для перорального введения в соответствии с любым из способов, методик и/или средств доставки, описанных в данном документе. Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть модифицированы или интегрированы в систему или средство доставки, которые в данном документе не раскрыты, но хорошо известны в данной области техники и совместимы для использования при пероральной доставке пептидов.

25  
30

**[00380]** В некоторых вариантах осуществления составы для перорального введения могут содержать адъюванты (например, резорцины и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленолеиловый эфир и н-гексадецилполиэтиленовый эфир) для искусственного повышения проницаемости стенок кишечника и/или ферментативные ингибиторы (например, панкреатические ингибиторы трипсина, диизопропилфторфосфат (DFF) или трасилол) для ингибирования ферментативного расщепления. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор твердой лекарственной формы для перорального введения можно смешивать с по меньшей мере одной добавкой, такой как сахароза, лактоза, целлюлоза, маннит, трегалоза, раффиноза, мальтит, декстран, крахмалы, агар, альгинаты, хитины, хитозаны, пектины, трагакантовая камедь, аравийская камедь, желатин, коллаген, казеин, альбумин, синтетический или полусинтетический полимер

или глицерид. Эти лекарственные формы могут также содержать другие типы добавок, например, неактивный разбавитель, смазывающее вещество, такое как стеарат магния, парабен, консервант, такой как сорбиновая кислота, аскорбиновая кислота, альфа-токоферол, антиоксиданты, такие как цистеин, разрыхлители, связующие вещества, загустители, буферные средства, средства, регулирующие рН, подсластители, ароматизаторы или отдушки.

**[00381]** В конкретных вариантах осуществления лекарственные формы для перорального введения или стандартные дозы, совместимые для применения с пептидными ингибиторами по настоящему изобретению, могут включать смесь пептидного ингибитора и нелекарственных компонентов или вспомогательных веществ, а также другие материалы для одноразового применения, которые могут рассматриваться в качестве ингредиентов или упаковки. Композиции для перорального применения могут включать по меньшей мере одну из жидких, твердых и полутвердых лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления представлена лекарственная форма для перорального применения, содержащая эффективное количество пептидного ингибитора, при этом лекарственная форма содержит по меньшей мере одно из следующего: пилюлю, таблетку, капсулу, гель, пасту, напиток, сироп, мазь и суппозиторий. В некоторых случаях представлены пероральная лекарственная форма, которая разработана и настроена для достижения замедленного высвобождения пептидного ингибитора в тонком и/или толстом кишечнике субъекта.

**[00382]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция для перорального применения, содержащая пептидный ингибитор по настоящему изобретению, содержит энтеросолюбильное покрытие, предназначенное для задержки высвобождения пептидного ингибитора в тонком кишечнике. В по меньшей мере некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, которая содержит пептидный ингибитор по настоящему изобретению и ингибитор протеазы, такой как апротинин, в фармацевтическом составе с отсроченным высвобождением. В некоторых случаях фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат энтеросолюбильное покрытие, которое растворимо в желудочном соке при значении рН, составляющем приблизительно 5,0 или выше. В по меньшей мере одном варианте осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая энтеросолюбильное покрытие, включающее полимер, имеющий диссоциирующие карбоксильные группы, такие как производные целлюлозы, включая фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, фталат ацетата целлюлозы и

тримеллитат ацетата целлюлозы и аналогичные производные целлюлозы и других углеводных полимеров.

**[00383]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая пептидный ингибитор по настоящему изобретению, представлена в 5 энтеросолюбильном покрытии, причем энтеросолюбильное покрытие предназначено для защиты и высвобождения фармацевтической композиции контролируемым образом в нижних отделах желудочно-кишечного тракта субъекта, а также для предупреждения системных побочных эффектов. В дополнение к энтеросолюбильным покрытиям пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть инкапсулированы, 10 покрыты, окружены или иным образом связаны с любой совместимой системой или компонентом для пероральной доставки лекарственного средства. Например, в некоторых вариантах осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению представлен в системе липидного носителя, содержащей по меньшей мере один из полимерных гидрогелей, наночастиц, микросфер, мицелл и других липидных систем. 15

**[00384]** Для преодоления расщепления пептида в тонком кишечнике некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают систему гидрогелевого полимерного носителя, в которой содержится пептидный ингибитор по настоящему изобретению, при этом гидрогелевый полимер защищает пептидный ингибитор от 20 протеолиза в тонком кишечнике и/или толстой кишке. Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению могут быть дополнительно составлены для совместимого применения с системой-носителем, предназначенной для повышения кинетики растворения и усиления всасывания пептида в кишечнике. Эти способы включают использование липосом, мицелл и наночастиц для увеличения проникновения пептидов 25 в желудочно-кишечный тракт.

**[00385]** Различные биологически реагирующие системы также могут быть объединены с одним или несколькими пептидными ингибиторами по настоящему изобретению для получения фармацевтического средства для пероральной доставки. В некоторых вариантах осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению используется в сочетании с биореактивной системой, такой как гидрогели 30 и мукоадгезивные полимеры с группами водородных связей (например, PEG, поли(метакриловая) кислота [PMAA], целлюлоза, Eudragit®, хитозан и альгинат) для получения терапевтического средства для перорального введения. Другие варианты осуществления включают способ оптимизации или продления времени нахождения

лекарственного средства для пептидного ингибитора, раскрытого в данном документе, где поверхность поверхности пептидного ингибитора модифицируют для придания мукоадгезивных свойств за счет водородных связей, полимеров со связанными муцинами и/или гидрофобных взаимодействий. Эти модифицированные пептидные молекулы могут демонстрировать увеличение времени нахождения лекарственного средства в организме субъекта в соответствии с требуемой характеристикой по настоящему изобретению. Кроме того, целевые мукоадгезивные системы могут специфически связываться с рецепторами на поверхности энтероцитов и М-клеток, за счет чего дополнительно увеличивается поглощение частиц, содержащих пептидный ингибитор.

**[00386]** Другие варианты осуществления включают способ пероральной доставки пептидного ингибитора по настоящему изобретению, при котором пептидный ингибитор вводят субъекту в комбинации с усилителями проницаемости, которые способствуют транспорту пептидов через слизистую оболочку кишечника за счет увеличения парацеллюлярной или трансцеллюлярной проницаемости. Различные усилители проницаемости и способы пероральной доставки терапевтических средств описаны в Brayden, D.J., Mrsny, R.J., 2011. Oral peptide delivery: prioritizing the leading technologies. *Ther. Delivery* 2 (12), 1567–1573.

**[00387]** В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции и составы по настоящему изобретению содержат пептидный ингибитор по настоящему изобретению и один или несколько усилителей проницаемости. Примеры усилителей всасывания могут включать, например, соли желчных кислот, жирные кислоты, поверхностно-активные вещества (анионные, катионные и неанионные) хелаторы, Zonular OT, сложные эфиры, циклодекстрин, декстрансульфат, азон, краун-эфиры, EDTA, эфиры сахарозы и фосфотидилхолин. Хотя усилители всасывания обычно не являются носителями сами по себе, они также широко используются вместе с другими носителями для улучшения пероральной биодоступности за счет транспорта пептидов и белков через слизистую оболочку кишечника. Такие вещества могут быть добавлены к составу в качестве вспомогательных веществ или включены для образования неспецифических взаимодействий с предполагаемым пептидным ингибитором.

**[00388]** Пищевые компоненты и/или другие встречающиеся в природе вещества, которые, как было подтверждено, усиливают проникновение в плотные соединения и считаются общепризнанными безопасными (GRAS), включают, например, глицериды, ацилкарнитины, соли желчных кислот и среднецепочечные жирные кислоты. Также

предполагалось, что натриевые соли среднецепочечных жирных кислот (MCFAS) являются усилителями проницаемости. Наиболее изученной MCFAS является каприлат натрия, соль каприновой кислоты, составляющая 2-3% жирных кислот фракции молочного жира. В настоящее время каприлат натрия в основном используется в качестве наполнителя в составе суппозитория (Доктациллин™) для улучшения ректального всасывания ампициллина. Свойства проникновения другого диетического MCFAS, каприлата натрия (8-углеродного), показали, что *in vitro* они являются более низкими по сравнению с каприлатом натрия. Каприлат натрия и пептидное лекарственное средство были приготовлены в смеси с другими вспомогательными веществами в масле для получения маслянистой суспензии (OS), которая повышала проницаемость (Tuvia, S. et al., *Pharmaceutical Research*, Vol. 31, No. 8, pp. 2010-2021 (2014)).

**[00389]** Например, в определенных вариантах осуществления усилитель проницаемости комбинируют с пептидным ингибитором, при этом усилитель проницаемости содержит по меньшей мере одно из среднецепочечной жирной кислоты, длинноцепочечной жирной кислоты, соли желчных кислот, амфифильного поверхностно-активного вещества и хелатирующего средства. В определенных вариантах осуществления соли среднецепочечных жирных кислот способствуют всасыванию за счет повышения парацеллюлярной проницаемости кишечного эпителия. В определенных вариантах осуществления усилитель проницаемости, содержащий N-[гидроксibenзоил)амино]каприлат натрия, используется для образования слабой нековалентной ассоциации с пептидным ингибитором по настоящему изобретению, где усилитель проницаемости способствует мембранному транспорту и дальнейшей диссоциации после попадания в кровоток. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор по настоящему изобретению конъюгирован с олигоаргинином, за счет чего увеличивается клеточное проникновение пептида в различные типы клеток. Кроме того, по меньшей мере в одном варианте осуществления представлена нековалентная связь между пептидным ингибитором по настоящему изобретению и усилителем проницаемости, выбранным из группы, состоящей из циклодекстрина (CD) и дендримеров, где усилитель проницаемости снижает агрегацию пептида и повышает стабильность и растворимость молекулы пептидного ингибитора.

**[00390]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция или состав содержат пептидный ингибитор по настоящему изобретению и временные усилители проницаемости (TPE). Усилители проницаемости и TPE могут быть использованы для повышения пероральной биодоступности пептидного ингибитора.

Одним из примеров ТРЕ, который может быть использован, является масляная суспензионная композиция, которая диспергирует порошок, содержащий каприлат натрия и терапевтическое средство (Tuvia, S. et al., *Pharmaceutical Research*, Vol. 31, No. 8, pp. 2010-2021 (2014).

5 **[00391]** В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция и составы могут включать пептидный ингибитор по настоящему изобретению и один или несколько усилителей поглощения, ингибиторов ферментов или мукоадгезивных полимеров.

10 **[00392]** В конкретных вариантах осуществления пептидные ингибиторы по настоящему изобретению входят в состав несущей основы состава, такой как, например, эмульсии, липосомы, микросферы или наночастицы.

15 **[00393]** В других вариантах осуществления по настоящему изобретению представлен способ лечения субъекта пептидным ингибитором по настоящему изобретению, имеющим увеличенный период полужизни. В одном аспекте в настоящем изобретении представлен пептидный ингибитор, имеющий период полужизни от по меньшей мере нескольких часов до одного дня *in vitro* или *in vivo* (например, при введении человеку), достаточный для введения терапевтически эффективного количества ежедневно (q.d.) или два раза в день (b.i.d.). В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор имеет период полужизни, составляющий три дня или более, достаточный для еженедельного (q.w.) введения терапевтически эффективного количества. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор имеет период полужизни, составляющий восемь дней или более, достаточный для введения два раза в месяц (b.i.w.) или ежемесячного введения терапевтически эффективного количества. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор является дериватизированным или модифицированным таким образом, что он имеет более длительный период полужизни по сравнению с недериватизированным или немодифицированным пептидным ингибитором. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор содержит одну или несколько химических модификаций для увеличения периода полужизни в сыворотке крови.

25 **[00394]** При использовании по меньшей мере в одном из способов лечения или систем доставки, описанных в данном документе, пептидный ингибитор по настоящему изобретению можно использовать в чистом виде или, если такие формы существуют, в форме фармацевтически приемлемой соли.

**[00395]** Общее ежедневное использование пептидных ингибиторов и композиций по настоящему изобретению может определяться лечащим врачом в рамках здравого медицинского заключения. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая: а) нарушение, подлежащее лечению, и тяжесть нарушения; б) активность конкретного используемого соединения; с) конкретный используемый состав, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; д) время введения, способ введения и скорость выведения используемого специфического пептидного ингибитора; е) продолжительность лечения; ф) лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с используемым специфическим пептидным ингибитором, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

**[00396]** В конкретных вариантах осуществления общая суточная доза пептидных ингибиторов по настоящему изобретению, вводимая человеку или другому млекопитающему в виде однократной или разделенной дозы, может составлять, например, от 0,0001 до 300 мг/кг массы тела в сутки или от 1 до 300 мг/кг массы тела в сутки.

#### НЕИНВАЗИВНОЕ ОБНАРУЖЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ КИШЕЧНИКА

**[00397]** Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению можно использовать для обнаружения, оценки и диагностики воспаления кишечника с помощью микроПЭТ-визуализации, где пептидный ингибитор метят хелатирующей группой или обнаружимой меткой, как часть неинвазивной диагностической процедуры. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор конъюгирован с бифункциональным хелатором. В определенных вариантах осуществления пептидный ингибитор метят радиоактивным изотопом. Затем меченый пептидный ингибитор вводят субъекту перорально или ректально. В определенных вариантах осуществления ингибитор меченого пептида добавляют в питьевую воду. После поглощения пептидного ингибитора визуализацию микроПЭТ можно использовать для визуализации воспаления в кишечнике и пищеварительном тракте субъекта.

#### ПРИМЕРЫ

##### СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ТРИПТОФАНОВ

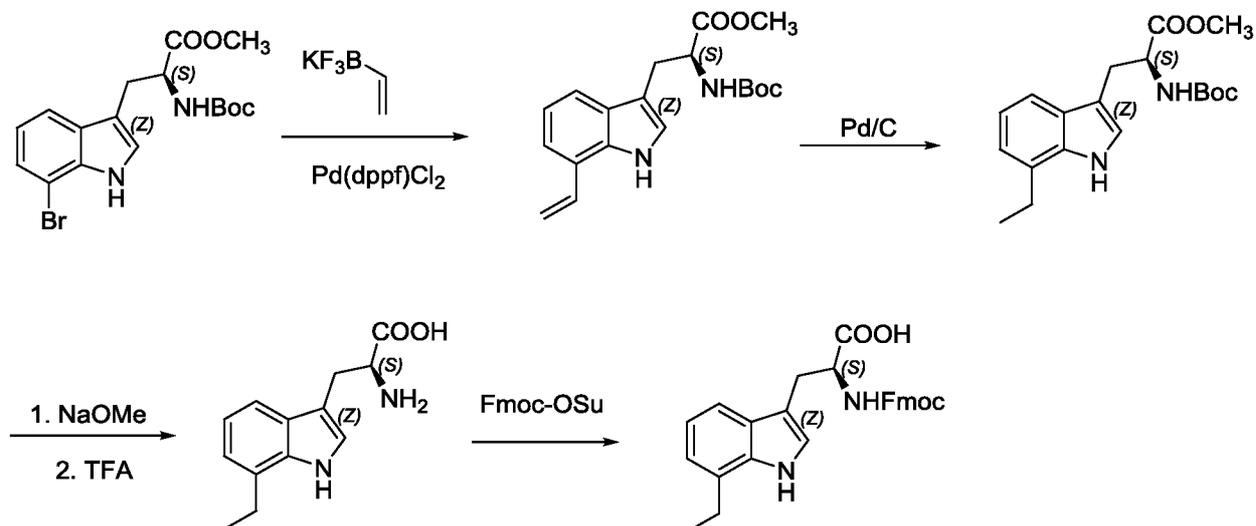
###### Синтез 7-метилтриптофана

**[00398]** 7-Метилтриптофан приобретали из коммерческого источника. Кроме того, соединение можно синтезировать в соответствии с одним из способов, описанных ниже.

### Синтез 7-этилтриптофана

[00399] 7-Этилтриптофан синтезировали в соответствии со способом, изображенным на схеме 1:

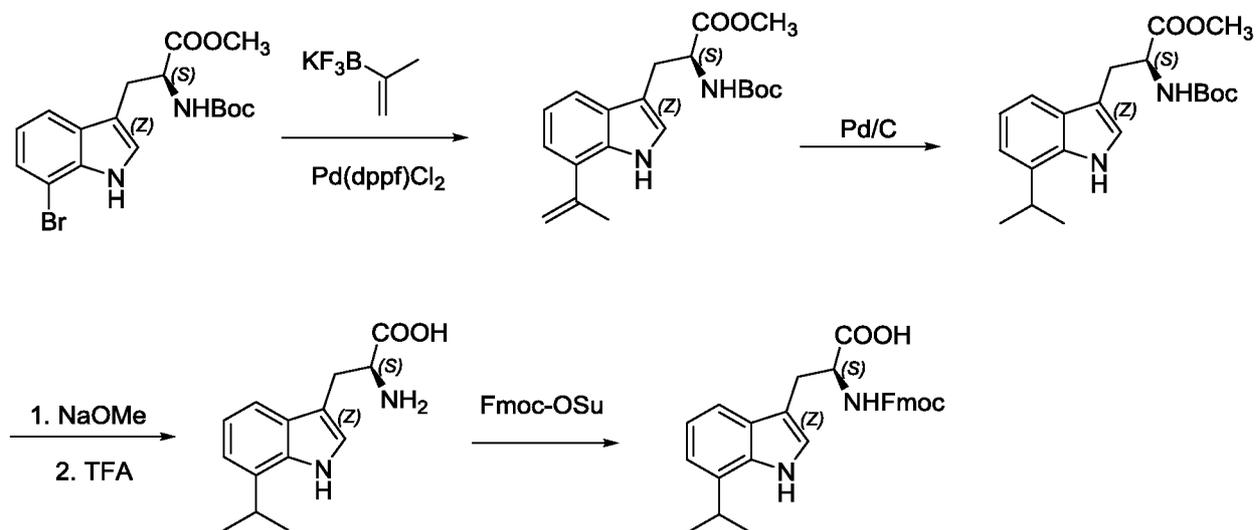
Схема 1



### Синтез 7-изопропилтриптофана

[00400] 7-Изопропилтриптофан синтезировали в соответствии со способом, изображенным на схеме 2:

Схема 2



### Процедуры для соединения 7-изопропила:

Связывание по Сузуки:

15 [00401] К раствору (S)-метил-3-(7-бром-1H-индол-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (5,0 г, 12,6 ммоль) в н-пропанол в герметически

закрытой пробирке добавляли изопренилтрифторборат калия (2,2 г, 15,1 ммоль) и продували азотом. К вышеуказанной смеси добавляли триэтиламин (3,5 мл, 25,5 ммоль), а затем катализатор [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (0,72 г, 0,88 ммоль), продували азотом в течение 10 минут и  
5 нагревали до 100 °С в течение ночи. Раствор концентрировали до остатка, который растворяли в этилацетате (150 мл), промывали водой и солевым раствором. Органический слой концентрировали, а неочищенный продукт очищали на флэш-колонке (3,2 г, 71%) с получением густого пенистого твердого вещества.

Трансферная гидрогенизация:

10 **[00402]** К раствору (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(7-(проп-1-ен-2-ил)-1H-индол-3-ил)пропаноата (3,1 г, 8,6 ммоль) в этаноле (40 мл), добавляли 10% Pd/C (100 мг, 50% влажный катализатор), затем добавляли формиат аммония (1,6 г, 25,3 ммоль) и полученную смесь нагревали до 65-70 °С в течение более 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли воду и экстрагировали этилацетатом (2 ×  
15 100 мл). Органический слой промывали водой и солевым раствором и концентрировали. Полученный продукт (3,1 г, количественный) использовали как таковой для следующей реакции.

Гидролиз:

20 **[00403]** К раствору (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(7-изопропил-1H-индол-3-ил)пропаноата (3,6 г, 10,0 ммоль) в THF/MeOH/воде (4:1:1) добавляли гидроксид лития (1,26 г, 30,0 ммоль) и раствор перемешивали в течение ночи. Раствор концентрировали с удалением растворителей, разбавляли водой и подкисляли 10% водным раствором лимонной кислоты. Водный слой, содержащий продукт, экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Органический слой промывали водой и  
25 солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали до получения требуемого продукта (2,8 г, 94%) в виде густого масла. Неочищенный продукт отбирали на следующую стадию без дополнительной очистки.

Снятие защиты Вос:

30 **[00404]** К холодному раствору (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(7-изопропил-1H-индол-3-ил)пропановой кислоты (2,8 г, 8,0 ммоль) в дихлорметане (12 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (6 мл) и раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Раствор упаривали досуха, повторно растворяли в дихлорметане (10 мл), обрабатывали смесью HCl/эфир и концентрировали. Неочищенную хлористоводородную соль суспендировали в MTBE (25 мл),

перемешивали в течение 30 минут и фильтровали с получением гидрохлорида (S)-2-амино-3-(7-изопропил-1H-индол-3-ил)пропановой кислоты (1,3 г, 68%) в виде беловатого твердого вещества (гигроскопичного).

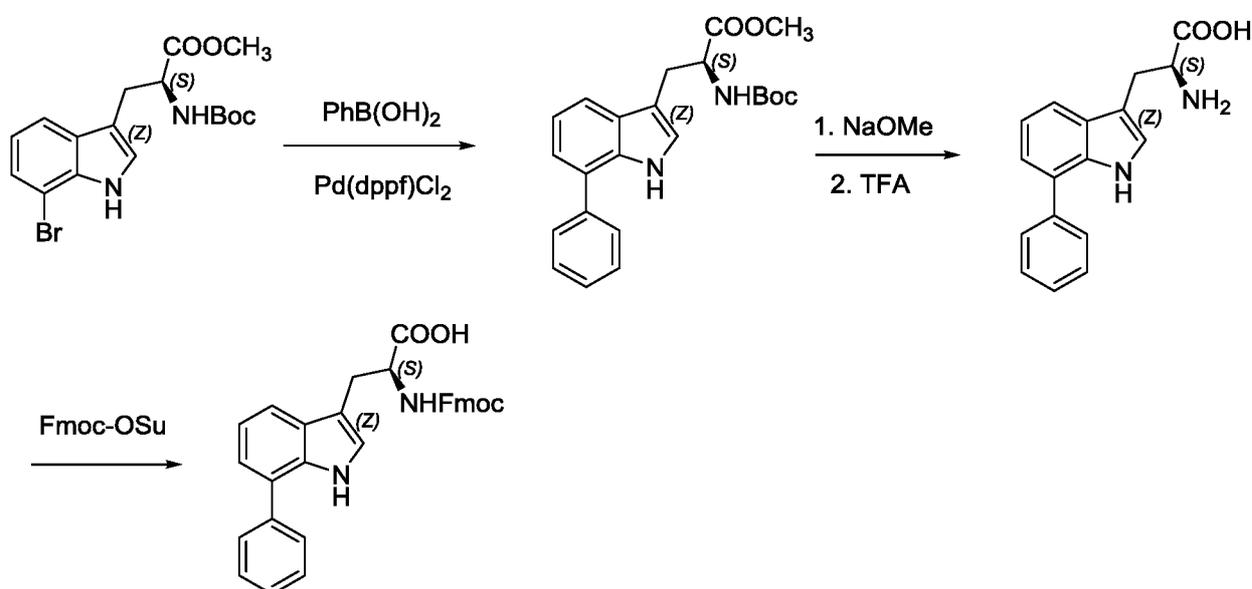
Защита Fmoc:

- 5 **[00405]** К раствору гидрохлорида (S)-2-амино-3-(7-изопропил-1H-индол-3-ил)пропановой кислоты (1,3 г, 4,6 ммоль) в смеси THF/вода (33 мл: 10 мл) добавляли порциями бикарбонат натрия (1,55 г, 18,4 ммоль), а затем N-(9-флуоренилметоксикарбонилокси)сукцинимид (1,55 г, 4,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали с удалением THF. Остаток  
10 разбавляли водой, подкисляли 2 н. HCl и экстрагировали этилацетатом (2 × 75 мл). Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением продукта в виде пенистого легкоплавкого твердого вещества (1,85 г, 86%).

#### Синтез 7-фенилзамещенных триптофанов

- 15 **[00406]** 7-Фенилзамещенный триптофан синтезировали или могли синтезировать в соответствии со способом, изображенным на схеме 3:

Схема 3. 7-Фенилзамещенные триптофаны



20

Связывание по Сузуки с арилбороновой кислотой

- [00407]** (S)-метил 3-(7-бром-1H-индол-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (4,0 г, 10,0 ммоль) в сухом толуоле (30 мл) продували в течение 10 мин. азотом. Добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 г, 15,0 ммоль) в 10 мл воды,

затем добавляли фенилбороновую кислоту (1,47 г, 12,0 ммоль) и реакционную смесь продували азотом в течение 10 минут. Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM (0,58 г, 0,71 ммоль), этанол (10 мл) и THF (20 мл) и реакционную смесь нагревали до 100 °С при перемешивании в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и  
 5 остаток растворяли в DCM (200 мл). Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем 60-120 меш с получением продукта (3,6 г, 90%) в виде пенистого твердого вещества.

Гидролиз:

10 **[00408]** К раствору (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(7-фенил-1H-индол-3-ил)пропаноата (3,6 г, 9,1 ммоль) в THF/MeOH/воде (4:1:1) добавляли гидроксид лития (1,15 г, 27,3 ммоль) и раствор перемешивали в течение ночи. Раствор концентрировали с удалением растворителей, разбавляли достаточным количеством воды и подкисляли 10% раствором лимонной кислоты. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 10  
 15 мл). Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали до получения требуемого продукта (3,3 г, 95%).

Снятие защиты Вос:

**[00409]** К охлажденному на льду раствору (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(7-фенил-1H-индол-3-ил)пропановой кислоты (3,3 г, 8,6 ммоль) в дихлорметане (13 мл)  
 20 добавляли трифторуксусную кислоту (6,6 мл) и раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Раствор упаривали досуха, повторно растворяли в дихлорметане (10 мл), обрабатывали смесью HCl/эфир и концентрировали. Неочищенную хлористоводородную соль суспендировали в МТВЕ (25 мл), перемешивали в течение 30 минут и фильтровали с получением гидрохлорида (S)-2-  
 25 аминок-3-(7-фенил-1H-индол-3-ил)пропановой кислоты (1,8 г, 66%).

Защита Fmoc:

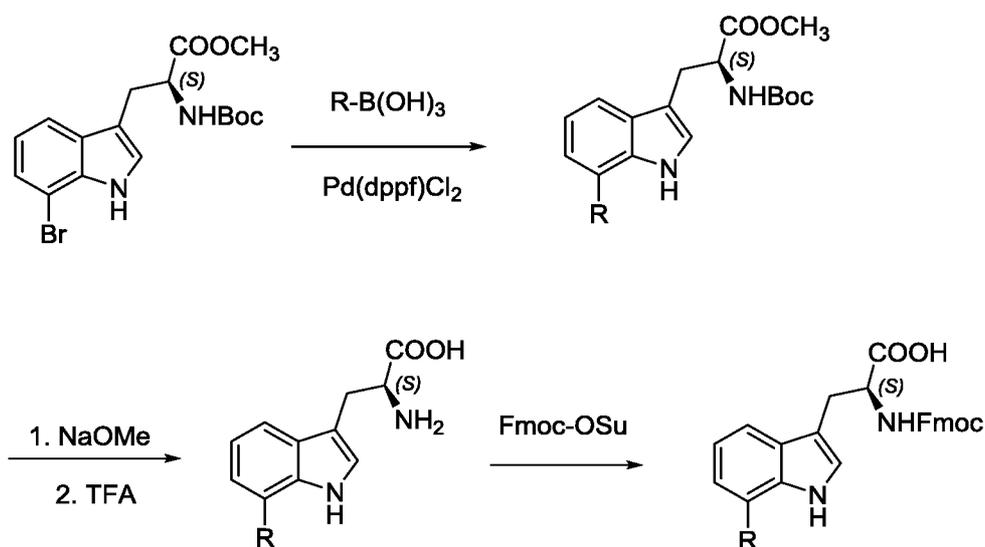
**[00410]** К раствору гидрохлорида (S)-2-амино-3-(7-фенил-1H-индол-3-ил)пропановой кислоты (1,8 г, 5,7 ммоль) в смеси THF/вода (45 мл: 13 мл) добавляли порциями бикарбонат натрия (1,92 г, 22,8 ммоль), а затем N-(9-  
 30 флуоренилметоксикарбонилокси)сукцинимид (1,92 г, 5,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали с удалением THF. Остаток разбавляли достаточным количеством воды, подкисляли 2 н. HCl и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Органический слой промывали водой и солевым раствором,

сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали, а остаток суспендировали в 20% растворе МТВЕ/гексаны до получения требуемого продукта (2,6 г, 92%).

### Синтез 7-гетероарилзамещенных триптофанов

- 5 [00411] 7-Гетероарилзамещенный триптофан синтезировали или могли синтезировать в соответствии со способом, изображенным на схеме 4:

Схема 4. 7-Гетероарилзамещенные триптофаны



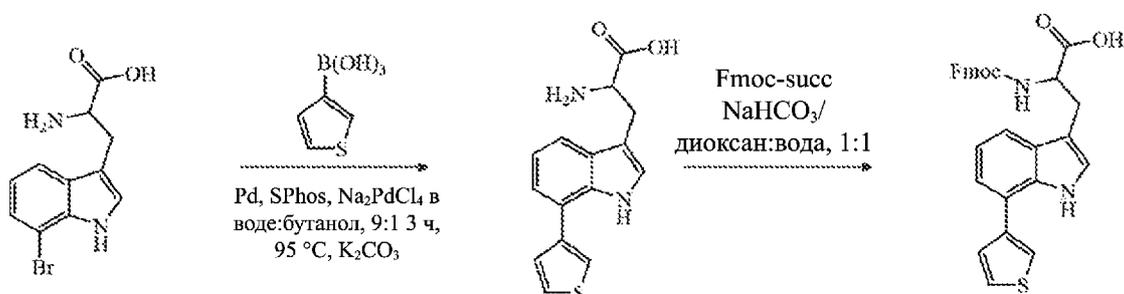
где R представляет собой гетероарил, не замещенный или замещенный галогеном, галоген, алкилом, циано, галогеналкилом, гидроксильной или алкоксигруппой.

- 10 [00412] Конкретные репрезентативные R-группы выбирали из тиенила, пиридила, пиперидинила и морфолинила.

### Синтез 7-тиенил(тиофенил)замещенных триптофанов

- 15 [00413] 7-Тиенил(тиофенил)замещенный триптофан синтезировали или могли синтезировать в соответствии со способом, изображенным на схеме 5:

Схема 5. 7-Тиофенилзамещенные триптофаны



- [00414] Реакция перекрестного связывания по Сузуки-Мияури проводили с использованием модифицированного подхода, описанного Frese et al. (ChemCatChem

2016, 8, 1799-1803). С помощью  $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$  в качестве источника Pd в комбинации с лигандом Бухвальда SPhos. Известно, что эта система катализирует сложные комбинации субстратов с отличными результатами даже при низких температурах. В нашем случае реакция перекрестного связывания по Сузуки-Мияури 7-бром-Тгр и бороновой кислоты приводила к получению требуемого продукта, который впоследствии защищали с помощью Fmoc-OSu.

**[00415]** L-7-(тиофен-3-ил)-триптофан: 7-Бром-L-триптофан (0,283 г, 1 ммоль), тиофен-3-бороновую кислоту (0,383 г, 3,00 ммоль, 3 экв.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10 экв.) помещали в колбу и продували  $\text{N}_2$ . Дегазированная вода: С помощью шприца добавляли 1-бутанол (9:1, 30 мл) и реакционную смесь перемешивали при 95 °С. Для инициирования реакции в смесь переносили SPhos (6,2 мг, 15 мол. %) и  $\text{Na}_2\text{Cl}_4\text{Pd}$  (15,2 мг, 5 мол. %), после предварительного нагревания соли Pd и лиганда в течение 10 мин. при 40 °С.

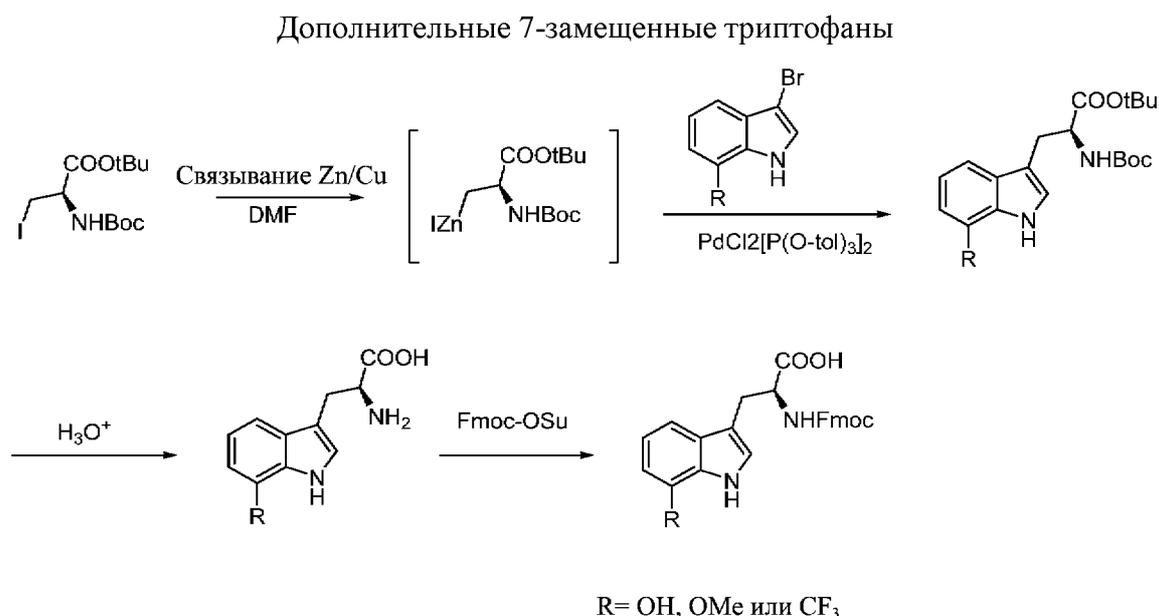
**[00416]** По завершении водную реакционную смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и раствор подкисляли до pH 1,0 добавлением по каплям 1 М HCl. Осажденную палладиевую чернь удаляли фильтрованием (ватмановская бумага, размер пор 20 мкм) и фильтрат лиофилизировали. Наконец, полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC) на колонке C18 (5 мкм, 250 × 50 мм) со скоростью потока 50 мл/мин. Разделения достигали с использованием линейных градиентов буфера В в А (буфер А: водный 0,05% TFA; буфер В: 0,043% TFA, 90% ацетонитрила в воде). Анализ проводили с использованием колонки C18 (3 мкм, 50 × 2 мм) при скорости потока 1 мл/мин. Фракции, содержащие чистый продукт, затем сушили на лиофилизаторе. Выход 104 мг (выход 36%). MS (ESI)  $m/z$  287,08 [M+H]<sup>+</sup> (рассч. для  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NS}$  287,12).

**[00417]** Fmoc-L-7-(Тиофен-3-ил)-триптофан: Аминокислоту, L-7-(тиофен-3-ил)-триптофан (31,5 мг, 0,11 ммоль) растворяли в воде и бикарбонате натрия (2 экв.) при перемешивании. Полученный раствор охлаждали до 5 °С и медленно добавляли Fmoc-OSu (44,53 мг, 1,05 экв.) в раствор в диоксане. Полученную смесь перемешивали при 0° в течение 1 ч и оставляли нагреваться в течение ночи до комнатной температуры. Добавляли воду и водную фазу 2 раза экстрагировали EtOAc. Органический слой дважды экстрагировали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Объединенные водные слои подкисляли до pH 1,0 с помощью 10% HCl и затем 3 раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток очищали с

помощью флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ) с использованием смеси (толуол, этиллактат, (1:1), 1% уксусной кислоты). Выход 50 мг (выход 89%). MS (ESI)  $m/z$  509,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$  + (рассч. для  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NS}$  508,59).

### Синтез дополнительных 7-замещенных триптофанов

- 5 **[00418]** Дополнительные 7-фенилзамещенные триптофаны синтезировали или могли синтезировать в соответствии со способом, изображенным на схеме 3:



### ПРИМЕР 1: СИНТЕЗ ПЕПТИДНЫХ МОНОМЕРОВ

- 10 **[00419]** Пептидные мономеры по настоящему изобретению синтезировали с использованием методик твердофазного синтеза Меррифилда на многоканальном синтезаторе Symphony компании Protein Technology. Пептиды собирали с использованием условий связывания с использованием HBTU (О-бензотриазол-N,N,N',N'-тетраметилурионий-гексафторфосфат), диизопропилэтиламина (DIEA). Для
- 15 некоторых аминокислотных связываний использовали  $\text{RuAOP}$ (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат) и условия DIEA. Смолу на основе Rink амида MBHA (100-200 меш, 0,57 ммоль/г) использовали для пептида с С-концевыми амидами, а предварительно загруженную смолу Wang с N- $\alpha$ -Fmocзащищенной аминокислотой использовали для пептида с С-концевыми
- 20 кислотами. Связывающие реагенты (предварительно смешанные HBTU и DIEA) готовили в концентрации 100 ммоль. Аналогичным образом готовили растворы аминокислот с концентрацией 100 ммоль. Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению идентифицировали на основе оптимизации медицинской химии и/или

фагового дисплея и подвергали скринингу для выявления таковых, которые имеют превосходные связывающие и/или ингибирующие свойства.

### Сборка

**[00420]** Пептиды собирали с использованием стандартных протоколов Symphony. Последовательности пептидов собирали следующим образом: Смолу (250 мг, 0,14 ммоль) в каждом реакционном флаконе дважды промывали 4 мл DMF с последующей обработкой 2,5 мл 20% 4-метилпиперидина (снятие защиты Fmoc) в течение 10 мин. Затем смолу фильтровали и дважды промывали DMF (4 мл) и повторно обрабатывали N-метилпиперидином в течение дополнительных 30 минут. Смолу снова трижды промывали DMF (4 мл) с последующим добавлением 2,5 мл аминокислоты и 2,5 мл смеси HBTU-DIEA. После 45 мин. частых перемешиваний смолу отфильтровывали и трижды промывали DMF (по 4 мл каждый раз). Для типичного пептида по настоящему изобретению проводили двойное связывание. После завершения реакции связывания смолу трижды промывали DMF (по 4 мл каждый раз) перед тем, как перейти к следующему связыванию аминокислот.

### Метатезис замыкания кольца с образованием олефинов

**[00421]** Смолу (100 мкмоль) промывали 2 мл DCM (3 × 1 мин), а затем 2 мл DCE (3 × 1 мин) перед обработкой раствором в количестве 2 мл 6 мМ раствора катализатора первого поколения Граббса в DCE (4,94 мг мл<sup>-1</sup>; 20 мол.% относительно замены смолы). Раствор кипятили с обратным холодильником в течение ночи (12 ч) в атмосфере азота перед сливом. Смолу трижды промывали DMF (по 4 мл каждый); DCM (4 мл) перед сушкой и расщеплением.

### Расщепление

**[00422]** После завершения сборки пептида пептид отщепляли от смолы путем обработки реагентом для расщепления, таким как реагент К (82,5% трифторуксусной кислоты, 5% воды, 5% тиоанизола, 5% фенола, 2,5% 1,2-этандитиола). Реагент для расщепления был способен успешно отщеплять пептид от смолы, а также всех оставшихся защитных групп боковой цепи.

**[00423]** Отщепленные пептиды осаждали холодным диэтиловым эфиром с последующим двукратным промыванием этиловым эфиром. Фильтрат сливали, добавляли вторую аликвоту холодного эфира и процедуру повторяли. Неочищенный пептид растворяли в растворе ацетонитрил:вода (7:3 с 1% TFA) и фильтровали. Затем перед очисткой качество линейного пептида проверяли с помощью масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI-MS) (Micromass/Waters ZQ).

Образование дисульфидной связи посредством окисления

**[00424]** Пептид, содержащий свободный тиол (например, diPen), собирали на смоле на основе Rink амид-МВНА в соответствии с общей процедурой Fmoc-SPPS. Пептид отщепляли от смолы путем обработки расщепляющим реагентом (90% трифторуксусная кислота, 5% вода, 2,5% 1,2-этандитиол, 2,5% триизопропилсилан). Отщепленные пептиды осаждали холодным диэтиловым эфиром с последующим двукратным промыванием этиловым эфиром. Фильтрат сливали, добавляли вторую аликвоту холодного эфира и процедуру повторяли. Неочищенный пептид растворяли в растворе ацетонитрил:вода (7:3 с 1% TFA) и фильтровали с получением требуемого неокисленного пептида в виде неочищенного пептида.

**[00425]** Неочищенный расщепленный пептид с X4 и X9, содержащими Cys, Pen, hCys, (D)Pen, (D)Cys или (D)hCys, растворяли в 20 мл смеси вода:ацетонитрил. Затем при перемешивании по каплям добавляли насыщенный йод в уксусной кислоте до тех пор, пока не исчезала желтая окраска. Раствор перемешивали в течение 15 минут и контролировали реакцию с помощью аналитической HPLC и LCMS. По завершении реакции добавляли твердую аскорбиновую кислоту до тех пор, пока раствор не становился прозрачным. Затем смесь растворителей очищали, сначала разбавляя водой, а затем загружая в аппарат для HPLC с обращенной фазой (носитель Luna C18, 10 ЕД, 100А, подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил (ACN), содержащий 0,1% TFA, градиент начинали с 5% В и заменяли на 50% В в течение 60 минут при скорости потока 15 мл/мин.). Фракции, содержащие чистый продукт, затем сушили на лиофилизаторе.

Образование тиозфирной связи

**[00426]** Пептид, содержащий свободный тиол (например, Cys) и hSer(OTBDMS), собирали на смоле на основе Rink амид-МВНА в соответствии с общей процедурой Fmoc-SPPS. Хлорирование проводили путем обработки смолы с помощью PPh<sub>3</sub> (10 экв.) и Cl<sub>3</sub>CCN (10 экв.) в DCM в течение 2 ч. Пептид отщепляли от смолы путем обработки реагентом для расщепления, представляющего собой 90% трифторуксусной кислоты, 5% воды, 2,5% 1,2-этандиола, 2,5% триизопропилсилана). Расщепленные пептиды осаждали холодным диэтиловым эфиром с последующим двукратным промыванием этиловым эфиром. Фильтрат сливали, добавляли вторую аликвоту холодного эфира и процедуру повторяли. Неочищенный пептид растворяли в растворе ацетонитрил:вода (7:3 с 1% TFA) и фильтровали с получением требуемого неокисленного пептида в виде нециклизованного неочищенного пептида.

**[00427]** Неочищенный пептид, имеющий свободный тиол (например, Cys, Pen, hCys, (D)Pen, (D)Cys или (D)hCys и алкилгалид (hSer(Cl)) как в положении X4 и X9, так и в положении X9 и X4, растворяли в 0,1 М буфере TRIS, pH 8,5. Циклизацию проводили в течение ночи при к.т. Затем смесь растворителей очищали, сначала разбавляя в два раза водой, а затем загружая в аппарат для HPLC с обращенной фазой (носитель Luna C18, 10 ЕД, 100А, подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил (ACN), содержащий 0,1% TFA, градиент начинали с 5% В и заменяли на 50% В в течение 60 минут при скорости потока 15 мл/мин.). Фракции, содержащие чистый продукт, затем сушили на лиофилизаторе.

#### 10 Очистка

**[00428]** Аналитическую высокоэффективную жидкостную хроматографию с обращенной фазой (HPLC) выполняли на колонке Gemini C18 (4,6 мм × 250 мм) (Phenomenex). Полупрепаративную HPLC с обращенной фазой проводили на колонке Gemini 10 мкм C18 (22 мм × 250 мм) (Phenomenex) или Jupiter 10 мкм, колонке 300 C18 (21,2 мм × 250 мм) (Phenomenex). Разделение было достигнуто с использованием линейных градиентов буфера В в А (подвижная фаза А: вода, содержащая 0,15% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил (ACN), содержащий 0,1% TFA), при скорости потока 1 мл/мин. (аналитический) и 15 мл/мин. (препаративный). Разделение было достигнуто с использованием линейных градиентов буфера В в А (подвижная фаза А: вода, содержащая 0,15% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил (ACN), содержащий 0,1% TFA), при скорости потока 1 мл/мин. (аналитический) и 15 мл/мин. (препаративный).

#### ПРИМЕР 1А. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ РЕПРЕЗЕНТАТИВНЫЙ СИНТЕЗ ПЕПТИДНЫХ МОНОМЕРОВ

**[00429]** Пептидные мономеры по настоящему изобретению синтезировали с использованием стандартных методик Fmoc на микроволновом пептидном синтезаторе SEM Liberty Blue™. Пептиды собирали с использованием Охута/DIC (этилцианогидроксииминоацетат/диизопропилкарбодиимид) при микроволновом нагревании. Смолу на основе Rink амид-МВНА (100-200 меш, 0,66 ммоль/г) использовали для пептидов с С-концевыми амидами, а предварительно загруженную смолу Wang с N-α-Fmocзащищенной аминокислотой использовали для пептида с С-концевыми кислотами. Охута готовили в виде 1М раствора в DMF с 0,1 М DIEA. DIC готовили в виде 0,5 М раствора в DMF. Аминокислоты готовили в концентрации 200 мМ. Пептидные ингибиторы по настоящему изобретению идентифицировали на основе оптимизации медицинской химии и/или фагового дисплея и подвергали скринингу для

выявления таковых, которые имеют превосходные связывающие и/или ингибирующие свойства.

### Сборка

**[00430]** Пептиды получали с использованием стандартных протоколов CEM Liberty Blue™. Пептидные последовательности собирали следующим образом: Смолу (400 мг, 0,25 ммоль) суспендировали в 10 мл смеси 50/50 DMF/DCM. Затем смолу переносили в реакционный сосуд в микроволновую полость. Пептид собирали с использованием повторяющихся циклов снятия защиты Fmoc и связывания с использованием Охума/DIC. Для снятия защиты в реакционный сосуд добавляли 20% 4-метилпиперидин в DMF и нагревали до 90 °С в течение 65 секунд. Раствор для снятия защиты сливали и смолу трижды промывали DMF. Для большинства аминокислот 5 эквивалентов аминокислоты, Охума и DIC затем добавляли в реакционный сосуд, и микроволновое излучение быстро нагревало реакционную смесь до 90 °С в течение 4 мин. В случае остатков аргинина и гистидина использовали более мягкие условия с использованием соответствующих температур 75 и 50 °С в течение 10 мин. для предупреждения рацемирования. Редкие и дорогие аминокислоты часто связывали вручную в течение ночи при комнатной температуре с использованием всего 1,5-2 экв. реагентов. Сложные соединения часто представляли собой двойные соединения 2 × 4 мин при 90 °С. После связывания смолу промывали DMF и весь цикл повторяли до тех пор, пока не была завершена сборка требуемого пептида.

### Метатезис замыкания кольца с образованием олефинов

**[00431]** Смолу (100 мкмоль) промывали 2 мл DCM (3 × 1 мин), а затем 2 мл DCE (3 × 1 мин) перед обработкой раствором в количестве 2 мл 6 мМ раствора катализатора 1-го поколения Grubbs Catalyst® в DCE (4,94 мг мл<sup>-1</sup>; 20 мол.% относительно замены смолы). Раствор кипятили с обратным холодильником в течение ночи (12 ч) в атмосфере азота перед сливом. Смолу трижды промывали DMF (по 4 мл каждый); DCM (4 мл) перед сушкой и расщеплением.

### Расщепление

**[00432]** После завершения сборки пептида пептид отщепляли от смолы путем обработки стандартной смесью для расщепления 91:5:2:2 TFA/H<sub>2</sub>O/TIPS/DODT в течение 2 часов. Если присутствовало более одного остатка Arg(pbf), расщепление осуществляли в течение еще одного дополнительного часа.

**[00433]** Отщепленные пептиды осаждали холодным диэтиловым эфиром. Фильтрат декантировали, добавляли вторую аликвоту холодного эфира и процедуру повторяли.

Затем перед очисткой качество линейного пептида проверяли с помощью масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (ESI-MS) (Waters® Micromass® ZQ™).

#### Образование дисульфидной связи посредством окисления

5 **[00434]** Пептид, содержащий свободный тиол (например, diPen), собирали на смоле на основе Rink амид-МВНА после обычного твердофазного синтеза Fmoc, расщепления и выделения, как описано выше.

**[00435]** Неочищенный расщепленный тиолсодержащий пептид, содержащий Cys, Pen, hCys, (D)Pen, (D)Cys или (D)hCys, растворяли в концентрации ~2 мг/мл в 50/50 смеси ацетонитрил/вода. Затем при перемешивании по каплям добавляли насыщенный йод в уксусной кислоте до тех пор, пока не исчезала желтая окраска. Раствор перемешивали в течение нескольких минут и контролировали реакцию с помощью аналитической HPLC и LCMS. По завершении реакции добавляли твердую аскорбиновую кислоту до тех пор, пока раствор не становился прозрачным. Затем смесь растворителей очищали, сначала разбавляя водой, а затем загружая в колонку HPLC с обращенной фазой (носитель Luna® C18, 10 ЕД, 100 А, подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил (ACN), содержащий 0,1% TFA, градиент начинался с 15% В и изменялся до 50% В в течение 60 минут при скорости потока 15 мл/мин.). Фракции, содержащие чистый продукт, затем сушили на лиофилизаторе.

#### 20 Образование тиозфирной связи

**[00436]** Пептид, содержащий свободный тиол (например, Cys) и hSer(OTBDMS), собирали на смоле на основе Rink амид-МВНА в соответствии с общей процедурой Fmoc-SPPS. Хлорирование проводят путем обработки смолы дихлортрифенилфосфораном (5 экв., 0,5 М) с поглотителями пинена (0,875 М) и тиоанизола (0,375 М) при комнатной температуре в течение 2 часов. Хлорпептиды отщепляли от смолы и осаждали, как описано выше.

**[00437]** Неочищенный пептид, содержащий свободный тиол (например, Cys, Pen, hCys, (D)Pen, (D)Cys или (D)hCys) и алкилгалогенид (hSer(Cl)) растворяли в смеси 1:1 ACN/вода и разбавляли с одним объемом 0,2 М буфера TRIS, pH 8,4. Циклизацию проводили в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь очищали, сначала однократно разбавляя водой, а затем загружая в колонку для HPLC с обращенной фазой (носитель Luna® C18, 10 ЕД, 100 А, подвижная фаза А: вода, содержащая 0,1% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил (ACN), содержащий 0,1% TFA, градиент начинался при 15% В и изменялся до 50% В в течение 60 минут при скорости

потока 20 мл/мин). Фракции, содержащие чистый продукт, как определено с помощью RPPHLC, затем лиофилизировали на лиофилизаторе.

#### Очистка

5 **[00438]** Аналитическую высокоэффективную жидкостную хроматографию с обращенной фазой (HPLC) выполняли на колонке Gemini® C18 (4,6 мм × 250 мм) (Phenomenex). Полупрепаративную HPLC с обращенной фазой проводили на колонке Gemini® 10 мкм C18 (22 мм × 250 мм) (Phenomenex) или Jupiter® 10 мкм, колонке 300 C18 (21,2 мм × 250 мм) (Phenomenex). Разделение было достигнуто с использованием линейных градиентов буфера В в А (подвижная фаза А: вода, содержащая 0,15% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил (ACN), содержащий 0,1% TFA), при скорости потока 1 мл/мин. (аналитический) и 20 мл/мин. (препаративный).

**ПРИМЕР 1В: ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ РЕПРЕЗЕНТАТИВНЫЙ СИНТЕЗ ПЕПТИДНЫХ МОНОМЕРОВ – СИНТЕЗ ПЕПТИДА AC-[PEN]\*-N-T-[W(7-ME)]-[LYS(AC)]-[PEN]\*-PHE[4-(2-АМИНОЭТОКСИ)]-[2-NAL]-[THR]-E-N-[3-PAL]-SARC-NH<sub>2</sub> (\*PEN-PEN ОБРАЗУЮТ ДИСУЛЬФИДНУЮ СВЯЗЬ) (SEQ. ID. NO. 104) (ПЕПТИД №104)**

15 **[00439]** Синтез пептида №104 осуществляют с использованием методик твердофазного синтеза пептидов FMOC.

20 **[00440]** Пептид №104 конструируют на смоле на основе Rink амида MBHA с использованием стандартных условий синтеза при защите FMOC, описанных в литературе. Сконструированный пептид отделяют из смолы и защитных групп расщеплением сильной кислотой с последующим осаждением. Проводят окисление с образованием дисульфидной связи с последующей очисткой с помощью RPHPLC и обменом противоионов. Лиофилизация чистых фракций приводит к образованию конечного продукта пептида №67.

25 **[00441]** Набухание смолы: 10 г твердофазной смолы на основе Rink амида MBHA (загрузка 0,66 ммоль/г) переносят в сосуд на 250 миллилитровый для пептидов с фриттовым фильтром, шлифованным стеклянным соединением и вакуумным боковым рукавом. Смолу промывают 3 × DMF.

30 **[00442]** Стадия 1: Связывание FMOC-Sarc-OH: Снятие защиты группы FMOC, связанной со смолой, осуществляют путем добавления 2 объемов слоя смолы 20% 4-метилпиперидина в DMF к набухшей смоле и встряхивания в течение 3-5 минут перед сливом и добавления второго слоя с 2 слоями смолы объема раствора 4-метилпиперидина и встряхивают в течение дополнительных 20-30 мин. После снятия защиты смолу промывают 3 раза DMF при встряхивании. FMOC-Sarc-OH (3 экв., 6,2 г)

растворяют в 100 мл DMF вместе с Охута (4,5 экв., 4,22 г). Предварительную активацию кислоты осуществляют путем добавления DIC (3,9 экв., 4 мл) при встряхивании в течение 15 мин. перед добавлением к смоле со снятой защитой. Затем добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл) через ~ 15 мин. после связывания. Ход реакции связывания отслеживают с помощью колориметрического теста Кайзера. После завершения реакции смолу промывают 3× DMF при встряхивании перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

5 [00443] Стадия 2: Связывание FMOC-3Pal-OH: Снятие защиты FMOC повторно достигается добавлением 2 последовательных объемов 20% 4-метилпиперидина в DMF в двух слоях смолы, один раз в течение 3-5 минут и один раз в течение 20-30 минут, при этом между обработками происходит сливание. Затем смолу промывают 3 раза перед связыванием с защищенным 3-пиридилаланином (3Pal). FMOC-3Pal-OH (3 экв., 7,8 г) растворяют в DMF вместе с Охута (4,5 экв., 4,22 г). Перед добавлением к смоле на основе Sarc-амида проводят предварительную активацию DIC (3,9 экв., 4 мл) в течение 15 минут. Через 15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

10 [00444] Стадия 3: Связывание FMOC-Asn(Trt)-OH: FMOC удаляют с N-конца связанного со смолой 3Pal и промывают, как описано ранее. FMOC-Asn(Trt)-OH (2 экв., 8 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охута (3 экв., 2,81 г). DIC (2,6 экв., 2,65 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе 3Pal-Sarc-амида. Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (1,4 экв., 1,43 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

20 [00445] Стадия 4: Связывание FMOC-Glu(OtBu)-OH: FMOC удаляют с N-конца аспарагина, связанного со смолой, и смолу промывают DMF, как описано ранее. FMOC-Glu(OtBu)-OH (2 экв., 5,91 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охута (3 экв., 2,81 г). DIC (2,6 экв., 2,65 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (1,4 экв., 1,43 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом

25

30

Кайзера, смолу промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

5 **[00446]** Стадия 5: Связывание FMOC-THP-ОН: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-THP-ОН (3 экв., 7,36 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охума (4,5 экв., 4,22 г). DIC (3,9 экв., 4 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амиду. Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу промывают 3×  
10 DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

**[00447]** Стадия 6: Связывание FMOC-L-Ala(2-нафтил)-ОН (Nal): FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-L-Ala(2-Нафтил)-ОН (3 экв., 8,66 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охума (4,5 экв., 4,22 г). DIC (3,9 экв., 4 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в  
15 течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~15 минут добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывали 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

20 **[00448]** Стадия 7: Связывание FMOC-4-[2-(Вос-аминоэтоксиг)]-L-фенилаланина (FMOC-AEF): FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-4-[2-(Вос-аминоэтоксиг)]-L-фенилаланин (3 экв., 10,8 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охума (4,5 экв., 4,22 г). DIC (3,9 экв., 4 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед  
25 добавлением к смоле на основе Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

30 **[00449]** Стадия 8: Связывание FMOC-Pen(Trt)-ОН: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-Pen(Trt)-ОН (3 экв., 12,14 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охума (4,5 экв., 4,22 г). DIC (3,9 экв., 4 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида.

Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

5 **[00450]** Стадия 9: Связывание FMOC-Lys(Ac)-OH: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-Lys(Ac)-OH (2 экв., 5,4 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охута (3 экв., 2,81 г). DIC (2,6 экв., 2,65 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (1,4 экв., 1,43 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывали 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

15 **[00451]** Стадия 10: Связывание FMOC-7-Me-Trp-OH: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-7-Me-Trp-OH (2 экв., 5,81 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охута (3 экв., 2,81 г). DIC (2,6 экв., 2,65 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (1,4 экв., 1,43 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

20 **[00452]** Стадия 11: Связывание FMOC-Thr(tBu)-OH: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-Thr(tBu)-OH (4 экв., 10,5 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охута (6 экв., 5,62 г). DIC (5,2 экв., 5,3 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе 7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида (SEQ ID NO:529). Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно  
25 после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

30 **[00453]** Стадия 12: Связывание FMOC-Asn(Trt)-OH: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-Asn(Trt)-OH (4 экв., 15,8 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охута (6 экв., 5,62 г).

DIC (5,2 экв., 5,3 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе Thr(tBu)-7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида (SEQ ID NO:530). Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл).

5 Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

**[00454]** Стадия 13: Связывание FMOC-Pen(Trt)-ОН: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-  
10 Pen(Trt)-ОН (2 экв., 8,1 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охума (3 экв., 2,81 г). DIC (2,6 экв., 2,65 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе Asn(Trt)-Thr(tBu)-7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида (SEQ ID NO:531). Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65  
15 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывают 3× DMF перед окончательным снятием защиты и кэпированием сконструированного пептида уксусной кислотой.

**[00455]** Стадия 14: Кэпирование ацетилом: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. 150 мл кэпирующего  
20 реагента А (THF/уксусный ангидрид/пиридин, 80:10:10) добавляют к сконструированной смоле на основе Pen(Trt)-Asn(Trt)-Thr(tBu)-7MeTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида (SEQ ID NO: 532) и встряхивали в течение 30 мин. Смолу промывают 3× DMF, а затем 5× DCM. Смолу разделяют на центрифужные пробирки объемом 5-50 мл и помещают в вакуум на 1,5  
25 часа перед расщеплением TFA.

**[00456]** Стадия 15: Расщепление TFA и осаждение эфиром: Готовят 200 мл смеси для расщепления TFA (90/5/2,5/2,5 TFA/вода/Tips/DODT). 40 мл смеси для расщепления добавляют в каждую из 5 пробирок, содержащих защищенный пептид, связанный со  
30 смолой, и встряхивают в течение двух часов. Отработанную смолу отфильтровывают, а фильтрат равномерно распределяют по центрифужным пробиркам объемом 18-50 мл для осаждения. К каждой добавляют холодный диэтиловый эфир с образованием белого осадка, который затем центрифугируют. Эфир декантируют с получением отходов и проводят еще 2 промывки осадка эфиром. Образовавшийся белый

осажденный фильтрат сушат в течение ночи в вытяжном шкафу с получением неочищенного восстановленного пептида.

5 **[00457]** Стадия 16: Дисульфидное окисление: Неочищенный пептид окисляют и очищают четырьмя сериями по 1 л. ~ 2,5 г неочищенного пептида растворяют в 1 л 20% смеси ацетонитрил/вода. При перемешивании к 1 л раствора пептида добавляют по каплям насыщенный раствор йода в смеси уксусная кислота/метанол до тех пор, пока не исчезал желто-коричневый цвет  $I_2$ . Светло-желтому раствору дают отстояться в течение 5 мин., затем гасят избыток  $I_2$  щепоткой аскорбиновой кислоты.

10 **[00458]** Стадия 17: Очистка посредством RP-HPLC Очистку посредством RP-HPLC проводят сразу после каждого окисления  $I_2$ . Колонку для препаративной очистки (Phenomenex, Luna, C18(2), 100A, 250 × 50 мм) уравнивают со скоростью 70 мл/мин. 20% МРВ в МРА (МРА = 0,1% TFA/вода, МРВ = 0,1% TFA в АСN). 1 л погашенного окисленного пептида загружают в уравновешенную колонку со скоростью 70 мл/мин. После элюирования фронта растворителя используют градиент 15 25-45% МРВ при 70 мл/мин. в течение 60 мин. Требуемый материал выделяют во фракциях, и каждую из них анализируют с помощью аналитической RPHPLC. Чистые фракции после всех четырех очисток объединяют и лиофилизируют с получением очищенной соли TFA, готовой к обмену противоионов.

20 **[00459]** Стадия 18: Обмен противоионов на ацетат: Ту же колонку для препаративной RP-HPLC уравнивают 5% МРВ в МРА со скоростью 70 мл/мин. (МРА = 0,3% АсОН в воде, МРВ = 0,3% АсОН в АСN, МРС = 0,5 М  $NH_4OAc$  в воде). Очищенную пептидную соль TFA растворяют в 50/50 смеси АСN/вода и разбавляют до 15% АСN. Раствор загружают в уравновешенную колонку со скоростью 70 мл/мин. и элюируют фронт растворителя. Захваченный пептид промывают 5% МРВ в МРА в течение 5 мин. 25 Затем захваченный пептид промывают 5% МРВ в МРС в течение 40 мин. при скорости 70 мл/мин. для обмена противоионов на ацетат. Захваченный пептид промывают 5% МРВ в МРА со скоростью 70 мл/мин. в течение 10 мин. с удалением всего  $NH_4OAc$  из системы. Наконец, пептид элюируют градиентом 5-70% МРВ в МРА в течение 60 минут и собирают во фракции.

30 **[00460]** Стадия 19: Окончательная лиофилизация и анализ: Собранные фракции анализируют с помощью аналитической RP-HPLC, и все фракции с чистотой >95% объединяют. Лيوфилизация объединенных фракций приводит к образованию пептида №104 в виде белого порошка с чистотой >95%, как определено с помощью RPHPLC. Идентичность пептида подтверждают с помощью LC/MS очищенного пептида №104с

образованием 2 заряженных состояний пептида, M+2/2 с 950 а.е.м. и молекулярного иона с 1899 а.е.м.

ПРИМЕР 1С: ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ РЕПРЕЗЕНТАТИВНЫЙ СИНТЕЗ ПЕПТИДНЫХ  
МОНОМЕРОВ – СИНТЕЗ ПЕПТИДА AC-[PEN]\*-N-T-[W(7-PH)]-[LYS(AC)]-[PEN]\*-  
 5 RHE[4-(2-АМИНОЭТОКСИ)]-[2-NAL]-[THR]-E-N-[3-PAL]-SARC-NH<sub>2</sub> (\*PEN-PEN  
ОБРАЗУЮТ ДИСУЛЬФИДНУЮ СВЯЗЬ) (SEQ. ID. NO. 106) (ПЕПТИД №106)

**[00461]** Синтез пептида №106 осуществляют с использованием методик твердофазного синтеза пептидов FMOC.

10 **[00462]** Пептид №106 конструируют на смоле на основе Rink амида MBHA с использованием стандартных условий синтеза при защите FMOC, описанных в литературе. Сконструированный пептид отделяют из смолы и защитных групп расщеплением сильной кислотой с последующим осаждением. Проводят окисление с образованием дисульфидной связи с последующей очисткой с помощью RP-HPLC и обменом противоионов. Лиофилизация чистых фракций приводит к образованию  
 15 конечного продукта пептида №433.

**[00463]** Набухание смолы: 10 г твердофазной смолы на основе Rink амида MBHA (загрузка 0,66 ммоль/г) переносят в сосуд на 250 миллилитровый для пептидов с фриттовым фильтром, шлифованным стеклянным соединением и вакуумным боковым рукавом. Смолу промывают 3× DMF.

20 **[00464]** Стадия 1: Связывание FMOC-Sarc-OH: Снятие защиты группы FMOC, связанной со смолой, осуществляют путем добавления 2 объемов слоя смолы 20% 4-метилпиперидина в DMF к набухшей смоле и встряхивания в течение 3-5 минут перед сливом и добавления второго слоя с 2 слоями смолы объема раствора 4-метилпиперидина и встряхивают в течение дополнительных 20-30 мин. После снятия  
 25 защиты смолу промывают 3 раза DMF при встряхивании. FMOC-Sarc-OH (3 экв., 6,2 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охута (4,5 экв., 4,22 г). Предварительную активацию кислоты осуществляют путем добавления DIC (3,9 экв., 4 мл) при встряхивании в течение 15 мин. перед добавлением к смоле со снятой защитой. Затем добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл) через ~ 15 мин. после  
 30 связывания. Ход реакции связывания отслеживают с помощью колориметрического теста Кайзера. После завершения реакции смолу промывают 3× DMF при встряхивании перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

**[00465]** Стадия 2: Связывание FMOC-3Pal-OH: Снятие защиты FMOC повторно достигается добавлением двух последовательных объемов 20% 4-метилпиперидина в

DMF в двух слоях смолы, один раз в течение 3-5 минут и один раз в течение 20-30 минут, при этом между обработками происходит сливание. Затем смолу промывают 3 раза перед связыванием с защищенным 3-пиридилаланином (3Pal). FMOC-3Pal-OH (3 экв., 7,8 г) растворяют в DMF вместе с Охута (4,5 экв., 4,22 г). Перед добавлением к смоле на основе Sarc-амида проводят предварительную активацию DIC (3,9 экв., 4 мл) в течение 15 минут. Через 15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

10 **[00466]** Стадия 3: Связывание FMOC-Asn(Trt)-OH: FMOC удаляют с N-конца связанного со смолой 3Pal и промывают, как описано ранее. FMOC-Asn(Trt)-OH (2 экв., 8 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охута (3 экв., 2,81 г). DIC (2,6 экв., 2,65 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе 3Pal-Sarc-амида. Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (1,4 экв., 1,43 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

20 **[00467]** Стадия 4: Связывание FMOC-Glu(OtBu)-OH: FMOC удаляют с N-конца аспарагина, связанного со смолой, и смолу промывают DMF, как описано ранее. FMOC-Glu(OtBu)-OH (2 экв., 5,91 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охута (3 экв., 2,81 г). DIC (2,6 экв., 2,65 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (1,4 экв., 1,43 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

25 **[00468]** Стадия 5: Связывание FMOC-THP-OH: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-THP-OH (3 экв., 7,36 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охута (4,5 экв., 4,22 г). DIC (3,9 экв., 4 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амиду. Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

- 5 **[00469]** Стадия 6: Связывание FMOC-L-Ala(2-нафтил)-ОН (Nal): FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-L-Ala(2-Нафтил)-ОН (3 экв., 8,66 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охума (4,5 экв., 4,22 г). DIC (3,9 экв., 4 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~15 минут добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.
- 10 **[00470]** Стадия 7: Связывание FMOC-4-[2-(Вос-аминоэтоксид)]-L-фенилаланина (FMOC-AEF): FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-4-[2-(Вос-аминоэтоксид)]-L-фенилаланин (3 экв., 10,8 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охума (4,5 экв., 4,22 г). DIC (3,9 экв., 4 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.
- 15 **[00471]** Стадия 8: Связывание FMOC-Pen(Trt)-ОН: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-Pen(Trt)-ОН (3 экв., 12,14 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охума (4,5 экв., 4,22 г). DIC (3,9 экв., 4 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.
- 20 **[00472]** Стадия 9: Связывание FMOC-Lys(Ac)-ОН: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-Lys(Ac)-ОН (2 экв., 5,4 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охума (3 экв., 2,81 г). DIC (2,6 экв., 2,65 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту
- 25
- 30

DIC (1,4 экв., 1,43 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывали 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

5 **[00473]** Стадия 10: Связывание FMOC-7-Phe-Trp-OH: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-7-Ph-Trp-OH (2 экв., 5,81 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охума (3 экв., 2,81 г). DIC (2,6 экв., 2,65 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют  
10 дополнительную аликвоту DIC (1,4 экв., 1,43 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

**[00474]** Стадия 11: Связывание FMOC-Thr(tBu)-OH: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-  
15 Thr(tBu)-OH (4 экв., 10,5 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охума (6 экв., 5,62 г). DIC (5,2 экв., 5,3 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе 7PhTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида. Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют  
20 дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл). Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

**[00475]** Стадия 12: Связывание FMOC-Asn(Trt)-OH: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-  
25 Asn(Trt)-OH (4 экв., 15,8 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охума (6 экв., 5,62 г). DIC (5,2 экв., 5,3 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе Thr(tBu)-7PhTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида (SEQ ID NO: 533). Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл).  
30 Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывают 3× DMF перед началом следующего цикла снятия защиты/связывания.

**[00476]** Стадия 13: Связывание FMOC-Pen(Trt)-OH: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. FMOC-Pen(Trt)-OH (2 экв., 8,1 г) растворяют в 100 мл DMF вместе с Охума (3 экв., 2,81 г). DIC

(2,6 экв., 2,65 мл) добавляют для предварительной активации кислоты в течение ~15 минут перед добавлением к смоле на основе Asn(Trt)-Thr(tBu)-7PhTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида (SEQ ID NO: 534). Через ~15 минут к реакционной смеси добавляют дополнительную аликвоту DIC (2,6 экв., 2,65 мл).

5 Непосредственно после завершения реакции, что определяется тестом Кайзера, смолу снова промывают 3× DMF перед окончательным снятием защиты и кэпированием сконструированного пептида уксусной кислотой.

[00477] Стадия 14: Кэпирование ацетиллом: FMOC удаляют с N-конца пептида, связанного со смолой, и смолу промывают, как описано ранее. 150 мл кэпирующего  
10 реагента А (THF/уксусный ангидрид/пиридин, 80:10:10) добавляют к сконструированной смоле на основе Pen(Trt)-Asn(Trt)-Thr(tBu)-7PhTrp-Lys(Ac)-Pen(Trt)-AEF-Nal-THP-Glu(OtBu)-Asn(Trt)-3Pal-Sarc-амида (SEQ ID NO: 535) и встряхивали в течение 30 мин. Смолу промывают 3× DMF, а затем 5× DCM. Смолу разделяют на центрифужные пробирки объемом 5-50 мл и помещают в вакуум на 1,5  
15 часа перед расщеплением TFA.

[00478] Стадия 15: Расщепление TFA и осаждение эфиром: Готовят 200 мл смеси для расщепления TFA (90/5/2,5/2,5 TFA/вода/Tips/DODT). 40 мл смеси для расщепления  
20 добавляют в каждую из 5 пробирок, содержащих защищенный пептид, связанный со смолой, и встряхивают в течение двух часов. Отработанную смолу отфильтровывают, а фильтрат равномерно распределяют по центрифужным пробиркам объемом 18-50 мл для осаждения. К каждой добавляют холодный диэтиловый эфир с образованием белого осадка, который затем центрифугируют. Эфир декантируют с получением отходов и проводят еще 2 промывки осадка эфиром. Образовавшийся белый осажденный фильтрат сушат в течение ночи в вытяжном шкафу с получением  
25 неочищенного восстановленного пептида.

[00479] Стадия 16: Дисульфидное окисление: Неочищенный пептид окисляют и очищают четырьмя сериями по 1 л. ~ 2,5 г неочищенного пептида растворяют в 1 л 20% смеси ацетонитрил/вода. При перемешивании к 1 л раствора пептида добавляют по каплям насыщенный раствор йода в смеси уксусная кислота/метанол до тех пор, пока  
30 не исчезал желто-коричневый цвет I<sub>2</sub>. Светло-желтому раствору дают отстояться в течение 5 мин., затем гасят избыток I<sub>2</sub> щепоткой аскорбиновой кислоты.

[00480] Стадия 17: Очистка посредством RP-HPLC Очистку посредством RP-HPLC проводят сразу после каждого окисления I<sub>2</sub>. Колонку для препаративной очистки (Phenomenex, Luna, C18(2), 100A, 250 × 50 мм) уравнивают со скоростью 70

мл/мин. 20% МРВ в МРА (МРА = 0,1% ТФА/вода, МРВ = 0,1% ТФА в АСН). 1 л погашенного окисленного пептида загружают в уравновешенную колонку со скоростью 70 мл/мин. После элюирования фронта растворителя используют градиент 25-45% МРВ при 70 мл/мин. в течение 60 мин. Требуемый материал выделяют во фракциях, и каждую из них анализируют с помощью аналитической RPPHLC. Чистые фракции после всех четырех очисток объединяют и лиофилизируют с получением очищенной соли ТФА, готовой к обмену противоионов.

**[00481]** Стадия 18: Обмен противоионов на ацетат: Ту же колонку для препаративной RP-HPLC уравновешивают 5% МРВ в МРА со скоростью 70 мл/мин. (МРА = 0,3% АсОН в воде, МРВ = 0,3% АсОН в АСН, МРС = 0,5 М NH<sub>4</sub>ОAc в воде). Очищенную пептидную соль ТФА растворяют в 50/50 смеси АСН/вода и разбавляют до 15% АСН. Раствор загружают в уравновешенную колонку со скоростью 70 мл/мин. и элюируют фронт растворителя. Захваченный пептид промывают 5% МРВ в МРА в течение 5 мин. Затем захваченный пептид промывают 5% МРВ в МРС в течение 40 мин. при скорости 70 мл/мин. для обмена противоионов на ацетат. Захваченный пептид промывают 5% МРВ в МРА со скоростью 70 мл/мин. в течение 10 мин. с удалением всего NH<sub>4</sub>ОAc из системы. Наконец, пептид элюируют градиентом 5-70% МРВ в МРА в течение 60 минут и собирают во фракции.

**[00482]** Стадия 19: Окончательная лиофилизация и анализ: Собранные фракции анализируют с помощью аналитической RP-HPLC, и все фракции с чистотой >95% объединяют. Лиофилизация объединенных фракций приводит к образованию пептида №106 в виде белого порошка с чистотой >95%, как определено с помощью RPPHLC. Идентичность пептида подтверждают с помощью LC/MS очищенного пептида №106 образованием 2 заряженных состояний пептида, M+2/2 с 981 а.е.м. и молекулярного иона с 1961 а.е.м.

#### ПРИМЕР 2: ПЕПТИДНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-23 С РЕЦЕПТОРОМ ИНТЕРЛЕЙКИНА-23

**[00483]** Оптимизацию пептидов проводили для выявления передачи сигналов пептидных ингибиторов IL-23, которые были активны при низких концентрациях (например, IC<sub>50</sub> <10 нМ). Пептиды тестировали для идентификации пептидов, которые ингибируют связывание IL-23 с IL-23R человека и ингибируют функциональную активность IL-23/IL-23R, как описано ниже.

**[00484]** Проводили анализы для определения активности пептида, как описано ниже, и результаты этих анализов представлены в Табл. E1A и Табл. E1B. ELISA человека

означает анализ конкурентного связывания IL23-IL23R, описанный ниже, ELISA крысы означает анализ ELISA конкурентного связывания IL-23R крысы, описанный ниже, а pStat3HTRF означает анализ клеток IL-23R pSTAT3 клеток DB, описанный ниже. Пептиды, представленные в Табл. E1A и Табл. E1B, циклизируются посредством дисульфидного мостика, образованного между двумя остатками Pеп в этих пептидах. Пептиды, представленные в Табл. E2, циклизируются за счет тиоэфирной связи между указанными аминокислотными остатками. В Табл. E2 приведена иллюстративная структура, изображающая циклизацию тиоэфира, которая обозначена в таблице термином «цикло» с циклической областью, заключенной в квадратные скобки сразу после термина «цикло». Для некоторых пептидов остаток Abu присутствует там, где это указано, тогда как в других вариантах осуществления, например, связанных с нециклизированной формой, Abu может обозначаться остатком hSer(C1) или homoSer.

#### ELISA конкурентного связывания IL23-IL23R

**[00485]** Планшет Immulon® 4HBX покрывали 50 нг/лунка IL23R\_huFC и инкубировали в течение ночи при 4 °С. Лунки промывали четыре раза PBST, блокировали PBS, содержащим 3% обезжиренного молока, в течение 1 часа при комнатной температуре и повторно четыре раза промывали PBST. В каждую лунку добавляли серийные разведения тестируемых пептидов и IL-23 в конечной концентрации 2 нМ, разведенных в буфере для анализа (PBS, содержащий 1% обезжиренного молока), и инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре. После промывания лунок связанный IL-23 определяли путем инкубации с 50 нг/лунка козьих поликлональных антител к p40 (R&D Systems, №AF309), разведенных в буфере для анализа, в течение 1 часа при комнатной температуре. Лунки снова промывали четыре раза PBST. Затем добавляли вторичные антитела, конъюгированные с HRP ослиные антитела к IgG козы (Jackson ImmunoResearch Laboratories, №705-035-147), разбавленные 1:5000 в буфере для анализа, и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. Наконец, планшет промывали, как указано выше. Сигналы визуализировали с помощью TMB One Component HRP Membrane Substrate, гасили 2 М серной кислотой и считывали спектрофотометрически при 450 нм. Значения IC<sub>50</sub> для различных тестируемых пептидов, определенные на основе этих данных, показаны в Табл. E1A и Табл. E1B.

#### ELISA конкурентного связывания IL-23R крысы

**[00486]** Планшет для анализа покрывали 300 нг/лунка IL-23R крысы\_huFC и инкубировали в течение ночи при 4 °С. Лунки промывали, блокировали и промывали

повторно. В каждую лунку добавляли серийные разведения тестируемых пептидов и IL-23 в конечной концентрации 7 нМ в течение 2 часов при комнатной температуре. После промывания лунок связанный IL-23 обнаруживали с помощью козьих поликлональных антител к p40, а затем конъюгированных с HRP ослиных антител к IgG козы. Сигналы визуализировали с помощью TMB One Component HRP Membrane Substrate и гасили 2 М серной кислотой. Значения IC<sub>50</sub> для различных тестируемых пептидов, определенные на основе этих данных, показаны в Табл E1A-E3B.

#### Клеточный анализ IL23R pSTAT3 клеток DB

[00487] IL-23 играет центральную роль в поддержке и поддержании дифференцировки Th17 *in vivo*. Считается, что этот процесс опосредован в первую очередь преобразователем сигналов и активатором транскрипции 3 (STAT3), при этом фосфорилирование STAT3 (с образованием pSTAT3) приводит к активации RORC и провоспалительного IL-17. В этом клеточном анализе исследуют уровни pSTAT3 в клетках DB, экспрессирующих IL-23R, при стимуляции IL-23 в присутствии тестируемых соединений. Серийные разведения тестируемых пептидов и IL-23 (Humanzyme, №HZ-1261) в конечной концентрации 0,5 нМ добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета для культуры тканей (Corning, №CLS3894). Клетки DB (ATCC, №CRL-2289), культивированные в среде RPMI-1640 (Thermo Scientific, №11875093) с добавлением 10% FBS, добавляли в количестве 5×10<sup>5</sup> клеток/лунка и инкубировали в течение 30 минут при 37 °С в 5% увлажненном инкубаторе с CO<sub>2</sub>. Изменения уровней фосфо-STAT3 в клеточных лизатах выявляли с использованием набора для клеточного анализа Cisbio HTRF pSTAT3 (Tyr705) (Cisbio, №62AT3PEH) в соответствии с протоколом анализа на двух планшетах производителя. Значения IC<sub>50</sub>, определенные на основе этих данных, показаны в Табл. E1A и Табл. E1B. Если не показано или помечено в виде «0», данные еще не определяли.

#### Анализ pSTAT3 PBMC

[00488] Кριοконсервированные мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) здоровых доноров размораживали и дважды промывали в среде для размножения Т-клеток ImmunoCult-XF (XF-TCЕМ) с добавлением антиагрегантной промывки CTL. Клетки подсчитывали, ресуспендировали в количестве 2 × 10<sup>5</sup> клеток на мл XF-TCЕМ с добавлением пенициллина/стрептомицина и 100 нг/мл IL-1β (BioLegend, 579404) и культивировали в колбах для культур тканей, покрытых антителом к CD3 (eBioscience, 16-0037-85, или BD Pharmingen, 555329) при 37 °С в 5% CO<sub>2</sub>. В день 4 культивирования PBMC собирали, дважды промывали в RPMI-1640 с

добавлением 0,1% BSA (RPMI-BSA) и инкубировали в RPMI-BSA в вертикальных колбах для культур тканей в течение 4 часов при 37 °С в 5% CO<sub>2</sub>. После этого «голодания» всего  $6 \times 10^4$  клеток в 30 мкл RPMI-BSA переносили в каждую лунку 384-луночного планшета, предварительно засеянного пептидом или DMSO. Клетки инкубировали в течение 30 минут перед добавлением IL-23 в конечной концентрации 5 нг/мл. Клетки стимулировали цитокином в течение 30 минут при 37 °С в 5% CO<sub>2</sub>, переносили на лед на 10 минут и лизировали. Клеточные лизаты хранили при -80 °С до тех пор, пока не измеряли фосфорилированный STAT3 с использованием набора панелей фосфо-STAT (Meso Scale Discovery, K15202D).

10 Таблица E1A. IC<sub>50</sub> дополнительных иллюстративных пептидов по настоящему изобретению

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
1	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-dK-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	12,3	
2	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,742	
3	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,456	
4	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,722	
5	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,209	2,6
6	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,405	4,4
7	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,877	
8	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;		1
9	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;		24

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
10	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-F-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;		4,3
11	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[3Quin]-[THP]-E-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,433	5,4
12	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,519	10
13	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[3Quin]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,319	
14	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,573	
15	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,264	2,2
16	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,156	1,9
17	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,791	
18	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	1,1	
19	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[NMeLeu]-NH <sub>2</sub> ;	3,24	
20	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,391	
21	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,542	
22	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,166	0,51
23	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,234	0,78
24	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,446	

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
25	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,487	
26	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,224	0,95
27	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,334	
28	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,358	
29	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,974	
30	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(bAla)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,207	
31	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(bAla)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,42	
32	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Et)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,171	1,4
33	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Et)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,251	2,2
34	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[W(7-Et)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	6,92	
35	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[W(4-Me)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	51,3	
36	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[W(6-Me)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	1,1	
37	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[W(4-OMe)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	196	
38	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[W(7-i-Pr)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	21,7	
39	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[W(7-nPr)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;		

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
40	Ас-[Pen]-N-T-[W(7-Ме)]-[Lys(Ас)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[W(7-ОМе)]-[а-МеLys]-[Lys(Ас)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	3,8	
41	Ас-[Pen]-N-T-[W(7-Ме)]-[Lys(Ас)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[W(6-Сl)]-[а-МеLys]-[Lys(Ас)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,304	
42	Ас-[Pen]-N-T-[W(7-Ме)]-[Lys(Ас)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[W(5-ОМе)]-[а-МеLys]-[Lys(Ас)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	5,82	
43	Ас-[Pen]-N-T-[W(7-Ме)]-[Lys(Ас)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[W(3-МеPh)]-[а-МеLys]-[Lys(Ас)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	5,39	
44	Ас-[Pen]-N-T-[W(7-Ме)]-[Lys(Ас)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[W(6-Ph)]-[а-МеLys]-[Lys(Ас)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	9,26	
45	Ас-[Pen]-N-T-[W(7-Ме)]-[Lys(Ас)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[W(6-Et)]-[а-МеLys]-[Lys(Ас)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	2,43	
46	Ас-[Pen]-N-T-[W(7-(2-FPh)]-[Lys(Ас)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[а-МеLys]-[Lys(Ас)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,373	
47	Ас-[Pen]-N-T-[W(7-Ме)]-[Lys(Ас)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[а-МеLys]-[Lys(Ас)]-N-[(D)Leu]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;	0,497	1,9
48	Ас-[Pen]-N-T-[W(7-Ме)]-[Lys(Ас)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[а-МеLys]-[Lys(Ас)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;	0,679	1,7
49	Ас-[Pen]-N-T-[W(7-(2-ОМеPh)]-[Lys(Ас)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[а-МеLys]-[Lys(Ас)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,853	
50	Ас-[Pen]-N-T-[W(7-Ме)]-[Lys(Ас)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[W(7-Ph)]-[а-МеLys]-[Lys(Ас)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	2,97	
51	Ас-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ас)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[а-МеLys]-[Lys(Ас)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,114	0,87
52	Ас-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ас)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[ТНP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,076	0,34
53	Ас-[Pen]-N-T-[W(7-Ме)]-[Lys(Ас)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[3Quin]-[ТНP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,175	1,8
54	Ас-[Pen]-N-T-[W(7-Ме)]-[Lys(Ас)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[ТНP]-E-S-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,358	

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
55	Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,203	
56	Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,674	
57	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;	0,26	
58	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-F-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;		19
59	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,359	
60	Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,264	
61	Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,391	
62	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;	0,151	
63	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-[(D)Asn]-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	3,23	
64	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-G-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,604	
65	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-[h(Ser)]-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,288	
66	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-P-NH <sub>2</sub> ;	0,205	
67	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-Nal))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,199	
68	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-3BiPh)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,798	
69	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(фенантрен-5-ил))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	3,19	
70	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4-антрацен-5-ил))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	78,3	
71	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(1-Nal))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,533	

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
72	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4BiPh))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,594	
73	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(3,5-t-Bu-Ph))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	6,24	
74	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH <sub>2</sub> )]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	1,42	
75	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,291	
78	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[2Pal]-NH <sub>2</sub> ;	73,6	
79	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[2Pal]-NH <sub>2</sub> ;	1,91	
80	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-NH <sub>2</sub> ;	0,0688	
81	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,123	
82	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;		0,98
83	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-E-N-H-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;		1,7
84	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-Phe[4-аминометил]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;		13
85	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-NH <sub>2</sub> ;		3
86	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-NH <sub>2</sub> ;		7,2
87	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;		2000
88	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;		>2000

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
89	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-N-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;		6,9
90	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Val]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;		7,1
91	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Thr]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub> ;		14
92	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)His]-NH <sub>2</sub> ;		2,8
93	Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,418	
94	Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,917	
95	Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,0818	
96	Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,143	
97	Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;		
98	Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,134	
99	Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,684	
100	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-S-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	1,51	
101	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,238	
102	Ac-[(D)Arg]-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,155	
103	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,0442	0,00775
104	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,022	0,00515

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
105	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,146	0,019
106	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,044	0,0087
107	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,029	
108	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,022	
109	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,041	
110	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,018	
111	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,014	
112	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub> ;	0,025	
113	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH <sub>2</sub> ;	0,057	
114	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[bA]-NH <sub>2</sub> ;	0,035	
115	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[4Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,023	
116	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH <sub>2</sub>	0,029	
117	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,02	
118	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Quin]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,057	
119	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[7-Aza-триптофан]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,672	

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
120	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>	0,066	
121	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>	0,043	
122	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>	0,144	
123	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>	0,019	
124	Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,023	
125	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,04	
126	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,054	
127	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0324	
130	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[bA]-NH <sub>2</sub>	0,066	
131	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH <sub>2</sub>		
132	Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,054	
133	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,06	
134	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,038	
135	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,169	
136	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		0,011

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
137	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,06	0,012
138	Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,054	
139	Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,077	
140	Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,791	
141	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,889	
142	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(3-карбоксамидофенил))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,09	
143	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-пиримидин-5-ил)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,94	
144	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-имидазопиридинил)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,316	
145	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[NMe(Lys)]-[Lys(Ac)]-N-[His_3Me]-NH <sub>2</sub> ;	0,029	0,12
146	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His_3Me]-NH <sub>2</sub> ;		0,036
147	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4Quin))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0429	
148	Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(3-пиразол-1-ил)))-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0682	
149	Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(5-Et)))-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0239	
150	Ac-[Pen]-N-T-[W(5-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	>10	

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
151	Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(3-пиразол-1-ил)))-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0615	
152	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-индазол-5-ил)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0766	
153	Ac-[Pen]-N-T-[W(4-F)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0402	
154	Ac-[Pen]-N-T-[W(5-CN)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	>10	
155	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-CN)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0405	
156	Ac-[Pen]-N-T-[W(4-OMe)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0852	
157	Ac-[Pen]-N-T-[W(4-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0432	
158	Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0491	0,011
159	Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,17	0,017
160	Ac-[Pen]-N-T-[W(5-Ca)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	>10	
161	Ac-[Pen]-N-T-[Trp_4Aza]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,222	
162	Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0436	
163	Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,017	
164	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(5Pyal)]-NH <sub>2</sub>		0,011

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
165	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-Me-Lys]-[Lys(Ac)]-N-[(5Pyal)]-NH <sub>2</sub>		0,0053
166	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(1-Me)His]-NH <sub>2</sub>		8,9
167	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[aMeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(1-Me)His]-NH <sub>2</sub>		14
168	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-Me-Lys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		0,019
169	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[(D)Thr]-NH <sub>2</sub> ;	0,534	
170	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D)Pro]-NH <sub>2</sub> ;	0,388	

\* где Cys и Cys, или Pen и Pen образуют дисульфидную связь; и Abu и Cys или Abu и Pen образуют тиосэфирную связь.

Таблица E1B. IC<sub>50</sub> дополнительных иллюстративных пептидов по настоящему

5 изобретению

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
201	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		
202	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		
203	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Orn]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		2,9
204	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Ser]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		6,4
205	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Phe]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		
206	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-		0,78

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
	Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H- [(D)Tyr]-NH <sub>2</sub>		
207	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[(D)Tyr]-[Pen]-Phe[4-(2- аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N- [(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		3,3
208	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-P-NH <sub>2</sub>		
209	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H- [(D)Pro]-NH <sub>2</sub>		0,97
210	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Phe(4-CONH <sub>2</sub> )]-[Pen]- Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		6,8
211	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2- аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-(D)Phe[4-NH <sub>2</sub> ]- [Sarc]-NH <sub>2</sub>		3,2
212	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]- Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-NH <sub>2</sub>		1,2
213	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2- аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H- N(H)Me		
214	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Phe(4-NH(Ac))]-[Pen]- Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]- [Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		5,7
215	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2- аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N- [(D)Tyr]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		7,3
216	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2- аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-N- [(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		1,8
217	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2- аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N- [(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		4,2
218	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2- аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N- [bAla]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		15
219	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2- аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N- [bAla]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		14
220	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2- аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N- [bAla]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		8,4
221	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-		0,49

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
	Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-E-N-H-N(H)Me		
222	Ac-[D]Arg-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-P-NH <sub>2</sub>		8,1
223	Ac-[D]Arg-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[THP]-[(D)Pro]-NH <sub>2</sub>		13
224	Ac-[D]Arg-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[bAla]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		8,7
225	Ac-[D]Arg-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Val]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		12
226	Ac-[D]Arg-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Arg]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		1,7
227	Ac-[D]Arg-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[Hph]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		8,2
228	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-Phe[4-NH <sub>2</sub> ]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		17
229	Ac-[D]Arg-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-Phe[4-NH <sub>2</sub> ]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		5,1
230	Ac-[D]Arg-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-F-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		9,8
231	Ac-[D]Arg-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[THP]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		9,9
232	Ac-[D]Arg-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		7,7
233	Ac-[D]Arg-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[αMeCys]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-H-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		4,3
234	Ac-[D]Arg-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[αMeCys]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		16
235	Ac-[D]Arg-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[3Pal]-		0,01

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
	[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
236	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		17
237	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Val]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		49
238	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Arg]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		8,9
239	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Hph]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		76
240	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Tyr]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		40
241	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Tyr]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		13
242	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[4Pal]-NH <sub>2</sub>		
243	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[Phe(4-CF <sub>3</sub> )]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
244	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-Tyr_CHF <sub>2</sub> -[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
245	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[THP]-P-NH <sub>2</sub>		
246	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		0,33
247	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		0,0043
248	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[4Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
249	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[Phe(2-аминометил)]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
250	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Pro(4,4diF)]-NH <sub>2</sub>		0,024
251	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[aMePro]-NH <sub>2</sub>		0,0055
252	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Aib]-NH <sub>2</sub>		0,046
253	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
261	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,046	0,084
262	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		0,29
266	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		0,81
267	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-N(H)Me		0,027
270	[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
271	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
272	Pr-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-(N-пропиониламино)этоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
273	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-(N-(4-гидрокси-3-метилфенил)пропиониламино)этоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
274	[N3_Acid]-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
275	[FPrpTriazoleMe_Acid]-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
276	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-		

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
	Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal(5-Me)]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
277	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal(5-NH <sub>2</sub> )]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
278	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-N(H)Me		
279	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH <sub>2</sub>		
280	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Gly(N-циклогексилметил)]-NH <sub>2</sub>		
281	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Gly(N-изобутил)]-NH <sub>2</sub>		
282	Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal(3-Me)]-NH <sub>2</sub>		
283	Ac-[(D)Arg]-[aMeCys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
284	Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
285	Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>		
286	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH <sub>2</sub> )]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0274	
287	Ac-[Pen]-[Gly(аллил)]-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Tyr(O-аллил)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0285	
288	Ac-[Pen]-[Gly(аллил)]-D-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Tyr(O-аллил)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,062	
289	Ac-[Pen]-[Gly(аллил)]-T-(W(4-F))-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Tyr(O-аллил)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,059	
290	Ac-[Pen]-N-D-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,033	
291	Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0318	
299	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-	0,0442	

SEQ ID No: / пептид №	Последовательность*	pStat3 HTRF (нМ)	pSTAT3 PBMC (нМ)
	CONH2)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]- [Sarc]-NH <sub>2</sub>		
308	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2-Nal]- [THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0298	
309	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[(D)Tyr]- [2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0618	
310	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4- OMe)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0438	
311	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4- CONH2)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]- NH <sub>2</sub>	0,0319	
332	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N- пропил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]- [THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0449	
333	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-бутил)]- [Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N- [3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0494	
334	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N- изобутил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]- [THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0516	
335	Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-бензил)]- [Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N- [3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0447	
339	Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4- CONH2)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0399	
347	Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4- OMe)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0459	
373	Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2- аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH <sub>2</sub>	0,0412	

### ПРИМЕР 3: АНАЛИЗ НА ОСНОВЕ НК-КЛЕТОК

**[00489]** Естественные клетки-киллеры (НК), выделенные из периферической крови человека здоровых доноров методом негативной селекции (Miltenyi Biotec, кат. № 130-092-657), культивировали в полных средах (RPMI 1640, содержащих 10% FBS, L-глутамин и пенициллин- стрептомицин) в присутствии IL-2 (RnD, кат. № 202-IL-010/CF) в концентрации 25 нг/мл. Через 7 дней клетки центрифугировали и ресуспендировали в полной среде при концентрации 1Е6 клеток/мл. Рекомбинантный IL-23 в заранее определенном диапазоне от EC<sub>50</sub> до EC<sub>75</sub> и IL-18 (RnD, кат. №B003-5) в количестве 10 нг/мл смешивали с различными концентрациями пептидов и добавляли к

НК-клеткам, высеянными по 1Е5 клеток на лунку. Через 20-24 часа IFN $\gamma$  в супернатанте определяли количественно с помощью Quantikine ELISA (RnD, кат. № DIF50). Значения IC<sub>50</sub>, определенные на основе этих данных, показаны в Табл. E2A и Табл. E2B. Если не показано (н/п), данные еще не определены.

5 Таблица E2. IC<sub>50</sub> иллюстративных пептидных ингибиторов в первичной клеточной линии (анализ НК-клеток)

SEQ ID No: / пептид №	Анализ НК-клеток (нМ)
1	Н/П
2	2,11
3	2,05
4	5,81
5	0,785
6	2,46
7	2,62
8	Н/П
9	Н/П
10	Н/П
11	1,73
12	1,91
13	2,37
14	2,8
15	0,963
16	0,779
17	2,63
18	6,52
19	Н/П
20	2,88
21	2,04
22	0,774
23	0,706
24	Н/П
25	Н/П
26	0,587
27	Н/П
28	Н/П
29	Н/П
30	0,896
31	Н/П
32	1,3
33	1,32
34	Н/П

<b>SEQ ID No: / пептид №</b>	<b>Анализ НК-клеток (нМ)</b>
35	Н/П
36	Н/П
37	Н/П
38	Н/П
39	34,1
40	Н/П
41	1,51
42	Н/П
43	Н/П
44	Н/П
45	Н/П
46	1,39
47	1,7
48	1,01
49	Н/П
50	Н/П
51	0,627
52	0,46
53	0,812
54	1,64
55	1,14
56	4,33
57	1,68
58	Н/П
59	1,68
60	0,973
61	2,23
62	2,1
63	28,1
64	1,42
65	1,8
66	0,878
67	0,771
68	1,07
69	9,99
70	Н/П
71	2,88
72	1,81
73	8,1
74	1,82
75	1,84
78	256
79	2,68

<b>SEQ ID No: / пептид №</b>	<b>Анализ НК-клеток (нМ)</b>
80	0,0515
81	Н/П
82	Н/П
83	Н/П
84	Н/П
85	Н/П
86	Н/П
87	Н/П
88	Н/П
89	Н/П
90	Н/П
91	Н/П
92	Н/П
93	Н/П
94	Н/П
95	Н/П
96	Н/П
97	Н/П
98	Н/П
99	Н/П
100	Н/П
101	Н/П
102	Н/П
103	0,0277
104	0,0192
105	0,0523
106	0,0325
107	Н/П
108	Н/П
109	Н/П
110	Н/П
111	Н/П
112	Н/П
113	Н/П
114	Н/П
115	Н/П
116	Н/П
117	0,0281
118	Н/П
119	Н/П
120	0,0512
121	0,04
122	0,079

<b>SEQ ID No: / пептид №</b>	<b>Анализ НК-клеток (нМ)</b>
123	0,042
124	0,0874
125	0,1
126	Н/П
127	Н/П
130	Н/П
131	Н/П
132	0,0456
133	Н/П
134	Н/П
135	Н/П
136	Н/П
137	0,0177
138	Н/П
139	Н/П
140	Н/П
141	Н/П
142	Н/П
143	Н/П
144	Н/П
145	Н/П
146	Н/П
147	Н/П
148	0,025
149	Н/П
150	Н/П
151	Н/П
152	Н/П
153	Н/П
154	Н/П
155	0,049
156	Н/П
157	Н/П
158	0,0258
159	0,0416
160	Н/П
161	Н/П
162	0,029
163	Н/П

ПРИМЕР 4: СТАБИЛЬНОСТЬ ПЕПТИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ В ИМИТИРУЕМОМ КИШЕЧНОМ СОКЕ (SIF), ИМИТИРУЕМОМ ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ (SGF) И ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

5 [00490] Исследования проводили в имитированном кишечном соке (SIF) и имитированном желудочном соке (SGF) для оценки стабильности в желудке пептидных ингибиторов по настоящему изобретению. Кроме того, проводили исследования для оценки стабильности пептидных ингибиторов по настоящему изобретению в окислительно-восстановительных условиях.

10 [00491] SIF готовили, добавляя 6,8 г одноосновного фосфата калия и 10,0 г панкреатина к 1,0 л воды. После растворения pH доводили до 6,8 с помощью NaOH. Исходные растворы DMSO (2 мМ) сначала готовили для тестируемых соединений. Аликвоты растворов DMSO вводили в 6 отдельных пробирок, каждая из которых содержала 0,5 мл SIF, предварительно нагретых до 37 °С. Конечная концентрация тестируемого соединения составляла 20 мкМ. Флаконы хранились в настольном  
15 Thermomixer® на протяжении всего эксперимента. В каждой временной точке (0, 5, 10, 20, 40, 60 или 360 минут или 24 часа) в один флакон добавляли 1,0 мл ацетонитрила, содержащего 1% муравьиной кислоты, для прекращения реакции. Образцы хранили при 4 °С до конца эксперимента. После отбора проб в последней временной точке пробирки перемешивали, а затем центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 10  
20 минут. Аликвоты супернатанта удаляли, разбавляли 1:1 дистиллированной водой, содержащей внутренний стандарт, и анализировали с помощью LCMS/MS. Процент, оставшийся в каждой временной точке, рассчитывали на основе отношения площади пика к отклику теста, соединения и внутреннего стандарта. Время 0 принимали за 100%, и все более поздние временные точки рассчитывали относительно времени 0.  
25 Периоды полужизни рассчитывали путем подгонки к уравнению экспоненциального распада первого порядка с использованием Graphpad. Стабильность в анализах SIF показана в Табл. E9 и E10.

[00492] SGF готовили путем добавления 20 мг NaCl, 32 мг свиного пепсина (MP Biochemicals, кат. номер 02102599) и 70 мкл HCl к 10 мл воды (конечный pH = 2).  
30 Аликвоты SGF (по 0,5 мл) предварительно нагревали 37 °С. Для начала реакции 1 мкл маточного раствора пептида (10 мМ в DMSO) добавляли к 0,5 мл SGF и тщательно перемешивали, чтобы конечная концентрация пептида составляла 20 мкМ. Реакционные смеси инкубировали при 37 °С при осторожном встряхивании. В каждой временной точке (0, 15, 30, 60 мин.) аликвоты по 50 мкл отбирали и добавляли к 200

мкл ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты, для гашения реакции. Образцы хранят при 4 °С до конца эксперимента и центрифугируют при 10000 об./мин. в течение 5 минут. Аликвоты супернатанта удаляли, разбавляли 1:1 дистиллированной водой, содержащей внутренний стандарт, и анализировали с помощью LCMS/MS.

- 5 Процент, оставшийся в каждой временной точке, рассчитывали на основе отношения площади пика к отклику теста, соединения и внутреннего стандарта. Время 0 принимали за 100%, и все более поздние временные точки рассчитывали относительно времени 0. Периоды полужизни рассчитывали путем подгонки к уравнению экспоненциального распада первого порядка с использованием GraphPad. Стабильность в анализах SGF показана в Табл. Е3.

Таблица Е3. Стабильность иллюстративных пептидных ингибиторов в имитируемом кишечном соке (SIF) и имитируемом желудочном соке (SGF)

SEQ ID No: / пептид №	SGF, t1/2 (ч) §	SIF, t1/2 (ч) §
1	Н/П	22,4
2	Н/П	> 24,0
3	Н/П	> 24,0
4	Н/П	> 24,0
5	> 24,0	> 24,0
6	Н/П	> 24,0
7	Н/П	> 24,0
8	Н/П	Н/П
9	Н/П	Н/П
10	Н/П	Н/П
11	Н/П	> 24,0
12	Н/П	> 24,0
13	Н/П	> 24,0
14	Н/П	> 24,0
15	> 24,0	> 24,0
16	> 24,0	> 24,0
17	Н/П	6,4
18	Н/П	15,1

SEQ ID No: / пептид №	SGF, t1/2 (ч) §	SIF, t1/2 (ч) §
19	Н/П	Н/П
20	Н/П	> 24,0
21	Н/П	> 24,0
22	> 24,0	> 24,0
23	> 24,0	> 24,0
24	Н/П	> 24,0
25	Н/П	> 24,0
26	> 24,0	20,3
27	Н/П	> 24,0
28	Н/П	> 24,0
29	Н/П	> 24,0
30	> 24,0	> 24,0
31	Н/П	> 24,0
32	Н/П	> 24,0
33	Н/П	> 24,0
34	Н/П	> 24,0
35	Н/П	> 24,0
36	Н/П	> 24,0
37	Н/П	> 24,0
38	Н/П	> 24,0
39	Н/П	> 24,0
40	Н/П	> 24,0
41	Н/П	> 24,0
42	Н/П	> 24,0
43	Н/П	> 24,0
44	Н/П	> 24,0
45	Н/П	> 24,0
46	Н/П	> 24,0

<b>SEQ ID No: / пептид №</b>	<b>SGF, t1/2 (ч) §</b>	<b>SIF, t1/2 (ч) §</b>
47	> 24,0	20,1
48	> 24,0	13,9
49	Н/П	23,8
50	Н/П	> 24,0
51	> 24,0	> 24,0
52	> 24,0	> 24,0
53	> 24,0	21,6
54	> 24,0	> 24,0
55	Н/П	21,4
56	Н/П	24,1
57	Н/П	> 24,0
58	Н/П	Н/П
59	Н/П	> 24,0
60	> 24,0	> 24,0
61	Н/П	> 24,0
62	Н/П	> 24,0
63	Н/П	> 24,0
64	Н/П	> 24,0
65	Н/П	> 24,0
66	> 24,0	21,8
67	> 24,0	> 24,0
68	Н/П	> 24,0
69	Н/П	> 24,0
70	Н/П	> 24,0
71	Н/П	> 24,0
72	Н/П	> 24,0
73	Н/П	> 24,0
74	Н/П	14,6

SEQ ID No: / пептид №	SGF, t1/2 (ч) §	SIF, t1/2 (ч) §
75	Н/П	15,4
78	Н/П	Н/П
79	Н/П	0,3
80	> 24,0	0,1
81	Н/П	11,9
82	Н/П	Н/П
83	Н/П	Н/П
84	Н/П	Н/П
85	Н/П	Н/П
86	Н/П	Н/П
87	Н/П	Н/П
88	Н/П	Н/П
89	Н/П	Н/П
90	Н/П	Н/П
91	Н/П	Н/П
92	Н/П	Н/П
93	Н/П	> 24,0
94	Н/П	> 24,0
95	Н/П	> 24,0
96	Н/П	> 24,0
97	Н/П	6,6
98	Н/П	> 24,0
99	Н/П	10,8
100	Н/П	> 24,0
101	Н/П	> 24,0
102	Н/П	17,9
103	> 24,0	> 24,0
104	> 24,0	> 24,0

<b>SEQ ID No: / пептид №</b>	<b>SGF, t1/2 (ч) §</b>	<b>SIF, t1/2 (ч) §</b>
105	> 24,0	> 24,0
106	> 24,0	> 23,0
107	Н/П	20,9
108	Н/П	> 24,0
109	17	14,1
110	Н/П	15
111	Н/П	8,5
112	Н/П	10
113	Н/П	10
114	Н/П	10,7
115	Н/П	> 24,0
116	Н/П	22,5
117	> 24,0	> 24,0
118	Н/П	> 24,0
119	Н/П	19,6
120	Н/П	> 24,0
121	Н/П	> 24,0
122	Н/П	> 24,0
123	Н/П	> 24,0
124	Н/П	18,5
125	Н/П	24,5
126	Н/П	> 24,0
127	Н/П	> 24,0
130	Н/П	0,2
131	Н/П	Н/П
132	Н/П	> 24,0
133	> 24,0	13,8
134	> 24,0	> 24,0

SEQ ID No: / пептид №	SGF, t1/2 (ч) §	SIF, t1/2 (ч) §
135	> 24,0	11,7
136	Н/П	Н/П
137	> 24,0	22,7
138	> 24,0	9
139	> 24,0	16,4
140	Н/П	Н/П
141	Н/П	Н/П
142	> 24,0	> 24,0
143	> 24,0	> 24,0
144	> 24,0	> 24,0
145	> 24,0	> 24,0
146	> 24,0	> 24,0
147	Н/П	> 24,0
148	Н/П	> 24,0
149	Н/П	> 24,0
150	Н/П	> 24,0
151	Н/П	> 24,0
152	Н/П	> 24,0

§ Используемая матрица представляет собой 100-кратное разведение стандартной концентрации SIF.

**ПРИМЕР 5: СТАБИЛЬНОСТЬ ПЕПТИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ В КАЛЕ ЧЕЛОВЕКА И ЯВАНСКОГО МАКАКА (ОБЕЗЬЯНЫ)**

5

**[00493]** Исследования проводили на гомогенате кала человека или яванского макака для оценки стабильности пептидных ингибиторов по настоящему изобретению в желудочно-кишечном тракте.

10

**[00494]** Гомогенат кала (20%) готовили, добавляя 4 мл питательной среды (1 л содержит 2 г пептонного водного порошка, 2 г дрожжевого экстракта, 0,1 г NaCl, 0,04 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0,01 г  $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 0,01 г  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 2 мл Tween 80, 0,5 г солей желчных кислот, 0,5 г L-цистеина HCl, 2 г  $\text{NaHCO}_3$  и 10 мкл витамина К, pH доводили до 6,8 и

стерилизовали фильтрованием через фильтр 0,22 мкм) на каждый грамм кала (свежесобранные собранный кал человека или яванского макака). Суспензию встряхивали, чтобы разбить большие комки, и гомогенизировали с использованием гомогенизатора на бисерной мельнице. Центрифугировали гомогенат при 2800 x g в течение 15 мин. Супернатант извлекали и использовали для инкубации. Исходные растворы DMSO (10 mM) сначала готовили для тестируемых соединений. Инкубацию проводили в анаэробной камере, кондиционированной при 37 °C. Аликвоты растворов DMSO вводили в аликвоты 1,0 мл 20% гомогената кала, которые предварительно нагревали до 37 °C. Конечная концентрация тестируемого соединения составляла 20 мкМ. В каждый момент времени (0, 20 мин., 1, 3, 6 или 24 часа) извлекают 100 мкл луночную аликвоту для каждой инкубации для каждой инкубационной смеси и добавляют к отдельным пробиркам, содержащим 300 мкл содержание ацетонитрил/50% метанола и внутреннего стандарта для прекращения реакции. Образцы отбирали из анаэробной камеры и хранили при 4 °C до конца эксперимента. После отбора проб в последней временной точке пробирки перемешивали, а затем центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 10 минут. Аликвоты супернатанта удаляли, разбавляли 1:1 дистиллированной водой, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, и анализировали с помощью LC/MS/MS. Процент, оставшийся в каждой временной точке, рассчитывали на основе отношения площади пика к отклику теста, соединения и внутреннего стандарта. Время 0 принимали за 100%, и все более поздние временные точки рассчитывали относительно времени 0. Периоды полужизни рассчитывали путем подгонки к уравнению экспоненциального распада первого порядка с использованием Graphpad или LC/MS/MS. Стабильность в анализах гомогената кала показана в таблицах.

#### 25 ПРИМЕР 6: СТАБИЛЬНОСТЬ ПЕПТИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ

##### КРЫСЫ

[00495] Представляющие интерес пептиды (20 мкМ) инкубировали с предварительно нагретой плазмой крысы (SD крысы, смешанный по полу, EDTA, фильтровали через 0,22 мкм, bioreclamationIVT) при 37 °C. Аликвоты отбирали в различные моменты времени до 24 часов (например, 0, 0,25, 1, 3, 6 и 24 ч) и сразу же гасили 4 объемами органического растворителя (ацетонитрил/метанол (1:1) и 0,1% муравьиной кислоты, содержащей 1 мкМ внутреннего стандарта). Гашенные образцы хранили при 4 °C до конца эксперимента и центрифугируют при 4000 об./мин. в течение 10 минут. Супернатант разбавляли 1:1 деионизированной водой и анализировали с помощью LC-

MS. Процент оставшегося в каждой момент времени рассчитывали на основании отношения площади пика (аналита по внутреннему стандарту) относительно исходного уровня в нулевой момент времени. Периоды полужизни рассчитывали путем подгонки к уравнению экспоненциального распада первого порядка с использованием GraphPad.

5 Таблица E4. Стабильность иллюстративных ингибиторов пептидов в кале человека, кале обезьяны и плазме крови крысы

<b>SEQ ID No: / пептид №</b>	<b>t1/2: Кал человека, анаэробные условия (ч)</b>	<b>t1/2: Кал обезьяны, анаэробные условия (ч)</b>	<b>t1/2: Плазма крови крысы, EDTA (ч)</b>
1	> 24,0	> 24,0	> 24,0
2	> 24,0	> 24,0	> 24,0
3	> 24,0	> 24,0	10,9
4	> 24,0	> 24,0	> 24,0
5	> 24,0	15,8	> 24,0
6	> 24,0	> 24,0	13,9
7	> 24,0	> 24,0	> 24,0
8	Н/П	Н/П	Н/П
9	Н/П	Н/П	Н/П
10	Н/П	Н/П	Н/П
11	> 24,0	> 24,0	12,5
12	> 24,0	> 24,0	> 24,0
13	> 24,0	> 24,0	7,6
14	> 24,0	> 24,0	> 24,0
15	> 24,0	> 24,0	> 24,0
16	> 24,0	20,8	> 24,0
17	24,5	11,1	> 24,0
18	> 24,0	19,6	> 24,0
19	Н/П	Н/П	Н/П
20	> 24,0	> 24,0	20,6
21	> 24,0	22,7	> 24,0
22	> 24,0	7,6	> 24,0
23	> 24,0	15,8	> 24,0
24	> 24,0	> 24,0	1
25	> 24,0	> 24,0	> 24,0
26	4,4	5,3	> 24,0
27	4,4	11,6	> 24,0
28	5,6	19,2	1
29	5,7	17,5	22,2
30	7,7	9,6	> 24,0
31	5,4	17	> 24,0
32	21,1	10,2	> 24,0
33	25,7	18,1	> 24,0

<b>SEQ ID No: / пептид №</b>	<b>t1/2: Кал человека, анаэробные условия (ч)</b>	<b>t1/2: Кал обезьяны, анаэробные условия (ч)</b>	<b>t1/2: Плазма крови крысы, EDTA (ч)</b>
34	> 24,0	> 24,0	> 24,0
35	> 24,0	> 24,0	> 24,0
36	> 24,0	14,8	> 24,0
37	> 24,0	23,5	> 24,0
38	> 24,0	> 24,0	> 24,0
39	23,4	24	> 24,0
40	> 24,0	19,9	> 24,0
41	21,5	15,4	> 24,0
42	> 24,0	15,7	> 24,0
43	23,9	24	> 24,0
44	22,7	23,2	> 24,0
45	> 24,0	18,4	> 24,0
46	> 24,0	> 24,0	> 24,0
47	> 24,0	> 24,0	> 24,0
48	> 24,0	> 24,0	> 24,0
49	> 24,0	> 24,0	> 24,0
50	> 24,0	24,1	> 24,0
51	> 24,0	24,6	> 24,0
52	> 24,0	19,5	> 24,0
53	17,7	> 24,0	> 24,0
54	9,4	14,5	> 24,0
55	13	19,5	> 24,0
56	7,9	12,6	> 24,0
57	> 24,0	> 24,0	> 24,0
58	Н/П	Н/П	Н/П
59	20,7	19,9	> 24,0
60	> 24,0	21,4	> 24,0
61	19,5	15,7	> 24,0
62	> 24,0	> 24,0	> 24,0
63	> 24,0	> 24,0	> 24,0
64	13,3	14	> 24,0
65	14,7	12,5	> 24,0
66	4	4,7	> 24,0
67	> 24,0	> 24,0	> 24,0
68	> 24,0	> 24,0	> 24,0
69	> 24,0	> 24,0	> 24,0
70	> 24,0	> 24,0	> 24,0
71	> 24,0	> 24,0	> 24,0
72	> 24,0	> 24,0	> 24,0
73	> 24,0	23,2	> 24,0
74	6,1	17,5	> 24,0

<b>SEQ ID No: / пептид №</b>	<b>t1/2: Кал человека, анаэробные условия (ч)</b>	<b>t1/2: Кал обезьяны, анаэробные условия (ч)</b>	<b>t1/2: Плазма крови крысы, EDTA (ч)</b>
75	7,2	17	16,1
78	Н/П	Н/П	Н/П
79	22,9	19	Н/П
80	> 18,1	14,8	> 24,0
81	17,5	18,3	> 24,0
82	Н/П	Н/П	Н/П
83	Н/П	Н/П	Н/П
84	Н/П	Н/П	Н/П
85	Н/П	Н/П	Н/П
86	Н/П	Н/П	Н/П
87	Н/П	Н/П	Н/П
88	Н/П	Н/П	Н/П
89	Н/П	Н/П	Н/П
90	Н/П	Н/П	Н/П
91	Н/П	Н/П	Н/П
92	Н/П	Н/П	Н/П
93	1,3	8,4	Н/П
94	1,2	9,9	Н/П
95	13,3	17,3	> 24,0
96	1,5	8,6	Н/П
97	5,1	8	Н/П
98	6,8	14,1	Н/П
99	2,3	8,8	Н/П
100	1,6	5,4	Н/П
101	1,8	8,1	Н/П
102	1,2	4,2	Н/П
103	> 24,0	> 24,0	> 24,0
104	> 24,0	> 24,0	> 24,0
105	> 24,0	> 24,0	> 24,0
106	> 24,0	> 24,0	> 24,0
107	19,7	9	> 24,0
108	17,3	12,9	> 24,0
109	3	12,6	> 24,0
110	10,6	20,1	> 24,0
111	2	12,8	Н/П
112	10,9	17	> 24,0
113	1,1	3,4	Н/П
114	0,8	2,7	Н/П
115	Н/П	Н/П	> 24,0
116	Н/П	Н/П	> 24,0
117	Н/П	Н/П	> 24,0

SEQ ID No: / пептид №	t1/2: Кал человека, анаэробные условия (ч)	t1/2: Кал обезьяны, анаэробные условия (ч)	t1/2: Плазма крови крысы, EDTA (ч)
118	Н/П	Н/П	> 24,0
119	Н/П	Н/П	> 24,0
120	Н/П	Н/П	> 24,0
121	Н/П	Н/П	> 24,0
122	Н/П	Н/П	> 24,0
123	Н/П	Н/П	> 24,0
124	Н/П	Н/П	> 24,0
125	Н/П	Н/П	> 24,0
126	Н/П	Н/П	> 24,0
127	Н/П	Н/П	> 24,0
130	Н/П	Н/П	> 24,0
131	Н/П	Н/П	Н/П
132	Н/П	Н/П	> 24,0
133	Н/П	Н/П	> 24,0
134	Н/П	Н/П	> 24,0
135	Н/П	Н/П	> 24,0
136	Н/П	Н/П	Н/П
137	> 24,0	> 24,0	> 24,0
138	> 24,0	> 24,0	> 24,0
139	> 24,0	> 24,0	> 24,0
140	Н/П	Н/П	Н/П
141	Н/П	Н/П	Н/П
142	> 24,0	> 24,0	> 24,0
143	> 24,0	> 24,0	> 24,0
144	> 24,0	> 24,0	> 24,0
145	> 24,0	19,3	Н/П
146	10,3	14,2	Н/П
147	> 24,0	> 24,0	Н/П
148	> 24,0	> 24,0	Н/П
149	> 24,0	> 24,0	Н/П
150	> 24,0	> 24,0	Н/П
151	> 24,0	> 24,0	Н/П
152	> 24,0	> 24,0	Н/П

**[00496]** Все вышеуказанные патенты США, публикации заявок на патент США, заявки на патенты США, зарубежные патенты, заявки на чужеродные патенты и непатентные публикации, упомянутые в настоящем описании и/или перечисленные в

5 перечне данных заявки, включены в данный документ посредством ссылки.

**[00497]** Исходя из вышеизложенного, следует понимать, что несмотря на то что в данном документе в целях иллюстрации описаны конкретные варианты осуществления, разнообразные модификации могут быть внесены без отклонения от сущности и объема приведенного в настоящем документе описания. Соответственно, настоящее изобретение не ограничено, кроме как прилагаемой формулы изобретения.

## ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Моноциклический пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемая соль, при этом пептидный ингибитор содержит  
5 аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X3 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

X4 представляет собой Abu, Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen, Pen или

10 Pen(сульфоксид);

X5 представляет собой Cit, Glu, Gly, замещенный Gly, Leu, Ile, бета-Ala, Ala, Lys, Asn, Pro, Ser, альфа-MeGln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeAsn, Lys(Ac), альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), Gln или Asp;

15 X6 представляет собой Thr, Aib, Asp, Dab, Gly, Pro, Ser, альфа-MeGln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeAsn, альфа-MeThr, альфа-MeSer или Val;

X7 представляет собой не замещенный Trp или Trp, замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом, алкоксидом, замещенный или не замещенный арилом, или замещенный или не замещенный гетероарилом;

20 X8 представляет собой Gln, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeLys(Ac), бета-гомо-Gln, Cit, Glu, Phe, замещенный Phe, Tyr, Asn, Thr, Val, Aib, альфа-MeGln, альфа-MeAsn, Lys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-Lys(Ac), 1-Nal, 2-Nal, Lys(b-Ala), Lys(Gly), Lys(бензил, Ac), Lys(бутил, Ac), Lys(изобутил, Ac), Lys(пропил, Ac) или Trp;

X9 представляет собой Abu, Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen, Pen или Pen(сульфоксид);

25 X10 представляет собой Tyr или замещенный Tyr, не замещенный Phe или Phe, замещенный галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом, алкоксидом, циано, циклоалкилом, карбоксамидом, 2-аминоэтоксидом или 2-ацетиламиноэтоксидом; и

30 X11 представляет собой 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-диметокси), 2Quin, 3Quin, 1-Nal, не замещенный Trp или Trp, замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом или алкоксидом;

X12 представляет собой 4-амино-4-карбон-тетрагидропиран (ТНП), Acvc, альфа-MeLys, альфа-MeLeu, альфа-MeArg, альфа-MePhe, альфа-MeLeu, альфа-MeLys, альфа-MeAsn, альфа-MeTyr, Ala, cyclohexylAla, Lys или Aib;

X13 представляет собой любую аминокислоту;

X14 представляет собой любую аминокислоту;

и

i) X15 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His, (D)His, замещенного или не замещенного His, 2Pal, 3Pal или 4Pal; X16 представляет собой Sarc, aMeLeu,

5 (D)NMeTyr, His, (D)Thr, bAla, Pro или (D)Pro; и пептидный ингибитор отличается от  
Ac-[Abu]-Q<sup>T</sup>WQC-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-NNPG-NH<sub>2</sub>;  
Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-  
[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>;

10 Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH<sub>2</sub>;

или

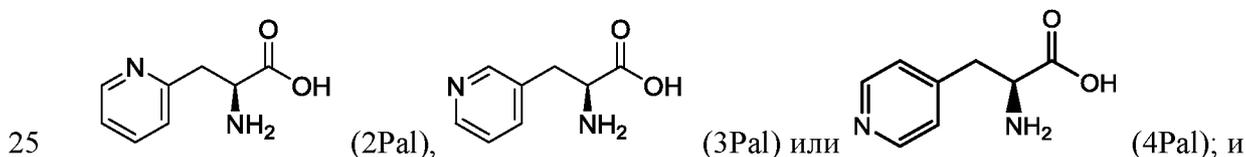
15 ii) X15 представляет собой His, (D)His, замещенный или не замещенный His, 2Pal, 3Pal, 4Pal, 4TriazolAla или 5Pyal; а X16 отсутствует, представляет собой (D)aMeTyr,

(D)NMeTyr или любую аминокислоту, отличную от THP, замещенного или не замещенного Phe, замещенного или не замещенного (D)Phe, замещенного или не замещенного His, замещенного или не замещенного (D)His, замещенного или не замещенного Trp, замещенного или не замещенного 2-Nal, или N-замещенного Asp; и

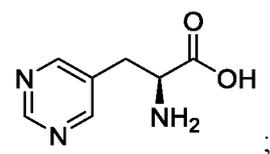
20 соединение отличается от

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-NH<sub>2</sub>;

где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



5Pyal представляет собой 5-пиримидинзамещенный аланин:



и

при этом X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь;

и

при этом пептидный ингибитор ингибирует связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором IL-23.

5            2.            Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что X15 представляет собой любую аминокислоту, отличную от His, (D)His, или замещенного или не замещенного His, 2Pal, 3Pal или 4Pal; X16 представляет собой Sarc, aMeLeu, (D)NMeTyr, His, (D)Thr, bAla, Pro или (D)Pro; и соединение отличается от

10            Ac-[Abu]-Q<sup>T</sup>W<sup>Q</sup>C-[Phe[4-(2-аминоэтоксигруппу)]-2-Nal]-[T<sup>H</sup>P]-[Lys(Ac)]-NNPG-NH<sub>2</sub>;  
                  Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксигруппу)]-2-Nal]-[aMeLeu]-  
                  [Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>;  
                  Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксигруппу)]-2-  
                  Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или  
 15            Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксигруппу)]-2-Nal]-[a-MeLys]-  
                  [Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH<sub>2</sub>.

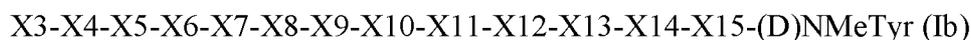
                 3.            Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную  
 20            последовательность формулы (Ia):



при этом X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь; X15 представляет собой любую аминокислоту; и; и соединение отличается от

25            Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксигруппу)]-2-Nal]-[aMeLeu]-  
                  [Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или  
                  Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксигруппу)]-2-  
                  Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>.

                 4.            Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1,  
 30            отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Ib):



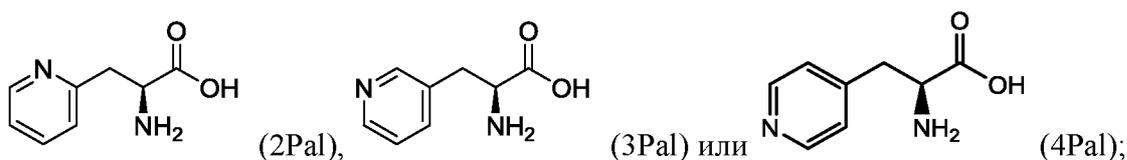
при этом X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь; X15 представляет собой любую аминокислоту.

5. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Ic):

5 X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (Ic),

где Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; X16 отсутствует;

где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



10 и X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь.

6. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Id):

15 X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-[His']-X16 (Id),

где His' представляет собой His или 3-MeHis; X16 отсутствует; и X4 и X9 образуют дисульфидную связь или тиоэфирную связь.

7. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что X15 представляет собой любую аминокислоту; X16 представляет собой bA, aMe(D)Tyr, (D)NMeTyr, Sarc, Pro или (D)Pro; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[Abu]-QTWQC-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-NNPG-NH<sub>2</sub>;

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[aMeLeu]-

25 [Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>;

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-

Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

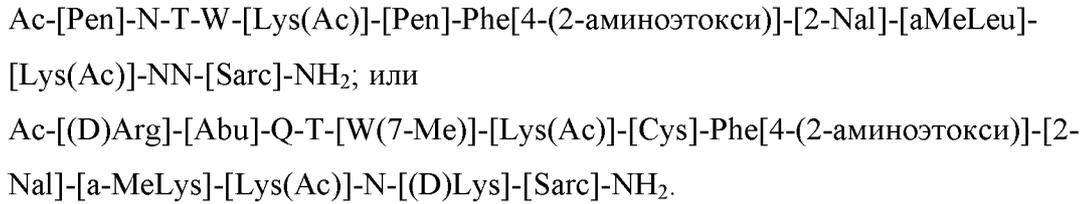
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[a-MeLys]-

[Lys(Ac)]-N-[Aib]-[bA]-NH<sub>2</sub>.

30

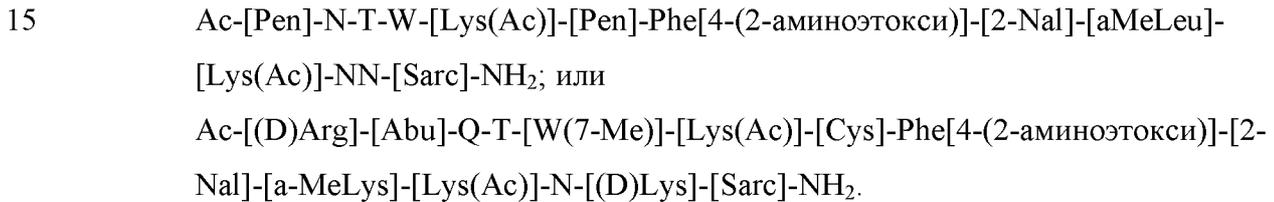
8. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что X15 представляет собой любую аминокислоту; X16 представляет собой bA, aMe(D)Tyr, (D)NMeTyr, Sarc, Pro или (D)Pro,

5 и соединение отличается от

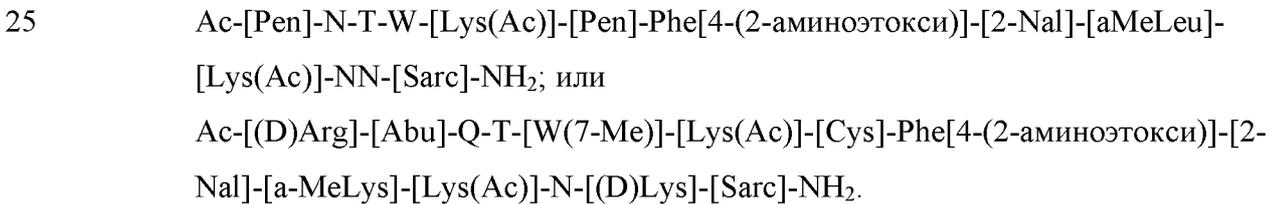


10

9. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что X15 представляет собой любую аминокислоту; X16 представляет собой (D)NMeTyr или Sarc; и пептидный ингибитор отличается от



20 10. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что X15 представляет собой 3Quin, Asn, His, (D)His, (D)Leu, (D)Lys, 3-Pal, 4-Pal, Phe, замещенный Phe, (D)Thr, замещенный Trp или (D)Val; X16 представляет собой (D)NMeTyr или Sarc; и пептидный ингибитор отличается от



30 11. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что X16 представляет собой (D)NMeTyr.

12. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что

X16 представляет собой Sarc; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропио)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-

5 [Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропио)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>.

13. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что

10

X15 представляет собой His, (D)Lys, 3-Pal или 4-Pal; X16 представляет собой

(D)NMeTyr или Sarc; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропио)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>.

15

14. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что

X15 представляет собой Asn, His, (D), His, (D)Leu, (D)Lys, 3-Pal, замещенный или не замещенный Phe, (D)Thr или (D)Val; X16 представляет собой (D)NMeTyr.

20

15. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что

X15 представляет собой 3Quin, Asn, His, (D)His, (D)Leu, (D)Lys, 3-Pal, 4-Pal или замещенный Trp;

25

X16 представляет собой Sarc; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропио)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-

[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>; или

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропио)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>.

30

16. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что X15 представляет собой (3-Me)His, 3-Pal или 4-Pal; а X16 отсутствует, представляет собой Sarc или (D)NMeTyr.

17. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что X15 представляет собой (3-Me)His или 3-Pal; а X16 отсутствует или представляет собой Sarc.

5 18. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что X15 представляет собой 3-Pal; а X16 представляет собой Sarc.

10 19. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что X15 представляет собой Asn, His, (D)Lys или 3-Pal; X16 представляет собой (D)NMeTyr или Sarc; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропионил)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-[Sarc]-NH<sub>2</sub>;

15 Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропионил)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>.

20 20. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что X15 представляет собой 5-Pyal, (D)His, (1-Me)His, (3-Me)His, 2-Pal или 3-Pal; а X16 отсутствует; и пептидный ингибитор отличается от

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропионил)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-NH<sub>2</sub>.

25 21. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что X15 представляет собой 5-Pyal, (1-Me)His или (3-Me)His; а X16 отсутствует.

30 22. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что X15 представляет собой 5-Pyal или (3-Me)His; а X16 отсутствует.

23. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что X15 представляет собой His, (D)His или замещенный или не

замещенный His, 2Pal, 3Pal, 4Pal или 5Pyl; а X16 отсутствует, представляет собой (D)аMeTyr, (D)NMeTyr или любую аминокислоту, отличную от TNP, замещенного или не замещенного Phe, замещенного или не замещенного (D)Phe, замещенного или не замещенного His, замещенного или не замещенного (D)His, замещенного или не замещенного Trp, замещенного или не замещенного 2-Nal, или N-замещенного Asp.

24. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-23, отличающиеся тем, что X4 или X9 независимо представляют собой Cys, (D)Cys, альфа-MeCys, (D)Pen или Pen; и связь между X4 и X9 представляет собой дисульфидную связь.

25. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-23, отличающиеся тем, что X4 представляет собой (D)Pen, Pen или Pen(сульфоксид).

26. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-23, отличающиеся тем, что X4 представляет собой Pen.

27. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-23, отличающиеся тем, что X9 представляет собой Cys, (D)Cys или альфа-MeCys.

28. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, отличающиеся тем, что X9 представляет собой Pen или (D)Pen.

29. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-23, отличающиеся тем, что X9 представляет собой Pen.

30. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-23, отличающиеся тем, что X4 представляет собой Pen, а X9 представляет собой Pen, и связь представляет собой дисульфидную связь.

31. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-23, отличающиеся тем, что X4 или X9 представляет собой Abu; и связь между X4 и X9 представляет собой тиоэфирную связь.

5 32. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-23, отличающиеся тем, что X4 представляет собой Abu.

10 33. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-27 или пп. 31-32, отличающиеся тем, что X9 представляет собой Cys, (D)Cys или альфа-MeCys.

15 34. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-26 или 28-32, отличающиеся тем, что X9 представляет собой Pen или (D)Pen.

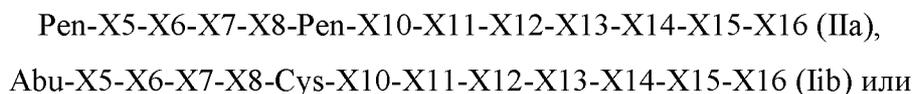
35. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-26 или 28-32, отличающиеся тем, что X9 представляет собой Pen.

20 36. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-27 или 31-33, отличающиеся тем, что X9 представляет собой Cys.

25 37. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-24, 27-29 или 31-32 отличающиеся тем, что X4 представляет собой Pen, а X9 представляет собой Pen, и связь представляет собой тиоэфирную связь.

38. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-24, 27-29 или 31-32, отличающиеся тем, что X4 представляет собой Abu, а X9 представляет собой Cys, и связь представляет собой тиоэфирную связь.

30 39. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (IIa), (IIb) или (IIc):



Abu-X5-X6-X7-X8-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16 (Пс),

где X5-X8 и X10-X14 являются такими, как описано в п. 1; X15 представляет собой His, (D)His или замещенный или не замещенный His, 2Pal, 3Pal или 4Pal, а X16 представляет собой любую аминокислоту; или X15 представляет собой любую аминокислоту, а X16 представляет собой Sarc; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или пептидный ингибитор циклизирован посредством тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

40. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-39, отличающиеся тем, что X15 представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal, а X16 представляет собой любую аминокислоту.

41. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-39, отличающиеся тем, что X15 представляет собой His или 3MeHis; а X16 представляет собой любую аминокислоту.

42. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-39, отличающиеся тем, что X15 представляет собой любую аминокислоту, а X16 представляет собой Sarc.

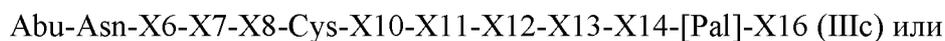
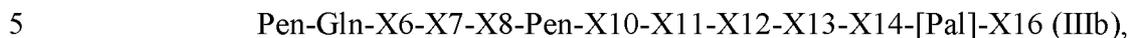
43. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-39, отличающиеся тем, что X15 представляет собой представляет собой любую аминокислоту, а X16 представляет собой (D)NMeTyr.

44. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-43, отличающиеся тем, что X5 представляет собой Asn, Ser, Gln или Glu.

45. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-43, отличающиеся тем, что X5 представляет собой Asn или Gln.

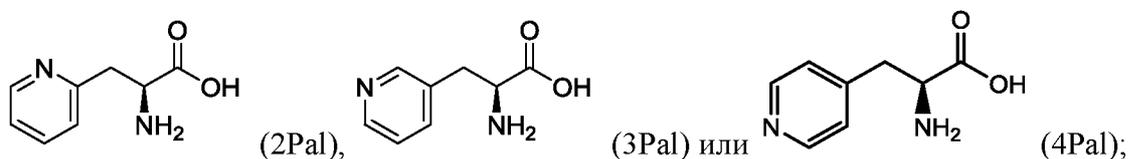
46. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-43, отличающиеся тем, что X5 представляет собой Asn.

47. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId):



где X6-X8 и X10-X14 являются такими, как описано в п. 1; Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой любую аминокислоту;

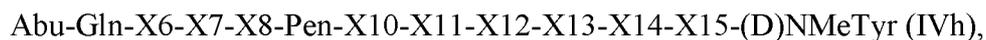
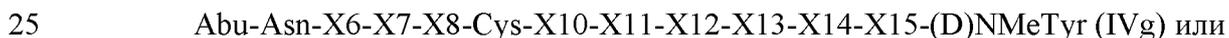
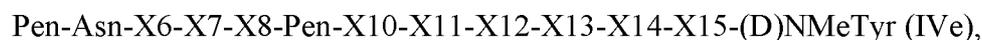
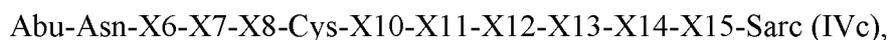
10 где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

15

48. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe), (IVf), (IVg) или (IVh):

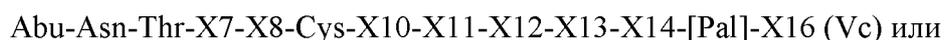
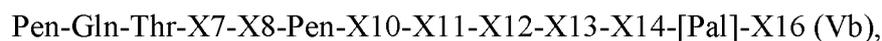


где X6-X8 и X10-X14 являются такими, как описано в п. 1; X15 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

30

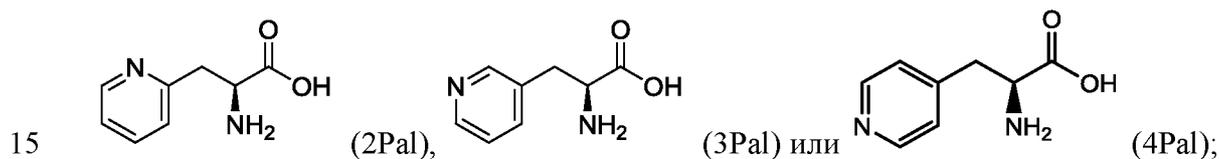
49. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-48, отличающиеся тем, что X6 представляет собой Thr.

50. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Va), (Vb), (Vc) или (Vd):



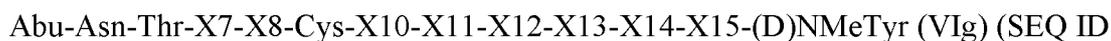
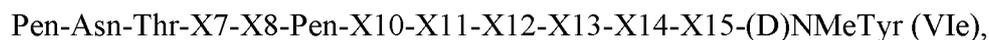
где X7-X8 и X10-X14 являются такими, как описано в п. 1; Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой любую аминокислоту;

где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин

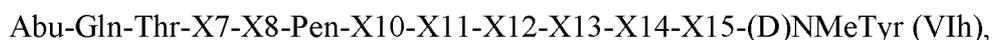


и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

51. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (VIa), (VIb), (VIc), (VId), (VIe), (VI f), (VIg) или (VIh):



NO:536) или



где X7-X8 и X10-X14 являются такими, как описано в п. 1; X15 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

5 52. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-51, отличающиеся тем, что X8 представляет собой Gln, альфа-Me-Lys, альфа-MeLys(Ас), Lys(Ас) или Glu.

10 53. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-51, отличающиеся тем, что X8 представляет собой Gln.

54. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-51, отличающиеся тем, что X8 представляет собой Lys(Ас).

15 55. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (VIIa), (VIIb), (VIIc) или (VIId):

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (VIIa),

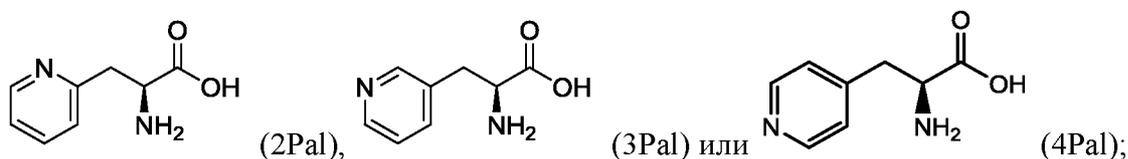
Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (VIIb),

20 Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (VIIc) (SEQ ID NO: 448) или

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (VIId),

где X7 и X10-X14 являются такими, как описано в п. 1; Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой любую аминокислоту;

25 где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

30 56. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную

последовательность формулы (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (VIId), (VIIe), (VIIIf), (VIIIg) или (VIIIh):

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIIIa),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIIIb),

5 Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIIIc),

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (VIId),

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIIf) (SEQ ID NO:  
450),

10 Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIIf) (SEQ ID NO:  
451),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIIf) (SEQ ID NO:  
452) или

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-X10-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (VIIIh) (SEQ ID NO:  
453),

15 где X7 и X10-X14 являются такими, как описано в п. 1; X15 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

20 57. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-56, отличающиеся тем, что X10 представляет собой Phe, Phe[4-(2-аминоэтоксид)], Phe[4-(2-ацетиламиноэтоксид)] или Phe(4-CONH<sub>2</sub>).

25 58. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-56, отличающиеся тем, что X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтоксид)] или Phe[4-(2-ацетиламиноэтоксид)].

30 59. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-56, отличающиеся тем, что X10 представляет собой Phe представляет собой Phe[4-(2-аминоэтоксид)].

60. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (IXa), (IXb), (IXc) или (IXd):

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXa) (SEQ ID NO:454),

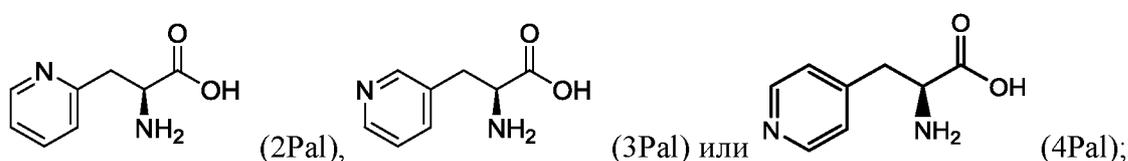
Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXb) (SEQ ID NO:455),  
 Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXc) (SEQ ID NO:456)

или

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-[Pal]-X16 (IXd) (SEQ ID  
 5 NO:457),

где X7 и X11-X14 являются такими, как описано в п. 1; F(4-2-е) представляет собой  
 Phe[4-(2-аминоэтокси)]; Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет  
 собой любую аминокислоту;

10 где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-  
 пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или  
 тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

15 61. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1,  
 отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную  
 последовательность формулы (Xa), (Xb), (Xc), (Xd), (Xe), (Xf), (Xg) или (Xh):

Pen Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (Xa) (SEQ ID NO: 458),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (Xb) (SEQ ID NO: 459),

20 Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (Xc) (SEQ ID NO: 460),

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-Sarc (Xd) (SEQ ID NO:461,

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (Xe) (SEQ ID  
 NO:462),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (Xf) (SEQ ID  
 25 NO:463),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (Xg) (SEQ ID  
 NO:464) или

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-X12-X13-X14-X15-(D)NMeTyr (Xh) (SEQ ID  
 NO:465),

30 где X7 и X11-X14 являются такими, как описано в п. 1; F(4-2-е) представляет собой  
 Phe[4-(2-аминоэтокси)]; X15 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный

ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

5 62. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-61, отличающиеся тем, что X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран (ТНР), альфа-MeLys, альфа-MeLeu, Ala, cyclohexylAla, Lys или Aib.

10 63. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-61, отличающиеся тем, что X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран (ТНР), альфа-MeLys или альфа-MeLeu.

15 64. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-61, отличающиеся тем, что X12 представляет собой альфа-MeLeu.

65. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-61, отличающиеся тем, что X12 представляет собой ТНР.

20 66. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-65, отличающиеся тем, что X13 представляет собой Aib, Glu, Cit, Gln, Lys(Ac), альфа-MeArg, альфа-MeGlu, альфа-MeLeu, альфа-MeLys, альфа-Me-Asn, альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dar(Ac), гомо-Lys(Ac), Lys, пэгилированный Lys, b-homoGlu или Lys(Y2-Ac); где Y2 представляет собой любую аминокислоту.

25 67. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-65, отличающиеся тем, что X13 представляет собой Glu, Gln, Lys(Ac) или Lys.

30 68. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-65, отличающиеся тем, что X13 представляет собой Lys(Ac) или Lys.

69. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-65, отличающиеся тем, что X13 представляет собой Lys(Ac).

70. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-65, отличающиеся тем, что X13 представляет собой Glu.

71. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XIa), (XIb), (XIc) или (XId):

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-[Pal]-X16 (XIa) (SEQ ID NO:466),

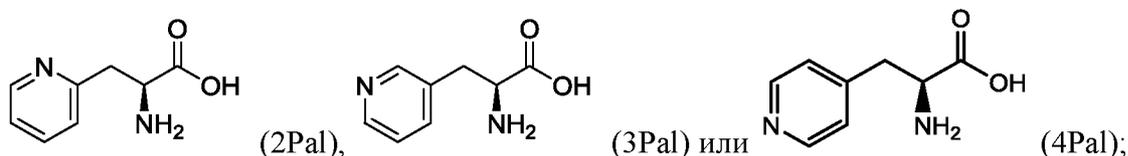
Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-[Pal]-X16 (XIb) (SEQ ID NO:467),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-[Pal]-X16 (XIc) (SEQ ID NO:468) или

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-[Pal]-X16 (XIId) (SEQ ID NO:469),

где X7, X11, and X14 и X14 являются такими, как описано в п. 1; F(4-2-e) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)]; Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой любую аминокислоту;

где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

72. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XIIa), (XIIb), (XIIc), (XIId), (XIIe), (XIIf), (XIIf) или (XIIh):

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr (XIIa) (SEQ ID NO:470),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr (XIIb) (SEQ ID NO:471),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr (XIIC)  
(SEQ ID NO:472),

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr (XIId)  
(SEQ ID NO:473),

5 Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr (XIIE)  
(SEQ ID NO:474),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr (XIIF)  
(SEQ ID NO:475),

10 Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr (XIIG)  
(SEQ ID NO:476) или

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-X14-X15-(D)NMeTyr (XIIH)  
(SEQ ID NO:477),

где X7, X11 и X14 являются такими, как описано в п. 1; F(4-2-е) представляет собой  
Phe[4-(2-аминоэтокси)]; X15 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный  
15 ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной  
связи Abu-Cys или Abu-Pen.

73. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
любому из пп. 1-72, отличающиеся тем, что X14 представляет собой Asn, 2-Nap, Aib,  
20 Arg, Cit, Asp, Phe, Gly, Lys, Leu, Ala, (D)Ala, beta-Ala, His, Thr, n-Leu, Gln, Ser, (D)Ser,  
Tic, Trp, альфа-MeGln, альфа-MeAsn, альфа-MeLys(Ac), Dab(Ac), Dap(Ac), гомо-  
Lys(Ac) или Lys(Ac).

74. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
25 любому из пп. 1-72, отличающиеся тем, что X14 представляет собой Asn.

75. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1,  
отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную  
последовательность формулы (XIIIa), (XIIIb), (XIIIc) или (XIIIId):

30 Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XIIIa) (SEQ  
ID NO:478),

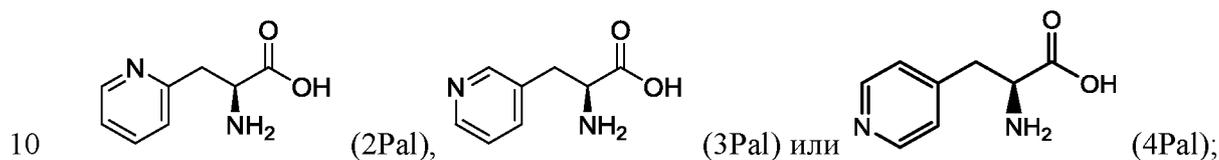
Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XIIIb) (SEQ  
ID NO:479),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XIIIc) (SEQ ID NO:480),

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XIIIId) (SEQ ID NO:481),

5 где X7 и X11 являются такими, как описано в п. 1; F(4-2-e) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокс)]; Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой любую аминокислоту;

где 2Pal представляет собой 2-пиридилзамещенный аланин, 3Pal представляет собой 3-пиридилзамещенный аланин и 4Pal представляет собой 4-пиридилзамещенный аланин



и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

76. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XIVa), (XIVb), (XIVc), (XIVd), (XIVe), (XIVf), (XIVg) или (XIVh):

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XIVa) (SEQ ID NO:482),

20 Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XIVb) (SEQ ID NO:483),

Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XIVc) (SEQ ID NO:484) или

25 Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XIVd) (SEQ ID NO:485),

Pen-Asn-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr (XIVe) (SEQ ID NO:486),

Pen-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr (XIVf) (SEQ ID NO:487),

30 Abu-Asn-Thr-X7-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr (XIVg) (SEQ ID NO:488) или

Abu-Gln-Thr-X7-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr  
(XIVh) (SEQ ID NO:489),

где X7 и X11 являются такими, как описано в п. 1; F(4-2-e) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокс)]; X15 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный  
5 ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

77. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
любому из пп. 1-76, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Trp, не замещенный  
10 или замещенный циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом, алкоксидом,  
фенилом, замещенным фенилом или тиенилом; и X11 является таким, как описано в п.  
1.

78. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
15 любому из пп. 1-76, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Trp, замещенный  
циано, галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксидом, алкоксидом, фенилом, замещенным  
фенилом или тиенилом; и замена находится в положении 4, 5, 6 или 7.

79. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
20 любому из пп. 1-76, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Trp, замещенный  
циано, F, Cl, Br, I, Me, Et, i-Pr, n-Pr, n-Bu, t-Bu, CF<sub>3</sub>, гидроксидом, OMe, OEt; и замена  
находится в положении 4, 5, 6 или 7.

80. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль или  
25 сольват по любому из пп. 1-76, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Trp,  
замещенный i) фенилом, не замещенным или замещенным циано, галогеном, алкилом,  
галогеналкилом, арилгидроксидом, алкоксидом или галогеналкоксидом; или ii) тиенилом.

81. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль или  
30 сольват по любому из пп. 1-76, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Trp,  
замещенный фенилом, не замещенным или замещенным Me, Et, n-Pr, i-Pr, t-Bu, OMe,  
OEt, Cl, F, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, фенилом, замещенным фенилом или амидом.

82. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-76, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Trp, замещенный или не замещенный фенилом; или не замещенный тиенилом.

5 83. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-76, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Trp, замещенный или не замещенный 7-Ph.

10 84. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-76, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Trp, замещенный 5-F, 6-F, 7-F, 5-Cl, 6-Cl, 7-Cl, 5-Me, 6-Me, 7-Me, 5-OH, 6-OH, 7-OH, 5-OMe, 6-OMe или 7-OMe.

15 85. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-76, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Trp, замещенный 7-Me, 5-F, 7-F, 6-Cl, 6-Me, 4-OMe, 5-OMe или 5-Br.

20 86. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-76, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Trp, замещенный 7-Me, 6-Me, 4-OMe или 6-Cl.

25 87. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-76, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Trp, замещенный 7-Me или 7-Ph.

88. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-76, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Trp, замещенный или не замещенный 7-Me.

30 89. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-76, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Trp, замещенный или 7-Ph.

90. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XVa), (XVb), (XVc) или (XVd):

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XVa)  
5 (SEQ ID NO:490),

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XVb)  
(SEQ ID NO:491),

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16  
(XVc) (SEQ ID NO:492) или

10 Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16  
(XVd) (SEQ ID NO:493),

где X11 является таким, как описано в п. 1; F(4-2-e) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)]; Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством  
15 дисульфидной связи Pen-Pen; или тиозфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

91. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XVIa), (XVIb), (XVIc), (XVIId), (XVIe), (XVIIf), (XVIg)  
20 или (XVIh):

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc  
(XVIa) (SEQ ID NO:494),

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc (XVIb)  
(SEQ ID NO:495),

25 Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc  
(XVIc) (SEQ ID NO:496) или

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc  
(XVIId) (SEQ ID NO:497),

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr  
30 (XVIe) (SEQ ID NO:498),

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr  
(XVIIf) (SEQ ID NO:499),

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-  
(D)NMeTyr (XVIg) (SEQ ID NO:500) или

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-X11-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-(D)NMeTyr (XVIh) (SEQ ID NO:501),

где X11 является таким, как описано в п. 1; F(4-2-e) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)]; X15 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиозфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

92. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-91, отличающиеся тем, что X11 представляет собой 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-диметокси) или 1-Nal.

93. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-91, отличающиеся тем, что X11 представляет собой 2-Nal, или 1-Nal.

94. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-91, отличающиеся тем, что X11 представляет собой 2-Nal.

95. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XVIIa), (XVIIb), (XVIIc) или (XVIIId):

Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XVIIa) (SEQ ID NO:502),

Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XVIIb) (SEQ ID NO:503),

Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XVIIc) (SEQ ID NO:504) или

Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-[Pal]-X16 (XVIIId) (SEQ ID NO:505),

где F(4-2-e) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)]; Pal представляет собой 2Pal, 3Pal или 4Pal; а X16 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиозфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

96. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (XVIIIa), (XVIIIb), (XVIIIc), (XVIIId), (XVIIIe), (XVIIIf), (XVIIIg) или (XVIIIh):

- 5 Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc  
(XVIIIa) (SEQ ID NO:506),  
Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc  
(XVIIIb), (SEQ ID NO:507)  
10 Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc  
(XVIIIc) (SEQ ID NO:508),  
Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-Sarc  
(XVIIId) (SEQ ID NO:509),  
Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-  
(D)NMeTyr (XVIIIe) (SEQ ID NO:510),  
15 Pen-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-  
(D)NMeTyr (XVIIIf) (SEQ ID NO:511),  
Abu-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Cys-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-  
(D)NMeTyr (XVIIIg) (SEQ ID NO:512) или  
Abu-Gln-Thr-[W(7-Me)]-Gln-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-[ $\alpha$ -MeLeu]-Lys(Ac)-Asn-X15-  
20 (D)NMeTyr (XVIIIh) (SEQ ID NO:513),

где F(4-2-e) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)]; X15 представляет собой любую аминокислоту; и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или тиоэфирной связи Abu-Cys или Abu-Pen.

- 25 97. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-96, отличающиеся тем, что X15 представляет собой 2Pal, 3Pal, 4Pal, His, (D)His, Lys, (D)Lys, Leu, (D)Leu, 2Quin или 3Quin.

- 30 98. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-96, отличающиеся тем, что X15 представляет собой 3Pal, 4Pal, His, (D)His, (D)Lys или (D)Leu.

99. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-96, отличающиеся тем, что X15 представляет собой ZPal, His, (D)Lys или (D)Leu.

5 100. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-96, отличающиеся тем, что X15 представляет собой His.

101. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-96, отличающиеся тем, что X15 представляет собой ZPal.

10 102. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-101, отличающиеся тем, что X16 отсутствует.

15 103. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 90-102, отличающиеся тем, что W(7-Me) замещен W(7-Ph).

104. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-103, отличающиеся тем, что пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z):



где

25  $R^1$  представляет собой водород, Ac, C1-C6 алкил, C6-C12 арил, C6-C12 арил-C1-6 алкил, C1-C20 алканоил, и включая ПЭГирированные варианты отдельно или в качестве спейсеров любого из вышеперечисленных; X представляет собой аминокислотную последовательность формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) или любой из формул (II)-(XVIII); и  $R^2$  представляет собой OH, NH<sub>2</sub> или N(H)Me.

105. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 104, отличающиеся тем, что пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z'):



где

$R^1$  представляет собой водород, Ac, C1-C6 алкил, C6-C12 арил, C6-C12 арил-C1-6 алкил, C1-C20 алканоил, и включая ПЭГирированные варианты отдельно или в

качестве спейсеров любого из вышеперечисленных; и  $R^2$  представляет собой OH,  $NH_2$  или  $N(H)Me$ .

5 106. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 105, отличающиеся тем, что  $X_4$  представляет собой (D)Pen, Pen или Pen(сульфоксид).

107. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-106, отличающиеся тем, что  $X_4$  представляет собой Pen.

10 108. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-107, отличающиеся тем, что  $X_9$  представляет собой Pen или (D)Pen.

109. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-108, отличающиеся тем, что  $X_9$  представляет собой Pen.

15 110. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-109, отличающиеся тем, что  $X_4$  представляет собой Pen, а  $X_9$  представляет собой Pen, и связь представляет собой дисульфидную связь.

20 111. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-110, отличающиеся тем, что пептидный ингибитор содержит структуру формулы ( $Z'$ ):



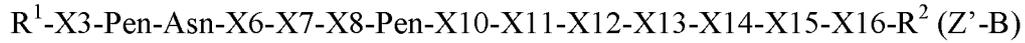
при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи

25 Pen-Pen.

112. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-111, отличающиеся тем, что  $X_5$  представляет собой Asn, Ser, Gln или Glu.

30 113. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-112, отличающиеся тем, что  $X_5$  представляет собой Asn.

114. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-113, отличающиеся тем, что пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z')

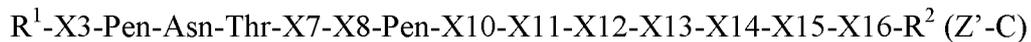


5 при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

115. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-114, отличающиеся тем, что X6 представляет собой Thr.

10

116. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-115, отличающиеся тем, что пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z')



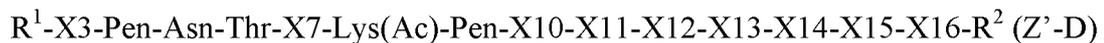
15 при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

117. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-116, отличающиеся тем, что X8 представляет собой Gln, альфа-Me-Lys, альфа-MeLys(Ac), Lys(Ac) или Glu.

20

118. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-117, отличающиеся тем, что X8 представляет собой Lys(Ac).

119. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-118, отличающиеся тем, что пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z')



25 при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

30

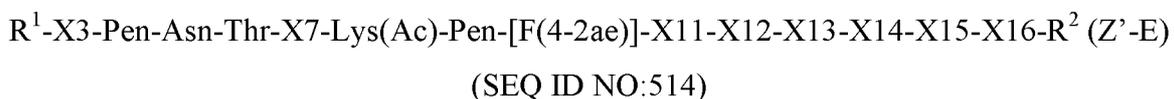
120. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-119, отличающиеся тем, что X10 представляет собой Phe, Phe[4-(2-аминоэтокс)], Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)] или Phe(4-CONH<sub>2</sub>).

121. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-120, отличающиеся тем, что X10 представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)] или Phe[4-(2-ацетиламиноэтокси)].

5

122. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-121, отличающиеся тем, что X10 представляет собой Phe представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)].

10 123. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-122, отличающиеся тем, что пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z'):



15 где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

124. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-123, отличающиеся тем, что X11 представляет собой 2-Nal, Phe(2-Me), Phe(3-Me), Phe(4-Me), Phe(3,4-диметокси) или 1-Nal.

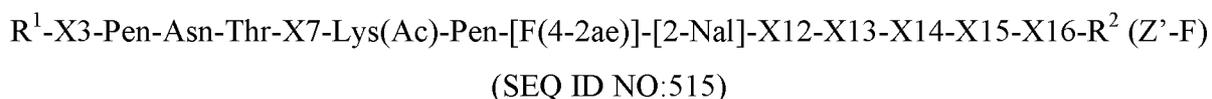
20

125. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-124, отличающиеся тем, что X11 представляет собой 2-Nal, или 1-Nal.

25

126. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-125, отличающиеся тем, что X11 представляет собой 2-Nal.

30 127. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-126, отличающиеся тем, что пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z'):



где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

128. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
5 любому из пп. 105-127, отличающиеся тем, что X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран (THP), альфа-MeLys, альфа-MeLeu, Ala, cyclohexylAla, Lys или Aib.

129. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
10 любому из пп. 105-128, отличающиеся тем, что X12 представляет собой THP.

130. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
любомu из пп. 105-129, отличающиеся тем, что пептидный ингибитор содержит  
структуру формулы (Z'):  
15  $R^1\text{-X3-Pen-Asn-Thr-X7-Lys(Ac)-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-THP-X13-X14-X15-X16-R}^2$  (Z'-G)  
(SEQ ID NO:516)

где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

20 131. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
любомu из пп. 105-130, отличающиеся тем, что X13 представляет собой Glu, Gln,  
Lys(Ac) или Lys.

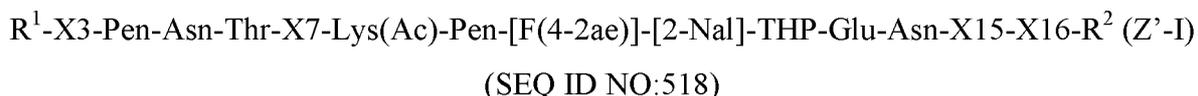
25 132. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
любомu из пп. 105-131, отличающиеся тем, что X13 представляет собой Glu.

133. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
любомu из пп. 105-132, отличающиеся тем, что пептидный ингибитор содержит  
структуру формулы (Z'):  
30  $R^1\text{-X3-Pen-Asn-Thr-X7-Lys(Ac)-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-THP-Glu-X14-X15-X16-R}^2$  (Z'-H)  
(SEQ ID NO:517)

где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

134. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-133, отличающиеся тем, что X14 представляет собой Asn.

135. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-134, отличающиеся тем, что пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z<sup>3</sup>):



10 где F(4-2ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

136. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 105-135, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Tгр или Tгр, замещенный алкилом или фенилом; и замена находится в положении 4, 5, 6 или 7.

137. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 105-136, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Tгр или Tгр, замещенный Me, Et, i-Pr, n-Pr, n-Bu, t-Bu или фенилом; и замена находится в положении 4, 5, 6 или 7.

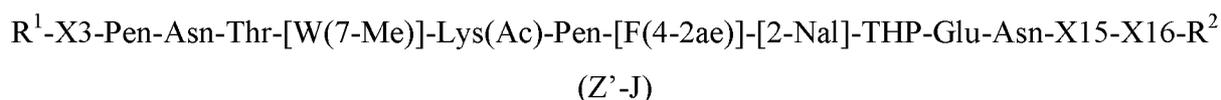
138. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-137, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Tгр или Tгр, замещенный 5-Me, 6-Me, 7-Me, 5-фенилом, 6-фенилом или 7-Ph.

139. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 105-138, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Tгр или Tгр, замещенный 7-Me, 6-Me или 7-Ph.

140. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 105-139, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Tгр или Tгр, замещенный 7-Me или 7-Ph.

141. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-140, отличающиеся тем, что X7 представляет собой Trp, замещенный или не замещенный 7-Me.

5 142. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-141, отличающиеся тем, что пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z')



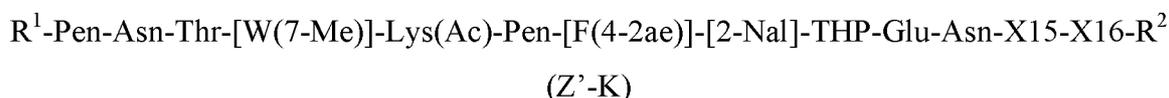
10 где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

143. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-142, отличающиеся тем, что X3 отсутствует или представляет собой (D)Arg.

144. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-143, отличающиеся тем, что X3 отсутствует.

20 145. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-143, отличающиеся тем, что X3 представляет собой (D)Arg.

25 146. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-143, отличающиеся тем, что пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z')



где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

30 147. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п. 105, отличающиеся тем, что X3 отсутствует или представляет собой (D)Arg; X4 представляет собой Abu, Cys, (D)Cys, альфа-MeCys или Pen;

- X5 представляет собой Ala, (аллил)Gly, Ile, Leu, Asn, Nle или Gln;  
X6 представляет собой Asp или Thr;  
X7 представляет собой (7-метил)Trp, (4-F)Trp или Trp;  
X8 представляет собой Cit, Lys(Ac), Lys(бензил, Ac), Lys(бутил, Ac), Lys(изобутил, Ac),  
5 Lys(пропил, Ac), Gln, 4-адамантил-Phe, (4-AcNH)Phe или Tуг;  
X9 представляет собой Cys, альфа-MeCys или Pen;  
X10 представляет собой Phe или замещенный Phe, Tуг или замещенный Tуг;  
X11 представляет собой 2-Nal;  
X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран (THP), Acpx, Acvc, альфа-  
10 MeLys или альфа-MeLeu;  
X13 представляет собой альфа-methylGlu, Glu или Lys(Ac); и  
X14 представляет собой Asn.

148. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
15 любому из пп. 104-147, отличающиеся тем, что  $R^1$  представляет собой H или C1-C20  
алканоил.

149. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
любомu из пп. 104-148, отличающиеся тем, что  $R^1$  представляет собой H или Ac.

20 150. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
любомu из пп. 104-149, отличающиеся тем, что  $R^1$  представляет собой Ac.

25 151. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
любомu из пп. 104-150, отличающиеся тем, что  $R^2$  представляет собой  $NH_2$  или  
 $N(H)Me$ .

152. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по  
любомu из пп. 104-151, отличающиеся тем, что  $R^2$  представляет собой  $NH_2$ .

30 153. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.  
105-151, отличающиеся тем, что  
 $R^1$  представляет собой Ac;  
X3 отсутствует или представляет собой (D)Arg;

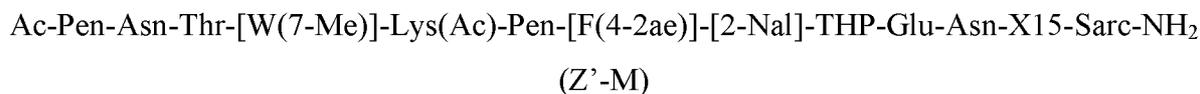
- X4 представляет собой Pen;  
 X5 представляет собой Asn;  
 X6 представляет собой Thr;  
 X7 представляет собой Trp или (7-Me)Trp или (7-Ph)Trp;  
 5 X8 представляет собой Lys(Ac);  
 X9 представляет собой Pen;  
 X10 представляет собой Phe(2-аминоэтокси);  
 X11 представляет собой 2-Nal;  
 X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран (THP);  
 10 X13 представляет собой Gln;  
 X14 представляет собой Asn; и  
 R<sup>2</sup> представляет собой NH<sub>2</sub> или N(H)Me.

154. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по п.

- 15 153, отличающиеся тем, что  
 R<sup>1</sup> представляет собой Ac;  
 X3 отсутствует;  
 X4 представляет собой Pen;  
 X5 представляет собой Asn;  
 20 X6 представляет собой Thr;  
 X7 представляет собой 7-метил-Trp;  
 X8 представляет собой Lys(Ac);  
 X9 представляет собой Pen;  
 X10 представляет собой Phe(2-аминоэтокси);  
 25 X11 представляет собой 2-Nal;  
 X12 представляет собой 4-амино-4-карбокситетрагидропиран (THP);  
 X13 представляет собой Glu;  
 X14 представляет собой Asn; и  
 R<sup>2</sup> представляет собой NH<sub>2</sub> или N(H)Me.

155. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-154, отличающиеся тем, что  
 X15 представляет собой Aib, бета-Ala, (D)Phe, (D)Lys, (D)Leu, (D)Orn, замещенные (D)Phe, (D)Arg, (D)Val, (D)Tyr, Phe, Hph, Asn, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран (THP), замещенный Tyr или Tyr; и  
 X16 представляет собой бета-Ala, (D)NMeTyr, (D)Pro, NMeTyr, Pro или Sarc.
156. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-154, отличающиеся тем, что  
 X15 представляет собой 3Pal, замещенный 3Pal, 4Pal, 4TriazolAla, (D)His, His или замещенный His; и  
 X16 отсутствует, представляет собой Aib, альфа-MePro, (D)Leu, (D)NMeTyr, (D)Pro, (D)Tyr, замещенный Gly, MeLeu, MeNLe, Pro, Paf, 4-дифтор-Pro, Sarc или Tyr.
157. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-154 или 156, отличающиеся тем, что  
 X15 представляет собой (D)His, замещенный His, 2Pal, 3Pal, 4Pal, 4TriazolAla-Ala или 5Pyal; и  
 X16 отсутствует или представляет собой (D)NMeTyr или Sarc.
158. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-154, 156 или 157, отличающиеся тем, что  
 X15 представляет собой (3-Me)His или 3Pal; и  
 X16 отсутствует или представляет собой Sarc.
159. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-154 или 156-158, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z'):
- $$\text{Ac-Pen-Asn-Thr-[W(7-Me)]-Lys(Ac)-Pen-[F(4-2ae)]-[2-Nal]-THP-Glu-Asn-[3-Pal]-X16-NH}_2 \text{ (Z'-L)}$$
- где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

160. Пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-159, отличающиеся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит структуру формулы (Z'):



где F(4-2-ae) представляет собой Phe[4-(2-аминоэтокси)], и пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen.

161. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 105-154 или 156-160, отличающиеся тем, что

X15 представляет собой 3Pal; а X16 представляет собой Sarc.

162. Пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23, при этом пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, представленных в любой из Табл. E1A и Табл. E1B; или ее фармацевтически приемлемую соль.

163. Пептидный ингибитор по п. 162, отличающийся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже:

Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-dK-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:1);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:2);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:3);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:4);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:5);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3-Quin]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3-Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:7);

- Ac-[(D)Arg]-[Abu]-Q-T-W-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-  
[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:8);
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-  
[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:9);
- 5 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-[aMeGlu]-N-F-  
[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:10);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[THP]-E-N-  
[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:11);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[a-MeLys]-  
10 [Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:12);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[THP]-E-N-  
[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:13);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:14);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:15);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:16);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
20 [Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:17);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:18);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:20);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:21);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-  
[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:22);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
30 [Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:23);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-  
[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:24);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:25);

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:26);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:27);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:28);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Gly)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:29);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(bAla)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:30);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(bAla)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:31);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Et)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:32);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Et)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:33);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(7-Et)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:34);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(4-Me)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:35);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(6-Me)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:36);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(4-OMe)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:37);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(7-i-Pr)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:38);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(7-nPr)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:39);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(7-OMe)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:40);
- 30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(6-Cl)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:41);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(5-OMe)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:42);

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(3-MePh)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:43);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(6-Ph)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:44);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(6-Et)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:45);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-FPh))] [Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:46);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Leu]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:47);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:48);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-OMePh))] [Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:49);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[W(7-Ph)]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:50);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:51);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:52);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:53);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:54);
- 25 Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:55);
- Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:56);
- 30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:57);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-F-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:58);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:59);

- Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:60);
- Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:61);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:62);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-[(D)Asn]-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:63);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-G-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:64);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-[h(Ser)]-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:65);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-P-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:66);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(2-Nal))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:67);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-3BiPh)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:68);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(фенантрен-5-ил))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:69);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4-антрацен-5-ил))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:70);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(1-Nal))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:71);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4BiPh))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:72);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(3,5-t-Bu-Ph))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:73);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:74);
- 30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:75);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[3Quin]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[2Pal]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:78);

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[2Pal]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:79);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:80);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:81);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:82);
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-E-N-H-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:83);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-Phe[4-аминометил]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:84);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:85);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)His]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:86);
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:87);
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-N-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:88);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-N-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:89);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Val]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:90);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Thr]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:91);
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)His]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:92);
- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:93);
- 30 Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[3Quin]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:94);
- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:95);

- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:96);
- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:97);
- 5 Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:98);
- Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:99);
- 10 Ac-[(D)Arg]-[Abu]-S-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:100);
- Ac-[(D)Arg]-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:101);
- Ac-[(D)Arg]-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:102);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:103);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:104);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:105);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:106);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:107);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:108);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:109);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:110);
- 30 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:111);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:112);

- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:113);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:114);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[4Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:115);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:116);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:117);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Quin]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:118);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[7-Aza-триптофан]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:119);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:120);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:121);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:122);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:123);
- Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:124);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:125);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:126);
- 30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:127);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:130);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[bA]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:131);

- Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:132);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:133);
- 5 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:134);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:135);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:136);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:137);
- Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:138);
- 15 Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:139);
- Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:140);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:141);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(3-карбоксамидофенил))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:142);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-пиримидин-5-ил)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:143);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-имидазопиридинил)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:144);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[NMe(Lys)]-[Lys(Ac)]-N-[His\_3Me]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:145);
- 30 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His\_3Me]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:146);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-(4Quin))]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:147);
- Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(3-пиразол-1-ил)))-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:148);

- Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(5-Et)))-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:149);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(5-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:150);
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[(W(7-(3-пирозол-1-ил)))-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:151);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-индазол-5-ил)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:152);
- 10 Ac-[Pen]-N-T-[W(4-F)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:153);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(5-CN)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:154);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-CN)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:155);
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(4-OMe)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:156);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(4-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:157);
- Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:158);
- 20 Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:159, 285);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(5-Ca)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:160);
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[Trp\_4Aza]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:161);
- Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:162);
- Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:163);
- 30 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(5Pyal)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:164);
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-Me-Lys]-[Lys(Ac)]-N-[(5Pyal)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:165);

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[(1-Me)His]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:166);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[aMeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(1-Me)His]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:167); или

5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[a-Me-Lys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:168);

и при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или посредством тиоэфирной связи Abu-C;

или ее фармацевтически приемлемую соль.

10

164. Пептидный ингибитор по п. 163, отличающийся тем, что указанный пептид содержит или представляет собой:

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:80);

15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:104);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:108);

20 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:110);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:112);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Quin]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:118);

25 Ac-[Pen]-S-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:124); или

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[THP]-E-S-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:125);

и при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или посредством тиоэфирной связи Abu-C;

30

или ее фармацевтически приемлемую соль.

165. Пептидный ингибитор по п. 163, отличающийся тем, что указанный пептид содержит или представляет собой:

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:105);

5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:106);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:117);

10 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:126);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-Q-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:127);

Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:134);

15 Ac-[Abu]-Q-T-[W(7-Ph)]-Q-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:135);

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:136);

20 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-ацетиламиноэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:137); или

Ac-[Pen]-E-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:139);

и при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или посредством тиоэфирной связи Abu-C;

25 или ее фармацевтически приемлемую соль.

166. Пептидный ингибитор по п. 162, отличающийся тем, что указанный пептидный ингибитор содержит или представляет собой любую из аминокислотных последовательностей, перечисленных ниже:

30 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:201),

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксид)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:202),

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Orn]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:203),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Ser]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:204),  
5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Phe]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:205),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-H-[(D)Tyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:206),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[(D)Tyr]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
10 [Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:207),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-H-P-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:208),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-H-[(D)Pro]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:209),  
15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-  
MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:210),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-  
(D)Phe[4-NH<sub>2</sub>]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:211),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
20 [THP]-E-N-H-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:212),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-H-N(H)Me (SEQ ID NO:213),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Phe(4-NH(Ac))]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-  
MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:214),  
25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Tyr]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:215),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Cit]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-[Lys(Ac)]-  
N-[(D)Lys]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:216),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
30 [Lys(Ac)]-N-[(D)His]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:217),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:218),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:219),

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:220),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-  
MeLys]-E-N-H-N(H)Me (SEQ ID NO:221),  
5 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[THP]-P-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:222),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[THP]-[(D)Pro]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:223),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
10 [Acvc]-E-N-[bAla]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:224),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[(D)Val]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:225),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[(D)Arg]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:226),  
15 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[Hph]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:227),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-  
Phe[4-NH<sub>2</sub>]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:228),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
20 [Acvc]-E-N-Phe[4-NH<sub>2</sub>]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:229),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-F-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:230),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[THP]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:231),  
25 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:232),  
Ac-[(D)Arg]-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-H-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:233),  
Ac-[(D)Arg]-[Cys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[aMeCys]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
30 [Acvc]-E-N-[(D)Leu]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:234),  
Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[Acvc]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:235),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[bAla]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:236),

- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Val]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:237),
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Arg]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:238),
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[Hph]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:239),
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[(D)Tyr]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:240),
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
10 [Lys(Ac)]-N-[(D)Tyr]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:241),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[4Pal]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:242),
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[Phe(4-CF<sub>3</sub>)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:243),
- 15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-Tyr\_CHF2-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:244),
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[THP]-P-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:245),
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
20 [Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:246),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:247),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[4Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:248),
- 25 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[Phe(2-аминометил)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:249),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Pro(4,4diF)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:250),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
30 [THP]-E-N-[3Pal]-[aMePro]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:251),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-  
[THP]-E-N-[3Pal]-[Aib]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:252),
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-  
[Lys(Ac)]-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:253),

- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:261),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:262),
- 5 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:266),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-N(H)Me (SEQ ID NO:267),
- 10 [(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:270),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:271),
- Pr-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-(N-пропиониламино)этокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:272),
- 15 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-(N-(4-гидрокси-3-метилфенил) пропиониламино)этокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:273),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal(5-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:276),
- 20 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal(5-NH<sub>2</sub>)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:277),
- Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-N(H)Me (SEQ ID NO:278),
- 25 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[(D)NMeTyr]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:279),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Gly(N-циклолгексилметил)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:280),
- Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Gly(N-изобутил)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:281),
- 30 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal(3-Me)]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:282),
- Ac-[(D)Arg]-[aMeCys]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Cys]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:283),

- Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:284),  
Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[Acvc]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:285, 159),
- 5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:286),  
Ac-[Pen]-[Gly(аллил)]-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Tyr(O-аллил)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:287),  
Ac-[Pen]-[Gly(аллил)]-D-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Tyr(O-аллил)]-[2-Nal]-[THP]-  
10 [Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:288),  
Ac-[Pen]-[Gly(аллил)]-T-(W(4-F))-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Tyr(O-аллил)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:289),  
Ac-[Pen]-N-D-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:290),
- 15 Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:291),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[a-MeLys]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:299),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-F-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub>  
20 (SEQ ID NO:308),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[(D)Tyr]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:309),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:310),
- 25 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[THP]-[Lys(Ac)]-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:311),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-пропил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:332),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-бутил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:333),  
30 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-изобутил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:334),  
Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(N-ацетил-N-бензил)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксиг)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:335),

Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-CONH<sub>2</sub>)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:339),

Ac-[Pen]-L-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[aMeLeu]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:347) или

5 Ac-[Abu]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:373),

и при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen; или посредством тиоэфирной связи Abu-C;

или ее фармацевтически приемлемую соль.

10

167. Пептидный ингибитор по п. 163 или п. 166, отличающийся тем, что указанный пептид представляет собой

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:104),

15 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:106),

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:158, 162, 284),

20 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:247, 266),

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:261) или

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-N(H)Me (SEQ ID NO:267),

25 при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen,

или ее фармацевтически приемлемую соль.

30 168. Пептидный ингибитор по п. 167, отличающийся тем, что указанный пептид представляет собой

Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:104),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen,

или ее фармацевтически приемлемую соль.

169. Пептидный ингибитор по п. 167, отличающийся тем, что указанный пептид представляет собой

5 Ac-[Pen]-N-T-[W(7-Ph)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:106),

При этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen,

или ее фармацевтически приемлемую соль.

10

170. Пептидный ингибитор по п. 167, отличающийся тем, что указанный пептид представляет собой

Ac-[Pen]-N-T-W-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:158, 162, 284),

15 при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen,

или ее фармацевтически приемлемую соль.

171. Пептидный ингибитор по п. 167, отличающийся тем, что указанный пептид представляет собой

20 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:247, 266),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen,

25 или ее фармацевтически приемлемую соль.

172. Пептидный ингибитор по п. 167, отличающийся тем, что указанный пептид представляет собой

30 Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтоксипропило)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[His(3-Me)]-[Sarc]-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:261),

при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen,

или ее фармацевтически приемлемую соль.

173. Пептидный ингибитор по п. 167, отличающийся тем, что указанный пептид представляет собой

Ac-[(D)Arg]-[Pen]-N-T-[W(7-Me)]-[Lys(Ac)]-[Pen]-Phe[4-(2-аминоэтокси)]-[2-Nal]-[THP]-E-N-[3Pal]-N(H)Me (SEQ ID NO:267),

5 при этом пептидный ингибитор циклизирован посредством дисульфидной связи Pen-Pen,

или ее фармацевтически приемлемую соль.

174. Полинуклеотид, содержащий последовательность, кодирующую пептидный ингибитор по любому из пп. 1-173.

10

175. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 174.

176. Фармацевтическая композиция, содержащая пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-173 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

15

177. Фармацевтическая композиция по п. 176, дополнительно содержащая энтеросолюбильное покрытие.

20

178. Фармацевтическая композиция по п. 177, отличающаяся тем, что указанное энтеросолюбильное покрытие защищает и высвобождает фармацевтическую композицию в нижней части желудочно-кишечной системы субъекта.

179. Способ лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD), язвенного колита, болезни Крона, целиакии (нетропической спру), энтеропатии, ассоциированной с серонегативными артропатиями, микроскопического колита, коллагенозного колита, эозинофильного гастроэнтерита, колита, ассоциированного с лучевой терапией или химиотерапией, колита, ассоциированного с нарушениями врожденного иммунитета, как при дефиците адгезии лейкоцитов-1, хронической гранулематозной болезни, болезни накопления гликогена типа 1b, синдрома Хермански-Пудлака, синдрома Чедиака-Хигаси и синдрома Вискотта-Олдрича, поухита, возникающего после проктоколэктомии и илеоанального анастомоза, рака желудочно-кишечного тракта, панкреатита, инсулинозависимого сахарного диабета,

25

30

мастита, холецистита, холангита, перихолангита, хронического бронхита, хронического синусита, астмы, псориаза, псориазического артрита или реакции «трансплантат против хозяина» у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества пептидного ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-5 173, или фармацевтической композиции по любому из пп. 176-178.

180. Способ по п. 179, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция вводится

10 субъекту путем перорального, парентерального, внутривенного, перитонеального, внутрикожного, подкожного, внутримышечного, интратекального введения, путем ингаляции, путем распыления, с помощью небулайзера, путем сублингвального, буккального, парентерального, ректального, интраокулярного, ингаляционного, вагинального или местного пути введения.

15 181. Способ по п. 179 для лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD), язвенного колита или болезни Крона, при этом фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально.

20 182. Способ по п. 179 для лечения псориаза, при этом фармацевтическая композиция вводится субъекту перорально, местно, парентерально, внутривенно, подкожно, перитонеально или внутривенно.

25 183. Пептидный ингибитор, или пептидный ингибитор или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-173, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 176-178 для применения в лечении воспалительного заболевания кишечника (IBD), язвенного колита, болезни Крона, целиакии (нетропической спру), энтеропатии, ассоциированной с серонегативными артропатиями, микроскопического колита, коллагенозного колита, эозинофильного гастроэнтерита, колита, ассоциированного с лучевой терапией или химиотерапией, 30 колита, ассоциированного с нарушениями врожденного иммунитета, как при дефиците адгезии лейкоцитов-1, хронической гранулематозной болезни, болезни накопления гликогена типа 1b, синдрома Хермански-Пудлака, синдрома Чедиака-Хигаси и синдрома Вискотта-Олдрича, поухита, возникающего после проктоколэктомии и илеоанального анастомоза, рака желудочно-кишечного тракта, панкреатита,

инсулинозависимого сахарного диабета, мастита, холецистита, холангита, перихолангита, хронического бронхита, хронического синусита, астмы, псориаза, псориатического артрита или реакции «трансплантат против хозяина» у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества пептидного ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-173, или фармацевтической композиции по любому из пп. 176-178.

184. Композиция для применения по п. 183, отличающаяся тем, что указанная фармацевтическая композиция вводится субъекту путем перорального, парентерального внутривенного, перитонеального, внутрикожного, подкожного, внутримышечного, интратекального введения, путем ингаляции, путем распыления, с помощью небулайзера, путем сублингвального, буккального, парентерального, ректального, интраокулярного, ингаляционного, вагинального или местного пути введения.

185. Композиция для применения по п. 183 для лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD), язвенного колита или болезни Крона, при этом фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально.

186. Композиция для применения по п. 183 для лечения псориаза, при этом фармацевтическая композиция вводится субъекту перорально, местно, парентерально, внутривенно, подкожно, перитонеально или внутривенно.