

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491459 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.21(51) Int. Cl. C07K 7/08 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.12.15

(54) АПЕЛИНЕРГИЧЕСКИЕ МАКРОЦИКЛЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 63/290,394

(72) Изобретатель:

(32) 2021.12.16

Сарре Филипп, Будро Пьер-Люк,
Мурза Александр (СА), Тран Кьен
(VN), Марсо Эрик (умер), Лонпре
Жан-Мишель, Кот Жером (СА)

(33) US

(86) PCT/CA2022/051838

(87) WO 2023/108291 2023.06.22

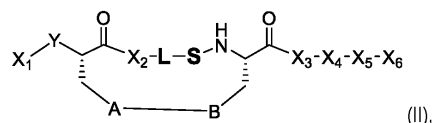
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

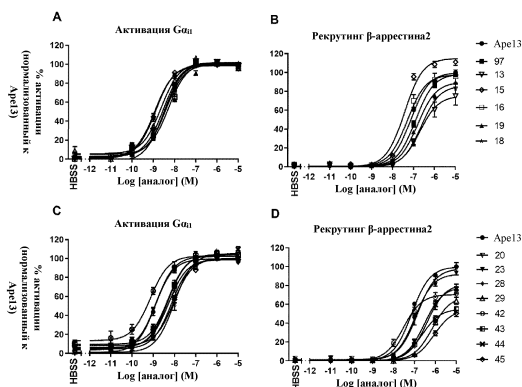
СОКПРА САЙЕНС САНТЭ Э
ЮМЕНЕ С.Е.К. (СА)

Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены аперлинергические макроциклические соединения. В частности, предложены соединения формулы (II)



или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват. Также предложен способ применения аперлинергических макроциклических соединений по настоящему изобретению для лечения сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества предложенного соединения.



A1

202491459

202491459

A1

АПЕЛИНЕРГИЧЕСКИЕ МАКРОЦИКЛЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 Настоящая заявка представляет собой заявку РСТ с серийным № РСТ/СА2022/05*, поданную 15 декабря 2022 г. и опубликованную на английском языке в соответствии со статьей 21(2) РСТ, которая сама испрашивает преимущество предварительной заявки на патент США с серийным № 63/290394, поданной 16 декабря 2021 г. Все вышеуказанные документы включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ЗАЯВЛЕНИЕ О СПОНСИРУЕМЫХ ГОСУДАРСТВОМ ИССЛЕДОВАНИЯХ ИЛИ РАЗРАБОТКАХ

Н/П

10 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к апелинергическим макроциклам и их применению. Более конкретно, настоящее изобретение относится к апелинергическим макроциклам, полученным из апелина-13, апелина-17 и Elabela.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

15 В соответствии с 37 C.F.R. 1.821(c), перечень последовательностей предоставлен с настоящим документом в виде текстового файла, соответствующего ASCII, под названием G14692-0087.xml, который был создан 15 декабря 2022 г. и имеет размер 80 килобайт. Содержание вышеупомянутого файла под названием G14692-0087.xml включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

20 Рецептор APJ является регулятором сердечно-сосудистой системы и метаболической активности. Два эндогенных лиганда, апелин и ELABELA, связывают рецептор APJ с аффинностью в наномолярном диапазоне, и они стимулируют сокращение сердца, восстанавливая устойчивость к заболеванию периферических сосудов, пролиферацию эндотелиальных клеток и образование новых кровеносных сосудов. Их защитные эффекты были продемонстрированы в патологических моделях ишемии миокарда, ишемии

25 головного мозга, диабета, легочной артериальной гипертензии, сепсиса и невропатической боли. Однако эти эндогенные пептиды характеризуются низкой стабильностью в плазме крови, что ограничивает их применение. Большинство исследований показывают, что апелин и ELABELA необходимо вводить путем непрерывной инфузии для поддержания их терапевтической эффективности.

30 В качестве стандартных средств для лечения дисфункции сердца, связанной с сепсисом, применяют аналоги адренергических лекарственных средств. Однако они не всегда эффективны и вызывают множество побочных эффектов, таких как ишемия миокарда или периферическая ишемия. Постоянно возникающей проблемой легочной артериальной гипертензии является резистентность к лечению. Доступные лекарственные средства продемонстрировали переменную эффективность, и прогноз для этого заболевания остается неблагоприятным. Также необходимы обезболивающие средства, отличные от опиоидов, чтобы

35 избежать повышения дозы и побочных эффектов.

Существует необходимость в улучшенных апелинергических аналогах.

В настоящем описании сделана ссылка на ряд документов, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 5 В настоящем изобретении предложены новые макроциклические аналоги апелина 13, апелина 17 и Elabela (апелинергические макроциклы). Применяли макроциклизацию к изоформам апелина и к Elabela, в результате чего получали молекулы со значительно улучшенной стабильностью (период полувыведения из плазмы крови от 5 часов до 24 часов по сравнению с молекулами апелина-13 и Elabela со значениями 24–30 мин). Аффинность измеряли путем вытеснения меченного радиоактивной меткой лиганда (Nle75, Tyr77) [125I]] – Pyy-Apelin13, что указывает на то, что некоторые макроциклические пептиды проявляют аффинность в отношении APJ, подобную апелину (K_i 0,2–5,7 нМ).
- 10

- В конкретных вариантах осуществления макроциклические аналоги по настоящему изобретению характеризуются уменьшенными размерами (снижение молекулярной массы на 33% по сравнению с апелином-13), сохраняя при этом хорошую аффинность к рецептору (K_i 0,8–5 нМ по сравнению с апелином-13, K_i 0,8 нМ).
- 15

В конкретных вариантах осуществления макроциклические апелинергические аналоги вызывают сердечно-сосудистые эффекты, сравнимые с эндогенными лигандами.

Более конкретно, в соответствии с настоящим изобретением предложены следующие пункты и пункты':

- Пункт 1. Соединение любой из формул (I)–(VIII) или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.
- 20

Пункт 2. Соединение по пункту 1, которое представляет собой любое из соединений 3–4, 9–29, 35–46, 62–70, 72–79, 84 и 89–94 из таблиц I–III.

- Пункт 3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, стереоизомер, смесь, фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват по пунктам 1 или 2 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.
- 25

Пункт 4. Способ применения соединения любой из формул (I)–(IV) для лечения сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения.

- Пункт 5. Способ по пункту 4, в котором соединение представляет собой любое из соединений 3–4, 9–29 и 35–46.
- 30

Пункт 6. Способ по пункту 5, в котором соединение представляет собой соединение 42 или 43.

Пункт' 1. Соединение формулы (II):

(II)

где:

X1 отсутствует или представляет собой X7–X8, где

5 X7 представляет собой $-(\text{CH}_2)_q-\text{CH}_3$ или $-(\text{CF}_2)_q-\text{CF}_3$, где q равен от 0 до 11, природную аминокислоту, синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ алкил, $-(\text{CF}_2)_q-\text{CF}_3$, где q равен от 0 до 11, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероарил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом алкил, гетероарил, арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, амин, $-\text{OH}$, S, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил или $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой N, O или S; и

15 X8 отсутствует или представляет собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил, или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 атома N, O или S;

Y отсутствует, представляет собой NH_2- , $\text{Ac}-\text{NH}-$, гуанидин или H;

25 A представляет собой $-(\text{CH}_2)_n-$; $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ (предпочтительно аллилглицин или N α -аллиларгинин), где n равен 2, 3 или 4; или $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_m-$, где m равен 0, 1 или 2;

B отсутствует или представляет собой

где R представляет собой O, P, m -алкил, галоген или нитро, и n равен 1, 2 или 3; где R представляет собой H, C_3-C_7 алкил, бензил или арилалкил, и n равен 1, 2 или 3; где n равен 1, 2, 3 или 4, и m равен 0 или 1; или где X9 представляет собой CH или N;

30 X2 и X3, каждый независимо, независимо отсутствуют или представляют собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил, или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя

35

(C3–C8)арилами, (C3–C8)гетероарилами, (C3–C8)циклоалкилами или –(C3–C8)гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 атома N, O или S;

5 X4 представляет собой природную или не природную аминокислоту, имеющую положительно заряженную или незаряженную боковую цепь;

X5 представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, β Ala, Hup или Hup(OBn); и

X6 представляет собой X10–X11–X12, где

10 X10 представляет собой любую природную аминокислоту; или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, –(CH₂)_p–(C3–C8)алкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)гетероалкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)циклоалкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)гетероциклоалкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)арил, –(CH₂)_p–(C3–C8)гетероарил, –CH₂–(CH₂)_p–NH₂, –CH₂–(CH₂)_p–гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, –OH, S, –(C1–C6)алкил, –O–(C1–C6)алкил, –(CH₂)_{p'}–(C3–C8)арил, –O–(CH₂)_{p'}–(C3–C8)арил, –(C3–C8)циклоалкил или –O–(C3–C8)циклоалкил, где p' равен от 0 до 5; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, (C3–C8)гетероарилами, (C3–C8)циклоалкилами или –(C3–C8)гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 атома N, O или S. В конкретном варианте осуществления X10 представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой –(CH₂)_p–(C3–C8)алкил, или –(CH₂)_p–(C3–C8)арил, где p равен от 0 до 5, причем арил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, и при этом арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой O–(C1–C6)алкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)арил, –O–(CH₂)_p–(C3–C8)арил, –(C3–C8)циклоалкил или –O–(C3–C8)циклоалкил, где p равен от 0 до 5. В конкретном варианте осуществления он не представляет собой Ala. В более конкретном варианте осуществления X10 представляет собой Nle, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин), альфа-метилфенилаланин, Phe, Tic ((S)-N-Fmoc-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту), Tyr, 1Nal, 2Nal, TyrOBn, супTyr(OBn), дсупTyr(OBn), супTyr(OCуп), супTyr(OPr), D-1Nal, D-2Nal, D-TyrOBn или D-Tyr;

30 X11 отсутствует или представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, β Ala, Hup или Hup(OBn). В конкретном варианте осуществления он отсутствует или представляет собой Pro; и

X12 отсутствует или представляет собой Phe,

или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

Пункт 2. Соединение по пункту 1', в котором:

35 □ X2 и X3, каждый независимо, представляют собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой –CH₂–(CH₂)_p–гуанидин, –CH₂–(CH₂)_p–NH₂ или –(CH₂)_p–имидазол, предпочтительно –

$\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин или $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, где p равен от 0 до 4; и/или

□ X_{10} представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкил или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил, где p равен от 0 до 5, причем арил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, и при этом арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{p'}$ (C_3-C_8) арил, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{p'}$ (C_3-C_8) арил, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил или $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, где p' равен от 0 до 5,

или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

Пункт' 3. Соединение по пункту 1', в котором:

10 □ X_2 и X_3 , каждый независимо, представляют собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg, hArg, His, Nle, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин)) или альфа-метилфенилаланин;

□ X_4 представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, β Ala, Hup или Hup(OBn);

□ X_5 представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, β Ala, Hup или Hup(OBn); и/или

15 □ X_{10} представляет собой X_{10} , представляющий собой Nle, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин)), альфа-метилфенилаланин, Phe, Tic ((S)-N-Fmoc-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту), Tyr, 1Nal, 2Nal, TyrOBn, супTyr(OBn), дсупTyr(OBn), супTyr(OCup), супTyr(OPr), D-1Nal, D-2Nal, D-TyrOBn или D-Tyr,

или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

20

Пункт' 4. Соединение по пункту' 3, в котором:

□ X_2 и X_3 , каждый независимо, представляют собой Lys, Arg, hArg, Nle, Leu, Phe или Cha;

□ X_4 представляет собой Gly; и/или

□ X_5 представляет собой Pro,

25 или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

Пункт' 5. Соединение по любому из пунктов' 1–4, в котором:

□ X_1 отсутствует;

□ Y представляет собой NH_2 , Ac-NH-, гуанидин или H;

30 □ A представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_m-$, где m равен 0, 1 или 2;

□ B отсутствует, при этом R представляет собой O, P, m -алкил, галоген или нитро, и n равен 1, 2 или 3, при этом X_9 представляет собой CH или N; и/или

□ X10 представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ алкил или $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, где p равен от 0 до 5, причем арил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, и при этом арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой $-OH$, $-O-(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{p'}$ (C_3-C_8) арил, $-O-(CH_2)_{p'}$ (C_3-C_8) арил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или $-O-(C_3-C_8)$ циклоалкил, где p' равен от 0 до 5,

или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

Пункт' 6. Соединение по пункту' 5, в котором X10 представляет собой Nle или D-1NaI, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

10

2. Соединение по любому из пунктов' 1–4, в котором:

□ X1 представляет собой X7–X8; и/или

□ Y отсутствует,

или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

15

Пункт' 7. Соединение по пункту' 7, в котором:

□ X1 представляет собой X7–X8, и X8 представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$ или $-(CH_2)_p$ -имидазол, предпочтительно $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин или $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, где p равен от 0 до 4,

20 или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

Пункт' 8. Соединение по пункту' 7 или 8, в котором

□ A представляет собой $-(CH_2)_n-$ или $-CH=CH-(CH_2)_m-$, где m равен 0, 1 или 2,

или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

25 Пункт' 9. Соединение любой из формул (I)–(VIII) или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

Пункт' 10. Соединение по пункту' 9, которое представляет собой любое из соединений 3–4, 9–29, 35–46, 62–70, 72–79, 84 и 89–94, предпочтительно любое из соединений 11, 13, 15–16, 18–20 и 42–44:

№ соединения	Название	Структура
30 3	KT01-16	$Pyr-c[X-P-R-X]c-S-H-K-G-P-Nle-P-F$
4	KT01-17	$Pyr-c[X-P-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F$
9	KT02-98	$Pyr-R-P-R-L-S-H-K-[dX-P-Nle-P-X]$

10	KT03-32	Pyr-R-P-R-L-S-H-K-[X-P-Nle-P-dX]	
11	KT02-136	Pyr-R-P-R-L-S-H-K-G-P-[X-P-X]	
12	KT02-137	Pyr-R-P-R-L-S-H-K-G-P-[dX-P-X]	
13	KT01-125	Pyr-R-c*[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F	
5	14	KT01-105	Pyr-R-c[Dap-R-L-S-Asp]c-K-G-P-Nle-P-F
15	KT01-98	Pyr-R-c[X-R-L-S-Alh]c-K-G-P-Nle-P-F	
16	KT01-123	Pyr-R-c[X-R-L-S-Alnb]c-K-G-P-Nle-P-F	
17	KT01-106	Pyr-R-c[Lys-R-L-S-Asp]c-K-G-P-Nle-P-F	
18	KT01-126	Pyr-R-c[X-R-L-S-Alb]c-K-G-P-Nle-P-F	
10	19	KT01-122	Pyr-R-c[X-R-L-S-Almb]c-K-G-P-Nle-P-F
20	KT01-100	NH ₂ -c [X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F	
21	KT01-118	Ac-NH-c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F	
22	KT01-110	∅-c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F	
23	KT01-121	Гуанидин-c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F	
15	24	KT01-133	NH ₂ -c[X-Nle-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F
25	KT01-127	NH ₂ -c[X-R-L-S-Alh]c-K-G-P-Nle-P-F	
26	KT01-120	NH-c[Rx-R-L-S-AIH]-K-G-P-Nle-P-F	
27	KT01-111	∅-c[X-R-L-S-AIH]-K-G-P-Nle-P-F	
28	KT01-135	NH ₂ -c[X-R-L-S-Alnb]c-K-G-P-Nle-P-F	
20	29	KT01-116	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle
35	KT03-57	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-1Nal	
36	KT03-58	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-2Nal	
37	KT03-51	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-TyrOBn	
38	KT03-67	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-cypTyr(OBn)	
25	39	KT03-68	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-dcypTyr(OBn)
40	KT03-69	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-cypTyr(OCyp)	
41	KT03-70	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-cypTyr(OPr)	
42	KT04-43	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-1Nal)	
43	KT04-44	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-2Nal)	

	44	KT04-42F1	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-TyrOBn)
	45	KT04-42b	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-Tyr)
	46	KT01-145	Ac-c[E-N-T-N-(8-аминооктановая)-R-P-R-L-K]-H-K-G-P-Nle-P-F
	62	KT02-62	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-A-K]-P-A-P-F
5	63	KT02-76	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-cypTyrOBn
	64	KT02-78	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-cypY
	65	KT02-99	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-dcypTyrOBn
	66	KT03-02	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-TyrOBn
	67	KT02-18	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B1
10	68	KT02-19	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B2
	69	KT02-20	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B3
	70	KT02-21	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B4
	72	AM03-37	c[K-R-R-E]-Nle-P-L-H-S-R-V-P-F-P
	73	AM03-66	c[K-R-R-E]-Nle-P-L-H-S-R-V-Oic-F-P
15	74	AM03-38	Pyr-R-R-c[K-Nle-P-E]-H-S-R-V-P-F-P
	75	ABB01-105	Pyr-R-R-c[E-Nle-P-K]-H-S-R-V-P-F-P
	76	AM03-40	Pyr-R-R-S-c[K-P-L-H-E]-R-V-P-F-P
	77	ABB01-106	Pyr-R-R-S-c[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P
	78	AM03-67	Pyr-R-R-S-c[E-P-L-H-K]-R-V-Oic-F-P
20	79	AM03-68	c[K-R-R-E]-Nle-c[C-L-H-C]-R-V-P-F-P
	84	ABB01-109	Nle-P-c[E-H-S-R-K]-P-F-P
	89	KT03-14	4BrBz-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P
	90	KT03-16	Pyr-hR-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P
	91	KT03-17	Pyr-R-hR-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P
25	92	KT03-15	Pyr-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-4BrF-P
	93	KT03-19	Pyr-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-Hyp(OBn)
	94	KT04-16	4BrBz-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-4BrF-P

или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

Пункт' 11. Соединение по пункту' 10, которое представляет собой любое из соединений 13–25, 27–29,

35–37 и 42–45, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

Пункт' 12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, стереоизомер, смесь, фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват по любому из пунктов' 1–11 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

Пункт' 13. Способ применения соединения любой из формул (I)–(IV) или его стереоизомера, или их смеси, или их фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или сольвата для лечения сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения.

10 Пункт' 14. Способ по пункту' 13, в котором соединение представляет собой любое из соединений 3–4, 9–29 и 35–46, определенных в пункте 10, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват.

Пункт' 15. Способ по пункту' 13, в котором соединение имеет формулу (II), определенную в любом из пунктов' 1–8.

15 Пункт' 16. Способ по пункту' 15, в котором соединение представляет собой любое из соединений 13–25, 27–29, 35, 36–37 и 42–45, предпочтительно любое из соединений 13, 15–16, 18–20, 23 и 42–44, как определено в пункте' 10, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват.

Пункт' 17. Способ по пункту' 16, в котором соединение представляет собой соединение 42 или 43, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват.

Другие объекты, преимущества и признаки настоящего изобретения станут более очевидными после прочтения следующего неограниченного описания их конкретных вариантов осуществления, приведенного лишь в качестве примера со ссылкой на прилагаемые графические материалы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

25 На прилагаемых графических материалах:

Фиг. 1: Структура Arg13 и соединения 97. Обозначены и обведены кругом положения циклизации, Pro3 и His7.

Фиг. 2A–B: Макроциклические аналоги Arg13 с различными линкерами (Фиг. 2A) и различными неприродными остатками (Фиг. 2B).

30 Фиг. 3A–B: Макроциклизация посредством метатеза с замыканием кольца с получением предшественников 97, 16, 18 и 19. Линейные и циклические предшественники 97 (SEQ ID NO: 87–89) (Фиг. 3A) и 16, 18 и 19 (SEQ ID NO: 90–92) (Фиг. 3B).

Фиг. 4: Синтез *N*^α-Fmoc-(*N*^γ-аллил)-L-гистидин-ОН. (a) MeOH, HOBT, EDC, ДХМ, к. т., в течение ночи. 73%; (b) *i*. Tf₂O (1,1 экв.), DIPEA (1,2 экв.), аллиловый спирт (1,1 экв.), -78 °C в течение 10 мин. и при к. т. в течение

ночи; ii. ТФК, TIPS, ДХМ, к. т., 2 ч., 70% за 2 стадии; (с) 2 М HCl, диоксан-вода, нагревание с обратным холодильником, в течение ночи, 77%.

Фиг. 5: Синтез Fmoc-Alnb-содержащего пептида. Линейный предшественник соединений 15, 18 и 19.

5 Фиг. 6: Синтез аналогов N^α-Fmoc-сурТур(OR)-ОН. (a) фосфорная кислота 85%, циклопентанол, 100 °С, в течение ночи; (b) SOCl₂, MeOH, к. т., в течение ночи, 26% за 2 стадии a и b; (c) Voc₂O, NaHCO₃, ТГФ-вода (1:1), к. т., 1 ч., 84%; (d) RBr, K₂CO₃, ACN, нагревание с обратным холодильником, в течение ночи, выход 17a (57%), 17b (54%), 17c (52%); (e) LiOH, ТГФ-вода (1:1), к. т., 3 ч., выход 113 (96%), 114 (100%), 115 (93%); (f) i. ТФК-ДХМ (1:1), к. т., 2 ч.; ii. Fmoc-Cl, NaHCO₃, ТГФ-вода (2:1), к. т., 2 ч., выход 116 (68%), 117 (41%), 118 (71%).

10 Фиг. 7: N-концевые усеченные аналоги 97, 15 и 16, а именно соединения 20–23 и 24–28.

Фиг. 8: Замещение Nle11 (соединение 29) природными и неприродными аминокислотами с получением соединений 34–45.

Фиг. 9A–B: Схема синтеза иллюстративных соединений формулы VI (например, соединения 79, AM03-68 из таблицы III).

15 Фиг. 10: Схема синтеза иллюстративных соединений формулы VII (например, соединений 75, 77–78 и 89–93 из таблицы III).

Фиг. 11A–B Схема синтеза иллюстративных соединений формулы VIII (например, соединений 72–73 из таблицы III).

20 Фиг. 12: Кривые зависимости ответа от концентрации макроциклических аналогов Are13 на путях G_{α1}, G_{α12} и β-аррестина-2. Лиганд-активируемое взаимодействие G-белка G_{α1} (A), контролируемое с помощью анализа диссоциации G-белка на основе BRET (Galés et al., 2006). Лиганд-индуцированное рекрутирование β-аррестина-2 (B) с использованием анализа рекрутинга β-аррестина-2 на основе BRET (Galés et al., 2006). Каждый набор представляет среднее значение по меньшей мере трех независимых экспериментов и выражен в виде среднего значения ± СОС.

25 Фиг. 13: Фармакокинетический профиль макроциклов 42 и 43 *in vivo* у самцов крыс Спраг-Дуули (n=3). Соединения вводили внутривенно в дозе 3 мг/кг, и их концентрацию в образцах крови количественно определяли методом ЖХ/МС-МС.

30 Фиг. 14: Гипотензивные эффекты соединений 15, 20, 29, 42 и 43 у анестезированных самцов крыс Спраг-Дуули. Изображено отслеживание изменения кровяного давления после введения болюса (i.v.) соединений 15, 20, 29, 39, 42 и 43 в двух дозах (65 нмоль/кг и 19,6 нмоль/кг) или Are13 через яремную вену (n = 4–6 на группу).

Фиг. 15A–B: Влияние макроциклов 42 и 43 на фракцию сокращения левого желудочка (Фиг. 15A) и сердечного выброса (Фиг. 15B) (n=5 для всех групп). *p<0,05, **p<0,01 в сравнении с соответствующим по времени NS (не стимулированным образцом) с применением однофакторного дисперсионного анализа.

ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Соединения по настоящему изобретению

В настоящем изобретении предложены новые апелинергические соединения, в том числе аналоги апелина-13, аналоги апелина-17 и аналоги Elabela.

- 5 Апелин представляет собой пептидный гормон, действующий как эндогенный лиганд рецептора APJ, связанного с G-белком класса А (Tatemoto et al., 1998; O'Dowd et al., 1993; и Read et al., 2019). Известно, что в качестве мишени GPCR рецептор APJ связывается с различными G-белками, такими как G α_i , который главным образом ингибирует сAMP-зависимый путь посредством ингибирования активности аденилатциклазы (Masri et al. 2006; и Habata et al., 1999). Рецептор APJ также передает сигналы посредством
- 10 рекрутинга β -аррестинов, которые были ассоциированы с десенсibilизацией рецептора (Besserer-Offroy et al., 2018; et Gurevich et al., 2019). Также известно, что путь β -аррестина связан с различными эффекторами и сам по себе инициирует последующую передачу сигнала. (Gurevich et al., 2019; и Reiter et al., 2012).

- Апелин и Elabela представляют собой два эндогенных пептидных лиганда APJ и обладают схожей активностью связывания и профилями передачи сигналов, несмотря на очень разные первичные
- 15 последовательности (Chng et al., 2013; Pauli et al., 2014; и Murza et al., 2016). Апелин существует в нескольких изоформах: апелин-36, апелин-17, апелин-13, [Pyr¹]-апелин-13 и [Pyr¹]-апелин-13₍₁₋₁₂₎. Среди них [Pyr¹]-апелин-13 (Ape13) является преобладающей изоформой, циркулирующей в плазме крови человека и ткани сердца. (Tatemoto et al., 1998; Maguire et al., 2009; Yang et al., 2017; Nyimanu et al., 2019; Zhen et al., 2013).

Соединения по настоящему изобретению

- 20 В конкретных вариантах осуществления макроциклические соединения по настоящему изобретению разработаны путем циклизации синтетического пептида (обычно получаемого из природных и/или неприродных аминокислот), полученного из апелина-13 (PyrRPRLSHKGMPF (SEQ ID NO: 47)), апелина-17 (KFRRQRPLSHKGMPF (SEQ ID NO: 86)) или фрагмента Elabela (PyrRRCMPLHSRVPFP (SEQ ID NO: 85)).

- В конкретных вариантах осуществления циклизация пептида представляет собой циклизацию боковой цепи с
- 25 боковой цепью. В конкретных вариантах осуществления циклизация синтетического пептида достигается посредством реакции метатезиса с замыканием кольца алкеновых ($-C=C-$) (или алкиновых ($-C\equiv C-$)) групп на конце каждой из боковых цепей фрагментов N- и центральных аминокислотных (или кислотных) фрагментов, при этом циклизация приводит к образованию одной двойной углерод-углеродной связи (или одной тройной углерод-углеродной связи, если используются алкиновые группы). Макроцикл затем можно дополнительно
- 30 модифицировать для замены двойной связи на одинарную связь посредством гидрирования на палладиевом катализаторе (см., например, соединение 13).

- В других конкретных вариантах осуществления циклизация пептида достигается посредством реакции макролактамизации между амином на конце боковой цепи одной из N-концевых аминокислот и карбоновой кислотой на конце боковой цепи аминокислотного остатка, используемого для замыкания цикла, или
- 35 наоборот.

- В конкретном варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению имеют любую из формул I–VIII или представляют собой их стереоизомеры, или их смесь, или их фармацевтически приемлемы соли, сложные эфиры или сольваты. В случае расхождений в данном документе между названием (перечнем остатков) и структурой (формулой), упомянутыми в данном документе, для соединений по настоящему изобретению или их частей, преобладающей будет структура (формула). В случае расхождений в данном документе между соединениями, описанными в перечне последовательностей, и названием (перечнем остатков) и/или структурой (формулой), упомянутыми в данном документе для соединений по настоящему изобретению или их частей, преобладающими будут название (перечень остатков) и/или структура (формула).
- 5
- 10 Ссылки в данном документе на аминокислоты или кислоты, которые являются частью молекул по настоящему изобретению, следует понимать как обозначающие аминокислотные или кислотные остатки. По меньшей мере один из их концов связан с другой аминокислотой или кислотой с образованием, *например*, пептидной связи, что приводит к потере гидроксигруппы и/или одного водорода аминогруппы. Так, например, аминокислоту или кислоту, перечисленные в любом из определений X1, X2, X3, X4, X5 и X6, следует
- 15 понимать как соответствующий аминокислотный или кислотный остаток.

Соединения по настоящему изобретению характеризуются аффинностью связывания (K_i связывания (нМ)) с APJ, составляющей менее 1000 нМ; в конкретных вариантах осуществления – менее 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 35, 30, 35, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2 нМ или менее 1 нМ. В конкретных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой

20 соединения любой из формул I–VIII или из таблиц I–III, характеризующиеся аффинностью связывания (K_i связывания (нМ)) с APJ, составляющей менее 1000 нМ; в конкретных вариантах осуществления – менее 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 35, 30, 35, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 или 2 нМ или менее 1 нМ.

Если не указано иное, определения остатков, представленные в данном документе, включают L- и D-конфигурации.

25

Аналоги апелина 13

Настоящее изобретение включает **циклические** аналоги апелина-13, такие как описаны формулами (I)–(IV).

В конкретном варианте осуществления **циклический** аналог апелина-13 содержит следующую формулу (I) или состоит из нее:

30 $X_1-X_2-Y-[X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8-X_9-X_{10}-X_{11}-X_{12}]-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}$,

где

X1 отсутствует, представляет собой $-(CH_2)_q-CH_3$ или $-(CF_2)_q-CF_3$, где q равен от 0 до 11, или представляет собой любую природную аминокислоту; или любую синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(C_1-C_{12})$ алкил, $-(CF_2)_q-CF_3$, где q равен от 0 до 11, $-(C_3-C_8)$ гетероалкил, $-(CH_2)_p-$

35 (C_3-C_8) арил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероарил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ циклоалкил, или $-(CH_2)_p-(C_3-$

С8)гетероциклоалкил, где р равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (С3–С8)арилами, (С3–С8)гетероарилами, (С3–С8)циклоалкилами или –(С3–С8)гетероциклоалкилами; и при этом алкил, гетероарил, арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, амин, –ОН, S, –(С1–С6)алкил, –О–(С1–С6)алкил, –(СН₂)_р–(С3–С8)арил, –О–(СН₂)_р–(С3–С8)арил, –(С3–С8)циклоалкил, или –О–(С3–С8)циклоалкила, и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой N, O или S. В конкретном варианте осуществления он представляет собой R_{уг} или отсутствует;

X₂ и X₇, каждый независимо, отсутствует или представляет собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой –СН₂–(СН₂)_р–NH₂, –СН₂–(СН₂)_р–гуанидин, –(СН₂)_р–(С3–С8)циклоалкил, –(СН₂)_р–(С3–С8)гетероциклоалкил, –(СН₂)_р–(С3–С8)арил, или –(СН₂)_р–(С3–С8)гетероарил, где р равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (С3–С8)арилами, (С3–С8)гетероарилами, (С3–С8)циклоалкилами или –(С3–С8)гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S, предпочтительно N. В конкретном варианте осуществления X₂ и X₇, каждый независимо, отсутствует или представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой –СН₂–(СН₂)_р–гуанидин, –СН₂–(СН₂)_р–NH₂, или –(СН₂)_р–имидазол, где р равен от 0 до 4. В конкретном варианте осуществления X₂ и X₇, каждый независимо, представляют собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминамасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg, hArg, His или отсутствуют. В более конкретном варианте осуществления X₂ и X₇, каждый независимо, отсутствует, представляет собой –СН₂–(СН₂)_р–гуанидин или –СН₂–(СН₂)_р–NH₂, где р равен от 0 до 4; или каждый независимо представляет собой Arg или Lys;

Y представляет собой H, Ac, Ac-NH, -NH₂, гуанидин или отсутствует,

X₃ и X₁₂ замыкают кольцо и являются одинаковыми или различными, и представляют собой алифатические остатки, алкенильные остатки, кислотные остатки или природную или неприродную аминокислоту или ее производное, при этом указанные фрагменты являются необязательно замещенными. В конкретных вариантах осуществления они представляют собой остатки, содержащие концевую алкеновую или свободную карбоксильную, или аминную функциональную группу. В конкретных вариантах осуществления каждый из них независимо представляет собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминамасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Asp, Glu, аллилGly, N α -аллил-аргинин, N π -аллилгистидин, N γ -аллил-N γ -нозил- α,γ -диаминобутановую кислоту, N γ -аллил- α,γ -диаминобутановую кислоту или N γ -аллил-N γ -метил- α,γ -диаминобутановую кислоту, при этом цикл замыкается амидным мостиком или алкеном. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один или оба из X₃ и X₁₂ представляют собой аллилглицин. В конкретных вариантах осуществления, если X₃ представляет собой аллилглицин, то X₁₂ не представляет собой аллилглицин.

Каждый из X₄, X₅ и X₆ независимо представляет собой Ser, Thr, Asn, Gln, Asn-(8-аминооктановую), Trp-(8-

аминооктановую) группу или отсутствует. В конкретном варианте осуществления X4, X5 и X6, каждый независимо, представляют собой Thr, Asn, Asn-(8-аминооктановую), Trp-(8-аминооктановую) группу или отсутствуют. В другом конкретном варианте осуществления все они отсутствуют.

X8 отсутствует или представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Pro, Aib, Sar, Oic, β Ala, Hyp или Hyp(OBn). В конкретном варианте осуществления он отсутствует или представляет собой Pro.

- X9 представляет собой любую природную аминокислоту; или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероарил, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, $-OH$, S, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-O-(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-O-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или $-O-(C_3-C_8)$ циклоалкил; причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В более конкретном варианте осуществления X9 отсутствует или представляет собой любую природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, или $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S, предпочтительно N. В более конкретном варианте осуществления X9 представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$ или $-(CH_2)_p$ -имидазол, предпочтительно $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин или $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, где p равен от 0 до 4. В более конкретном варианте осуществления X9 представляет собой Nle, Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg или hArg. В более конкретном варианте осуществления X9 представляет собой Arg;
- X10 представляет собой любую природную аминокислоту или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероарил, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, $-OH$, S или (C_1-C_6) алкил; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкилами; и при

этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В более конкретном варианте осуществления X10 представляет собой Leu, Ile, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин, альфа-метилфенилаланин, Ala, Val, Ile. В более конкретном варианте осуществления он представляет собой Leu;

- 5 X11 отсутствует или представляет собой любую природную аминокислоту; или любую синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероарил, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый
- 10 заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, $-OH$, S, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-O-(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-O-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или $-O-(C_3-C_8)$ циклоалкил; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле
- 15 представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В более конкретном варианте осуществления X11 представляет собой Ser или отсутствует;

- X13 представляет собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил или $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной
- 20 аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В конкретном варианте осуществления X13
- 25 представляет собой Lys, Orn, Dab, Dap, Arg, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 4, или His. В конкретном варианте осуществления X13 представляет собой Lys.

X14 представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Pro, Aib, Sar, Oic, β Ala, Hup или Hup(OBn). В конкретном варианте осуществления он представляет собой Gly;

- 30 X15 и X17, каждый независимо, представляют собой Pro, Aib, Sar, Oic, β Ala, Hup или Hup(OBn). В конкретном варианте осуществления X15 и X17, каждый независимо, отсутствуют или представляют собой Pro.

- X16 представляет собой любую природную аминокислоту; или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероарил, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил
- 35 или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, $-OH$, S, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-O-(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-O-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или $-O-(C_3-C_8)$ циклоалкил;

при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (С3–С8)арилами, (С3–С8)гетероарилами, (С3–С8)циклоалкилами или –(С3–С8)гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В конкретном варианте осуществления он представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой

5 представляет собой $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{алкил}$ или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{арил}$, где арил необязательно конденсирован с одним или двумя (С3–С8)арилами, и при этом арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{арил}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{арил}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{циклоалкил}$ или $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{циклоалкил}$. В более конкретном варианте осуществления он представляет собой Nle, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин,

10 циклогексилаланин, альфа-метилфенилаланин, Phe, Tic ((S)-N-Fmoc-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту), Tyr, 1Nal, 2Nal, TyrOBn, супTyr(OBn), дсупTyr(OBn), супTyr(OCуп), супTyr(OPr), D-1Nal, D-2Nal, D-TyrOBn или D-Tyr;

X18 отсутствует; представляет собой любую природную аминокислоту; или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{алкил}$, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{гетероалкил}$, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{циклоалкил}$, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{гетероциклоалкил}$, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{арил}$, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{гетероарил}$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{гуанидин}$, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, –OH, S, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{арил}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{арил}$, $-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{циклоалкил}$ или $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{циклоалкил}$;

15 при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (С3–С8)арилами, (С3–С8)гетероарилами, (С3–С8)циклоалкилами или –(С3–С8)гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В конкретном варианте осуществления он отсутствует или представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{арил}$, где арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой галоген, амин, –OH, S или $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$. В другом конкретном варианте осуществления он представляет собой Phe или галогензамещенный Phe. В другом конкретном варианте осуществления он отсутствует. В другом варианте осуществления он представляет собой Phe.

20

25

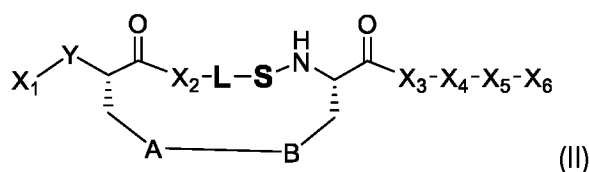
В конкретном варианте осуществления соединений формулы (I), если X3 представляет собой аллилглицин, то X12 не представляет собой аллилглицин. В конкретном варианте осуществления соединений формулы (I), если X17 и X18 отсутствуют, то X16 не представляет собой Ala. В конкретных вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой любое из соединений 13–29 и 35–46 из таблицы I. В других конкретных вариантах осуществления соединения формулы (I) представляют собой любое из соединений 13, 15–16, 18–20, 28 и 42–44 из таблицы I.

30

Настоящее изобретение включает соединения формулы (I), где каждый из X1–X18 независимо определен с применением любого из более общих или более конкретных определений, представленных выше для указанных остатков в формуле (I).

35

В другом конкретном варианте осуществления циклический аналог апелина-13 содержит следующую формулу (II) или состоит из нее:



где X_1 отсутствует или представляет собой X_7-X_8 ,

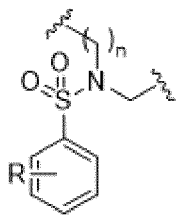
- 5 где X_7 представляет собой $-(CH_2)_q-CH_3$ или $-(CF_2)_q-CF_3$, где q равен от 0 до 11, природную аминокислоту, синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(C1-C12)$ алкил, $-(CF_2)_q-CF_3$, где q равен от 0 до 11, $-(C3-C8)$ гетероалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероарил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ циклоалкил или $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероциклоалкил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя $(C3-C8)$ арилами, $(C3-C8)$ гетероарилами, $(C3-C8)$ циклоалкилами или $-(C3-C8)$ гетероциклоалкилами; и при этом алкил, гетероарил, арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, амин, $-OH$, S, $-(C1-C6)$ алкил, $-O-(C1-C6)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, $-O-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, $-(C3-C8)$ циклоалкил или $-O-(C3-C8)$ циклоалкил, и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой N, O или S. В конкретном варианте осуществления X_7 представляет собой Rуг; и

- 10 X_8 отсутствует или представляет собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероциклоалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил или $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя $(C3-C8)$ арилами, $(C3-C8)$ гетероарилами, $(C3-C8)$ циклоалкилами или $-(C3-C8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S, предпочтительно N. В конкретном варианте осуществления X_8 представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, или $-(CH_2)_p$ -имидазол, предпочтительно $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин или $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, где p равен от 0 до 4. В конкретном варианте осуществления X_8 представляет собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg, hArg, His или отсутствует, предпочтительно представляет собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg или hArg. В более конкретном варианте осуществления X_8 представляет собой Arg.

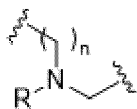
Y отсутствует, представляет собой NH_2 -, Ac-NH-, гуанидин или H;

A представляет собой $-(CH_2)_n$ -; $-(CH_2)_nNH=C(NH_2)N-CH_2-CH=CH-$ (предпочтительно Na-аллиларгинин), где n равен 2, 3 или 4; или $-CH=CH-(CH_2)_m$, где m равен 0, 1 или 2 (предпочтительно аллилглицин);

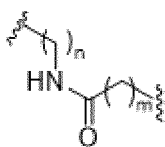
В отсутствует или представляет собой



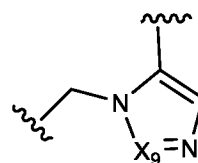
, где R представляет собой O, P, m-алкил, галоген или нитро, и n равен 1, 2 или 3;



, где R представляет собой H, C3–C7алкил, бензил или арилкалкил, и n равен 1, 2 или 3;



, где n равен 1, 2, 3 или 4, и m равен 0 или 1; или



, где X₉ представляет

5 собой CH или N.

X₂ и X₃, каждый независимо, отсутствуют или представляют собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой –CH₂–(CH₂)_p–NH₂, –CH₂–(CH₂)_p–гуанидин, –(CH₂)_p–(C3–C8)циклоалкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)гетероциклоалкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)арил или –(CH₂)_p–(C3–C8)гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, (C3–C8)гетероарилами, (C3–C8)циклоалкилами или –(C3–C8)гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S, предпочтительно N. В конкретном варианте осуществления X₂ и X₃, каждый независимо, представляют собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой –CH₂–(CH₂)_p–гуанидин, –CH₂–(CH₂)_p–NH₂ или –(CH₂)_p–имидазол, предпочтительно –CH₂–(CH₂)_p–гуанидин или –CH₂–(CH₂)_p–NH₂, где p равен от 0 до 4. В конкретном варианте осуществления X₂ и X₃, каждый независимо, представляют собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg, hArg, His, Nle, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин) или альфа-метилфенилаланин. В конкретных вариантах осуществления X₂ и X₃, каждый независимо, представляют собой Lys, Arg, hArg, Nle, Leu, Phe или Cha. В более конкретном варианте осуществления X₂ и X₃, каждый независимо, представляют собой Arg или Lys.

X₄ представляет собой природную или неприродную аминокислоту, имеющую положительно заряженную или незаряженную боковую цепь. В конкретных вариантах осуществления X₄ представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, βAla, Hyp или Hyp(OBn). В конкретном варианте осуществления он представляет собой Gly;

X₅ представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, βAla, Hyp или Hyp(OBn). В конкретном

варианте осуществления он представляет собой Pro;

X_6 представляет собой X_{10} - X_{11} - X_{12} , где

- 5 X_{10} представляет собой любую природную аминокислоту; или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероарил, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, -ОН, S, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-O-(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{p'}-(C_3-C_8)$ арил, $-O-(CH_2)_{p'}-(C_3-C_8)$ арил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или $-O-(C_3-C_8)$ циклоалкил, где p' равен от 0 до 5; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В конкретном варианте осуществления X_{10} представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ алкил или $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, где p равен от 0 до 5, причем арил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, и при этом арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой -ОН, $-O-(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-O-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или $-O-(C_3-C_8)$ циклоалкил, где p равен от 0 до 5. В конкретном варианте осуществления он не представляет собой Ala. В более конкретном варианте осуществления X_{10} представляет собой Ile, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин), альфа-метилфенилаланин, Phe, Tic ((S)-N-Fmoc-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту), Tyr, 1Nal, 2Nal, TyrOBn, супTyr(OBn), дсупTyr(OBn), супTyr(OCуп), супTyr(OPr), D-1Nal, D-2Nal, D-TyrOBn или D-Tyr;
- 10
- 15
- 20
- 25 X_{11} отсутствует или представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, β Ala, Hур или Hур(OBn). В конкретном варианте осуществления он отсутствует или представляет собой Pro; и
- X_{12} отсутствует или представляет собой Phe.

- 30 В конкретных вариантах осуществления соединения формулы (II) представляют собой любое из соединений 13-25, 27-29, 35-37 и 42-45 из таблицы I. В других конкретных вариантах осуществления соединения формулы (II) представляют собой любое из соединений 13, 15-16, 18-20, 28 и 42-44 из таблицы I.

В конкретном варианте осуществления X_1 представляет собой Pур-Arg, Y представляет собой -NH-, A представляет собой $-CH_2-CH_2-$, B отсутствует, X_2 представляет собой Arg, X_3 Lys, X_4 представляет собой Gly, X_5 представляет собой Pro, и X_6 представляет собой Ile-Pro-Phe.

В другом конкретном варианте осуществления X_1 представляет собой Pур-Arg, Y представляет собой -NH-, A

В другом конкретном варианте осуществления X1 представляет собой H, Y представляет собой –NH–, A представляет собой –CH=CH–, B отсутствует, X2 представляет собой Arg, X3 представляет собой Lys, X4 представляет собой Gly, X5 представляет собой Pro, X6 представляет собой Ile.

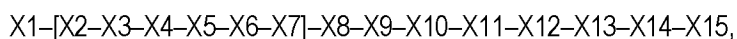
- 5 В другом конкретном варианте осуществления X1 представляет собой H, Y представляет собой –NH–, A представляет собой –CH=CH–, B отсутствует, X2 представляет собой Arg, X3 представляет собой Lys, X4 представляет собой Gly, X5 представляет собой Pro, X6 представляет собой D-1Nal.

- 10 В другом конкретном варианте осуществления X1 представляет собой H, Y представляет собой –NH–, A представляет собой –CH=CH–, B отсутствует, X2 представляет собой Arg, X3 представляет собой Lys, X4 представляет собой Gly, X5 представляет собой Pro, X6 представляет собой D-2Nal.

В конкретном варианте осуществления соединений формулы (II), если A представляет собой аллилглицин, то B не представляет собой аллилглицин.

- 15 Настоящее изобретение включает соединения формулы (II), где каждая из переменных X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, Y, A и B независимо определена с использованием любого из более общих или более конкретных определений, представленных выше для указанных остатков в формуле (II).

В другом конкретном варианте осуществления **циклический** аналог апелина-13 содержит следующую формулу (III) или состоит из нее:



- 20 где X₁ отсутствует, представляет собой –(CH₂)_q–CH₃ или –(CF₂)_q–CF₃, где q равен от 0 до 11, природную аминокислоту, синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, –(C₁–C₁₂)алкил, –(CF₂)_q–CF₃, где q равен от 0 до 11, –(C₃–C₈)гетероалкил, –(CH₂)_p–(C₃–C₈)арил, –(CH₂)_p–(C₃–C₈)гетероарил, –(CH₂)_p–(C₃–C₈)циклоалкил или –(CH₂)_p–(C₃–C₈)гетероциклоалкил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C₃–C₈)арилами, (C₃–C₈)гетероарилами, (C₃–C₈)циклоалкилами или –(C₃–C₈)гетероциклоалкилами; и при этом алкил, гетероарил, арила, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, амин, –OH, S, –(C₁–C₆)алкил, –O–(C₁–C₆)алкил, –(CH₂)_p–(C₃–C₈)арил, –O–(CH₂)_p–(C₃–C₈)арил, –(C₃–C₈)циклоалкил или –O–(C₃–C₈)циклоалкил, и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле
- 25
- 30 представляет собой N, O или S. В конкретном варианте осуществления X₁ представляет собой R_{ug}, –(CH₂)_q–CH₃ или –(CF₂)_q–CF₃, где q равен от 0 до 11;

- X₂ и X₇ замыкают кольцо и являются одинаковыми или различными, и представляют собой алифатические остатки, алкенильные остатки, кислотные остатки или природную или не природную аминокислоту или ее производное, при этом указанные фрагменты являются необязательно замещенными. В конкретных вариантах осуществления они представляют собой остатки, содержащие концевую алкеновую или свободную
- 35

карбоксильную, или аминную функциональную группу. В конкретных вариантах осуществления каждый из них независимо представляет собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Asp, Glu, аллилGly, N α -аллил-аргинин, N π -аллил-гистидин, N γ -аллил-N γ -нозил- α,γ -диаминобутановую кислоту, N γ -аллил- α,γ -диаминобутановую кислоту или N γ -аллил-N γ -метил- α,γ -диаминобутановую кислоту, при этом цикл замыкается амидным мостиком или алкеном. В конкретных вариантах осуществления по меньшей мере один или оба из X2 и X7 представляют собой аллилглицин;

X3 представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, β Ala, Hyp или Hyp(OBn). В конкретном варианте осуществления он отсутствует или представляет собой Pro;

X4 представляет собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил, или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3-C8)арилами, (C3-C8)гетероарилами, (C3-C8)циклоалкилами или $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S, предпочтительно N. В конкретном варианте осуществления X4 представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, или $-(\text{CH}_2)_p$ -имидазол, предпочтительно $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин или $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, где p равен от 0 до 4. В конкретном варианте осуществления X4 представляет собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg или His. В более конкретном варианте осуществления X4 представляет собой Arg или Lys. В более конкретном варианте осуществления X4 представляет собой Arg.

X5 и X6, каждый независимо, отсутствуют или представляют собой любую природную аминокислоту или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероарил, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, $-\text{OH}$, S или (C1-C6)алкил; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3-C8)арилами, (C3-C8)гетероарилами, (C3-C8)циклоалкилами или $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкила; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В конкретном варианте осуществления X5 представляет собой Leu, и/или X6 представляет собой Ser;

X8 отсутствует или представляет собой любую природную аминокислоту или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероарил, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, $-\text{OH}$, S или (C1-C6)алкил; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3-C8)арилами, (C3-C8)гетероарилами, (C3-C8)циклоалкилами или $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкила; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В конкретном варианте осуществления X8 представляет собой Leu, и/или X9 представляет собой Ser;

5 $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, $-\text{OH}$, S или (C1–C6)алкил; причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, (C3–C8)гетероарилами, (C3–C8)циклоалкилами или $-(\text{C3-C8})$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероарил или гетероциклоалкил представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В конкретном варианте осуществления X8 представляет собой Ser;

10 X9 отсутствует или представляет собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C3-C8})$ циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C3-C8})$ гетероциклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C3-C8})$ арил или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C3-C8})$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, (C3–C8)гетероарилами, (C3–C8)циклоалкилами или $-(\text{C3-C8})$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S, предпочтительно. В конкретном варианте осуществления X9 отсутствует или представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_p$ -имидазол, предпочтительно $-(\text{CH}_2)_p$ -имидазол, где p равен от 0 до 4. В конкретном варианте осуществления X9 отсутствует, представляет собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg или His. В более конкретном варианте осуществления X9 отсутствует или представляет собой His;

25 X10 представляет собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C3-C8})$ циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C3-C8})$ гетероциклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C3-C8})$ арил или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C3-C8})$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, (C3–C8)гетероарилами, (C3–C8)циклоалкилами или $-(\text{C3-C8})$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В более конкретном варианте осуществления X10 представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_p$ -имидазол, предпочтительно $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин или $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, где p равен от 0 до 4. В конкретном варианте осуществления X10 представляет собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg, hArg или His. В более конкретном варианте осуществления X10 представляет собой Lys;

35 X11, X12 и X14, каждый независимо, представляют собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Pro, Aib, Sar, Oic, β Ala, Hyp или Hyp(OBn). В конкретном варианте осуществления X11 представляет собой Gly. В конкретном варианте осуществления X12 и/или X14 представляют собой Pro;

X13 представляет собой Nle, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин), альфа-метилфенилаланин, предпочтительно Nle;

X15 представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, причем арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой галоген, амин, $-OH$, S или (C_1-C_6) алкил. В конкретных вариантах осуществления X15 представляет собой Phe или галогензамещенный Phe. В конкретных вариантах осуществления X15 представляет собой Phe.

В конкретных вариантах осуществления соединения формулы (III) представляют собой любое из соединений 3 и 4 из таблицы I.

10 Настоящее изобретение включает соединения формулы (III), где каждый из X1–X15 независимо определен с применением любого из более общих или более конкретных определений, предусмотренных выше для указанных остатков в формуле (III).

В другом конкретном варианте осуществления **циклический** аналог апелина-13 содержит следующую формулу (IV) или состоит из нее:

15 $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8-X_9-X_{10}-[X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}]$,

где X_{aa1} представляет собой $-(CH_2)_q-CH_3$ или $-(CF_2)_q-CF_3$, где q равен от 0 до 11, природную аминокислоту, синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(C_1-C_{12})$ алкил, $-(CF_2)_q-CF_3$, где q равен от 0 до 11, $-(C_3-C_8)$ гетероалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероарил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ циклоалкил или $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил,

20 гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом алкил, гетероарил, арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более

заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, амин, $-OH$, S, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-O-(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-O-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или $-$

25 $O-(C_3-C_8)$ циклоалкил, и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой N, O или S. В конкретном варианте осуществления X1 представляет собой R_{уг}, $-(CH_2)_q-CH_3$ или $-(CF_2)_q-CF_3$, где q равен от 0 до 11. В более конкретном варианте осуществления он представляет собой R_{уг};

X2, X4, X7 и X8, каждый независимо, представляют собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-(CH_2)_p-(C_3-$

30 $C_8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил или $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен

по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, $(C_3-$

С8)гетероарилами, (С3–С8)циклоалкилами или –(С3–С8)гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S, предпочтительно N. В конкретном варианте осуществления X2, X4, X7 и X8, каждый независимо, представляют собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой –CH₂–(CH₂)_p–гуанидин, –CH₂–(CH₂)_p–NH₂ или –(CH₂)_p–имидазол, где p равен от 0 до 4. В конкретном варианте осуществления X2, X4, X7 и X8, каждый независимо, представляют собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg, hArg или His. В более конкретном варианте осуществления X2, X4, X7 и X8, каждый независимо, представляют собой Arg, His или Lys. В более конкретном варианте осуществления X2, X4 и X8, каждый независимо, представляют собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой –CH₂–(CH₂)_p–гуанидин или –CH₂–(CH₂)_p–NH₂, где p равен от 0 до 4; или каждый независимо представляет собой Arg или Lys; и/или X7 представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой –(CH₂)_p–имидазол, где p равен от 0 до 4; или представляет собой His;

X3 представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Pro, Aib, Sar, Oic, βAla, Нур или Нур(OBn). В конкретном варианте осуществления X3 представляет собой Pro;

X5 и X6, каждый независимо, представляют собой любую природную аминокислоту или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, –(CH₂)_p–(С3–С8)алкил, –(CH₂)_p–(С3–С8)гетероалкил, –(CH₂)_p–(С3–С8)циклоалкил, –(CH₂)_p–(С3–С8)гетероциклоалкил, –(CH₂)_p–(С3–С8)арил, –(CH₂)_p–(С3–С8)гетероарил, –CH₂–(CH₂)_p–NH₂, –CH₂–(CH₂)_p–гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, –ОН, S или (С1–С6)алкил; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (С3–С8)арилами, (С3–С8)гетероарилами, (С3–С8)циклоалкилами или –(С3–С8)гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В конкретном варианте осуществления X5 представляет собой Leu; и/или X6 представляет собой Ser;

X9 отсутствует или представляет собой природную или неприродную аминокислоту, содержащую положительно заряженную или незаряженную боковую цепь. В конкретных вариантах осуществления X₄ представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, βAla, Нур или Нур(OBn). В конкретном варианте осуществления он представляет собой Gly;

X10 и X12, каждый независимо, отсутствуют или представляют собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Pro, Aib, Sar, Oic, βAla, Нур или Нур(OBn). В более конкретном варианте осуществления X10 не отсутствует. В конкретном варианте осуществления X10 и X12, каждый независимо, отсутствуют или представляют собой Pro;

X11 и X15 замыкают кольцо и являются одинаковыми или различными, и представляют собой алифатические остатки, алкенильные остатки, кислотные остатки или природную или неприродную аминокислоту или ее производное, при этом указанные фрагменты являются необязательно замещенными. В конкретных

вариантах осуществления они представляют собой остатки, содержащие концевую алкеновую или свободную карбоксильную, или аминную функциональную группу. В конкретных вариантах осуществления каждый из них независимо представляет собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Asp, Glu, аллилGly, N α -аллил-аргинин, N π -аллил-гистидин, N γ -аллил-N γ -нозил- α,γ -диаминобутановую кислоту, N γ -аллил- α,γ -диаминобутановую кислоту или N γ -аллил-N γ -метил- α,γ -диаминобутановую кислоту, при этом цикл замыкается амидным мостиком или алкеном. В конкретных вариантах осуществления X12 и X15 независимо представляют собой аллилглицин или D-аллилглицин;

X13 отсутствует или представляет собой любую природную аминокислоту или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероарил, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, $-OH$, S или (C_1-C_6) алкил; причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В конкретных вариантах осуществления X13 представляет собой Nle, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин), альфа-метилфенилаланин, предпочтительно Nle.

X14 представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Pro, Aib, Sar, Oic, β Ala, H ν r или H ν r(OBn). В конкретном варианте осуществления X14 представляет собой Pro.

В конкретном варианте осуществления соединений формулы IV, X9 и X10 не отсутствуют. В конкретном варианте осуществления, если X11 представляет собой аллилглицин, то X15 не представляет собой аллилглицин. В конкретных вариантах осуществления X11 не представляет собой B1 или B2.

В конкретных вариантах осуществления соединения формулы (IV) представляют собой любое из соединений 9–12 из таблицы I. В других конкретных вариантах осуществления соединения формулы (I) представляет собой соединение 12 из таблицы I.

Настоящее изобретение включает соединения формулы (IV), где каждый из X1–X15 независимо определен с применением любого из более общих или более конкретных определений, представленных выше для указанных остатков в формуле (IV).

В конкретных вариантах осуществления формул (I)–(IV) по меньшей мере 4 (или по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9 или 10) остатка (например, остатков в положениях X $_n$, определенных выше, где n равен от 1 до 18 для формулы (I), от 1 до 12 для формулы (II) или от 1 до 18 для формулы (III) и (IV)), отличных от остатков, замыкающих цикл, которые отличаются от соответствующих остатков в AP-13 (SEQ ID NO: 47), соответствуют остаткам в AP-13 (SEQ ID NO: 47). Например, соединение 3 имеет по меньшей мере 10 остатков,

соответствующих остаткам в Ap-13 (SEQ ID NO: 47).

В других конкретных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению соответствуют макроциклическим аналогам Ap13 P_{yr}RPRLSHKGMPF (SEQ ID NO: 47), причем указанные соединения отличаются от Ap13 по меньшей мере двумя заменами в положениях, замыкающих цикл, и по меньшей мере одной (или 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8) дополнительной заменой(-ами), делецией(-ями) и/или вставкой(-ами). Такие замены, делеции и/или вставки определены в различных X_n формул (I)–(IV) выше. Соответствие между указанными X_n и Ap13 показано в таблице А ниже, где символы «[» и «]» использованы для обозначения положений остатков для замыкания кольца в формулах (I)–(IV) и в соединениях по настоящему изобретению, удовлетворяющих указанным формулам.

Таблица А

Ap13	Pyr	R		P						R	L	S	H			K			G	P	M	P	F
SEQ ID NO: 47	1	2		3						4	5	6	7			8			9	10	11	12	13
Формула (I)	X1	X2	Y	[X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11	X12]			X13			X14	X15	X16	X17	X18
Формула (II)	X7	X8	Y							X2	L	S				X3			X4	X5	X10	X11	X12
Формула (III)	X1		[X2	X3						X4	X5	X6	X7]	X8	X9	X10			X11	X12	X13	X14	X15
Формула (IV)	X1	X2		X3						X4	X5	X6	X7			X8	X9	X10	[X11	X12	X13	X14	X15]

Таблица В

Ap-17	K	F	R	R	Q	R	P	R	L	S	H	K	G	P	M	P	F
SEQ ID NO: 86	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Ap13					Pyr	R	P	R	L	S	H	K	G	P	M	P	F
SEQ ID NO: 47					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Формула (V)	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	[X10	X11	X12	X13]	X14	X15	X16	X17

5 Таблица С

ELA(19-32)	Pyr	R	R	C		M		P	L		H			S	R	V	P	F	P
SEQ ID NO: 85	1	2	3	4		5		6	7		8			9	10	11	12	13	14
Формула (VI)	[X1'	X2'	X3'	X4']		X5'	X6'	[C	X7'	X8'	X9'			C]	X10'	X11'	X12'	X13'	X14'
Формула (VII)	X1'	X2'	X3'	X4'	[X5'	X6'		X7'	X8'		X9'	X10']	X11'	X12'	X13'	X14'	X15'	X16'	X17'
Формула (VIII)	[X1'	X2'	X3'	X4']		X5'		X6'	X7'		X8'			X9'	X10'	X11'	X12'	X13'	X14'

Аналоги апелина 17

В конкретном варианте осуществления **циклические** аналоги апелина 17 содержат следующую формулу (V) или состоят из нее:

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-[X10-X11-X12-X13]-X14-X15-X16-X17,

- 5 где X1 представляет собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-R-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-R-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-R-(CH_2)_p-(C3-C8)$ циклоалкил, $-R-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероциклоалкил, $-R-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил или $-R-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3-C8)арилами, (C3-C8)гетероарилами, (C3-C8)циклоалкилами или $-(C3-C8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S, предпочтительно N, где R отсутствует или представляет собой ацетил. В конкретном варианте осуществления X1 представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$ или $-(CH_2)_p$ -имидазол, предпочтительно $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин или $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, где p равен от 0 до 4. В конкретном варианте осуществления X1 представляет собой R-Lys, R-Orn, R-Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), R-Dap (2,3-диаминопропионовую кислоту), R-Arg, R-hArg или R-His, где R отсутствует или представляет собой ацетил. В конкретном варианте осуществления X1 представляет собой Ac-Lys;

X2 представляет собой Phe;

- 20 X3, X4, X6, X8, X11 и X12, каждый независимо, представляют собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ алкил, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероциклоалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил или $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3-C8)арилами, (C3-C8)гетероарилами, (C3-C8)циклоалкилами или $-(C3-C8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S, предпочтительно N. В конкретном варианте осуществления X2, X4, X7, X8, X11 и X12, каждый независимо, представляют собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$ или $-(CH_2)_p$ -имидазол, предпочтительно $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин или $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, где p равен от 0 до 4. В конкретном варианте осуществления X3, X4, X6, X8, X11 и X12, каждый независимо, представляют собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dap (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg, hArg или His. В конкретном варианте осуществления X3, X4, X6, X8, X11 и X12, каждый независимо, представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин или $-$

5 $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, где p равен от 0 до 4; или каждый независимо представляет собой Arg, His или Lys. В конкретном варианте осуществления X3, X4, X6 и X8, каждый независимо, представляют собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 4; или представляют собой Arg; и/или X11 представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(\text{CH}_2)_p$ -имидазол, где p равен от 0 до 4; или представляет собой His; и/или X12 представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, где p равен от 0 до 4; или X12 представляет собой Lys;

X5 представляет собой Gln;

10 X7, X14 и X16, каждый независимо, представляют собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Pro, Aib, Sar, Oic, β Ala, Hур или Hур(OBn). В конкретном варианте осуществления по меньшей мере один, 2 или все 3 из X7, X14 и X16 представляют собой Pro;

15 X9 и X15, каждый независимо, представляют собой любую природную аминокислоту или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероарил, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, $-\text{OH}$, S или (C_1-C_6) алкил; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В более конкретном варианте осуществления X9 и X15, каждый независимо, представляют собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероарил, где p равен от 0 до 5. В более конкретном варианте осуществления X9 и X15, каждый независимо, представляют собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ алкил. В другом конкретном варианте осуществления X9 и X15, каждый независимо, представляют собой Nle, Leu, Ala, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин), альфа-метилфенилаланин. В более конкретном варианте осуществления X9 представляет собой Leu; и/или X15 представляет собой Ala или Nle;

20

25

30

X10 и X13 замыкают кольцо и являются одинаковыми или различными, и представляют собой алифатические остатки, алкенильные остатки, кислотные остатки или природную или неприродную аминокислоту или ее производное, при этом указанные фрагменты являются необязательно замещенными. В конкретных вариантах осуществления они представляют собой остатки, содержащие концевую алкеновую или свободную

карбоксыльную, или аминную функциональную группу. В конкретных вариантах осуществления каждый из них независимо представляет собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Asp, Glu, аллилGly, N α -аллил-аргинин, N π -аллил-гистидин, N γ -аллил-N γ -нозил- α,γ -диаминобутановую кислоту, N γ -аллил- α,γ -диаминобутановую кислоту или N γ -аллил-N γ -метил- α,γ -диаминобутановую кислоту, при этом цикл замыкается амидным мостиком или алкеном. В конкретных вариантах осуществления один из X10 и X13 представляет собой Glu, а другой представляет собой Lys;

X17 представляет собой любую природную аминокислоту или любую синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероарил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкил или $-(CH_2)_p-CONH$ -арил; или представляет собой $-(CH_2)_p-CON$ (арил)(алкиларил), где p равен от 0 до 5, и при этом гетероарил, арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями; где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, амин, $-(C_3-C_8)$ арил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-O-(C_3-C_8)$ арил, $-O-(C_3-C_8)$ циклоалкил, $-OH$, S, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-O-(C_1-C_6)$ алкил; причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(C_3-C_8)$ гетероциклоалкилами; при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой N, O или S. В конкретном варианте осуществления X17 представляет собой любую природную аминокислоту или любую синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, где p равен от 0 до 5, замещенный или незамещенный. В конкретном варианте осуществления X17 представляет собой Phe, сурTyrOBn, сурTyr, дсурTyrOBn, TyrOBn, B1, B2, B3 или B4.

В конкретных вариантах осуществления соединения формулы (V) представляют собой любое из соединений 62–70 из таблицы II.

Настоящее изобретение включает соединения формулы (V), где каждый из X1–X17 независимо определен с применением любого из более общих или более конкретных определений, представленных выше для указанных остатков в формуле (V).

В конкретных вариантах осуществления формулы (V) по меньшей мере 4 (или по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12) остатка в положениях X $_n$, определенных выше, где n равен от 1 до 12 и от 14 до 17 (т. е., отличных от остатков X10 и X13, замыкающих цикл, которые отличаются от соответствующих остатков в AP-17 (SEQ ID NO: 86)), соответствуют остаткам в AP-17 (SEQ ID NO: 86). Например, соединение 62 имеет 11 остатков, соответствующих остаткам в AP-17 (SEQ ID NO: 86). В других конкретных вариантах осуществления формулы (V), за исключением остатков, замыкающих цикл, которые отличаются от соответствующих остатков в AP-13 (SEQ ID NO: 47), по меньшей мере 4 (или по меньшей мере 5, 6, 7, 8 или 9) остатка соответствуют остаткам в AP-13 (SEQ ID NO: 47). Например, соединение 62 имеет 8 остатков, соответствующих остаткам в AP-13 (SEQ ID NO: 47).

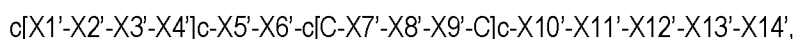
В других конкретных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению соответствуют

макроциклическим аналогам Ap17 KFRRQRPRLSHGMPMF (SEQ ID NO: 86), причем указанные соединения отличаются от Ap17 по меньшей мере двумя заменами в положениях, замыкающих цикл, и по меньшей мере одной (или 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) дополнительной заменой(-ами), делецией(-ями) и/или вставкой(-ами). Такие замены, делеции и/или вставки определены в различных Xn формулы (V) выше. Соответствие между указанными Xn и Ap13 и A17 показано в таблице В выше, где символы «[» и «]» использованы для обозначения положений остатков для замыкания кольца в формуле (V) и в соединениях по настоящему изобретению, удовлетворяющих данной формуле.

Циклические аналоги Elabela

Настоящее изобретение также включает циклические аналоги Elabela, такие как те, которые описаны в любой из формул (VI)–(VIII).

В конкретном варианте осуществления циклический аналог Elabela содержит следующую формулу (VI) или состоит из нее:



где:

15 X1' и X4' замыкают кольцо и являются одинаковыми или различными, и представляют собой алифатические остатки, алкенильные остатки, кислотные остатки или природную или неприродную аминокислоту или ее производное, при этом указанные фрагменты являются необязательно замещенными. В конкретных вариантах осуществления они представляют собой остатки, содержащие концевую алкеновую или свободную карбоксильную, или аминную функциональную группу. В конкретных вариантах осуществления каждый из них

20 независимо представляет собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Asp, Glu, аллилGly, Na-аллил-аргинин, Ntt-аллил-гистидин, Nү-аллил-Nү-нозил- α , γ -диаминобутановую кислоту, Nү-аллил- α , γ -диаминобутановую кислоту или Nү-аллил-Nү-метил- α , γ -диаминобутановую кислоту, при этом цикл замыкается амидным мостиком или алкеном. В конкретных вариантах осуществления один из X1' и X4' представляет собой Glu, а другой представляет собой Lys. В

25 конкретном варианте осуществления они представляют собой Lys и Glu или Glu и Lys;

X2', X3' и X9' и X10', каждый независимо, представляют собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен

30 по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, (C3–C8)гетероарилами, (C3–C8)циклоалкилами или $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В конкретном

- варианте осуществления X2', X3', X9' и X10', каждый независимо, отсутствуют или представляют собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_p$ -имидазол, предпочтительно $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин или $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, где p равен от 0 до 4. В конкретном варианте осуществления X2', X3', X9' и X10', каждый независимо, представляют собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg, His или отсутствуют. В более конкретном варианте осуществления X2' и X3', каждый независимо, представляют собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 4; или Arg; и/или X9' представляет собой $-(\text{CH}_2)_p$ -имидазол, где p равен от 0 до 4, или His; и/или X10' представляет собой $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин или $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, где p равен от 0 до 4, или представляет собой Arg, Orn, Lys или 4-аминометилфенилаланин;
- 5 X12' и X14', каждый независимо, представляют собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Pro, Aib, Sar, Oic, β Ala, Hyp или Hyp(OBn). В конкретном варианте осуществления X12' и/или X14' представляет/представляют собой Pro;
- X5', X7', и X11', каждый независимо, представляют собой любую природную аминокислоту; или любую синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероарил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом алкил, гетероарил, арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, амин, $-\text{OH}$, S или (C_1-C_6) алкил, и при этом гетероатом
- 15 в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой N, O или S. В других конкретных вариантах осуществления X5' X7', и X11' представляют собой Nle, Leu, Ala, Val, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин, альфа-метилфенилаланин, Tgr, тиазол-5-илаланин, 3-(2-пиридил)аланин, 3-(3-пиридил)аланин или 3-(4-пиридил)аланин. В конкретных вариантах осуществления X5', X7' и X11', каждый независимо, представляют собой $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкил или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гидроксиалкил, где p равен от 0 до 5. В другом конкретном варианте осуществления X5', X7' и X11', каждый независимо, представляют собой Nle, Leu, Ala, Val, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин) или альфа-метилфенилаланин. В более конкретном варианте осуществления X5' представляет собой Nle; и/или X7' представляет собой Leu; и X11' представляет собой Val; и
- 20
- 25
- 30 X6' и X8', каждый независимо, отсутствуют, или каждый независимо представляют собой любую природную аминокислоту; или любую синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероарил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом алкил,
- 35

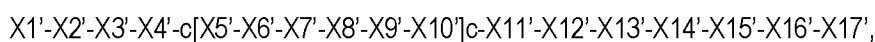
гетероарил, арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, амин, –ОН, S или (C1–C6)алкил, и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой N, O или S. В более конкретном варианте осуществления X6' и/или X8' отсутствуют.

- 5 X13' представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, причем арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой галоген, амин, –ОН, S или (C1–C6)алкил. В конкретных вариантах осуществления X14' представляет собой Phe или галогензамещенный Phe, такой как бромфенил.

- 10 В конкретных вариантах осуществления соединение формулы (VI) представляет собой соединение 79 в таблице III ниже.

Настоящее изобретение включает соединения формулы (VI), где каждый из X1'–X14' независимо определен с применением любого из более общих или более конкретных определений, представленных выше для указанных остатков формулы (VI).

- 15 В другом конкретном варианте осуществления предложенное соединение содержит следующую формулу (VII) или состоит из нее:



где:

- 20 X1' отсутствует, представляет собой $-(CH_2)_q-CH_3$ или $-(CF_2)_q-CF_3$, где q равен от 0 до 11, природную аминокислоту, синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(C1-C12)$ алкил, $-(CF_2)_q-CF_3$, где q равен от 0 до 11, $-(C3-C8)$ гетероалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, $-(C(O)-(CH_2)_p-(C3-C8))$ арил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероарил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ циклоалкил или $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероциклоалкил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, (C3–C8)гетероарилами, (C3–C8)циклоалкилами или $-(C3-C8)$ гетероциклоалкилами; и при этом алкил, гетероарил, арил, циклоалкил и гетероциклоалкил
- 25 необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, амин, –ОН, S, $-(C1-C6)$ алкил, $-O-(C1-C6)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, где p равен от 0 до 5, $-O-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, где p равен от 0 до 3, $-(C3-C8)$ циклоалкил или $-O-(C3-C8)$ циклоалкил, и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой N, O или S. В конкретном варианте осуществления X1 представляет собой R_{уг}, $-(CH_2)_q-CH_3$ или $-(CF_2)_q-CF_3$, где q равен от 0 до 11. В более конкретном варианте осуществления он представляет собой R_{уг}.
- 30

X2', X3' и X13', каждый независимо, представляют собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероциклоалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил или $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероарил,

где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, (C3–C8)гетероарилами, (C3–C8)циклоалкилами или $-(C3-C8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S, предпочтительно N. В конкретном варианте осуществления $X2'$, $X3'$ и $X13'$, каждый независимо, представляют собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$ или $-(CH_2)_p$ -имидазол, предпочтительно $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 4, необязательно замещенный, например, арилом. В конкретном варианте осуществления $X2'$, $X3'$ и $X13'$, каждый независимо, представляют собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg, hArg или His. В более конкретном варианте осуществления $X2'$, $X3'$ и $X13'$, каждый независимо, представляют собой $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 4, необязательно замещенный, например, арилом. В более конкретном варианте осуществления $X2'$ и $X3'$, каждый независимо, представляют собой Arg, арилзамещенный Arg (например, $-C(O)-(C3-C8)$ арил, такой как 4-бромбензоил), hArg, Nle, Leu, Ala, Val, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин) или альфа-метилфенилаланин. В более конкретном варианте осуществления $X2'$ и/или $X3'$, каждый независимо, представляют собой Arg или hArg (замещенный или незамещенный (например, Arg, замещенный 4-бромбензоилом); и $X13'$ представляет собой Arg.

$X4'$, $X6'$, $X8'$ и $X12'$, каждый независимо, отсутствуют или представляют собой любую природную аминокислоту или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероциклоалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероарил, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, $-OH$, S или (C1–C6)алкил; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, (C3–C8)гетероарилами, (C3–C8)циклоалкилами или $-(C3-C8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В более конкретном варианте осуществления $X4'$, $X6'$, $X8'$ и $X12'$, каждый независимо, представляют собой $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ алкил или $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гидроксиалкил, где p равен от 0 до 5. В более конкретном варианте осуществления $X4'$, $X6'$, $X8'$ и $X12'$, каждый независимо, представляют собой Leu, Nle, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин), альфа-метилфенилаланин, Ala, Val, Ile, Ser или Thr. В более конкретном варианте осуществления $X4'$, $X6'$, $X8'$ и $X12'$, каждый независимо, представляют собой Ser, Nle или Leu. В более конкретном варианте осуществления $X4'$ и/или $X12'$ представляют собой Ser; и/или $X6'$ представляет собой Nle; и/или $X8'$ представляет собой Leu.

$X5'$ и $X10'$ замыкают кольцо и являются одинаковыми или различными, и представляют собой алифатические

остатки, алкенильные остатки, кислотные остатки или природную или не природную аминокислоту или ее производное, при этом указанные фрагменты являются необязательно замещенными. В конкретных вариантах осуществления они представляют собой остатки, содержащие концевую алкеновую или свободную карбоксильную, или аминную функциональную группу. В конкретных вариантах осуществления каждый из них независимо представляет собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dap (2,3-диаминопропионовую кислоту), Asp, Glu, аллилGly, N α -аллил-аргинин, N π -аллил-гистидин, N γ -аллил-N γ -нозил- α,γ -диаминобутановую кислоту, N γ -аллил- α,γ -диаминобутановую кислоту или N γ -аллил-N γ -метил- α,γ -диаминобутановую кислоту, при этом цикл замыкается амидным мостиком или алкеном. В конкретном варианте осуществления каждый из них независимо представляет собой Lys, Orn, Dab, Dap, Asp, Glu или AllylGly, причем цикл замыкается амидным мостиком или алкеном. В конкретных вариантах осуществления один из X1' и X4' представляет собой Glu, а другой представляет собой Lys. В конкретном варианте осуществления они представляют собой Lys и Glu или Glu и Lys;

X7', X15' и X17', каждый независимо, представляют собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Pro, Aib, Sar, Oic, β Ala, Hyp или Nur(OBn). В конкретном варианте осуществления каждый из X7', X15' и X17' представляет собой Pro.

X9' и X11', каждый независимо, отсутствуют или представляют собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3-C8)арилами, (C3-C8)гетероарилами, (C3-C8)циклоалкилами или $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S, предпочтительно N. В конкретном варианте осуществления X9' и X11', каждый независимо, отсутствуют или представляют собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_p$ -имидазол, где p равен от 0 до 4. В конкретном варианте осуществления X9' представляет собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dap (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg, hArg, His или отсутствует. В более конкретном варианте осуществления X9' и X11', каждый независимо, отсутствуют, представляют собой $-(\text{CH}_2)_p$ -имидазол, где p равен от 0 до 4, или представляют собой His.

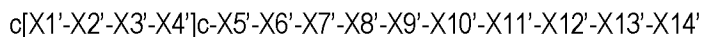
X14' представляет собой любую природную аминокислоту; или любую синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероарил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3-C8)арилами, (C3-C8)гетероарилами, (C3-C8)циклоалкилами или $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом алкил, гетероарил, арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет

5 собой, например, галоген, амин, –ОН, S или (C1–C6)алкил, и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой N, O или S. В другом конкретном варианте осуществления X14' представляет собой Nle, Leu, Ala, Ile, Val, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин) или альфа-метилфенилаланин. В конкретных вариантах осуществления X14' представляет собой –(CH₂)_p–(C3–C8)алкил, где p равен от 0 до 5, или представляет собой Ala, Val, Ile, Nle, или Leu; и

10 X16' представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой –(CH₂)_p–(C3–C8)арил, причем арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой галоген, амин, –ОН, S или (C1–C6)алкил. В конкретных вариантах осуществления X14' представляет собой Phe или галогензамещенный Phe, такой как бромфенил.

В конкретных вариантах осуществления соединение формулы (VII) представляет собой любое из соединений 74–78 и 89–94 в таблице III ниже. В других конкретных вариантах осуществления соединения формулы (VII) представляет собой любое из соединений 77, 89, 91 и 94 в таблице III ниже.

15 Настоящее изобретение включает соединения формулы (VII), где каждый из X1'–X16' независимо определен с применением любого из более общих или более конкретных определений, представленных выше для этих остатков в формуле (VII). В другом конкретном варианте осуществления предложенное соединение содержит следующую формулу (VIII) или состоит из нее:



где:

20 X1' и X4' замыкают кольцо и являются одинаковыми или различными, и представляют собой алифатические остатки, алкенильные остатки, кислотные остатки или природную или неприродную аминокислоту или ее производное, при этом указанные фрагменты являются необязательно замещенными. В конкретных вариантах осуществления они представляют собой остатки, содержащие концевую алкеновую или свободную карбоксильную, или аминную функциональную группу. В конкретных вариантах осуществления каждый из них

25 независимо представляет собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dap (2,3-диаминопропионовую кислоту), Asp, Glu, аллилGly, Nα-аллил-аргинин, Nπ-аллил-гистидин, Nγ-аллил-Nγ-нозил-α,γ-диаминобутановую кислоту, Nγ-аллил-α,γ-диаминобутановую кислоту или Nγ-аллил-Nγ-метил-α,γ-диаминобутановую кислоту, при этом цикл замыкается амидным мостиком или алкеном. В конкретном варианте осуществления каждый из них независимо представляет собой Lys, Orn, Dab, Dap, Asp, Glu или

30 AllylGly. причем цикл замыкается амидным мостиком или алкеном. В конкретных вариантах осуществления один из X1' и X4' представляет собой Glu, а другой представляет собой Lys. В конкретном варианте осуществления они представляют собой Lys и Glu или Glu и Lys;

X2', X3', X8' и X10', каждый независимо, представляют собой природную или синтетическую аминокислоту,

боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S, предпочтительно N. В конкретном варианте осуществления X_2' , X_3' , X_8' и X_{10}' , каждый независимо, представляют собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-\text{CH}_2-$
 5 $(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$ или $-(\text{CH}_2)_p$ -имидазол, где p равен от 0 до 4. В конкретном варианте осуществления X_2' , X_3' , X_8' и X_{10}' , каждый независимо, представляют собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg, hArg или His. В более конкретном варианте осуществления X_2' , X_3' , X_8' и X_{10}' , каждый независимо, представляют собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин или $-(\text{CH}_2)_p$ -имидазол, где p равен от 0 до 4. В другом конкретном варианте осуществления X_2' , X_3' и X_{10}' , каждый независимо, представляют собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 4. В другом конкретном варианте осуществления X_2' , X_3' и X_{10}' , каждый независимо, представляют собой Arg или hArg; и/или X_8' представляет собой His.

X_5' , X_7' , X_9' и X_{11}' , каждый независимо, представляют собой природную аминокислоту; или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ арил, $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероарил, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, $-\text{OH}$, S или (C_1-C_6) алкил; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C_3-C_8) арилами, (C_3-C_8) гетероарилами, (C_3-C_8) циклоалкилами или $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В другом конкретном варианте осуществления X_5' , X_7' , X_9' и X_{11}' , каждый независимо, представляют собой $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ алкил, где p равен от 0 до 5. В другом конкретном варианте осуществления X_5' , X_7' , X_9' и X_{11}' , каждый независимо, представляют собой Leu, Ile, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин), альфа-метилфенилаланин, Ala, Val, Ile, Ser или Thr. В более конкретном варианте осуществления X_5' , X_7' , X_9' и X_{11}' , каждый независимо, представляют собой Ser, Ile, Leu или Val. В более конкретном варианте осуществления X_5' представляет собой Ile; и/или X_7' представляет собой Leu; и/или X_9' представляет собой Ser; и/или X_{11}' представляет собой Val.

X_6' , X_{12}' и X_{14}' , каждый независимо, представляют собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Pro, Aib, Sar, Oic, β Ala, Hyp или Hyp(OBn), предпочтительно Pro или Oic. В конкретном варианте осуществления каждый из X_6' , X_{12}' и X_{14}' представляет собой Pro.

- X13' представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{арил}$, причем арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой галоген, амин, $-\text{OH}$, S или $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$. В другом конкретном варианте осуществления он представляет собой Phe или галогензамещенный Phe. В другом варианте осуществления он представляет собой Phe.
- 5 В конкретных вариантах осуществления соединения формулы (VIII) представляет собой любое из соединений 72 и 73 в таблице III ниже. В более конкретном варианте осуществления оно представляет собой соединение 72.
- В конкретных вариантах осуществления формул (VI)–(VIII) по меньшей мере 4 (или по меньшей мере 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12) остатка (например, в положениях X_n , определенных выше, где n равен от 1 до 14 в формуле (VI) и (VIII) или от 1 до 17 в формуле (VII)), за исключением остатков, замыкающих цикл, которые отличаются от соответствующих остатков в ELA (19–32) (SEQ ID NO: 85), соответствуют остаткам в ELA (19–32) (SEQ ID NO: 85). Например, соединение 79 имеет 8 остатков, соответствующих остаткам в ELA (19–32) (SEQ ID NO: 85).
- 10 В других конкретных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению соответствуют макроциклическим аналогам ELA (19–32) PyrRRCMPLHSRVPFP (SEQ ID NO: 85), причем указанные соединения отличаются от ELA (19–32) по меньшей мере двумя заменами в положениях, замыкающих цикл, и по меньшей мере одной (или 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8) дополнительной заменой(-ами), делецией(-ями) и/или вставкой(-ами). Такие замены, делеции и/или вставки определены в различных X_n формулы (VI)–(VIII) выше.
- 20 Соответствие между указанными X_n и ELA (19–32) показано в таблице C выше, где символы «[» и «]» использованы для обозначения положений остатков для замыкания кольца в формулах (VI)–(VIII) и в соединениях по настоящему изобретению, удовлетворяющих указанным формулам.
- В формулах (I)–(VIII), если не указано иное, связь между двумя аминокислотными остатками (природными или неприродными) представляет собой пептидные связи.
- 25 В другом конкретном варианте осуществления формул (I)–(VIII) один из остатков для замыкания кольца представляет собой Lys, Asp, Dab, Orn, а другой представляет собой Glu или Asp.
- В одном варианте осуществления один из концевых (природных или неприродных) аминокислотных остатков, используемый для замыкания кольца, перед замыканием кольца представляет собой (природную или неприродную) аминокислоту, содержащую амин в своей боковой цепи, а другой концевой остаток перед замыканием кольца представляет собой (природную или неприродную) аминокислоту, содержащую карбоновую кислоту в своей боковой цепи, так что указанный амин и указанная карбоновая кислота вступают в реакцию с образованием амида посредством макролактамизации. Более конкретно, один из концов (природного или неприродного) аминокислотного остатка может быть замещен перед замыканием кольца. После замыкания карбоновая кислота в боковой цепи, активируемая агентом реакции сочетания, вступает в реакцию с аминогруппой в боковой цепи другого остатка с образованием пептидной связи посредством,
- 30
- 35

например, реакции макролактамизации.

В контексте данного документа термин «замещенный» в отношении вышеперечисленных природных или неприродных аминокислотных или кислотных остатков в структурах относится к замене галогеном (например, Cl, F, Br, I), –ОН, (С1–С6)алкилом, гидрокси(С1–С6)алкилом, (С3–С6)арилом, (С3–С6)арил(С1–С6)алкилом, (С3–С6)циклоалкилом, гетеро(С3–С6)арилом, гетеро(С3–С6)арил(С1–С6)алкилом, гетеро(С3–С6)цикло(С1–С6)алкилом, амина(С1–С6)алкилом, амина(С3–С6)арилом, амина(С3–С6)арил(С1–С6)алкилом, амина(С3–С6)циклоалкилом, аминагетеро(С3–С6)арилом, аминагетеро(С3–С6)арил(С1–С6)алкилом или аминагетеро(С3–С6)цикло(С1–С6)алкилом.

В конкретных вариантах осуществления размер макроцикла может составлять от 14 до 24 атомов в кольце (или от 15 до 23, от 16 до 22, от 17 до 20). В конкретных вариантах осуществления размер макроцикла может составлять от 17 до 20 атомов в кольце.

Во всех вышеуказанных соединениях остатки (например, с X1 по Xn) могут находиться в конфигурациях L или D. Во всех вышеупомянутых комбинациях двух остатков они могут находиться в конфигурациях L,L; L,D; D,L или D,D.

Не ограничиваясь этим, конкретные соединения по настоящему изобретению включают соединения, удовлетворяющие формулам (I)–(VIII). В более конкретном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению включают соединения, перечисленные в таблицах I–III.

Химические группы

Используемый в данном документе термин «алкил» относится к одновалентному неразветвленному, насыщенному или ненасыщенному алифатическому углеводородному радикалу, содержащему определенное количество атомов углерода в указанном диапазоне. Так, например, «(С1–12)алкил» (или «С1–12алкил») относится к любому алкилу, содержащему не более 12 атомов углерода, в том числе гексилалкильные и пентилалкильные изомеры, а также н-, изо-, втор- и трет-бутил, н- и изопропил, этил и метил. В качестве другого примера «(С1–4)алкил» относится к н-, изо-, втор- и трет-бутилу, н- и изопропилу, этилу и метилу. В качестве другого примера «С1–3алкил» относится к н-пропилу, изопропилу, этилу и метилу. Алкил включает ненасыщенный алифатический углеводород, включая алкин (R–C≡C–R) и/или алкен (R–C=C–R).

Термин «галоген» (или «гало») относится к фтору, хлору, бром и йоду (альтернативно называемым фтор-, хлор-, бром- и йод-). Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, определенной выше, в которой один или более атомов водорода были заменены галогеном (т. е. F, Cl, Br и/или I). Так, например, «С1–10галогеналкил» (или «С1–С6галогеналкил») относится к линейной или разветвленной С1–С10алкильной группе, определенной выше, с одним или более галогенными заместителями. Термин «фторалкил» имеет аналогичное значение, за исключением того, что галогенные заместители ограничены фтором. Подходящие фторалкилы включают серию (CH₂)_{0–4}CF₃ (т. е. трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 3,3,3-трифтор-н-пропил и т. д.).

Термин «гетероалкил» имеет свое обычное значение в данной области техники и относится к алкильным

группам, описанным в данном документе, в которых один или более атомов углерода заменены гетероатомом (например, кислородом, азотом, серой или их производными и т. п.). Примеры гетероалкильных групп включают без ограничения алкокси, алкилзамещенный amino, тиол, такой как боковая группа метионина. Последовательно могут располагаться до двух гетероатомов. Если для обозначения гетероалкильной группы использована приставка, такая как C₂₋₆, то подразумевается, что указанное количество атомов углерода (в данном примере 2–6) также включает гетероатомы.

5 Термин «аминоалкил» относится к алкильной группе, определенной выше, в которой один или более атомов водорода или углерода были заменены атомом азота или аминопроизводным, таким как без ограничения гуанидин. Так, например, «C₁₋₆ аминоалкил» (или «C_{1-C₆} аминоалкил») относится к линейной или разветвленной C_{1-C₆} алкильной группе, определенной выше, с одним или более аминопроизводными (например, NH, амидом, диазирином, азидом и т. д.).

10 Термин «тиоалкил» относится к алкильной группе, определенной выше, в которой один или более атомов водорода или углерода были заменены атомом серы или тиольным производным. Так, например, «C₁₋₆ тиоалкил» (или «C_{1-C₆} тиоалкил») относится к линейной или разветвленной C_{1-C₆} алкильной группе, определенной выше, с одним или более атомами серы или тиольными производными (например, S, SH и т. д.).

15 Аминоалкил и тиоалкилы являются конкретными вариантами осуществления и охватываются термином «гетероалкил» или «замещенный алкил» в зависимости от гетероатома, который замещает атом углерода или атом водорода.

20 Термин «циклоалкил» относится к насыщенному алициклическому углеводороду, состоящему из насыщенных 3–8-членных колец, необязательно конденсированных с дополнительными (1–3) алифатическими (циклоалкильными) или ароматическими кольцевыми системами, при этом каждое дополнительное кольцо состоит из 3–8-членного кольца. Он включает без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил (сур) (например, соединения 38–41 и 63–65), циклогексил и циклогептан.

25 Термин «гетероциклил» относится к (i) 4–7-членному насыщенному гетероциклическому кольцу, содержащему от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, или (ii) представляет собой гетеробикалическое кольцо (например, бензоциклопентил, октагидроиндол (например, соединение 166)).

30 Примеры 4–7-членных насыщенных гетероциклических колец в пределах объема настоящего изобретения включают, например, азетидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, пирролидинил, пиридин, имидазолидинил, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиразолидинил, гексагидропиримидинил, тиазинанил, тиазепанил, диазепанил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил и диоксанил. Примеры 4–7-членных ненасыщенных гетероциклических колец в пределах объема настоящего изобретения включают мононенасыщенные гетероциклические кольца, соответствующие насыщенным гетероциклическим кольцам, перечисленным в

35 предыдущем предложении, в которых одна связь заменена двойной связью (например, одинарная углерод-

углеродная связь заменена двойной углерод-углеродной связью).

Термин «C(O)» относится к карбонилу. Каждый из терминов «S(O)₂» и «SO₂» относится к сульфонилу. Термин «S(O)» относится к сульфинилу.

5 Термин «арил» относится к ароматическим (ненасыщенным) соединениям, состоящим из 3–8-членных колец, необязательно конденсированных с дополнительными (1–3) алифатическими (циклоалкильными) или ароматическими кольцевыми системами, при этом каждое дополнительное кольцо состоит из 3–8-членного кольца (таим как антрацен, индан, Тiс, 3-бензотиенилаланин или дигидроиндол). В конкретном варианте осуществления он относится к фенилу, бензоциклопентилу или нафтилу.

10 Термин «гетероарил» относится к (i) 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членному гетероароматическому кольцу (более конкретно 3–7 или 3–6-членному кольцу), содержащему от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, такому как тиофенил, тиенил, пиридин или (ii) представляет собой гетеробициклическое кольцо, выбранное из индолила, хинолинила, изохинолинила, Тiс, дигидроиндолилглицина и хиноксалинила. Подходящие 3-, 4-, 5- и 6-членные гетероароматические кольца включают, например, diaзин, пиридил (также называемый пиридином), пирролил, diaзин (например, пиазинил, пиаимидинил, пиадазинил),
15 триазинил, тиенил, фуранил, имидазолил, пиазолил, триазолил (например, 1-, 2-, 3-триазолил), тетразолил (например, 1-, 2-, 3-, 4-тетразолил), оксазолил, изооксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, тиазолил, изотиазолил и тиадиазолил. Гетероарилы, представляющие особый интерес, представляют собой пирролил, имидазолил, пиридил, пиазинил, хинолинил (или хинолил), изохинолинил (или изохинолил) и хиноксалинил. Подходящие гетеробициклические кольца включают индолил.

20 Термин «аралкил» и, более конкретно, «(C₄–C₁₄)аралкил» или «C₄–14аралкил» в данном документе относится к соединениям, содержащим 3–7-членный арил в кольце, замещенный 1–7 алкилами. В конкретных вариантах осуществления он относится к бензилу или фенэтилу.

Используемые в данном документе и если не указано иное, термины «алкил», «галогеналкил», «аминоалкил», «циклоалкил», «гетероциклил», «арил», «гетероалкил» и «гетероарил» и термины,
25 обозначающие их конкретные варианты осуществления (например, бутил, фторпропил, аминобутил, циклопропан, морфолин, фенил, пиазол и т. д.), включают замещенные (т. е. в случае галогеналкила и аминоалкила в дополнение к их галогенным и азотным заместителям, соответственно) и незамещенные варианты осуществления указанных групп. Так, например, термин «фенил» включает незамещенный фенил, а также фторфенил, гидроксифенил, метилсульфонилфенил (или бифенил), дифенил,
30 трифторметилдiazиринфенил, изопропилфенил, трифторгидроксифенил. Аналогичным образом, термин «пиазол» включает незамещенный пиазол, а также метилпиазол. Один или более заместителей могут представлять собой амин, галоген, гидроксил, C₁–6аминоалкил, C₁–6гетероалкил, C₁–6алкил, C₃–8циклоалкил, C₁–6галогеналкил, арил, гетероарил и гетероциклильные группы (и т. д.).

35 Следует понимать, что конкретные кольца, перечисленные выше, не являются ограничением колец, которые могут быть использованы в настоящем изобретении. Указанные кольца являются лишь репрезентативными.

Если явно не указано иное в конкретном контексте, любое из различных циклических колец и кольцевых систем, описанных в данном документе, может быть присоединено к остальной части соединения у любого кольцевого атома (т. е. любого атома углерода или любого гетероатома) при условии, что из их образуется стабильное соединение.

5 Изомеры, таутомеры и полиморфы

Используемый в данном документе термин «изомеры» относится к стереоизомерам, включая оптические изомеры (энантиомеры), диастереомеры, а также другие известные типы изомеров.

Соединения по настоящему изобретению содержат по меньшей мере 5 асимметрических атомов углерода и, следовательно, могут существовать в форме оптически чистых энантиомеров (оптических изомеров) и в виде их смесей (рацематов). Следует понимать, что, если не указано иное, настоящее изобретение включает рацематы, энантиомеры и/или диастереоизомеры соединений по настоящему изобретению, а также их смеси. Кроме того, некоторые макроциклические соединения по настоящему изобретению содержат алкен, замыкающий цикл. Такие соединения имеют Z- и E-изомеры.

Для большей ясности (S)-H или (S)-CH₃ указывает на то, что стереогенный центр, несущий заместитель H или CH₃, имеет (S)-стереохимию.

Кроме того, настоящее изобретение включает все геометрические изомеры. Например, если соединение по настоящему изобретению содержит двойную связь или конденсированное кольцо, то в объем настоящего изобретения входят как цис-, так и транс-форма, а также смеси.

В настоящем изобретении следует понимать, что соединение по настоящему изобретению может демонстрировать явление таутомерии, и что графические изображения формул в данном описании могут представлять только одну из возможных таутомерных форм. Следует понимать, что настоящее изобретение включает любую таутомерную форму и не должно ограничиваться только какой-либо одной таутомерной формой, используемой в графических изображениях формул.

Также следует понимать, что некоторые соединения по настоящему изобретению могут проявлять полиморфизм, и что настоящее изобретение охватывает все такие формы.

Соли

Настоящее изобретение относится к соединениям по настоящему изобретению, определенным в данном документе выше, а также к их солям. Используемый в данном документе термин «соль(-и)» обозначает основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Соли для применения в фармацевтических композициях будут представлять собой фармацевтически приемлемые соли, но другие соли могут быть применимы для получения соединений по настоящему изобретению. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям соединений по настоящему изобретению, которые являются фармакологически приемлемыми и по существу нетоксичными для субъекта, которому их вводят. Более конкретно, такие соли сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений против

атеросклероза по настоящему изобретению и образованы из подходящих нетоксичных органических или неорганических кислот или оснований.

Например, если соединения по настоящему изобретению являются достаточно кислотными, то соли по настоящему изобретению включают соли оснований, образованные с неорганическим или органическим основанием. Такие соли включают соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния; соли металлов, такие как соли алюминия, соли железа, соли цинка, соли меди, соли никеля и соли кобальта; соли неорганических аминов, такие как аммониевые или замещенные аммониевые соли, например, соли триметиламмония; и соли с органическими основаниями (например, с органическими аминами), такие как соли хлорпрокаина, соли дибензиламина, соли дициклогексиламина, дициклогексиламинов, соли диэтиламина, соли этиламина (включая соли диэтиламина и соли триэтиламина), соли этилендиамина, соли глюкозамина, соли гуанидина, соли метиламина (включая соли диметиламина и соли триметиламина), соли морфолина, соли морфолина, соли N,N'-дибензилэтилендиамина, соли N-бензилфенэтиламина, соли N-метилглюкамина, соли фенилглициналкилового сложного эфира, соли пиперазина, соли пиперидина, соли прокаина, соли трет-бутиламинов, соли тетраметиламмония, соли трет-октиламина, соли трис-(2-гидроксиэтил)амина и соли трис(гидроксиметил)аминометана. Предпочтительные соли включают соли, образованные с натрием, литием, калием, кальцием и магнием.

Такие соли могут быть получены в рабочем порядке специалистами в данной области техники с применением стандартных методик. Действительно, химическая модификация фармацевтического соединения (т. е. лекарственного средства) в соль представляет собой методику, хорошо известную химикам-фармацевтам (см., например, H. Ansel et. al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6е изд., 1995) на стр. 196 и 1456–1457, включенную в данный документ посредством ссылки). Соли соединений по настоящему изобретению могут быть получены, например, путем осуществления реакции соединения по настоящему изобретению с определенным количеством кислоты или основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой осаждается соль, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Сложные эфиры

Настоящее изобретение относится к соединениям по настоящему изобретению, определенным в данном документе выше, а также к их сложным эфирам. Используемый в данном документе термин «сложный(-ые) эфир(-ы)» относится к соединениям по настоящему изобретению или их солям, в которых гидроксигруппы карбоновой кислоты были преобразованы в соответствующие сложные эфиры с применением спирта и реагента для реакции сочетания. Сложные эфиры для применения в фармацевтических композициях будут представлять собой фармацевтически приемлемые сложные эфиры, но другие сложные эфиры могут быть применимы для получения соединений по настоящему изобретению.

Термин «фармацевтически приемлемые сложные эфиры» относится к сложным эфирам соединений по

настоящему изобретению, которые являются фармакологически приемлемыми и по существу нетоксичными для субъекта, которому их вводят. Более конкретно, такие сложные эфиры сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений против атеросклероза по настоящему изобретению и действуют как пролекарства, которые при абсорбции в кровоток теплокровного животного расщепляются таким образом, что образуют исходные спиртовые соединения.

Сложные эфиры соединений по настоящему изобретению включают, среди прочего, следующие группы: (1) сложные эфиры карбоновых кислот, полученные путем этерификации, в которых некарбонильный фрагмент части сложноефирной группировки, относящейся к карбоновой кислоте, выбран из алкила с прямой или разветвленной цепью (например, этила, н-пропила, трет-бутила, н-бутила, метила, пропила, изопропила, бутила, изобутила или пентила), н-гексила, алкоксиалкила (например, метоксиметила, ацетоксиметила и 2,2-диметилпропионилоксиметила), аралкила (например, бензила), арилоксиалкила (например, феноксиметила), арила (например, фенила, необязательно замещенного, например, галогеном, С1-4алкилом или С1-4алкокси, или амино).

Дополнительная информация, касающаяся примеров и применения сложных эфиров для доставки фармацевтических соединений, доступна в публикации Design of Prodrugs. Bundgaard H, ред. (Elsevier, 1985), включенной в данный документ посредством ссылки. См. также H. Ansel et. al., 1995 на стр. 108–109; Krogsgaard-Larsen, 1996 на стр. 152–191; Jarkko Rautio, 2008; и Pen-Wei Hsieh, 2009, все из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Соединения по настоящему изобретению могут быть этерифицированы с помощью ряда традиционных методик, включая сложные эфиры, образованные из кислоты молекулы путем осуществления реакции с агентом для реакции сочетания, таким как DIC (диизопропилкарбодиимид), и основанием, таким как N,N-диметиламинопиридин (DMAP), и спиртом, таким как метанол (метиловый сложный эфир), этанол, длинноцепочечные спирты или бензиловый спирт (бензиловый сложный эфир). Специалисту в данной области техники известно, как успешно их выполнять, а также другие известные способы этерификации кислоты.

Сложные эфиры соединений по настоящему изобретению могут образовывать соли. В таком случае это достигается с помощью традиционных методик, описанных выше.

Сольваты

Соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с растворителями, такими как вода, этанол и т. п., и предусмотрено, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы.

«Сольват» означает физическую связь соединений по настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя. Такая физическая ассоциация включает различные степени ионного и ковалентного связывания, включая водородное связывание. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, если одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку

кристаллического твердого вещества. «Сольват» охватывает как фазу в растворе, так и пригодные для выделения сольваты. Сольваты для применения в фармацевтических композициях будут представлять собой фармацевтически приемлемые сольваты, но другие сольваты могут быть применимы для получения соединений по настоящему изобретению.

5 Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемые сольваты» означает сольваты соединений по настоящему изобретению, которые являются фармакологически приемлемыми и по существу нетоксичными для субъекта, которому их вводят. Более конкретно, такие сольваты сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений против атеросклероза по настоящему изобретению и образованы из подходящих нетоксичных растворителей.

10 Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают этанолаты, метанолаты и т. п., а также гидраты, которые представляют собой сольваты, в которых молекулы растворителя представляют собой H₂O.

Получение сольватов является общеизвестным. Так, например, в публикации Caira, 2004, включенной в данный документ посредством ссылки, описано получение сольватов противогрибкового флуконазола в этилацетате, а также из воды. Подобные способы получения сольватов, полусольватов, гидратов и т. п. описаны в публикациях van Tonder, 2004; Bingham, 2001, обе из которых включены в данный документ посредством ссылки.

15 Типичный неограничивающий способ получения сольвата включает растворение соединения по настоящему изобретению в требуемых количествах требуемого растворителя (органического или водного, или их смесей) при более высокой температуре, чем температура окружающей среды, и охлаждение раствора со скоростью, достаточной для образования кристаллов, которые затем выделяют стандартными способами. Для демонстрации присутствия растворителя (или воды) в кристаллах в виде сольвата (или гидрата) можно применять аналитические методики, такие как, например, ИК-спектроскопия.

Композиции, комбинации и наборы

25 Композиции

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим вышеуказанные соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры и сольваты и необязательно фармацевтически приемлемый носитель.

30 Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к молекулярным объектам и композициям, которые являются физиологически переносимыми и обычно не вызывают аллергическую или подобную неблагоприятную реакцию, такую как расстройство желудка, головокружение и т. п., при введении субъектам (например, людям). Предпочтительно, используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» означает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата, или приведенный в Фармакопее США, или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и, более конкретно, у людей.

35

Термин «носитель» относится к разбавителю, адьюванту, вспомогательному веществу или несущей среде, с помощью которых можно вводить соединения по настоящему изобретению. Стерильные водные или водно-солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина можно применять в качестве носителей, в частности, для инъекционных растворов. Подходящие фармацевтические носители описаны в «Remington's
5 Pharmaceutical Sciences», E.W. Martin. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут содержать вспомогательные вещества/носители, такие как консервирующие средства, солюбилизующие средства, стабилизирующие средства, смачивающие средства, эмульгаторы, подсластители, окрашивающие средства, ароматизаторы, соли для изменения осмотического давления, буферы, средства для нанесения покрытий или антиоксиданты.

10 В некоторых вариантах осуществления композиции, представленные в данном документе, вводят одним или более путями введения с применением одного или более из множества подходящих способов. Специалисту в данной области техники понятно, что путь и/или способ введения будет варьироваться в зависимости от требуемых результатов. Пути введения соединений по настоящему изобретению для способов применения, описанных в данном документе, включают без ограничения внутривенный, внутримышечный, внутрикожный,
15 внутрибрюшинный, подкожный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, посредством инъекции или инфузии. Выражение «парентеральное введение» в контексте настоящего документа означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, внутриглазничную, внутрисердечную, внутрикожную,
20 внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, подкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, внутриспинальную, эпидуральную и внутригрудинную инъекцию и инфузию. В качестве альтернативы, соединения по настоящему изобретению, предложенные в данном документе, вводят непарентеральным путем, таким как пероральный (см., например, US 7875648 B2, Meier), местный, эпидермальный или чресслизистый путь введения, например, интраназально, перорально, вагинально,
25 ректально, сублингвально или местно.

Не ограничиваясь этим, при пероральном введении соединений/фармацевтических композиций по настоящему изобретению они могут принимать форму таблетки, таблетки с покрытием, драже, твердых или мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий, например; ректально с использованием, например, суппозитория; локально, местно, или чрескожно, например, с использованием мазей, кремов,
30 гелей или растворов; или парентерально, например, внутривенно, внутримышечно, подкожно, интратекально или трансдермально, с использованием, например, инъекционных растворов. Кроме того, введение можно осуществлять сублингвально, назально или в виде офтальмологических препаратов или аэрозоля, например, в виде спрея, такого как назальный спрей.

Соединения по настоящему изобретению могут быть включены в лекарственные формы в сочетании с любой
35 из несущих сред, которые обычно используются в фармацевтических препаратах. Способы получения подходящих составов хорошо известны из уровня техники (см., например, Remington's Pharmaceutical

Sciences, 16е изд., 1980, A. Oslo, ред., Истон, штат Пенсильвания, включенный в данный документ посредством ссылки). Типичные фармацевтически приемлемые носители включают без ограничения стерильные водные или неводные растворы, суспензии и эмульсии. Примеры неводных растворителей включают без ограничения пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла и инъекционные органические сложные эфиры. Водные носители включают без ограничения воду, спирт, солевой раствор и забуференные растворы. Фармацевтически приемлемые носители также могут включать физиологически приемлемые водные несущие среды (например, физиологический солевой раствор) или другие известные носители, подходящие для конкретных путей введения.

Для получения таблеток, таблеток с покрытием, драже или твердых желатиновых капсул соединения по настоящему изобретению можно смешивать с любым известным фармацевтически инертным, неорганическим или органическим вспомогательным веществом и/или носителем. Примеры подходящих вспомогательных веществ/носителей включают лактозу, маисовый крахмал или их производные, тальк или стеариновую кислоту или ее соли. Подходящие вспомогательные вещества для применения с мягкими желатиновыми капсулами включают, например, растительные масла, воски, жиры, полутвердые или жидкие полиолы и т. д. Однако в соответствии с природой активных ингредиентов может быть так, что вспомогательное вещество вообще не требуется для мягких желатиновых капсул. Для получения растворов и сиропов вспомогательные вещества, которые можно применять, включают, например, воду, полиолы, сахарозу, инвертированный сахар и глюкозу.

Для суппозиториев и местного или чрескожного применения вспомогательные вещества, которые можно применять, включают, например, природные или гидрированные масла, воски, жиры и полутвердые или жидкие полиолы.

В случаях, когда в качестве пути введения выбрано парентеральное введение, препараты, содержащие соединения по настоящему изобретению, могут быть предоставлены пациентам в комбинации с фармацевтически приемлемыми стерильными водными или неводными растворителями, суспензиями или эмульсиями. Примерами неводных растворителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительное масло, рыбий жир и инъекционные органические сложные эфиры. Водные носители включают воду, растворы спирта в воде, эмульсии или суспензии, в том числе солевой раствор и забуференные медицинские несущие среды для парентерального введения, включая раствор хлорида натрия, раствор Рингера с декстрозой, раствор декстрозы с раствором хлорида натрия, раствор Рингера с лактозой или нелетучие масла. Внутривенные несущие среды могут включать средства для пополнения жидкости и питательных веществ, средства для пополнения электролитов, такие как средства на основе раствора Рингера с декстрозой и т. п.

Лекарственные средства/фармацевтические композиции могут также содержать консервирующие средства, солюбилизующие средства, стабилизирующие средства, смачивающие средства, эмульгаторы, подсластители, окрашивающие средства, ароматизаторы, соли для изменения осмотического давления, буферы, средства для нанесения покрытий или антиоксиданты. Они также могут содержать другие

терапевтически активные средства.

Активные соединения в некоторых вариантах осуществления получают с носителями, которые будут защищать соединение от быстрого высвобождения, такими как состав с контролируемым высвобождением, включая имплантаты, трансдермальные пластыри и микроинкапсулированные системы доставки.

- 5 Биоразлагаемые биологически совместимые полимеры, применяемые в некоторых вариантах осуществления, представляют собой этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевую кислоту, коллаген, полиортоэфиры и полимолочную кислоту. Многие способы получения таких составов запатентованы или общеизвестны специалистам в данной области техники. См., например, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ред., Marcel Dekker, Inc., Нью-Йорк, 1978. В некоторых вариантах
- 10 осуществления терапевтические композиции вводят с помощью медицинских устройств, известных из уровня техники. Например, в одном варианте осуществления терапевтические композиции, предложенные в данном документе, вводят с помощью безыгольного устройства для подкожных инъекций.

- Субъекту можно вводить любое количество фармацевтической композиции. Дозировки будут зависеть от многих факторов, включая возраст и требования пациента и способ применения. Как правило, количество
- 15 соединения по настоящему изобретению, содержащегося в однократной дозе, будет представлять собой количество, которое обеспечивает эффективное предупреждение, отсрочку или лечение заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению, отсрочке или предупреждению, не вызывая значительной токсичности. Таким образом, «терапевтически эффективное количество», или «эффективное количество», или «терапевтически эффективная доза» конкретного соединения по настоящему изобретению или
- 20 композиции на его основе может привести к уменьшению боли и/или температуры тела у субъекта. Внутривенное или пероральное введение является предпочтительным способом применения.

- Эффективное количество соединений по настоящему изобретению также можно измерять непосредственно. Эффективное количество можно вводить ежедневно или еженедельно, или в промежуточных диапазонах. Как правило, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить в количестве от
- 25 примерно 0,001 мг до примерно 500 мг на кг массы тела в сутки (например, 10 мг, 50 мг, 100 мг или 250 мг). Дозировки могут быть обеспечены либо в режиме однократного введения дозы, либо в режиме введения нескольких доз. Например, в некоторых вариантах осуществления эффективное количество может составлять от примерно 1 мг до примерно 25 грамм композиции в сутки, от примерно 50 мг до примерно 10
- 30 грамм композиции в сутки, от примерно 100 мг до примерно 5 грамм композиции в сутки, примерно 1 грамм композиции в сутки, от примерно 1 мг до примерно 25 грамм композиции в неделю, от примерно 50 мг до примерно 10 грамм композиции в неделю, от примерно 100 мг до примерно 5 грамм композиции раз в два дня, и примерно 1 грамм композиции один раз в неделю.

- Указанные значения представляют собой лишь рекомендации, поскольку фактическая доза должна быть тщательно выбрана и подобрана лечащим врачом на основании клинических факторов, уникальных для
- 35 каждого пациента. Оптимальная суточная доза будет определена способами, известными из уровня техники,

- и на нее будут влиять такие факторы как возраст пациента и другие клинически значимые факторы. Кроме того, пациенты могут принимать лекарственные препараты для лечения других заболеваний или патологических состояний. Можно продолжать введение пациенту других лекарственных препаратов в течение времени введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению, но в таких случаях особенно желательно начинать с низких доз для определения того, возникают ли нежелательные побочные эффекты.

Комбинации

- В соответствии с другим аспектом предложена комбинация по меньшей мере одного из соединений, описанных в данном документе, с другим из соединений, описанных в данном документе, и/или с другим лекарственным средством.

Наборы

- В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложен набор, содержащий соединение, определенное в данном документе, или вышеупомянутую композицию, и инструкции по их применению для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания.
- 15 В конкретном варианте осуществления набора указанный набор содержит: (i) по меньшей мере одно из соединений, описанных в данном документе; (ii) другое лекарственное средство для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания; (iii) инструкции по их применению для предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания; или (iv) комбинацию по меньшей мере двух из (i)–(iii).

Способы

- 20 Настоящее изобретение также относится к способу предупреждения или лечения сердечно-сосудистого заболевания или его симптома у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту эффективного количества соединения любой из формул (I) и (II).

- Используемый в данном документе термин «сердечно-сосудистое заболевание» относится без ограничения к сердечной недостаточности, легочной гипертензии, дисфункции сердца при сепсисе, ишемии сердца и ишемии головного мозга.

- Используемый в данном документе термин «субъект» относится к животному, такому как, без ограничения, человек, или домашнее животное, или другому животному (например, к домашним животным, таким как кошки, собаки, лошади и т. д.; и к крупному рогатому скоту, рыбам, свиньям, птице и т. д.).

- Используемый в данном документе термин «субъект, нуждающийся в этом» относится к субъекту, который получит пользу от приема эффективного количества соединения или композиции по настоящему изобретению. В контексте способа предупреждения или лечения боли он относится к субъекту, имеющему сердечно-сосудистое заболевание или подверженному риску его возникновения.

- Использование терминов в форме единственного числа и подобных ссылок в контексте описания изобретения (особенно в контексте следующей формулы изобретения) следует толковать как охватывающее

как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если в данном документе не указано иное или явно не противоречит контексту.

Термины «содержащий», «имеющий», «включающий» и «содержащий в своем составе» следует толковать как открытые термины (т. е. подразумевающие «включающий без ограничения»), если не указано иное.

- 5 Указание диапазонов значений в данном документе предназначено лишь в качестве сокращенного способа индивидуальной ссылки на каждое отдельное значение, входящее в диапазон, если в данном документе не указано иное, и каждое отдельное значение включено в настоящее описание так, как если бы оно было отдельно упомянуто в данном документе. Все подмножества значений в пределах диапазонов также включены в настоящее описание так, как если бы они были отдельно приведены в данном документе.
- 10 Все способы, описанные в данном документе, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или иное явно не противоречит контексту.

Использование любых и всех примеров или иллюстративных формулировок (например, «таких как»), приведенных в данном документе, предназначено лишь для лучшего освещения настоящего изобретения и не создает ограничения объема настоящего изобретения, если не указано иное.

- 15 Никакие формулировки в настоящем описании не следует толковать как указывающие на какой-либо незаявленный элемент как важный для осуществления настоящего изобретения.

В данном документе термин «примерно» имеет свое обычное значение. В вариантах осуществления он может означать плюс-минус 10% от указанного числового значения.

- 20 Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понимает специалист средней квалификации в данной области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

Другие объекты, преимущества и признаки настоящего изобретения станут более очевидными после прочтения следующего неограниченного описания их конкретных вариантов осуществления, приведенного лишь в качестве примера со ссылкой на прилагаемые графические материалы.

- 25 Настоящее изобретение более подробно проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

ПРИМЕР 1: МАТЕРИАЛ И СПОСОБ

Реагенты и инструменты

- 30 Все аминокислоты, NATU, DEPBT, DIPEA, пиперидин, DIAD и трифенилфосфин приобретали у Chem-Impex (штат Иллинойс, США). Смолу Ванга (емкость 0,4–0,7 ммоль/г) заказывали у Rapp-polymer (Твебинген, Германия). Катализатор Ховейда-Граббса 2-го поколения приобретали у Sigma-Aldrich (Онтарио, Канада). Другие растворители и реагенты приобретали у Fischer Scientific (Онтарио, Канада) и использовали в том виде, в каком они были получены.

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на стеклянных пластинах, предварительно покрытых

силикагелем 60F254 (Merck, Дармштадт, Германия), и визуализировали УФ-излучением (254 нм) и распылением KMnO_4 . Очистку органических молекул проводили с помощью флэш-хроматографии на системе Biotage Isolera One (Шарлотт, штат Северная Каролина, США). Данные электрораспылительной масс-спектрологии высокого разрешения (МСВР) регистрировали на приборе maXis ESI-Q-ToF (Биллерика, США).

5 Аналитическую ЖХ проводили на системе СВЭЖХ-МС от Waters (Милфорд, США) (колонка Acquity UPLC® CSH™ C18 (2,1 × 50 мм), заполненная частицами размером 1,7 мкм). Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР (298 К) записывали при 400 МГц и 100 МГц, соответственно, на Bruker Ascend 400, или при 600 МГц на спектрометре Bruker Varian INOVA с частотой 600 МГц. Химические сдвиги выражены в миллионных долях (м.д.). Сигналы остаточного растворителя использовали в качестве внутреннего стандарта.

10 Синтез аминокислот на основе Fmoc

Синтез N^{α} -Fmoc-(N^{π} -аллил)-L-гистидин-ОН.

Метил-N $^{\alpha}$ -(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-N $^{\pi}$ -тримил-L-гистидинат (Fmoc-L-His(Trt)-OMe 103). К суспензии Fmoc-L-His(Trt)-ОН (1 экв., 3,1 г, 5 ммоль) и моногидрата 1-гидроксибензотриазола ($\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1,1 экв., 1,05 г, 5,5 ммоль) в 30 мл ДХМ добавляли гидрохлорид 1-этил-2-диаминопропилкарбодиимина

15 (EDC·HCl, 1,1 экв., 743 мг, 5,5 ммоль). Добавляли небольшое количество MgSO_4 (~100 мг) для абсорбции воды и перемешивали смесь в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли метанол (1 мл) и проводили реакцию в течение ночи при к. т. Органическую фазу дважды промывали водой, один раз солевым раствором, высушивали с помощью MgSO_4 и фильтровали. Органический растворитель удаляли под вакуумом и очищали продукт с помощью флэш-хроматографии с применением ДХМ-MeOH (95:5) в качестве элюентов. Продукт получали в виде белого твердого вещества, 2,33 г, выход 73%. Характеристика продукта идентична описанной (Ahn et al., 2013).

Метил-N $^{\alpha}$ -(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-N $^{\pi}$ -аллил-L-гистидинат (N^{α} -Fmoc-(N^{π} -аллил)-L-гистидин-OMe 104). В раствор свежеперегнанного Tf_2O (1,1 экв., 686 мкл, 4,0 ммоль) в 26 мл ДХМ, предварительно охлажденный при -78 °C, добавляли смесь аллилового спирта (1,1 экв., 278 мкл, 4,0 ммоль) и диизопропилэтиламина (DIPEA, 1,2 экв., 855 мкл, 4,4 ммоль) в 18 мл ДХМ (по каплям в течение 15 мин).

25 Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 мин и медленно переносили в раствор Fmoc-His(Trt)-OMe (1 экв., 2,32 г, 3,7 ммоль), растворенного в 30 мл ДХМ, предварительно охлажденный при -78 °C). Через 10 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи при к. т. Остаточную кислоту нейтрализовали путем интенсивного смешивания с 10 мл насыщенного

30 раствора NaHCO_3 . Органическую фазу дважды промывали насыщенным NaHCO_3 , высушивали с помощью MgSO_4 , фильтровали и выпаривали досуха. Тритильную группу отщепляли путем обработки неочищенного вещества раствором ТФК/TIPS (2 мл/0,5 мл) в 20 мл ДХМ в течение 2 часов при к. т. Смесь выпаривали досуха, остаточную кислоту нейтрализовали с помощью 40 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали продукт с помощью EtOAc. Очистку проводили с применением флэш-хроматографии с ДХМ-

35 MeOH (градиент $0 \rightarrow 10\%$ MeOH за 10 объемов колонки (CV)). Продукт получали в виде белого пенистого вещества, 1,1 г, выход 70%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 8,58 (с, 1H), 7,74 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J =$

- 7,3 Гц, 2H), 7,38 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,29 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,09 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H, амидный протон), 5,96 – 5,76 (м, 1H), 5,36 (д, $J = 10,2$ Гц, 1H), 5,16 (д, $J = 17,0$ Гц, 1H), 4,76 – 4,60 (м, 2H), 4,59 – 4,49 (м, 1H), 4,37 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 4,16 (т, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,28 – 3,05 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 170,64, 156,16, 143,66, 143,59, 141,41, 135,31, 129,86, 129,78, 127,95, 127,25, 125,09, 121,37, 120,15, 119,42, 67,27, 53,21, 52,85, 49,13, 47,09, 26,35. МСВР $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 454,1750 (расчетное значение 454,1737).
- 5 N^{α} -(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)- N^{π} -аллил-L-гистидин (N^{α} -Fmoc-(N^{π} -аллил)-L-гистидин-ОН 105). К раствору N^{α} -Fmoc-(N^{π} -аллил)-L-гистидин-ОМе (602 мг, 1,4 ммоль) в 27 мл диоксана добавляли 27 мл 2М HCl и нагревали смесь с обратным холодильником в течение 10 часов. Раствор нейтрализовали до pH 6 с помощью 1 М NaOH. Полученную смесь дважды экстрагировали с помощью ДХМ. Использовали ТСХ для
- 10 отслеживания завершения процесса экстракции. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и фильтровали. Органические растворители удаляли под вакуумом и очищали неочищенный продукт с помощью флэш-хроматографии с применением ДХМ-МеОН в качестве элюентов (градиент 5% \rightarrow 20% МеОН + 1% АсОН за 10 CV). Получали 450 мг продукта, выход 77% ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOD}-d_4$) δ (ppm) 8,91 (с, 1H), 7,78 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,62 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 7,38 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H),
- 15 7,35 – 7,25 (м, 3H), 6,04 (ддд, $J = 22,4, 10,8, 5,6$ Гц, 1H), 5,40 (д, $J = 10,3$ Гц, 1H), 5,24 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,87 (д, $J = 4,5$ Гц, 2H), 4,53 (дд, $J = 9,4, 4,6$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,18 (т, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,38 – 3,30 (м, 1H), 3,10 (дд, $J = 15,9, 9,6$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{MeOD}-d_4$) δ (ppm) 173,27, 158,40, 145,16, 145,07, 142,60, 136,54, 132,85, 132,08, 128,83, 128,16, 126,12, 120,96, 119,36, 67,88, 53,63, 50,24, 48,36, 26,82. МСВР $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 418,1759 (расчетное значение 418,1759).
- 20 Синтез и определение характеристик аналогов Туг(OBn)
- (S)-2-амино-3-(3-циклопентил-4-гидроксифенил)пропановая кислота (сурТуг 107). В круглодонную колбу объемом 250 мл, содержащую L-тирозин (1 экв., 4,0 г, 22 ммоль), добавляли 85% H_3PO_4 (7,8 экв., 20 мл, 173 ммоль) и 3 мл циклопентанола (1,5 экв., 2,9 г, 33 ммоль) и суспензию перемешивали и нагревали при 100 °C в течение ночи. Через 16 часов реакционную смесь охлаждали, разбавляли в 100 мл ледяной воды и
- 25 нейтрализовали кислоту с помощью КОН (15,6 экв., 19,3 г, 345 ммоль). Добавляли NaHCO_3 до pH 5–7 для осаждения продукта. Осадок фильтровали и промывали холодной водой. Твердое вещество высушивали в вытяжном шкафу в течение 1 дня с получением 4,96 г неочищенного продукта (почти белого твердого вещества) в виде смеси моно- и диалкилированного тирозина, который использовали на следующей стадии как есть.
- 30 Метил-(S)-2-амино-3-(3-циклопентил-4-гидроксифенил)пропаноат (сурТуг-ОМе, 108). Неочищенную смесь соединения 107 (4,0 г) растворяли в безводном метаноле (73 экв., 45 мл, 1,1 моль) в круглодонной колбе объемом 250 мл в инертной атмосфере. Раствор охлаждали до 0 °C, затем в колбу медленно добавляли тионилхлорид (3 экв., 3,3 мл, 46 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Через 15 часов метанол выпаривали при пониженном давлении и разбавляли смесь холодным насыщенным
- 35 раствором NaHCO_3 (15 мл). Экстрагировали продукты тремя порциями этилацетата (EtOAc , по 20 мл). Промывали объединенные органические фазы одной порцией солевого раствора (20 мл), сушили над

безводным $MgSO_4$ и фильтровали. EtOAc выпаривали при пониженном давлении с получением 3,85 г коричнево-оранжевого масла. Полученный продукт очищали с применением флэш-хроматографии с градиентным элюированием $0 \rightarrow 7\%$ MeOH в ДХМ на нормально-фазовом силикагелевом картридже. Моно- и диалкилированные продукты полностью разделяли и получали моноалкилированный продукт 15 в виде прозрачного липкого масла (1,2 г), выход 26% (2 стадии). 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*4) δ (ppm) 6,93 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,79 (дд, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,64 (т, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,32 – 3,22 (м, 1H), 2,92-2,81 (м, 2H), 2,03 – 1,94 (м, 2H), 1,86 – 1,50 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, MeOD-*d*4) δ (ppm) 176,6, 155,4, 133,8, 128,9, 128,6, 128,4, 116,1, 56,9, 52,5, 41,2, 40,6, 34,2, 34,1, 26,6.

Метил-(*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-циклопентил-4-гидроксифенил)пропаноат (Вос-супТур-ОМе 109). Соединение 108 (1 экв., 1,2 г, 0,7 ммоль) растворяли в 30 мл смеси ТГФ/ H_2O (1:1) в круглодонной колбе объемом 250 мл. В колбу добавляли $NaHCO_3$ (2 экв., 114 мг, 1,4 ммоль) и перемешивали до полного растворения. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,5 экв., 223 мг, 1,0 ммоль) и проводили реакцию в течение 1 часа при комнатной температуре. Для нейтрализации раствора добавляли 1 М водный раствор HCl (1,4 мл, 1,4 ммоль) и выпаривали ТГФ в вакууме. Конечный продукт экстрагировали из водной фазы тремя порциями EtOAc (по 20 мл). Промывали объединенные органические фазы одной порцией солевого раствора (20 мл) и сушили безводным сульфатом магния. Раствор фильтровали и удаляли растворитель в вакууме. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с применением градиента $20 \rightarrow 30\%$ EtOAc в гексане с получением 16 в виде бледно-желтого масла (1,64 г), выход 84%. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 6,90 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,77 (дд, $J = 8,1, 2,2$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,99 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,54 (дд, $J = 13,7, 5,7$ Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,28 – 3,14 (м, 1H), 3,00 (д, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,10 – 1,93 (м, 2H), 1,86 – 1,73 (м, 2H), 1,73 – 1,63 (м, 2H), 1,61 – 1,51 (м, 2H), 1,42 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 172,76, 155,33, 152,92, 132,27, 128,07, 127,56, 127,38, 115,41, 80,14, 54,64, 52,35, 38,94, 37,74, 33,07, 33,02, 28,43, 25,49.

Метил-(*S*)-3-(4-(бензилокси)-3-циклопентилфенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат (Вос-супТур(ОВн)-ОМе 110). Растворяли соединение 109 (1 экв., 203 мг, 559 мкмоль) в сухом ацетонитриле (5 мл) и в полученную смесь добавляли K_2CO_3 (1,2 экв., 92,6 мг, 670 мкмоль), затем бензилбромид (1,3 экв., 130 мг, 760 мкмоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. После завершения реакции выпаривали ацетонитрил в вакууме. Снова растворяли неочищенное вещество в 15 мл EtOAc, промывали 3 порциями воды (по 15 мл) и 20 мл солевого раствора. Органическую фазу собирали, высушивали с помощью $MgSO_4$, фильтровали и удаляли растворитель удаляли в вакууме. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии с использованием смеси гексан-EtOAc (8:2) в качестве изократического элюента с получением прозрачного липкого масла (158 мг), выход 58%. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 7,42 – 7,24 (м, 5H), 6,95 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,86 (дд, $J = 7,8, 1,5$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,95 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,54 (к, $J = 7,7$ Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,38 (квintет, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,02 (м, 2H), 2,01 (м, 2H), 1,79 – 1,50 (м, 6H), 1,42 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 172,7, 155,8, 155,3, 137,7, 135,3, 128,7, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,3, 111,9, 80,0, 70,3, 54,7, 52,4, 39,1, 37,8, 33,2, 28,5, 25,7.

Метил-(*S*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-циклопентил-4-(циклопентилокси)фенил)пропаноат

(Вос-сурТур(ОСур)-ОМе 111). Из соединения 109 (1,00 г, 2,77 ммоль), использовали протокол, аналогичный синтезу соединения 110, с получением 111 (640 мг, 1,48 ммоль, выход 54%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 6,89 (с, 1H), 6,83 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,05 – 4,84 (м, 1H), 4,82 – 4,64 (м, 1H), 4,60 – 4,41 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,21 (квинтет, J = 7,6 Гц, 1H), 2,99 (д, J = 4,4 Гц, 2H) 2,08 – 1,28 (м, 25H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 172,7, 155,2, 155,0, 135,3, 128,1, 127,1, 126,9, 112,4, 79,9, 79,1, 54,6, 52,3, 39,5, 37,7, 33,0, 32,9, 28,5, 25,7, 24,2.

5 *Метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-циклопентил-4-пропоксифенил)пропаноат* (Вос-сурТур(OPr)-ОМе 112). Из соединения 109 (900 мг, 2,48 ммоль), использовали протокол, аналогичный синтезу соединения 110, с получением 112 (521 мг), выход 52%. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 6,90 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,84 (дд, J = 8,4 Гц, 1,8 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,92 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 4,51 (к, J = 7,8 Гц, 1H), 3,87 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,28 (квинтет, J = 8,4 Гц, 1H), 2,99 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 2,01 – 1,93 (м, 2H), 1,79 (секстет, J = 6,0 Гц, 2H) 1,76 – 1,70 (м, 2H), 1,68 – 1,48 (м, 4H), 1,40 (с, 9H), 1,02 (т, J = 7,2 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 172,7, 156,2, 155,3, 135,0, 128,0, 127,4, 127,3, 111,4, 80,0, 69,8, 54,7, 52,4, 39,3, 37,8, 33,1, 28,5, 25,8, 23,0, 11,0.

15 *(S)-3-(4-(Бензилокси)-3-циклопентилфенил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановая кислота* (Вос-сурТур(OBn)-ОН 113). В раствор соединения 110 (921 мг, 2,03 ммоль) в 10 мл ТГФ добавляли LiOH (583 мг, 24,4 ммоль, предварительно растворенный в 10 мл воды). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения превращения (по данным ТСХ) доводили значение pH до 5 с помощью 1 М HCl и удаляли ТГФ в вакууме. Значение pH водной фазы доводили до 2 и экстрагировали продукт тремя порциями этилацетата (по 20 мл). Объединенную органическую фазу высушивали с помощью MgSO₄, фильтровали и удаляли растворитель в вакууме с получением белого твердого вещества (860 мг), выход 96%. Продукт является достаточно чистым, чтобы использовать его на следующей стадии без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,46 – 7,36 (м, 4H), 7,36 – 7,29 (м, 1H), 6,95 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,95 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,60 (дд, J = 12,4, 5,6 Гц, 1H), 3,50 – 3,31 (м, 1H), 3,22 – 2,96 (м, 2H), 2,09 – 1,95 (м, 2H), 1,84 – 1,72 (м, 2H), 1,71 – 1,55 (м, 4H), 1,49 – 1,28 (м, 10H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 177,05, 155,80, 155,46, 137,61, 135,32, 128,63, 128,14, 127,84, 127,77, 127,34, 127,26, 111,92, 80,29, 77,48, 77,16, 76,84, 70,23, 54,46, 39,05, 37,23, 33,10, 28,42, 25,61.

25 *(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-циклопентил-4-(циклопентилокси)фенил)пропановая кислота* (Вос-сурТур(ОСур)-ОН 114). Из соединения 111 (640 мг, 1,48 ммоль), использовали тот же протокол, что и для синтеза соединения 113, с получением 114 (656 мг, 1,57 ммоль, 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 6,98 (с, 1H), 6,92 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,91 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,74 (п, J = 4,0 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 3,32 – 3,17 (м, 1H), 3,16 – 2,91 (м, 2H), 1,95 (дд, J = 10,3, 5,3 Гц, 2H), 1,90 – 1,82 (м, 4H), 1,81 – 1,71 (м, 4H), 1,70 – 1,59 (м, 4H), 1,59 – 1,50 (м, 2H), 1,48 – 1,28 (м, 9H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 177,03, 155,52, 155,03, 135,42, 128,20, 127,13, 126,71, 112,48, 80,29, 79,11, 54,49, 39,56, 37,16, 33,03, 32,85, 28,42, 25,71, 24,16.

35 *(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-циклопентил-4-пропоксифенил)пропановая кислота* (Вос-

сурТур(ОPr)-ОН 115). Из соединения 112 (521 мг, 1,28 ммоль) использовали тот же протокол, что и для синтеза соединения 113, с получением 115 (467 мг, 1,19 ммоль, выход 93%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 6,97 (с, 1H), 6,91 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 8 Гц, 1H), 4,94 – 4,79 (м, 1H), 4,57 – 4,45 (м, 1H), 3,88 (т, J = 6 Гц, 2H), 3,29 (квинтет, J = 8 Гц, 1H), 3,13 – 2,91 (м, 2H), 2,05 – 1,89 (м, 2H), 1,85 – 1,46 (м, 8H), 1,40 (с, 9H), 1,02 (т, J = 7,6 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 177,0, 156,3, 155,6, 135,1, 128,2, 127,4, 127,2, 111,5, 80,4, 69,8, 54,6, 39,4, 37,3, 33,1, 28,5, 25,8, 23,0, 11,0.

(S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(4-(бензилокси)-3-циклопентилфенил)пропановая кислота (Fmoc-сурТур(OBn)-ОН 116). Соединение 113 (1 экв., 860 мг, 1,96 ммоль) растворяли в 20 мл смеси ТФК-ДХМ (1:1) и перемешивали в течение 2 часов при к. т. Выпаривали ТФК и ДХМ в вакууме с получением зелено-коричневого твердого вещества. Остаточную кислоту нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ и добавляли 20 мл ТГФ для солюбилизации твердого остатка. NaHCO₃ (3 экв., 493 мг, 5,87 ммоль) растворяли в 10 мл воды и добавляли к полученной смеси, затем добавляли Fmoc-Cl (1,1 экв., 607 мг, 2,07 ммоль). Реакцию проводили в течение 2 часов при к. т. Выпаривали ТГФ в вакууме и подкисляли водную фазу 1 н. водной HCl до pH 3, экстрагировали 3 порциями EtOAc (15 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором и высушивали с помощью MgSO₄. Органические вещества выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с применением градиента от 0 до 30% EtOAc + 0,25% AcOH в гексанах с получением бледно-желтого масла (752 мг), выход (68%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,76 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,55 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 7,46 – 7,27 (м, 10H), 7,06 (с, 1H), 6,91 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,20 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,69 (дд, J = 13,5, 5,8 Гц, 1H), 4,46 – 4,32 (м, 2H), 4,20 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 3,45 – 3,31 (м, 1H), 3,17 (дд, J = 14,1, 5,3 Гц, 1H), 3,09 (дд, J = 14,0, 6,1 Гц, 1H), 2,01 (с, 2H), 1,82 – 1,69 (м, 2H), 1,68 – 1,51 (м, 5H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 176,67, 155,94, 143,89, 143,85, 141,42, 137,53, 135,49, 128,65, 127,99, 127,88, 127,42, 127,39, 127,29, 127,24, 127,20, 125,23, 120,13, 111,99, 70,22, 67,33, 54,81, 47,24, 39,13, 37,27, 33,13, 25,62, 25,60. MСВР [M+Na⁺] 584,2405 (расчетное значение 584,2407).

(S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(3-циклопентил-4-(циклопентилокси)фенил)пропановая кислота (Fmoc-сурТур(ОСур)-ОН 117). Из соединения 114 (600 мг, 1,44 ммоль), использовали протокол, аналогичный синтезу соединения 116, с получением 117 (321 мг, 593 мкмоль, выход 41%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 7,76 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,56 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 7,40 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 7,30 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,90 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 5,22 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,79 – 4,64 (м, 2H), 4,38 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 4,21 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 3,30 – 2,93 (м, 3H), 2,03 – 1,91 (м, 2H), 1,85 (д, J = 4,6 Гц, 4H), 1,82 – 1,71 (м, 4H), 1,70 – 1,59 (м, 4H), 1,60 – 1,48 (м, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) δ (ppm) 176,79, 155,97, 155,15, 143,91, 141,41, 135,54, 128,06, 127,84, 127,19, 126,40, 125,25, 120,10, 112,52, 79,11, 67,33, 54,82, 47,24, 39,63, 37,23, 33,02, 32,86, 25,71, 25,68, 24,17. MСВР [M+H⁺] 540,2762 (расчетное значение 540,2745).

(S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(3-циклопентил-4-пропоксифенил)пропановая кислота (Fmoc-сурТур(ОPr)-ОН 118). Из соединения 115 (467 мг, 1,19 ммоль), использовали протокол,

аналогичный синтезу соединения 116, с получением 118 (438 мг, 853 мкмоль, выход 71%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 7,76 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,55 (т, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,40 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,30 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,91 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,19 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,68 (дд, $J = 13,6, 5,8$ Гц, 1H), 4,43 – 4,33 (м, 2H), 4,20 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,88 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,39 – 3,24 (м, 1H), 3,16 (дд, $J = 14,1, 5,3$ Гц, 1H), 3,08 (дд, $J = 14,0, 6,2$ Гц, 1H), 2,09 – 1,90 (м, 2H), 1,87 – 1,71 (м, 4H), 1,70 – 1,61 (м, 2H), 1,60 – 1,50 (м, 2H), 1,04 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 176,65, 156,32, 155,97, 143,90, 141,41, 135,11, 127,91, 127,85, 127,34, 127,20, 126,78, 125,24, 120,11, 111,42, 69,65, 67,34, 54,83, 47,24, 39,33, 37,26, 33,02, 25,66, 25,63, 22,89, 10,94. МСВР $[\text{M}+\text{H}^+]$ 514,2602 (расчетное значение 514,2588).

Общий протокол твердофазного синтеза

10 В соответствии с более конкретными протоколами, представленными в примерах 2–4, ниже представлен общий протокол твердофазного синтеза аналогов, описанных в данном документе.

Пептиды синтезировали на твердой фазе в масштабе 0,1 ммоль с применением химического механизма на основе Fmoc. Первую аминокислоту загружали в смолу с применением реакции Мицунобу. Вкратце, аминокислоту (0,3 экв., 0,3 ммоль), трифенилфосфин (3 экв., 0,3 ммоль, 79 мг) и 300 мг смолы Ванга смешивали вместе в 4 мл ДХМ в течение 5 мин. По каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (DIAD, 3 экв., 0,3 ммоль, 59 мкл) и встряхивали смесь в течение ночи. Избыточные реагенты удаляли путем двукратной промывки с использованием 5 мл ДХМ. Аминокислотную нагрузку количественно оценивали путем измерения УФ-поглощения аддукта дибензофульвен–пиперидин, полученного в результате удаления защитной группы Fmoc. Нагрузка обычно составляла 0,25–0,35 ммоль/г. После достижения требуемой нагрузки смолу кэпировали с использованием 4 мл раствора ДХМ-уксусный ангидрид-DIPEA (4:1:0,2) в течение 1 часа. Смолу промывали с использованием ДМФА-ДХМ-*i*PrOH-ДХМ-*i*PrOH-ДХМ, по 3 минуты и по 5 мл каждого растворителя (также упоминаемого как протокол промывания). К последовательности присоединяли следующие аминокислоты в 2 стадии: 1/Удаление защитной группы Fmoc и 2/амидное сочетание. Между двумя стадиями смолу всегда промывали с применением вышеупомянутого протокола промывания. Удаление защитной группы Fmoc достигали путем обработки смолы с использованием 5 мл смеси 20% пиперидина/ДМФА в течение 10 мин. Для стадий сочетания растворяли HATU (5 экв., 0,5 ммоль, 190 мг) и аминокислоту (5 экв., 0,5 ммоль) в 5 мл ДМФА, переносили в смолу, затем добавляли DIPEA (5 экв., 0,5 ммоль, 87 мкл) для начала реакции сочетания. Реакцию проводили в течение 30 минут и удаляли избыток реагентов фильтрованием. Стадии удаления защитной группы и сочетания повторяли для синтеза линейного пептида-предшественника. Смолу промывали с применением протокола промывания, снова промывали диэтиловым эфиром и высушивали в течение ночи в вакууме перед стадией циклизации.

35 *Синтез Fmoc-N^l-аллил-N^l-нозил- α,γ -диаминобутановой кислоты (Fmoc-Alnb-OH) на смоле.* Fmoc-L-Dab(Alloc)-OH вводили в положении His7 посредством твердофазного синтеза пептида (SPPS) и использовали в качестве исходного остатка для синтеза пептида, содержащего Fmoc-Alnb (Фиг. 5). Группу Alloc удаляли путем обработки смолы раствором $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,25 экв., 29 мг, 0,025 ммоль), фенилсилана (25 экв., 311 мкл, 2,5 ммоль) в ДХМ в инертной атмосфере в течение 30 мин. Смолу промывали с помощью 5 мл

ДХМ, затем 5 мл ДМФА, каждый раз по 5 мин. Во флаконе объемом 20 мл растворяли *o*-нозилхлорид (NsCl, 86 мг, 0,4 ммоль) в 5 мл NMP и добавляли *сим*-коллидин (55 мкл, 0,4 ммоль). Полученную смесь переносили на смолу и перемешивали в течение 30 минут при к. т. Смолу фильтровали и повторяли реакцию нозилирования один раз. Смолу промывали с применением описанной последовательности промывания и

5
10

высушивали в вакууме перед стадией аллилирования. Стадию аллилирования проводили с использованием реакции Фукуяма-Мицунобу. В картридже объемом 12 мл оставляли хорошо высушенную смолу набухать в 4 мл безводного ТГФ в течение 5 минут и фильтровали. На смолу выливали смесь аллилового спирта (68 мкл, 1 ммоль), PPh₃ (106 мг, 0,4 ммоль) в 3 мл безводного ТГФ и перемешивали в течение 5 мин, затем по каплям добавляли DIAD (0,079 мл, 0,4 ммоль, разбавленный в 1 мл безводного ТГФ). Смесь перемешивали в течение 20 минут при к. т. Смолу отфильтровывали и повторяли реакцию аллилирования один раз. За превращением следили с помощью СВЭЖХ-МС. Смолу промывали по протоколу промывания перед удлинением пептида методом SPPS.

Макроциклизация путем метатезиса с замыканием кольца. Перед метатезисом Fmoc-*L*-аллилглицин-ОН или Boc-*L*-аллилглицин (для усеченных аналогов) вводили в положение Pro3, а остаток аллилсодержащей

15

аминокислоты (АК) (*L*-аллилглицина, N^π-аллил-*L*-гистидина или N^γ-аллил-N^γ-нозил-α,γ-*L*-диаминомасляной кислоты) вводили в положение His7 во время твердофазного синтеза пептида (Фиг. 3А). Общая последовательность должна быть следующей: Fmoc/Boc-аллилглицин-Arg(Pbf)-Leu-Ser(OtBu)-AA-Lys(Boc)-Gly-Pro-(C-конец)-смола. Высушенную смолу (0,1 ммоль пептида) и катализатор Ховеяда-Граббса 2-го поколения (0,023 ммоль, 15 мг) добавляли в высушенную пробирку для микроволновой обработки объемом

20

10 мл. Вставляли тефлоновую пробку и заполняли пробирку аргоном через иглу, используя цикл вакуумирования и обратного заполнения в небольшой вакуумной камере. После продувки аргоном добавляли 4 мл дихлорэтана и нагревали реакционную смесь при 120 °С в течение 10 минут, 300 Вт в микроволновой печи Discover SP (СЕМ, Мэтьюс, США). Растворитель и реагенты удаляли фильтрованием. Смолу промывали по протоколу промывания. За ходом реакции следили с помощью ЖХ-МС. Если соотношение между

25

циклическим и линейным пептидами составляло менее 6, то стадию метатезиса повторяли до тех пор, пока циклический пептид не был обогащен до требуемой степени (соотношение циклический/линейный пептид > 6). Смолу использовали на следующей стадии (отщепление с получением конечного продукта или присоединение P_α-Arg) после промывания по протоколу промывания.

Макролактамизация. Перед лактамизацией Lys(Alloc) или Dap(Alloc) вводили в положение Pro3, а Fmoc-Asp(OAll)-ОН вводили в положение His7. На высушенной смоле (0,1 ммоль пептида) удаляли защитные

30

группы Allyl и Alloc путем обработки смолы с использованием Pd(PPh₃)₄ (0,25 экв., 29 мг, 0,025 ммоль) и фенилсилана (25 экв., 311 мкл, 2,5 ммоль) в ДХМ в атмосфере аргона в течение 30 мин. Смолу промывали с помощью 5 мл ДХМ и 5 мл ДМФА, каждый раз по 5 мин. Макроциклизацию проводили с применением DEPBt (5 экв., 150 мг, 0,5 ммоль) и DIPEA (5 экв., 0,5 ммоль, 87 мкл). Реагент для реакции сочетания и DIPEA

35

растворяли в 5 мл ДМФА, затем переносили в смолу и проводили реакцию циклизации в течение ночи. Смолу промывали по протоколу промывания перед переходом к следующей стадии (удаление защитной группы

Гмос/удлинение пептида).

Модификации после циклизации. Макроциклы 7 и 8 синтезировали из макроцикла 5 на смоле. После стадии метатезиса и присоединения Rуг(Вос)-Arg(Pbf)- на N-конце с получением соединения 5 (защитные группы все еще присутствовали), получали макроцикл 7 путем удаления защитной *o*-нозильной группы с применением смеси меркаптоэтанола (8 экв., 57 мкл, 0,8 ммоль), DBU (5 экв., 0,5 ммоль, 76 мкл) в течение 15 мин (повторяли еще один раз для обеспечения полного удаления защитной группы). Смолу промывали по протоколу промывания перед окончательным отщеплением. Макроцикл 8 синтезировали из соединения 7 (с включенными защитными группами) на смоле путем восстановительного аминирования с применением 37% формальдегида в воде (40 экв., 324 мкл, 4 ммоль), NaBH(OAc)₃ (20 экв., 423 мг, 2 ммоль) в смеси ТГФ-ТМОФ (1:1) в течение ночи. Гасили избыток NaBH(OAc)₃ с помощью 3 мл MeOH. После прекращения выделения газа смолу промывали с помощью MeOH, после чего выполняли протокол промывки. Следует отметить, что часть пептида отщеплялась во время восстановительного аминирования, что снижало выход.

Конечное отщепление и очистка. Конечное отщепление от смолы и одновременное удаление защитных групп проводили с применением смеси трифторуксусная кислота (ТФК)/триизопропилсилан (TIPS)/вода (95:2,5:2,5). Реакцию отщепления проводили в течение 2 часов (если пептид содержал 0–1 аргинин) или 4 часов (если пептид содержал 2 аргинина). Смесь фильтровали через пробку из стекловаты для удаления твердых частиц и медленно капали полученный раствор в 30 мл метил-трет-бутилового эфира (предварительно охлажденного при 0 °С) для осаждения продукта. Выделяли неочищенный пептид центрифугированием (3000 об./мин, 10 мин), ресуспендировали в 1 мл 10% уксусной кислоты (AcOH) и оставляли отстояться на 10 мин. Разделяли два слоя: остаточный эфирный слой (вверху) и водный слой (внизу). Отделяли водный слой и добавляли 1 мл 10% AcOH для экстракции остаточного пептида из эфирного слоя. Такая обработка способствовала дополнительной очистке смеси и облегчению очистки. Водные экстракты объединяли и фильтровали перед очисткой. Макроциклические пептиды очищали на системе ВЭЖХ-МС от Waters (Милфорд, США) (колонок XSELECT™ CSH™ Prep C18 (19 x 100 мм), заполненная частицами 5 размером мкм, УФ-детектор 2998, детектор MS SQ 2, пробоотборник 2767 и бинарный градиентный модуль) с применением бинарной системы растворителей (ацетонитрил/вода + 0,1% муравьиной кислоты). Чистые фрагменты (подтвержденные по результатам СВЭЖХ-МС) объединяли и лиофилизировали с получением белого твердого вещества. Чистоту пептидов оценивали с применением системы СВЭЖХ/МС от Waters (Милфорд, США) на колонке Acquity UPLC® CSH™ C18 (2,1 x 50 мм), заполненной частицами размером 1,7 мкм, со следующим градиентом: ацетонитрил и вода с 0,1% HCOOH (0→0,2 мин: 5% ацетонитрил; 0,2→1,5 мин: 5%→95%; 1,5→1,8 мин: 95%; 1,8→2,0 мин: 95%→5%; 2,0→2,5 мин: 5%). Все пептиды имели чистоту > 95%, за исключением 21 (91%), 24 (93%), 32 (93%) и 33 (90%). Спектры MСВР получали на приборе maXis ESI-Q-ToF от Bruker (Биллерика, США) с применением электрораспылительной инфузии.

Выращивание клеток

Клетки HEK293, стабильно экспрессирующие APJ человека с меткой YFP, культивировали в среде DMEM,

дополненной 10% FBS, при 37 °C во влажной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Добавляли антибиотик G418 (400 мкг/мл) для поддержания давления отбора клеток, экспрессирующих APJ, а для предотвращения бактериального загрязнения использовали пенициллин/стрептомицин (0,1%).

Эксперименты по связыванию

- 5 Эксперименты по связыванию проводили на клеточных мембранах HEK293, стабильно экспрессирующих рецептор APJ человека с меткой YFP. Клетки замораживали при -80 °C для хранения и быстро размораживали непосредственно перед экспериментами (1 мин при 37 °C). Размороженные клетки ресуспендировали в 5 мл раствора ЭДТК (1 mM ЭДТК, 50 mM Tris-HCl, pH 7,4), переносили в пробирку Falcon объемом 10 мл и центрифугировали при 3500 g в течение 15 мин при 4 °C для экстракции клеточных
- 10 мембран. Осадок (клеточные мембраны) суспендировали в буфере для связывания (50 mM Tris-HCl, 0,2% BSA, pH 7,4). Анализы связывания проводили в 96-луночных планшетах. Пятнадцать мкг мембранных белков инкубировали с 0,2 нМ меченого радиоактивной меткой [¹²⁵I][Nle75, Tyr77][Pyr¹]-апелина-13 (820 Ки/ммоль)³ и тестируемым лигандом в диапазоне концентраций от 10⁻⁵ до 10⁻¹¹ M в общем объеме 200 мкл в течение 1
- 15 часа при комнатной температуре. Инкубационные смеси фильтровали через стекловолоконный фильтр (Millipore, с предварительно абсорбированным 0,5% PEI в течение 2 часов при 4 °C) для удаления несвязанных лигандов и промывали фильтровальные мембраны три раза по 170 мкл холодного буфера для связывания (4 °C). γ -Излучение измеряли с применением γ -счетчика 1470 Wizard от PerkinElmer (Уолтем, США) (эффективность 80%). Неспецифическое связывание не превышало 5% от общего сигнала (определяемого путем инкубации с 10⁻⁵ M Ape13 без метки). Значения IC₅₀, которые представляют
- 20 концентрацию тестируемого лиганда, вытесняющего 50% лиганда с радиоактивной меткой из рецептора, определяли на основании полученных результатов с применением GraphPad Prism 8. Значение K_D [Pyr¹]-апелина-13 составляет 1,8 нМ, по результатам анализа насыщающего связывания. Значение константы диссоциации K_i рассчитывали по IC₅₀ по уравнению Ченга-Пруссоффа и отображали результаты в виде среднего значения \pm СОС от двух до трех независимых экспериментов, каждый из которых проводили в двух
- 25 повторностях (Yung-Chi et al., 1973).

Анализы BRET для активации G α_{i1} и рекрутинга β -аррестина2

- Клетки HEK293 культивировали в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, содержащей 10% FBS, 100 ед./мл пенициллина/стрептомицина, 2 mM глутамина и 20 mM HEPES при 37 °C в колбах T175 в увлажненной камере при 5% CO₂. Через 24 ч клетки трансфицировали плазмидами, кодирующими APJ человека, G α_{i1} -
- 30 RlucII(91), GFP10-G γ_2 и G β_1 (для анализа активации G α_{i1} на основе BRET), или кодирующими APJ-GFP10 и RlucII- β -аррестин2 (для анализа рекрутинга β -аррестина2 на основе BRET) с применением PEI (Murza et al., 2015; Galès et al., 2006; Zimmerman et al., 2012). Перед анализами клетки переносили в белые 96-луночные планшеты BD Bioscience (Миссиссога, Канада) в концентрации 50000 клеток/лунка на 24 часа и инкубировали при 37 °C в течение ночи. Затем клетки промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) и в каждую лунку
- 35 добавляли 90 мкл сбалансированного солевого раствора Хэнкса. Затем клетки стимулировали предложенными аналогами в концентрациях, находящихся в диапазоне от 10⁻⁵ M до 10⁻¹¹ M, в течение 5 мин

при 37 °С ($G\alpha_1$) или в течение 30 мин при комнатной температуре (β -аррестин2). После стимуляции в каждую лунку добавляли 5 мкМ коэлантеразина 400А и считывали планшет с использованием набора фильтров BRET² планшет-ридера GeniosPro (Текан, Австрия). Соотношение BRET определяли как $GFP10_{em}/RlucII_{em}$. Данные наносили на график и определяли значения EC_{50} с помощью GraphPad Prism 8. Каждая точка данных представляет собой среднее значение \pm СОС для по меньшей мере трех различных экспериментов, каждый из которых проводили в трех повторностях.

Стабильность в плазме крови крыс

Плазму крови получали от самцов крыс Спраг-Доули путем отбора крови в пробирку с гепарином и центрифугирования при 13000 об./мин для удаления кровяных клеток. Выделенную плазму хранили при -80 °С и размораживали непосредственно перед испытанием. В 96-луночном планшете инкубировали 6 мкл раствора пептида в концентрации 1 мМ с 27 мкл плазмы при 37 °С в термостате, оснащенный орбитальным шейкером. Для герметизации лунок во избежание испарения воды во время инкубации использовали плотно прилегающие колпачки. Через 0, 1, 2, 4, 6 и 24 часа плазму инактивировали с помощью 140 мкл раствора АСН-ЕtОН (1:1), содержащего 0,25 мМ N,N-диметилбензамида (внутренний стандарт), и лунку снова закрывали плотно прилегающим колпачком. Через 24 часа, когда вся плазма была инактивирована, снимали колпачки и переносили смеси в 96-луночный планшет с фильтром ImpactTM Protein Precipitation (Phenomenex, Калифорния, США). Снизу помещали 96-луночный планшет для СВЭЖХ для сбора образцов. Оба планшета центрифугировали при 500 g в течение 10 мин при 4 °С для ускорения фильтрования. Собранные фильтраты разбавляли 80 мкл воды и анализировали в системе СВЭЖХ-МС Acquity класса H (колонок Acquity UPLC[®] Protein BEH C4 (2,1 x 50 мм), частицы 1,7 мкм с размером пор 300 Å). Количество оставшегося пептида наносили на график экспоненциальной однофазной кривой затухания с помощью GraphPad Prism 8, которая позволила рассчитать период полувыведения пептида. Результаты представляли в виде среднего значения \pm СОС для по меньшей мере 3 независимых экспериментов, каждый из которых проводили в одной повторности.

25 *Фармакокинетика in vivo*

В данном исследовании использовали самцов крыс Спраг-Доули в возрасте 8–10 недель. За двадцать четыре часа до экспериментов в яремную вену хирургическим путем вводили катетер (система для внутривенных инфузий Silastic[®] Laboratory; внутр. диам. 0,02 дюйма x внеш. диам. 0,037 дюйма) для внутривенных инъекций (*i.v.*, 3 мг/кг для аналога 42, 43 или Аре13 в физиологическом растворе 0,9%, \approx 350 мкл) и для отбора крови. Перед *i.v.* инъекцией животных помещали в камеру с ограниченным пространством для облегчения отбора образцов крови. Образцы крови (0,2 мл, что соответствует 0,1 мл плазмы крови после центрифугирования) собирали в пробирки микротейнер с K2-ЭДТА (Sarstedt, Нюмбрехт, Германия) через 5, 10, 30, 60, 120 и 240 мин (1, 2, 5, 10, 15 мин для [Pug¹]-апелина-13) после *i.v.* введения. Образцы сразу помещали на дробленый лед перед центрифугированием при 13000 об./мин в течение 5 мин при 4 °С для выделения плазмы крови (верхний слой). Полученную плазму переносили в полипропиленовые пробирки и немедленно замораживали при -80 °С.

Получение образца

Для экстракции пептидов применяли комбинацию осаждения белка и стадии твердофазной экстракции. Размораживали образец плазмы крови на льду. После перемешивания на вортексе (60 с) брали 100 мкл образца и добавляли 300 мкл холодного ацетонитрила для осаждения белков плазмы крови. Затем образец перемешивали на вортексе (60 с) и центрифугировали при 4500 об./мин при 4 °С в течение 10 мин. Затем отделяли надосадочную жидкость и пропускали непосредственно через картридж HLB Prime для дополнительной очистки. Фильтрат разбавляли в 10 раз в 0,1% растворе муравьиной кислоты в воде и фильтровали через шприцевой фильтр с диаметром пор 0,22 мкм перед анализом ЖХ/МС/МС.

Масс-спектрометрический анализ

Образцы анализировали на приборе Sciex Qtrap 6500+, оснащенном системой для жидкостной хроматографии микропотока (микроструйная система Eksigent M3) и колонкой для СВЭЖХ HSS-T3 (1 мм x 100 мм, 1,8 мкм, оснащенной 0,2 мкм фриттованным предфильтром). Скорость потока растворителя устанавливали на 50 мкл/мин., температуру колонки поддерживали на уровне 40 °С, и объем вводимого образца составлял 3 мкл. Подвижная фаза представляла собой 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде (А) и 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле (В). Градиент элюирования начинали с 2% элюента В, увеличивая до 95% за 8 мин, поддерживая при 95% в течение 2 мин, а затем возвращали к начальным условиям за 2 мин в течение общего времени прогона 13 мин. Оптимизированные параметры фрагментации пептидов получали путем прямой инфузии растворов аналитических стандартов Аре13, 42 и 43 при 100 нг/мл. В анализе использовали две дочерние кривые (переходные), среди них наиболее преобладающая была для количественного определения, а вторая по степени преобладания – для подтверждения.

Измерение кровяного давления in vivo

Животные

Взрослых самцов крыс Спраг–Дуули в возрасте 8–10 недель (Charles River Laboratories, Сент-Констант, Квебек, Канада) содержали в цикле 12 часов освещения/12 часов темноты с неограниченным доступом к корму и воде. Протоколы экспериментов на животных были одобрены Комитетом по содержанию животных Университета Шерброка и соответствовали политикам и положениям Канадского совета по содержанию животных.

Анализ кровяного давления

Самцов крыс Спраг-Дуули (возрастом 8–10 недель) анестезировали с помощью инъекции кетамина/ксилазина (87/13 мг/кг *i.m.*) и помещали в положение лежа на спине на термостатической подушке. В правую сонную артерию вставляли катетер PE 50 (заполненный гепаринизированным солевым раствором), подключали к преобразователю Micro-Med (модель TDX-300, Калабасас, США) и анализатору кровяного давления Micro-Med (модель ВРА-100с). Несущую среду (изотонический солевой раствор) вводили путем *i.v.* болюсного введения, после чего через 5 минут вводили инъекцию либо Аре13, либо соединений 9, 20, 29, 42 или 43 (вводимых при 19,5 и 65 нмоль/кг; объем 0,25 мл в течение 10 с) через другой катетер (PE10),

вставленный в левую яремную вену. Этот внутривенный катетер промывали солевым раствором (0,2 мл) сразу после каждой инъекции.

Эхокардиография

5 Трансторакальную эхокардиографию проводили с помощью ультразвукового аппарата Vevo 3100 с использованием преобразователя MX250 (FUJIFILM, VisualSonic, Онтарио, Канада) у крыс Спраг–Дуули под изофлурановой анестезией (2%; 1,5 мл/мин; Baxter), до (исходный уровень) и через 3, 6 и 24 часа после подкожной инъекции пептидов (0,2 и 2 мкмоль/кг). Двухмерный вид левого желудочка (LV) по короткой оси получали на уровне сосочковой мышцы и регистрировали запись M-моды. На основании этих изображений рассчитывали частоту сердечных сокращений (HR) и измеряли конечно-диастолический диаметр LV (LVEDd) 10 и конечно-систолический диаметр LV (LVESd) с помощью современного метода по рекомендациям Американского общества эхокардиографии. Фракцию укорочения (FS) рассчитывали по следующей формуле: $FS = [(LVEDd - LVESd) / LVEDd] \times 100\%$. Сердечный выброс (CO) оценивали по виду LV по длинной оси. Ударный объем (SV) рассчитывали по методу Симпсона путем отслеживания эндокардиальной границы в конечной систоле и конечной диастоле, и CO определяли как $CO = SV \times HR$.

15 ПРИМЕР 2: Синтез аналогов апелина 13 из таблицы I

Аналоги соединения 97 разрабатывали и синтезировали с различными типами макроциклических линкеров, такими как насыщенная углеводородная цепь (13), лактамная группа (14, 17), миметик гистидина (15), сульфонамид (16), вторичный амин (18) и третичный амин (19) (Фиг. 2A).

20 Линейные пептиды-предшественники синтезировали с применением классического твердофазного синтеза пептидов (SPPS) и химии на основе Fmoc. Для создания макроциклов остатки Pro3 и His7 были заменены неприродными аминокислотами, которые являются частью линкера. Для соединения 97 остатки аллилглицина вводили в оба положения для подготовки к циклизации посредством метатезиса с замыканием кольца (RCM) (Фиг. 3A). Соединение 13 получали из 97 путем гидрирования с применением катализатора, 10% Pd/C (Green et al., 2013). Соединения 14, 17, 46 и 47 синтезировали путем макролактамизации в соответствии с протоколом, описанным ранее (Alcaro et al., 2004), с Dap(Alloc) или Lys(Alloc) в положении Pro3, соответственно, и Asp(OAll) в положении His7. Макроциклы 15, 16, 18 и 19 также получали с применением RCM (Фиг. 3B). Для этого вводили аллилглицин в положение Pro3, а N^π-аллилгистидин (Alh для 15) или N^γ-аллил-N^γ-нозил-α,γ-диаминобутановую кислоту (Alnb для 16, 17, 18) устанавливали в положение His8. Как описано в предыдущей работе авторов настоящего изобретения (Trân et al., 2018), аллилглициновая мутация Pro3→ была локализована между Arg2 и Arg4, что обуславливало невозможность циклизации пептида после введения Arg2, вероятно, вследствие стерического затруднения и связывания катализатора в хелат с остатками аргинина. По этой причине циклизацию проводили перед присоединением фрагмента P_{up}1-Arg2 (Фиг. 3B).

35 Скорость превращения на стадии RCM обычно составляла > 50%, однако в некоторых случаях, как с соединением 14, выход составлял в лучшем случае около 20–25%, и требовалось более продолжительное

нагревание (100 °С, 2 часа) вследствие присутствия N^{π} -аллилгистидина. Возможным объяснением является то, что имидазольное кольцо гистидина может действовать как хелатообразователь, отравляя катализатор Ховейда-Граббса.

5 Промежуточное соединение Fmoc-L- N^{π} -аллилгистидин-ОН (Fmoc-Alh-ОН) получали в три стадии из Fmoc-L-His(Trt)-ОН 102 (Фиг. 4). Ключевая стадия заключалась в алкилировании положения N^{π} имидазольного кольца (103) с помощью аллилтрифлата, полученного *in situ*, с получением 104. Стерически затрудненная тритильная защитная группа (Trt) остается в положении N^{ϵ} , обеспечивая селективное аллилирование положения N^{π} . На следующей стадии метиловый сложный эфир 104 гидролизовали с применением 2 М HCl в смеси диоксан-вода (1:1) в условиях нагревания с обратным холодильником с получением Fmoc-L- N^{π} -аллилгистидин-ОН 105.

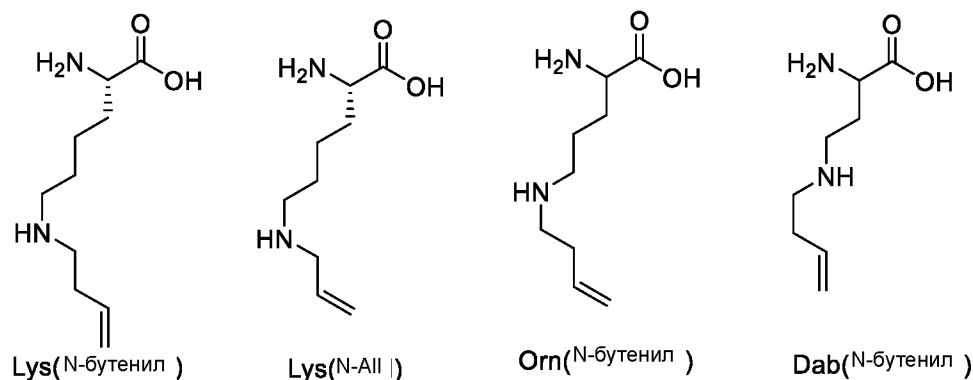
15 Для синтеза аналогов 16, 18, 19 требуется остаток Fmoc-Alnb-ОН (Фиг. 3В), который без труда получали из Fmoc-Dab(Alloc)-ОН на твердой фазе. Защитную группу Alloc селективно удаляли с применением Pd(PPh₃)₄ и PheSiH₃ в качестве поглотителя. Нозилирование γ -аминогруппы проводили с помощью о-нозилхлорида и *сим*-коллидина с последующим аллилированием по реакции Фукуямы-Мицунобу с получением пептида, содержащего Fmoc-Alnb (Фиг. 5).

20 Для уменьшения размера аналогов Arg¹³ постепенно усекали *N*-конец и *C*-конец макроциклических аналогов. Усеченные пептиды синтезировали с применением того же протокола, что и выше (Фиг. 3А-В). В конечной серии *C*-концевой остаток Nle¹¹ заменяли неприродными аминокислотами. Среди неприродных остатков авторы настоящего изобретения включали несколько аналогов Tyr(OBn), таких как сурTyr(OBn), dсурTyr(OBn), сурTyr(OPr) и сурTyr(OCур), поскольку ранее было обнаружено, что включение Tyr(OBn) повышает аффинность к связывающему карману (Murza et al., 2015). Было обнаружено, что циклопентильная группа (Сур) влияет на профиль связывания и передачи сигнала пептида, содержащего Tyr(OBn), как показано в предыдущем исследовании авторов настоящего изобретения (Trân et al., 2021). Его вводили в тирозин (106) с использованием 2 эквивалентов циклопентанола в 85% фосфорной кислоте в условиях

25 нагревания с обратным холодильником с получением предшественника 107 (Фиг. 6). Полученное промежуточное соединение подвергали серии преобразований (этерификация 107, Вос-защита 108, алкилирование 109, гидролиз сложного эфира в 110–112, удаление Вос из 113–115 и Fmoc-защита) с получением Fmoc-сурTyr(OBn)-ОН (116), Fmoc-сурTyr(OCур)-ОН (117) и Fmoc-сурTyr(OPr)-ОН (118), которые подходят для SPPS.

30 Соединения 20–45, 48–59 получали способом, аналогичным применяемому для синтеза 97. Вкратце, первую аминокислоту загружали в смолу Ванга с применением реакции Мицунобу (загрузка 0,3 ммоль/г). Линейный пептид синтезировали с применением химического механизма на основе Fmoc и проводили макроциклизацию на катализаторе Ховейда-Граббса II (120 °С, 10 мин). Неприродные аминокислоты, несущие концевой алкен, такие как Lys(N-бутенил), Lys(N-All), Orn(N-бутенил), Dab(N-бутенил), получали на

35 смоле из Lys(Alloc), Orn(Alloc) и Dab(Alloc) с применением химического механизма, аналогичного синтезу Fmoc-Alnb-ОН, упомянутому выше.



Для модификации на N-конце, как в соединениях 21, 23, 4, 47, 49, после циклизации удаляли защитную группу Fmoc, дериватизировали свободную аминогруппу либо путем ацетилирования, либо путем гуанидинирования (с применением гидрохлорида 1H-пиразол-1-карбоксамидина, CAS: 4023-02-3). См. Фиг.

5 7–8 для соединений 15, 16, 20, 28–29 и 34–45.

ПРИМЕР 3: Синтез аналога апелина 17 из таблицы II

Стадия 1: Загружали в смолу 400 мг 2-хлортритила (загрузка 0,35 ммоль/г).

Сначала оставляли смолу набухать и промывали ДХМ. Аминокислоту и 2,5 экв. DIPEA растворяли в 4 мл ДХМ и выливали полученный раствор на смолу. Смесь перемешивали в течение ночи. Непрореагировавший 10 2-хлортритилхлорид кэпировали, используя 5 мл смеси ДХМ-МеОН-DIPEA (7:2:1). Смолу промывали в последовательности ДМФА-ДХМ-*i*PrОН-ДХМ-*i*PrОН-ДХМ, по 3 мин для каждого растворителя после каждой реакции (кэпирование, удаление защитной группы Fmoc, амидное сочетание).

Стадия 2: Сочетание с аминокислотой

Группы Fmoc удаляли путем обработки смолы 20% пиперидином в ДМФА в течение 10 мин. Сливали реагент 15 со смолы и повторяли стадию удаления защитной группы еще один раз. Следующую аминокислоту присоединяли путем осуществления реакции свободного N-концевого амина с 5 экв. соответствующей Fmoc-защищенной аминокислоты, 5 экв. HATU и 5 экв. DIPEA. Glu(OAll) и Lys(Alloc) внедряли в их соответствующее положение в пептидной последовательности.

Стадия 3: Удаление Alloc и аллильных защитных групп

20 Сухую смолу переносили в пробирку для микроволновой обработки объемом 10 мл и оставляли набухать в 5 мл ДХМ. Смесь закрывали крышкой и барботировали в атмосфере аргона в течение 10 мин перед добавлением PheSiH₃. В реакционную смесь добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий (Pd(Ph₃)₄), немного открывая крышку и увеличивая поток аргона. Смесь барботировали аргоном в течение 2 мин и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смолу промывали по следующей 25 последовательности промывания: ДМФА-ДХМ-МеОН-ДХМ-МеОН-ДХМ (по 3 мин для 5 мл каждого растворителя).

Стадия 4: Циклизация пептида

К раствору 5 экв. DEPVТ в 4 мл ДМФА добавляли DIPEA. Полученный раствор переносили в реактор, содержащий смолу, и встряхивали смесь в течение ночи.

Ac-Lys(Boc)-Phe-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-Gln(Trt)-Arg(Pbf)-Pro-Arg(Pbf)-Leu-c[Glu-His(Trt)-Lys(Boc)-Lys]c-Pro-Nle-Pro-сурТур(OBn)-смола (предшественник аналога 76).

5 Стадия 5: Окончательное отщепление, удаление защитной группы и очистка

Получали 5 мл расщепляющей смеси ТФК-TIPS-H₂O (95:2,5:2,5) и хорошо перемешивали. Смолу переносили во флаконы объемом 20 мл и добавляли расщепляющую смесь. Перемешивали полученную смесь в течение 5 часов. Смолу отфильтровывали и по каплям добавляли фильтрат в предварительно охлажденный МТБЭ для осаждения пептида. Суспензию центрифугировали для осаждения твердого вещества (3000 об./мин x 10 мин при 4 °C). Супернатант удаляли и выпаривали остаточный простой эфир под слабым потоком воздуха в течение 30 мин. Полученное твердое вещество солибилизировали в 1900 мкл 10% уксусной кислоты в воде и фильтровали через фильтр из ПТФЭ с размером пор 0,22 мкм во флаконы для препаративной ЖХ-МС (макс. 3 мл). Пептид очищали на препаративной ВЭЖХ-МС с применением градиента от 10 до 25% АСН (+0,1% муравьиной кислоты) за 15 мин. Чистые фракции лиофилизировали с получением 3 мг белого порошка (аналог 76).

ПРИМЕР 4: Синтез аналога Elabela из таблицы III

Материалы

Fmoc-защищенные (L)-аминокислоты, 2-хлортритилхлоридную смолу и [O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат] (HATU) приобретали у Matrix Innovation (Канада). N,N-Диизопропилэтиламин (DIPEA) и неприродные аминокислоты приобретали у Chem Impex (США). Пиперидин приобретали у ACP (Канада). Все другие растворители приобретали у Sigma-Aldrich (Канада) или Fisher Scientific (США), и они имели наивысшую степень чистоты, доступную в продаже. Все реагенты и исходные материалы использовали в том виде, в каком они были получены. Удлинение пептида проводили с помощью синтезатора пептидов Symphony™ X от Gyros Protein Technology (США).

25 Стадия 1: загрузка 2-хлортритилхлоридной смолы

Для загрузки первой аминокислоты из последовательности обрабатывали 2-хлортритилхлоридную смолу (0,25 ммоль/г, 400 мг) Fmoc-защищенной аминокислотой (1 экв.), N,N-диизопропилэтиламином (DIPEA, 2 экв.) в дихлорметане (ДХМ, 4 мл). Смесь встряхивали в течение 2 часов на орбитальном шейкере при комнатной температуре, затем смолу последовательно промывали, каждым растворителем по 3 минуты, используя ДХМ (2 x 5 мл), 2-пропанол (1 x 5 мл), ДХМ (1 x 5 мл), 2-пропанол (1 x 5 мл), ДХМ (2 x 5 мл). Затем добавляли кэпирующий раствор ДХМ/MeOH/DIPEA (7/2/1, 5 мл) и встряхивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре и промывали вышеуказанной последовательностью растворителей.

Стадия 2: Удлинение пептида

Синтез пептидов проводили с помощью типичной процедуры твердофазного синтеза пептидов с

использованием Fmoc (SPPS). 2-Хлортритилхлоридную смолу (0,25 ммоль/г, 400 мг, загруженную первой аминокислотой из последовательности) помещали в реактор синтеза пептидов и оставляли набухать в *N,N*-диметилформамиде (ДМФА) (3 x 6 мин, 4,5 мл). Следует отметить, что смолу во время стадий сочетания, удаления защитной группы и промывания смешивают посредством барботирования N₂. Затем удаляли защитные группы Fmoc с помощью 20% пиперидина в ДМФА (2 x 5 мин, 4,5 мл), затем присоединяли следующую Fmoc-защищенную аминокислоту (5 экв.) в присутствии HATU (5 экв.), DIPEA (10 экв.) в ДМФА/NMP (4,5 мл) и продолжали реакцию в течение 30 мин. Затем использовали пиперидин (20% в ДМФА) для удаления защитной группы Fmoc на каждой стадии. Смолу промывали после каждой стадии сочетания и удаления защитной группы Fmoc с использованием ДМФА (4 x 1 мин 30 с, 4,5 мл).

10 Стадия 3: Удаление аллильных/Alloc защитных групп

В типичной процедуре после сочетания последней аминокислоты в последовательности выполняли селективное удаление аллильных/Alloc защитных групп с помощью тетраakis(трифенилфосфин)палладия (Pd(PPh₃)₄) (0,2 экв.) и фенилсилана (PhSiH₃) (20 экв.) в дегазированном аргоне ДХМ (5 мл) и продолжали реакцию в течение 30 мин. Затем смолу промывали ДМФА (3 x 1 мин 30 с, 4,5 мл) и ДХМ (5 x 6 мин, 4,5 мл).

15 Стадия 4: Макролактамизация – отщепление/удаление защитных групп

Затем проводили макролактамизацию с использованием 3-(диэтоксифосфорилокси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-она (DEPBT) (5 экв.) и DIPEA (5 экв.) в ДМФА (5 мл) в течение 16 ч. После промывки смолы (ДМФА, 5 x 1 мин 30 с, 4,5 мл) макроциклы отщепляли от смолы и удаляли защитные группы смесью ТФК (трифторуксусная кислота)/H₂O/TIPS (триизопропилсилан) 95/2,5/2,5, об./об. (2 мл/0,2 г смолы) в течение 4 часов при комнатной температуре. Неочищенное вещество либо осаждали в *трет*-бутилметилом эфире (МТБЭ) при 0 °С, центрифугировали и удаляли надосадочную жидкость, либо неочищенное вещество непосредственно упаривали под вакуумом. Затем повторно растворяли неочищенное вещество в смеси 7:3 H₂O/ацетонитрил (ACN) и лиофилизировали перед очисткой методом обращенно-фазовой ВЭЖХ.

20

Стадия 4: Метатезис с замыканием кольца (RCM) – отщепление/удаление защитных групп

25 Затем проводили метатезис с замыканием кольца (RCM) в ДХЭ (4 мл) с катализатором Ховейда-Граббса 2^{го} поколения (0,2 экв.) и бензохиноном (1 экв.) при 50 °С в течение 1 часа в микроволновой печи СЕМ. Затем смолу промывали ДХМ (3 x), MeOH (3 x) и ДХМ (3 x) и высушивали перед стадией отщепления. Смолу и защитные группы удаляли смесью ТФК (трифторуксусная кислота)/H₂O/TIPS (триизопропилсилан) 95/2,5/2,5, об./об. (2 мл/0,2 г смолы) в течение 4 часов при комнатной температуре. Неочищенное вещество либо осаждали в *трет*-бутилметилом эфире (МТБЭ) при 0 °С, центрифугировали и удаляли надосадочную жидкость, либо неочищенное вещество непосредственно упаривали под вакуумом. Затем повторно растворяли неочищенное вещество в смеси 7:3 H₂O/ацетонитрил (ACN) и лиофилизировали перед очисткой методом обращенно-фазовой ВЭЖХ.

30

Стадия 5: Очистка и определение характеристик

35 Неочищенное вещество ресуспендировали в смеси H₂O/ацетонитрил (ACN) 7:3 и очищали на системе для

препаративной ВЭЖХ-МС от Waters (Милфорд, США) (колонка XSELECT™ CSH™ Prep C18 (19 x 100 мм), заполненная частицами размером 5 мкм, УФ-детектор 2998, детектор MS SQ 2, пробоотборник 2767 и бинарный градиентный модуль) с применением ацетонитрила и воды + 0,1% муравьиной кислоты в качестве элюентов. Чистые фракции лиофилизировали с получением конечного продукта в виде белого твердого вещества. Для оценки чистоты соединения анализировали на системе СВЭЖХ-МС от Waters (Милфорд, США) (колонка Acquity UPLC® CSH™ C18 (2,1 x 50 мм), заполненная частицами размером 1,7 мкм) со следующим градиентом: ацетонитрил и вода с 0,1% HCOOH (0→0,2 мин: 5% ацетонитрила; 0,2→1,5 мин: 5%→95%; 1,5→1,8 мин: 95%; 1,8→2,0 мин: 95%→5%; 2,0→2,5 мин: 5%).

Схемы синтеза соединений из таблицы III также представлены на Фиг. 9А–В, 10 и 11А–В.

10 ПРИМЕР 5: Определение характеристик аналогов апелина 13 из таблицы I

3-КТ01-016	Молекулярная масса: 1412,619 Да. Химическая формула: C ₆₆ H ₉₇ N ₁₉ O ₁₆ . МС (ИЭР+): 707,62 [M+2H] ²⁺ (расч.: 706,87). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 18,5 мг. Чистота: 100%.
4-КТ01-017	Молекулярная масса: 1388,637 Да. Химическая формула: C ₆₆ H ₁₀₁ N ₁₇ O ₁₆ . МС (ИЭР+): 695,68 [M+2H] ²⁺ (расч.: 694,89). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 6,1 мг. Чистота: 100%.
9-КТ02-98	Молекулярная масса: 1477,739 Да. Химическая формула: C ₆₇ H ₁₀₈ N ₂₂ O ₁₆ . МС (ИЭР+): 739,66 [M+2H] ²⁺ (расч.: 739,43). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 4,8 мг. Чистота: 100%.
10-КТ03-32	Молекулярная масса: 1477,739 Да. Химическая формула: C ₆₇ H ₁₀₈ N ₂₂ O ₁₆ . МС (ИЭР+): 739,65 [M+2H] ²⁺ (расч.: 739,43). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 4,7 мг. Чистота: 100%.
11-КТ02-136	Молекулярная масса: 1421,6310 Да. Химическая формула: C ₆₃ H ₁₀₀ N ₂₂ O ₁₆ . МС (ИЭР+): 711,47 [M+2H] ²⁺ (расч.: 711,39). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 2 мг. Чистота: 92%.
12-КТ02-137	Молекулярная масса: 1421,6310 Да. Химическая формула: C ₆₃ H ₁₀₀ N ₂₂ O ₁₆ . МС (ИЭР+): 711,48 [M+2H] ²⁺ (расч.: 711,39). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 2 мг. Чистота: 98%.
13-КТ01-125:	Молекулярная масса: 1449,69 Да. Химическая формула: C ₆₇ H ₁₀₈ N ₂₀ O ₁₆ . МС (ИЭР+): 725,4215 [M+2H] ²⁺ (расч.: 725,4199). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 0,5 мг. Чистота: 100%.
14-КТ01-105:	Молекулярная масса: 1464,67 Да. Химическая формула: C ₆₆ H ₁₀₅ N ₂₁ O ₁₇ . МС (ИЭР+): 732,9084 [M+2H] ²⁺ (расч.: 732,9071). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 3 мг. Чистота: 97%.
15-КТ01-98:	Молекулярная масса: 1527,77 Да. Химическая формула: C ₇₁ H ₁₁₀ N ₂₂ O ₁₆ . МС (ИЭР+): 764,4313 [M+2H] ²⁺ (расч.: 764,4308). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 1,2 мг. Чистота: 100%.
16-КТ01-123:	Молекулярная масса: 1675,9 Да. Химическая формула: C ₇₅ H ₁₁₄ N ₂₂ O ₂₀ S. МС (ИЭР+): 838,4237 [M+2H] ²⁺ (расч.: 838,4130). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 2,1 мг. Чистота: 96%.
17-КТ01-106:	Молекулярная масса: 1506,75 Да. Химическая формула: C ₆₉ H ₁₁₁ N ₂₁ O ₁₇ . МС (ИЭР+): 753,9311 [M+2H] ²⁺ (расч.: 753,9306). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 4 мг. Чистота: 100%.

18-КТ01-126:	Молекулярная масса: 1490,75 Да. Химическая формула: $C_{69}H_{111}N_{21}O_{16}$. МС (ИЭР+): 745,9343 $[M+2H]^{2+}$ (расч.: 745,9332). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 1,8 мг. Чистота: 100%.
19-КТ01-122:	Молекулярная масса: 1504,77 Да. Химическая формула: $C_{70}H_{113}N_{21}O_{16}$. МС (ИЭР+): 752,9419 $[M+2H]^{2+}$ (расч.: 752,9410). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 1,3 мг. Чистота: 100%.
20-КТ01-100:	Молекулярная масса: 1180,4 Да. Химическая формула: $C_{56}H_{89}N_{15}O_{13}$. МС (ИЭР+): 590,8461 $[M+2H]^{2+}$ (расч.: 590,8455). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 3,4 мг. Чистота: 99%.
21-КТ01-118:	Молекулярная масса: 1222,43 Да. Химическая формула: $C_{58}H_{91}N_{15}O_{14}$. МС (ИЭР+): 611,8519 $[M+2H]^{2+}$ (расч.: 611,8508). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 1,5 мг. Чистота: 91%.
22-КТ01-110:	Молекулярная масса: 1165,38 Да. Химическая формула: $C_{56}H_{88}N_{14}O_{13}$. МС (ИЭР+): 583,3413 $[M+2H]^{2+}$ (расч.: 583,3400). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 2 мг. Чистота: 95%.
23-КТ01-121:	Молекулярная масса: 1222,43 Да. Химическая формула: $C_{57}H_{91}N_{17}O_{13}$. МС (ИЭР+): 611,8573 $[M+2H]^{2+}$ (расч.: 611,8564). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 4,3 мг. Чистота: 100%.
24-КТ01-133:	Молекулярная масса: 1137,37 Да. Химическая формула: $C_{56}H_{88}N_{12}O_{13}$. МС (ИЭР+): 1137,6684 $[M+H]^+$ (расч.: 1137,6667). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 0,4 мг. Чистота: 93%.
25-КТ01-127:	Молекулярная масса: 1260,48 Да. Химическая формула: $C_{60}H_{93}N_{17}O_{13}$. МС (ИЭР+): 630,8655 $[M+2H]^{2+}$ (расч.: 630,8642). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 0,7 мг. Чистота: 97%.
26-КТ01-120	Молекулярная масса: 1123,3680 Да. Химическая формула: $C_{54}H_{86}N_{14}O_{12}$. МС (ИЭР+): 563,06 $[M+2H]^{2+}$ (расч.: 562,33). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 0,1 мг. Чистота: 98%.
27-КТ01-111	Молекулярная масса: 1245,4950 Да. Химическая формула: $C_{60}H_{92}N_{16}O_{13}$. МС (ИЭР+): 624,02 $[M+2H]^{2+}$ (расч.: 623,36). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 0,2 мг. Чистота: 100%.
28-КТ01-135:	Молекулярная масса: 1408,62 Да. Химическая формула: $C_{64}H_{97}N_{17}O_{17}S$. МС (ИЭР+): 704,8574 $[M+2H]^{2+}$ (расч.: 704,8557). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 2 мг. Чистота: 100%.
29-КТ01-116:	Молекулярная масса: 936,11 Да. Химическая формула: $C_{42}H_{73}N_{13}O_{11}$. МС (ИЭР+): 958,5439 $[M+Na]^+$ (расч.: 958,5445). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 9 мг. Чистота: 100%.
30-КТ01-115:	Молекулярная масса: 668,78 Да. Химическая формула: $C_{29}H_{52}N_{10}O_8$. МС (ИЭР+): 669,4048 $[M+H]^+$ (расч.: 669,4042). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 2,4 мг. Чистота: 100%.
31-КТ03-29:	Молекулярная масса: 807,93 Да. Химическая формула: $C_{36}H_{61}N_{11}O_{10}$. МС (ИЭР+): 404,7372 $[M+2H]^{2+}$ (расч.: 404,7374). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 1,6 мг. Чистота: 100%.
32-КТ03-50:	Молекулярная масса: 850,01 Да. Химическая формула: $C_{39}H_{67}N_{11}O_{10}$. МС (ИЭР+): 425,7615 $[M+2H]^{2+}$ (расч.: 425,7609). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 2 мг. Чистота: 96%.
34-КТ03-65:	Молекулярная масса: 894,03 Да. Химическая формула: $C_{39}H_{67}N_{13}O_{11}$. МС (ИЭР+): 447,7625

	[M+2H] ²⁺ (расч.: 447,7614). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 0,8 мг. Чистота: 100%.
35-КТ03-57:	Молекулярная масса: 1020,18 Да. Химическая формула: C ₄₉ H ₇₃ N ₁₃ O ₁₁ . МС (ИЭР+): 510,7860 [M+2H] ²⁺ (расч.: 510,7849). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 0,5 мг. Чистота: 93%.
36-КТ03-58:	Молекулярная масса: 1020,18 Да. Химическая формула: C ₄₉ H ₇₃ N ₁₃ O ₁₁ . МС (ИЭР+): 510,7859 [M+2H] ²⁺ (расч.: 510,7849). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 0,8 мг. Чистота: 90%.
37-КТ03-51:	Молекулярная масса: 1076,24 Да. Химическая формула: C ₅₂ H ₇₇ N ₁₃ O ₁₂ . МС (ИЭР+): 538,7993 [M+2H] ²⁺ (расч.: 538,7980). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 0,6 мг. Чистота: 95%.
38-КТ03-67:	Молекулярная масса: 1144,36 Да. Химическая формула: C ₅₇ H ₈₅ N ₁₃ O ₁₂ . МС (ИЭР+): 572,8315 [M+2H] ²⁺ (расч.: 572,8293). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 2,6 мг. Чистота: 100%.
39-КТ03-68:	Молекулярная масса: 1212,48 Да. Химическая формула: C ₆₂ H ₉₃ N ₁₃ O ₁₂ . МС (ИЭР+): 606,8608 [M+2H] ²⁺ (расч.: 606,8606). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 0,4 мг. Чистота: 100%.
40-КТ03-69:	Молекулярная масса: 1122,36 Да. Химическая формула: C ₅₅ H ₈₇ N ₁₃ O ₁₂ . МС (ИЭР+): 561,8373 [M+2H] ²⁺ (расч.: 561,8371). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 1,8 мг. Чистота: 100%.
41-КТ03-70:	Молекулярная масса: 1096,32 Да. Химическая формула: C ₅₃ H ₈₅ N ₁₃ O ₁₂ . МС (ИЭР+): 548,8301 [M+2H] ²⁺ (расч.: 548,8293). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 2,1 мг. Чистота: 100%.
42-КТ04-43:	Молекулярная масса: 1020,18 Да. Химическая формула: C ₄₉ H ₇₃ N ₁₃ O ₁₁ . МС (ИЭР+): 510,7867 [M+2H] ²⁺ (расч.: 510,7849). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 6 мг. Чистота: 100%.
43-КТ04-44:	Молекулярная масса: 1020,18 Да. Химическая формула: C ₄₉ H ₇₃ N ₁₃ O ₁₁ . МС (ИЭР+): 510,7865 [M+2H] ²⁺ (расч.: 510,7849). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 9,8 мг. Чистота: 100%.
44-КТ04-42F1:	Молекулярная масса: 1076,24 Да. Химическая формула: C ₅₂ H ₇₇ N ₁₃ O ₁₂ . МС (ИЭР+): 538,8000 [M+2H] ²⁺ (расч.: 538,7980). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 2,7 мг. Чистота: 100%.
45-КТ04-42b:	Молекулярная масса: 986,12 Да. Химическая формула: C ₄₅ H ₇₁ N ₁₃ O ₁₂ . МС (ИЭР+): 493,7762 [M+2H] ²⁺ (расч.: 493,7745). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 2,2 мг. Чистота: 100%.
46-КТ01-145	Молекулярная масса: 2045,3380 Да. Химическая формула: C ₉₅ H ₁₄₁ N ₂₇ O ₂₄ . МС (ИЭР+): 682,50 [M+3H] ³⁺ (расч.: 682,70). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 1 мг. Чистота: 100%.

ПРИМЕР 6: Определение характеристик аналогов апелина 17 из таблицы II

62-КТ02-62:	Молекулярная масса: 2158,5540 Да. Химическая формула: C ₉₉ H ₁₅₆ N ₃₄ O ₂₁ . МС (ИЭР+): 541,16 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 540,56). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 15,8 мг. Чистота: 99%.
63-КТ02-76:	Молекулярная масса: 2431,9740 Да. Химическая формула: C ₁₁₇ H ₁₈₃ N ₃₅ O ₂₂ . МС (ИЭР+): 609,49 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 608,87). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 3 мг. Чистота: 100%.

64-КТ02-78:	Молекулярная масса: 2341,8490 Да. Химическая формула: $C_{110}H_{177}N_{35}O_{22}$. МС (ИЭР+): 586,72 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 586,35). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 2,4 мг. Чистота: 94%.
65-КТ02-99:	Молекулярная масса: 2500,0930 Да. Химическая формула: $C_{122}H_{191}N_{35}O_{22}$. МС (ИЭР+): 625,84 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 625,88). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 5,1 мг. Чистота: 95%.
66-КТ03-02:	Молекулярная масса: 2363,8550 Да. Химическая формула: $C_{112}H_{175}N_{35}O_{22}$. МС (ИЭР+): 592,46 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 591,84). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 0,9 мг. Чистота: 96%.
67-КТ02-18:	Молекулярная масса: 2390,8810 Да. Химическая формула: $C_{113}H_{176}N_{36}O_{22}$. МС (ИЭР+): 598,61 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 598,60). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 3,7 мг. Чистота: 100%.
68-КТ02-19:	Молекулярная масса: 2447,9510 Да. Химическая формула: $C_{114}H_{175}N_{37}O_{22}S$. МС (ИЭР+): 612,85 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 612,84). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 2,8 мг. Чистота: 100%.
69-КТ02-20:	Молекулярная масса: 2390,8810 Да. Химическая формула: $C_{113}H_{176}N_{36}O_{22}$. МС (ИЭР+): 598,61 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 598,60). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 6,7 мг. Чистота: 100%.
70-КТ02-21:	Молекулярная масса: 2447,9510 Да. Химическая формула: $C_{114}H_{175}N_{37}O_{22}S$. МС (ИЭР+): 612,87 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 612,84). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 3,9 мг. Чистота: 100%.

ПРИМЕР 7: Определение характеристик аналогов Elabela из таблицы III

77-АВВ01-106	Молекулярная масса: 1712,00 Да. Химическая формула: $C_{78}H_{122}N_{26}O_{18}$. МС (ИЭР+): 429,5 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 429,0), МС (ИЭР+): 572,1 [M+3H] ³⁺ (расч.: 571,7). Масштаб 0,2 ммоль. Выход: 8,9 мг. Чистота: 100%.
89-КТ03-14	Молекулярная масса: 1783,90 Да. Химическая формула: $C_{80}H_{120}BrN_{25}O_{17}$. МС (ИЭР+): 595,44 [M+3H] ³⁺ (расч.: 594,96). Масштаб 0,2 ммоль. Выход: 5,0 мг. Чистота: 100%.
90-КТ03-16	Молекулярная масса: 1726,02 Да. Химическая формула: $C_{79}H_{124}N_{26}O_{18}$. МС (ИЭР+): 576,03 [M+3H] ³⁺ (расч.: 575,99). Масштаб 0,2 ммоль. Выход: 36 мг. Чистота: 95%.
91-КТ03-17	Молекулярная масса: 1726,02 Да. Химическая формула: $C_{79}H_{124}N_{26}O_{18}$. МС (ИЭР+): 576,15 [M+3H] ³⁺ (расч.: 575,99). Масштаб 0,2 ммоль. Выход: 20 мг. Чистота: 98%.
92-КТ03-15	Молекулярная масса: 1790,89 Да. Химическая формула: $C_{78}H_{121}BrN_{26}O_{18}$. МС (ИЭР+): 597,78 [M+3H] ³⁺ (расч.: 597,29). Масштаб 0,2 ммоль. Выход: 31 мг. Чистота: 100%.
93-КТ03-19	Молекулярная масса: 1818,12 Да. Химическая формула: $C_{85}H_{128}N_{26}O_{19}$. МС (ИЭР+): 606,86 [M+3H] ³⁺ (расч.: 606,67). Масштаб 0,2 ммоль. Выход: 3,4 мг. Чистота: 98%.
74-АМ03-38	Молекулярная масса: 1712,00 Да. Химическая формула: $C_{78}H_{122}N_{26}O_{18}$. МС (ИЭР+): 428,7 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 429,0), МС (ИЭР+): 571,4 [M+3H] ³⁺ (расч.: 571,7). Масштаб 0,2 ммоль.

	Выход: 9,0 мг. Чистота: 96,7%.
75-ABV01-105	Молекулярная масса: 1712,00 Да. Химическая формула: $C_{78}H_{122}N_{26}O_{18}$. МС (ИЭР+): 429,5 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 429,0), МС (ИЭР+): 572,1 [M+3H] ³⁺ (расч.: 571,7). Масштаб 0,2 ммоль. Выход: 7,3 мг. Чистота: 100%.
76-AM03-40	Молекулярная масса: 1712,00 Да. Химическая формула: $C_{78}H_{122}N_{26}O_{18}$. МС (ИЭР+): 428,7 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 429,0), МС (ИЭР+): 571,4 [M+3H] ³⁺ (расч.: 571,7). Масштаб 0,2 ммоль. Выход: 10,7 мг. Чистота: 100%.
78-AM03-67	Молекулярная масса: 1766,09 Да. Химическая формула: $C_{82}H_{128}N_{26}O_{18}$. МС (ИЭР+): 443,1 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 442,5), МС (ИЭР+): 590,3 [M+3H] ³⁺ (расч.: 589,7). Масштаб 0,2 ммоль. Выход: 7,2 мг. Чистота: 100%.
72-AM03-37	Молекулярная масса: 1714,06 Да. Химическая формула: $C_{79}H_{128}N_{26}O_{17}$. МС (ИЭР+): 429,3 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 429,5), МС (ИЭР+): 572,1 [M+3H] ³⁺ (расч.: 572,4). Масштаб 0,2 ммоль. Выход: 8,6 мг. Чистота: 100%.
73-AM03-66	Молекулярная масса: 1768,15 Да. Химическая формула: $C_{83}H_{134}N_{26}O_{17}$. МС (ИЭР+): 443,7 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 443,0), МС (ИЭР+): 591,0 [M+3H] ³⁺ (расч.: 590,4). Масштаб 0,2 ммоль. Выход: 5,2 мг. Чистота: 100%.
80-AM03-41:	Молекулярная масса: 1264,54 Да. Химическая формула: $C_{61}H_{97}N_{15}O_{14}$. МС (ИЭР+): 633,1 [M+2H] ²⁺ (расч.: 633,3), 422,2 [M+3H] ³⁺ (расч.: 422,5). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 8,9 мг. Чистота: 98,2%.
81-ABV01-108:	Молекулярная масса: 1264,54 Да. Химическая формула: $C_{61}H_{97}N_{15}O_{14}$. МС (ИЭР+): 633,0 [M+2H] ²⁺ (расч.: 633,3), 422,3 [M+3H] ³⁺ (расч.: 422,5). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 5,6 мг. Чистота: 97,0%.
87-AM03-42:	Молекулярная масса: 1217,49 Да. Химическая формула: $C_{59}H_{92}N_{16}O_{12}$. МС (ИЭР+): 609,4 [M+2H] ²⁺ (расч.: 609,7), 406,6 [M+3H] ³⁺ (расч.: 406,8). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 10,1 мг. Чистота: 100%.
88-ABV01-110:	Молекулярная масса: 1217,49 Да. Химическая формула: $C_{59}H_{92}N_{16}O_{12}$. МС (ИЭР+): 609,4 [M+2H] ²⁺ (расч.: 609,7), 406,6 [M+3H] ³⁺ (расч.: 406,8). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 8,9 мг. Чистота: 99%.
83-AM03-43:	Молекулярная масса: 1189,39 Да. Химическая формула: $C_{56}H_{84}N_{16}O_{13}$. МС (ИЭР+): 595,4 [M+2H] ²⁺ (расч.: 595,7), 397,2 [M+3H] ³⁺ (расч.: 397,5). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 5,1 мг. Чистота: 100%.
84-ABV01-109:	Молекулярная масса: 1189,39 Да. Химическая формула: $C_{56}H_{84}N_{16}O_{13}$. МС (ИЭР+): 595,5 [M+2H] ²⁺ (расч.: 595,7), 397,3 [M+3H] ³⁺ (расч.: 397,5). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 7,6 мг. Чистота: 98,6%.

85-AM03-63:	Молекулярная масса: 1401,68 Да. Химическая формула: $C_{67}H_{104}N_{18}O_{15}$. МС (ИЭР+): 702,3 [M+2H] ²⁺ (расч.: 701,8), 468,8 [M+3H] ³⁺ (расч.: 468,2). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 4,1 мг. Чистота: 100%.
86-AM03-64:	Молекулярная масса: 1314,60 Да. Химическая формула: $C_{64}H_{99}N_{17}O_{13}$. МС (ИЭР+): 658,8 [M+2H] ²⁺ (расч.: 658,3), 439,8 [M+3H] ³⁺ (расч.: 439,2). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 7,3 мг. Чистота: 100%.
82-AM03-65:	Молекулярная масса: 1217,49 Да. Химическая формула: $C_{59}H_{92}N_{16}O_{12}$. МС (ИЭР+): 610,2 [M+2H] ²⁺ (расч.: 609,7), 407,4 [M+3H] ³⁺ (расч.: 406,8). Масштаб 0,1 ммоль. Выход: 4,3 мг. Чистота: 100%.
79-AM03-68:	Молекулярная масса: 1734,1250 Да. Химическая формула: $C_{77}H_{124}N_{26}O_{16}S_2$. Масштаб 0,1 ммоль – получали 26,5 мг. Чистота 99%.
94-КТ04-16	Молекулярная масса: 1862,7980 Да. Химическая формула: $C_{80}H_{119}Br_2N_{25}O_{17}$. МС (ИЭР+): 621,77 [M+3H] ³⁺ (расч.: 621,58), 466,51 [M+4H] ⁴⁺ (расч.: 466,45). Масштаб 0,1 ммоль – получали 4,1 мг. Чистота 100%.

ПРИМЕР 8: Аффинности связывания и другие биологические свойства апелинергических соединений

Определяли различные свойства апелинергических соединений по настоящему изобретению, и они представлены ниже в таблицах I–III.

- 5 Константа диссоциации, K_i , отражает аффинность связывания (K_i связывания (нМ)) лиганда с его рецептором и соответствует концентрации лиганда, которая вытесняет 50% меченного радиоактивной меткой руг-апелина-13. Ее измеряли на мембранах, полученных из клеток НЕК293, стабильно экспрессирующих APJ человека (hAPJ), с помощью анализа конкурентного связывания с применением [¹²⁵I][Nle⁷⁵, Tyr⁷⁷][Pyr¹]-Ape13.
- Измерение EC₅₀ Gα_{i1} определяет концентрацию лиганда, вызывающую 50% максимального ответа активации Gα_{i1} биосенсорами в клетках НЕК293, экспрессирующих рецептор hAPJ, на основе BRET.
- Измерение EC₅₀ β-arrest2 определяет концентрацию лиганда, вызывающую 50% максимального ответа рекрутинга β-аррестина2 биосенсорами в клетках НЕК293, экспрессирующих рецептор hAPJ, на основе BRET.
- 15 Данные о периоде полувыведения *in vitro* представляют протеолитическую стабильность аналогов после инкубации в плазме крови крыс в нескольких временных точках до 24 часов при 37 °С. Процент оставшегося аналога рассчитывали путем определения соотношения между AUC соединения и AUC внутреннего стандарта. Периоды полувыведения экстраполировали из кривых.

Таблица I: Аналоги апелина 13

№ Соединения (SEQ ID NO:)	Название	Структура	K _i связывания (нМ)	EC ₅₀ Gα ₁₁ (нМ)	EC ₅₀ β-arr2 (нМ)	Период полувыведения <i>in vitro</i> (ч)
60 (47)	Аре13	Pyr-R-P-R-L-S-H-K-G-P-M-P-F	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,2	37 ± 8	0,4 ± 0,1
95 (82)		Pyr-R-P-R-L-S-H-K-G-P-Nle-P-F	0,8 ± 0,2			
97 (84)		Pyr-R-c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F	3,0 ± 0,2	3,7 ± 0,9	126 ± 26	4,0 ± 1,3
1	KT01-138	Ac-NH-[B ₁ -P-Nle-P-X]	> 10 000	--	--	
2	KT01-139	Ac-NH-[B ₂ -P-Nle-P-dX]	> 10 000	--	--	
3 (1)	KT01-16	Pyr-c[X-P-R-X]c-S-H-K-G-P-Nle-P-F	1253 ± 284	--	--	
4 (2)	KT01-17	Pyr-c[X-P-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F	148 ± 21	--	--	
5 (3)	KT01-30	Pyr-c[X-P-A-X]c-S-H-K-G-P-Nle-P-F	> 10 000	--	--	
6 (4)	KT01-31	Pyr-c[X-P-A-L-X]c-H-K-G-P-Nle-P-F	> 10 000	--	--	
7 (5)	KT01-32	Pyr-c[X-P-A-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F	> 10 000	--	--	
8 (6)	KT01-33	Pyr-c[X-P-A-L-S-H-X]c-G-P-Nle-P-F	> 10 000	--	--	
9 (7)	KT02-98	Pyr-R-P-R-L-S-H-K-[dX-P-Nle-P-X]	52 ± 15	--	--	
10 (8)	KT03-32	Pyr-R-P-R-L-S-H-K-[X-P-Nle-P-dX]	187 ± 20	--	--	
11 (9)	KT02-136	Pyr-R-P-R-L-S-H-K-G-P-[X-P-X]	2,8 ± 2,1	--	--	
12 (10)	KT02-137	Pyr-R-P-R-L-S-H-K-G-P-[dX-P-X]	7,5 ± 0,6	--	--	
13 (11)	KT01-125	Pyr-R-c*[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F	4,3 ± 0,3	3,3 ± 1,0	199 ± 65	4,7 ± 1,2
14 (12)	KT01-105	Pyr-R-c[Dap-R-L-S-Asp]c-K-G-P-Nle-P-F	86 ± 8	--	--	0,2 ± 0,1
15 (13)	KT01-98	Pyr-R-c[X-R-L-S-Alh]c-K-G-P-Nle-P-F	0,9 ± 0,1	1,2 ± 0,1	33 ± 4	4,2 ± 1,3
16 (14)	KT01-123	Pyr-R-c[X-R-L-S-Alnb]c-K-G-P-Nle-P-F	0,2 ± 0,1	3,6 ± 1,7	99 ± 29	4,3 ± 0,4
17 (15)	KT01-106	Pyr-R-c[Lys-R-L-S-Asp]c-K-G-P-Nle-P-F	39 ± 2	--	--	0,1 ± 0,0
18 (16)	KT01-126	Pyr-R-c[X-R-L-S-Alb]c-K-G-P-Nle-P-F	2,5 ± 0,3	4,8 ± 2,3	237 ± 49	2,0 ± 0,1
19 (17)	KT01-122	Pyr-R-c[X-R-L-S-Almb]c-K-G-P-Nle-P-F	1,7 ± 0,1	2,6 ± 0,7	157 ± 12	2,2 ± 0,7
20 (18)	KT01-100	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F	4,6 ± 0,3	6,7 ± 1,2	143 ± 33	3,0 ± 0,2
21 (19)	KT01-118	Ac-NH-c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F	28 ± 9	--	--	--
22 (20)	KT01-110	∅-c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F	61 ± 28	--	--	2,0 ± 0,2
23 (21)	KT01-121	Гуанидин-c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F	1,7 ± 0,1	1,4 ± 0,3	110 ± 10	3,8 ± 0,7

24 (22)	KT01-133	NH ₂ -c[X-Nle-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F	343 ± 137	--	--	3,8 ± 0,5
25 (23)	KT01-127	NH ₂ -c[X-R-L-S-Alh]c-K-G-P-Nle-P-F	201 ± 113	--	--	2,0 ± 0,3
26 (24)	KT01-120	NH-c[Rx-R-L-S-AlH]-K-G-P-Nle-P-F	382 ± 224	--	--	--
27 (25)	KT01-111	∅-c[X-R-L-S-AlH]-K-G-P-Nle-P-F	380 ± 35	--	--	--
28 (26)	KT01-135	NH ₂ -c[X-R-L-S-Alnb]c-K-G-P-Nle-P-F	8,6 ± 0,6	10 ± 3	403 ± 41	3,1 ± 0,3
29 (27)	KT01-116	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle	14 ± 4	5,4 ± 0,7	743 ± 108	0,9 ± 0,4
30 (28)	KT01-115	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K	> 10000	--	--	--
31 (29)	KT03-29	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-G-P-Nle	> 10000	--	--	--
32 (30)	KT03-50	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-5Ava-P-Nle	> 10000	--	--	--
33 (31)	KT03-30	NH ₂ -[X-R-L-S-X]-P-Nle	> 10000	--	--	--
34 (32)	KT03-65	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Ala	> 10000	--	--	0,8 ± 0,3
35 (33)	KT03-57	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-1Nal	109 ± 7	--	--	0,3 ± 0,1
36 (34)	KT03-58	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-2Nal	143 ± 45	--	--	0,4 ± 0,1
37 (35)	KT03-51	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-TyrOBn	2044 ± 3379	--	--	0,5 ± 0,1
38 (36)	KT03-67	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-супTyr(OBn)	86 ± 21	--	--	11,3 ± 1,0
39 (37)	KT03-68	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-дсупTyr(OBn)	2670 ± 744	--	--	--
40 (38)	KT03-69	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-супTyr(OCyp)	396 ± 159	--	--	--
41 (39)	KT03-70	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-супTyr(OPr)	33 ± 1	--	--	--
42 (40)	KT04-43	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-1Nal)	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,1	31 ± 7	5,8 ± 1,9
43 (41)	KT04-44	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-2Nal)	5,7 ± 0,4	5,0 ± 0,6	232 ± 4	> 24 ч
44 (42)	KT04-42F1	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-TyrOBn)	5,3 ± 1,6	5,3 ± 1,2	301 ± 38	6,6 ± 1,7
45 (43)	KT04-42b	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-Tyr)	16 ± 7	9,3 ± 0,9	867 ± 84	2,4 ± 0,9
46 (44)	KT01-145	Ac-c[E-N-T-N-(8-аминооктановая)-R-P-R-L-K]-H-K-G-P-Nle-P-F	32 ± 3	--	--	--
47 (45)	KT01-144	Ac-c[D-T-D-W-(8-аминооктановая)-R-P-R-L-S-H-Dap]-G-P-Nle-P-F	> 5000	--	--	--
48	KT01-158	NH ₂ -c[X-O-X]-Oic-Nle	> 10000	--	--	--
49	KT01-160	Гуанидин-с[X-R-Нур(Oall)]-Nle	> 10000	--	--	--
50	KT01-181	NH ₂ -R-с[K(N-бутенил)-P-X]-Tyr(Obn)	7177 ± 1924	--	--	--
51	KT01-182	NH ₂ -c[X-R-Оm(N-бутенил)]-P-Tyr(Obn)	> 10000	--	--	--
52	KT01-191b	NH ₂ -c[K(N-AlI)-P-X]-Tyr(Obn)	> 10000	--	--	--
53	KT01-192b	NH ₂ -c[Dab(N-бутенил)-P-X]-Tyr(Obn)	> 10000	--	--	--
54	AMS01-05A	NH ₂ -R-с[K(N-бутенил)-Oic-X]-Tyr(Obn)	13349	--	--	--

55	AMS01-15A	NH ₂ -R-c[K(N-бутенил)-P-X]-(бета-hPhe)	> 10000	--	--	
56	AMS01-16	NH ₂ -R-c[K(N-бутенил)-P-X]-Bpa	> 10000	--	--	
57	AMS01-17A	NH ₂ -R-c[K(N-бутенил)-P-X]-(D-Tyr(Obn))	> 10000	--	--	
58 (46)	AMS01-04	NH ₂ -R-c[K-P-E]-Tyr(Obn)	> 10000	--	--	
59	AM02-88	NH ₂ -(CH ₂) ₄ -NH-c[X-K-G-P-X]-Tyr(Obn)	> 10000	--	--	

^a (X) = аллилглицин, (Rx) представляет собой Na-аллиларгинин, (Sx) представляет собой Na-аллилсерин, (dX) представляет собой D-аллилглицин, (Nle) представляет собой норлейцин, (B1) представляет собой Nγ-нозил-Nγ-аллил-α-аминобутановую кислоту, (B2) представляет собой Nγ-аллил-α-аминобутановую кислоту, (Nle) = норлейцин, (Dap) = диаминопропионовая кислота, (Alh) = N^α-аллилгистидин, (Alnb) = N^γ-аллил-N^γ-нозил-α,γ-диаминобутановая кислота, (Almb) = N^γ-аллил-N^γ-метил-α,γ-диаминобутановая кислота, (Alb) = N^γ-аллил-α,γ-диаминобутановая кислота, c[...] обозначает положение макроцикла, c*[...] представляет собой макроцикл, у которого двойная связь на линкере была гидрогенизирована. Ø = дезамино-аналог

5

Таблица II: Аналоги апелина 17

№ Соединения (SEQ ID NO:)	Название	Последовательность	K _i связывания (нМ)	EC ₅₀ Gα _{i1} (нМ)	EC ₅₀ β-arr2 (нМ)
60 (47)	Ape13	Pyр-R-P-R-L-S-H-K-G-P-M-P-F	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,2	37 ± 8
99 (86)	Ape17	K-F-R-R-Q-R-P-R-L-S-H-K-G-P-M-P-F	-	-	-
61 (48)	Ac-Ape17-Met15Nle (KT03-12)	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-S-H-K-G-P-M-Nle-F	0,15 ± 0,02	2,876	34,86
62 (49)	KT02-62	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-A-K]-P-A-P-F	11 ± 7	33,42	1255
63 (50)	KT02-76	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-cypTyrOBn	0,25 ± 0,01	5,475	63,55
64 (51)	KT02-78	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-cypY	0,77 ± 0,19	19,37	
65 (52)	KT02-99	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-dcypTyrOBn	4,16 ± 0,68	72,96	> 10000
66 (53)	KT03-02	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-TyrOBn	1,6 ± 0,1	21,67	333,5
67 (54)	KT02-18	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B1	12 ± 3		
68 (55)	KT02-19	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B2	4 ± 1		
69 (56)	KT02-20	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B3	3 ± 1		
70 (57)	KT02-21	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B4	14 ± 5		

B1, B2, B3, B4: см. Фиг. 2B

10

Таблица III: Аналоги Elabela

№ Соединения (SEQ ID NO:)	Название	Пептидная последовательность ^a	K _i связывания (нМ)	EC ₅₀ Gai ₁ (нМ)	EC ₅₀ β-arr2 (нМ)	Период полувыведения <i>in vitro</i> (ч)
60 (47)	Ape13	Pyr-R-P-R-L-S-H-K-G-P-M-P-F	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,2	37 ± 8	0,4 ± 0,1
96 (83)	ELA32	PyrRPVNLTMRRKLRKHNLQRRRCMPLHSRVPFP	0,19 ± 0,02	5,3 ± 2,5	45 ± 5	
98 (85)	ELA (19-32)	Pyr-R-R-C-M-P-L-H-S-R-V-P-F-P	0,93 ± 0,25	8,6 ± 1,2	166 ± 58	
71 (58)	PM01-06	Pyr-R-R-C-Nle-P-L-H-S-R-V-P-F-P	0,14 ± 0,04	9,2 ± 2,7	167 ± 86	
72 (59)	AM03-37	c[K-R-R-E]-Nle-P-L-H-S-R-V-P-F-P	0,87 ± 0,65	1,7 ± 0,4	47 ± 2	
73 (60)	AM03-66	c[K-R-R-E]-Nle-P-L-H-S-R-V-Oic-F-P	11 ± 1	14 ± 5	401 ± 110	
74 (61)	AM03-38	Pyr-R-R-c[K-Nle-P-E]-H-S-R-V-P-F-P	261 ± 129	--	--	
75 (62)	ABB01-105	Pyr-R-R-c[E-Nle-P-K]-H-S-R-V-P-F-P	59 ± 29	19 ± 3	2017 ± 479	
76 (63)	AM03-40	Pyr-R-R-S-c[K-P-L-H-E]-R-V-P-F-P	119 ± 55	--	--	
77 (64)	ABB01-106	Pyr-R-R-S-c[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P	6,2 ± 2,3	6,1 ± 1,6	247 ± 62	
78 (65)	AM03-67	Pyr-R-R-S-c[E-P-L-H-K]-R-V-Oic-F-P	173 ± 21	24 ± 12	1818 ± 255	
79 (66)	AM03-68	c[K-R-R-E]-Nle-c[C-L-H-C]-R-V-P-F-P	0,61 ± 0,02	4,0 ± 0,8	51 ± 3	> 17
80 (67)	AM03-41	c[K-Nle-P-L-E]-S-R-V-P-F-P	> 5000			
81 (68)	ABB01-108	c[E-Nle-P-L-K]-S-R-V-P-F-P	> 10000			
82 (69)	AM03-65	Nle-c[E-L-H-K]-R-V-P-F-P	> 10000			
83 (70)	AM03-43	Nle-P-c[K-H-S-R-E]-P-F-P	> 5000			
84 (71)	ABB01-109	Nle-P-c[E-H-S-R-K]-P-F-P	274 ± 184			
85 (72)	AM03-63	Nle-P-L-c[E-H-S-R-K]-V-P-F-P	> 10000			
86 (73)	AM03-64	Nle-P-L-c[E-H-R-K]-V-P-F-P	> 10000			
87 (74)	AM03-42	Nle-P-L-H-c[K-R-V-E]-F-P	> 10000			
88 (75)	ABB01-110	Nle-P-L-H-c[E-R-V-K]-F-P	> 10000			
89 (76)	KT03-14	4BrBz-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P	2,3 ± 0,2	3,3 ± 0,6	50 ± 4	
90 (77)	KT03-16	Pyr-hR-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P	16 ± 1	15 ± 4	394 ± 47	
91 (78)	KT03-17	Pyr-R-hR-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P	9,4 ± 0,6	4,3 ± 1,1	173 ± 20	
92 (79)	KT03-15	Pyr-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-4BrF-P	15 ± 2	16 ± 3	439 ± 91	
93 (80)	KT03-19	Pyr-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-Hyp(OBn)	14 ± 7	47 ± 3	2199 ± 132	
94 (81)	KT04-16	4BrBz-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-4BrF-P	0,29 ± 0,03			

4BrF: 4-бромфенилаланин; 4BrBz: 4-бромбензоил

ПРИМЕР 9: Аналоги апелина 13 в отношении связывания рецептора с мутантными рецепторами APJ

Внеклеточная поверхность рецептора APJ содержит несколько отрицательно заряженных остатков на ее N-концевом хвосте и внеклеточных петлях, таких как E20, D23, D92, D94, D172, E174, D184 и E194 (Ma et al., 2017). Для исследования их роли в связывании рецепторов с макроциклическими аналогами определяли аффинности соединений 20 (N-концевое ацетилирование), 22 (отсутствие N-концевого амина), 24 (Arg4Nle) в отношении мутантных рецепторов APJ E20A и D23A, поскольку эти мутации ранее были продемонстрированы в качестве потенциальных сайтов связывания катионных частей апелина (таблица IV). Результаты показали, что аффинности соединений 20, 22 и 24 меньше зависят от указанных мутаций (изменение в < 2,5 раза) по сравнению с мутациями Arg13 (уменьшение в 2,4–7,7 раза), что позволяет предположить, что E20 и D23 APJ могут не играть значительной роли в связывании указанных макроциклических аналогов, но они могут быть важны для обеспечения более высокой аффинности соединений с положительными зарядами в N-концевой части.

Таблица IV. Аффинности связывания соединений 20, 22, 24 с мутантами рецептора APJ

Соединения	Связывание (нМ)							
	K_i		IC_{50}		K_i		IC_{50}	
	WT	WT	WT	WT	E20A	E20A	D23A	D23A
[Pyr ¹]-апелин-13	0,6 ± 0,1	2,2 ± 0,2	5,4 ± 0,2	17 ± 1				
20	4,6 ± 0,3	15 ± 1	18 ± 1	38 ± 10				
22	61 ± 28	198 ± 90	97 ± 4	164 ± 1				
24	343 ± 137	1111 ± 445	1382 ± 167	2347 ± 604				

K_i показывает аффинность связывания, рассчитанную по уравнению Чена-Пруссоффа на основании экспериментальной IC_{50} , которая соответствует концентрации лиганда, вытесняющей 50% меченного радиоактивной меткой [¹²⁵I][Nle⁷⁵, Tyr⁷⁷][Pyr¹]-Arg13. Значения K_i представляют собой среднее значение ± СОС для 2–3 экспериментов, каждый из которых проводили в двух повторностях.

15

ПРИМЕР 10: Функциональная активность аналогов апелина 13

Все аналоги апелина 13 с $K_i < 20$ нМ тестировали в отношении их способности активировать нисходящие

сигнальные пути рецептора APJ. С этой целью использовали биосенсоры на основе BRET для отслеживания активации G-белка ($G\alpha_i$) и рекрутинга β -аррестина2. Примечательно, что этот анализ выявил, что некоторые макроциклы ведут себя как частичные агонисты, в то время как другие демонстрируют направленную передачу сигнала в отношении некоторых из изученных путей (Фиг. 12, части А–В, таблица V).

5 Таблица V. Аффинность, функциональная активность и стабильность макроциклических аналогов Ape13 в плазме крови

	Последовательность пептида	K_i связывания (нМ)	EC_{50} $G\alpha_{i1}$ (нМ) E_{max} (%)	EC_{50} β -arr2 (нМ) E_{max} (%)	Период полувыве дения $t_{1/2}$ (ч)
Ape13	Pyr-R-P-R-L-S-H-K-G-P-M-P-F	$0,6 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,2$ (100%)	37 ± 8 (100%)	$0,4 \pm 0,1$
97	Pyr-R-c[X-R-L-S-X]-K-G-P-Nle-P-F	$3,0 \pm 0,2$	$3,7 \pm 0,9$ (101%)	126 ± 26 (98%)	$4,0 \pm 1,3$
13	Pyr-R-c*[X-R-L-S-X]-K-G-P-Nle-P-F	$4,3 \pm 0,3$	$3,3 \pm 1,0$ (102%)	199 ± 65 (75%)	$4,7 \pm 1,2$
15	Pyr-R-c[X-R-L-S-Alh]-K-G-P-Nle-P-F	$0,9 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$ (99%)	33 ± 4 (115%)	$4,2 \pm 1,3$
16	Pyr-R-c[X-R-L-S-Alnb]-K-G-P-Nle-P-F	$0,2 \pm 0,1$	$3,6 \pm 1,7$ (102%)	99 ± 29 (98%)	$4,3 \pm 0,4$
18	Pyr-R-c[X-R-L-S-Alb]-K-G-P-Nle-P-F	$2,5 \pm 0,3$	$4,8 \pm 2,3$ (100%)	237 ± 49 (86%)	$2,0 \pm 0,1$
19	Pyr-R-c[X-R-L-S-Almb]-K-G-P-Nle-P-F	$1,7 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,7$ (102%)	157 ± 12 (90%)	$2,2 \pm 0,7$
20	H ₂ N-c[X-R-L-S-X]-K-G-P-Nle-P-F	$4,6 \pm 0,3$	$6,7 \pm 1,2$ (100%)	143 ± 33 (98%)	$3,0 \pm 0,2$
23	Гуанидин-c[X-R-L-S-X]-K-G-P-Nle-P-F	$1,7 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,3$ (103%)	110 ± 10 (92%)	$3,8 \pm 0,7$
28	H ₂ N-c[X-R-L-S-Alnb]-K-G-P-Nle-P-F	$8,6 \pm 0,6$	10 ± 3 (106%)	403 ± 41 (82%)	$3,1 \pm 0,3$

29	H ₂ N-c[X-R-L-S-X]-K-G-P-Nle	14 ± 4	5,4 ± 0,7 (99%)	743 ± 108 (69%)	0,9 ± 0,4
42	H ₂ N-c[X-R-L-S-X]-K-G-P-(D-1Nal)	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,1 (103%)	31 ± 7 (70%)	5,8 ± 1,9
43	H ₂ N-c[X-R-L-S-X]-K-G-P-(D-2Nal)	5,7 ± 0,4	5,0 ± 0,6 (105%)	232 ± 4 (55%)	> 24
44	H ₂ N-c[X-R-L-S-X]-K-G-P-(D-TyrOBn)	5,3 ± 1,6	5,3 ± 1,2 (104%)	301 ± 38 (78%)	6,6 ± 1,7
45	H ₂ N-c[X-R-L-S-X]-K-G-P-(D-Tyr)	16 ± 7	9,3 ± 0,9 (100%)	867 ± 84 (54%)	2,4 ± 0,9

ПРИМЕР 11: Стабильность в плазме крови *in vitro*

Оценивали стабильность соединений, имеющих аффинность менее 20 нМ в отношении рецептора APJ, в плазме крови (таблица V выше). Первое поколение макроциклических аналогов 97, 13, 15, 16, 18 и 19 продемонстрировало хорошую стабильность в плазме крови крыс, демонстрируя $t_{1/2}$ в диапазоне от 2 до 5 часов, что значительно выше значения для Aре13 ($t_{1/2}$ 0,4 ч). Пептиды с полярными группами на линкере (18, 19, $t_{1/2}$ 2,0–2,2 ч) демонстрировали более короткие периоды полувыведения (по сравнению с 97, 13, 15, 16, $t_{1/2}$ 4,0–4,7 ч), что свидетельствует о том, что линкер влияет на стабильность макроциклов.

Усечение N-концевого хвоста (Pyr1-Arg2) немного снижало стабильность в плазме крови по сравнению с соединением 97, что может быть обусловлено воздействием N-концевого амина, в результате чего такие соединения более уязвимы к аминопептидазам. Тем не менее, аналоги 20, 23 и 28 все еще демонстрировали периоды полувыведения более 3 часов. Макроциклические аналоги всегда были более стабильными, чем их линейные аналоги. Несколько неожиданным является влияние C-концевого усечения (удаление Pro12-Phe13), которое также снижало стабильность пептида. Действительно, аналог 29 ($t_{1/2}$ 0,9 ч), имеющий усечение как на C-конце, так и на N-конце, был в 3 раза менее стабильным, чем аналог 20, который был усечен только на N-конце, и в 5 раз менее стабильным, чем полноразмерный аналог 13 ($t_{1/2}$ 4,7 ч). Известно, что C-конец Aре13 расщепляется металлопротеазами, такими как ACE2 и PRCP, в предпоследнем положении (Yang et al., 2017). Однако этот сайт расщепления был удален в указанных усеченных аналогах.

Стабильность пептида аналога 29 улучшалась при введении D-аминокислот в C-концевое положение Nle11. D-аминокислоты, как правило, не используются организмом, и для их распознавания не выделяются протеазы (Feng et al., 2016), что объясняет, почему макроциклы 42, 43, 44, 45, несущие, соответственно, замены D-1Nal, D-2Nal, D-Tyr(OBn) и D-Tyr, были намного более стабильными, чем исходное соединение 29, с периодом полувыведения в диапазоне от 2,4 до > 24 часов. Соединение 43 является наиболее стабильным

из данной серии соединений, демонстрирующим период полувыведения > 24 ч.

ПРИМЕР 12: Фармакокинетика *in vivo*

Наиболее эффективный усеченный макроцикл (42) и наиболее стабильный аналог (43) выбирали для определения фармакокинетического профиля *in vivo*. Соединения вводили крысам внутривенно через 5 5 яремную вену в дозе 3 мг/кг и брали кровь через 5, 10, 15, 20, 30, 60, 120 и 240 мин после инъекции с последующим анализом методом ЖХ/МС-МС (Фиг. 13). Как и ожидалось, 42 и 43 являются стабильными и выявлялись в плазме крови крыс до 2 ч после инъекции, тогда как Аре13 полностью исчезал через 5 мин. Соединение 42 демонстрировало период полувыведения, составляющий 24 мин, и плазменный клиренс, составляющий 2,29 мл/мин/кг (таблица VII). В частности, аналог 43 характеризовался *in vivo* значением $t_{1/2}$, составляющим 220 мин, что обеспечивало концентрацию в кровотоке 8,6 мкг/мл через 4 часа после инъекции (по сравнению с 36,1 мкг/мл через 5 мин). При длительном периоде полувыведения и низком клиренсе из 10 плазмы крови (0,34 мл/мин/кг) это соединение проливает свет на возможность применения аналогов Аре13 в качестве кардиопротекторных лекарственных средств с однократной болюсной инъекцией.

Таблица VII. Фармакокинетический профиль макроциклов 42 и 43.

Соединение	AUC мин*(мг/мл)	Период полувыведения (мин)	Клиренс (мл/(мин*кг))
Аре13	0,0002 ± 0,0001	< 1 мин	> 100
42	1,33 ± 0,18	24 ± 1	2,29 ± 0,33
43	8,80 ± 0,41	220 ± 1	0,34 ± 0,02

15

ПРИМЕР 13: Влияние на кровяное давление

Авторы настоящего изобретения оценивали способность соединений 15, 20, 29, 42 и 43 в плазме крови крыс модулировать кровяное давление. Их влияние на кровяное давление оценивали при двух дозах 19,6 и 65 нмоль/кг. Доза 19,6 нмоль/кг соответствует максимальному эффекту Аре13, тогда как более высокая доза 65 нмоль/кг была выбрана для того, чтобы установить, может ли оказывать эффект менее активный аналог. 20

Усеченные аналоги постепенно утрачивали свое влияние на кровяное давление при уменьшении их размера, а также их способности рекрутировать β -аррестин2 (Besser-Offroy et al., 2018). Соединение 15 (EC_{50} β -arr2 33 нМ, E_{max} 115%) вызывало падение кровяного давления (Δ МАВР -40 мм рт. ст.), подобное Аре13, и ответ длился немного дольше, возможно, вследствие более длительного периода полувыведения и более высокой 25 активности в отношении рекрутинга β -аррестина2 (Фиг. 14). Напротив, аналог 20 (EC_{50} β -arr2 143 нМ, E_{max} 98%), имеющий усеченный N-концевой хвост, не достигал такой же величины ответа, как Аре13, даже при тестируемой высокой дозе (Δ МАВР -27 мм рт. ст.) (Фиг. 14). Аналогично, аналог 29 (EC_{50} β -arr2 743 нМ, E_{max} 69%), имеющий как N-концевое, так и C-концевое усечение, демонстрировал незначительное влияние на кровяное давление (Δ МАВР -13 мм рт. ст.), тогда как аналог 43 (EC_{50} β -arr2 232 нМ, E_{max} 55%) не 30 демонстрировал никакого эффекта. Соединение 42 вызывало меньшее падение кровяного давления (Δ

МАВР -24 мм рт. ст.), чем Аре13, несмотря на сходную активность в отношении связывания APJ (31, K_i 0,6 нМ по сравнению с Аре13, K_i 0,6 нМ) и рекрутинга β -аррестина2 (42, EC_{50} 31 нМ по сравнению с Аре13, EC_{50} 37 нМ). Разница может быть объяснена более низкой максимальной эффективностью соединения 42 в отношении рекрутинга β -аррестина2 (E_{max} 70%), что указывает на его частичную агонистическую активность в отношении этого пути. Аналогичным образом, соединение 43 имело лишь частичную эффективность (E_{max} 55%) и более низкую активность (43, EC_{50} 232 нМ) в отношении пути β -аррестина2, что, скорее всего, объясняет отсутствие его эффективности в отношении кровяного давления.

ПРИМЕР 14: Влияние на сердечную деятельность

Используя эхокардиографию, авторы настоящего изобретения исследовали влияние на сердце макроциклов 42 и 43, которые имеют небольшой размер, хорошую аффинность в отношении APJ, а также улучшенные периоды полувыведения *in vitro* и *in vivo*. Также следует напомнить, что оба соединения являются полными агонистами с хорошей активностью в отношении $G\alpha_{i1}$, при этом оба они являются частичными агонистами в отношении β -аррестина, но соединение 42 является более активным (в 6,2–7,5 раза), чем 43 в отношении указанных путей.

Чтобы продемонстрировать, могут ли пептиды с более высокой стабильностью поддерживать сердечно-сосудистый эффект после однократного болюсного введения, Аре13 и два макроцикла 42 и 43 вводили крысам путем подкожной инъекции (s.c.) в двух дозах, 0,2 мкмоль/кг (низкая) и 2 мкмоль/кг (высокая, почти 2 мг/кг для макроцикла). Отслеживали фракцию укорочения левого желудочка (FS), показатель сокращения сердца, а также сердечный выброс (CO), который демонстрирует общую сердечную функцию (Фиг. 15А–В). Через три часа после инъекции не было обнаружено заметного эффекта для Аре13 при 0,2 мкмоль/кг, тогда как соединение 42 демонстрировало значительное увеличение только FS, а соединение 43 демонстрировало значительное увеличение как FS, так и CO, что согласуется с их более длительным периодом полувыведения.

При наивысшей тестируемой дозе, составляющей 2 мкмоль/кг, все из Аре13, 42 и 43 демонстрировали значительное улучшение FS и CO через 3 часа после инъекции вплоть до 22–27% относительно исходного уровня. Соответственно, предыдущее исследование продемонстрировало, что очень высокая доза Аре13 (50 мг/кг или приблизительно 32 мкмоль/кг, s.c.) может помочь преодолеть его короткий период полувыведения и обеспечить терапевтически эффективные концентрации (Onorato et al., 2019). Однако большинство тестируемых соединений утрачивали свою эффективность через 6 часов после инъекции вследствие метаболизма и выведения. Только соединение 43 в наивысшей дозе (2 мкмоль/кг) все еще демонстрировало значительный эффект в отношении FS (увеличение на 17%) и CO (увеличение на 16% по сравнению с исходным уровнем) через 6 часов. Эти результаты согласуются с фармакокинетическим профилем 42 ($t_{1/2}$ *in vivo* 24 мин) и 43 ($t_{1/2}$ *in vivo* 220 мин). Даже при более высоких дозах (3 мг/кг или приблизительно 3 мкмоль/кг) соединение 42 полностью выводилось из плазмы крови через 4 часа (таблица VII), в то время как ожидается, что содержание соединения 43 через 6 часов снизится менее чем на 3 периода полувыведения, и будет

поддерживаться достаточная концентрация для обеспечения наблюдаемого эффекта. Таким образом, более длительный период полувыведения *in vivo* приводит к более продолжительному сердечному эффекту, особенно для макроцикла 43.

5 Объем формулы изобретения не следует ограничивать вариантами осуществления, изложенными в примерах, но следует толковать в наиболее широкой интерпретации, соответствующей описанию в целом.

ССЫЛКИ

- Ahn, M.; Murugan, R. N.; Jacob, B.; Hyun, J.-K.; Cheong, C.; Hwang, E.; Park, H.-N.; Seo, J.-H.; Srinivasrao, G.; Lee, K. S.; Shin, S. Y.; Bang, J. K. Discovery of Novel Histidine-Derived Lipo-Amino Acids: Applied in the Synthesis of Ultra-Short Antimicrobial Peptidomimetics Having Potent Antimicrobial Activity, Salt Resistance and Protease Stability. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, *68*, 10–18.
- Alcaro, M. C.; Sabatino, G.; Uziel, J.; Chelli, M.; Ginanneschi, M.; Rovero, P.; Papini, A. M. On-Resin Head-to-Tail Cyclization of Cyclotetrapeptides: Optimization of Crucial Parameters. *J. Pept. Sci.* 2004, *10*, 218–228.
- Angers, S.; Salahpour, A.; Joly, E.; Hilaiet, S.; Chelsky, D.; Dennis, M.; Bouvier, M. Detection of B2-Adrenergic Receptor Dimerization in Living Cells Using Bioluminescence Resonance Energy Transfer (BRET). *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000, *97*, 3684–3689.
- Besserer-Offroy, É.; Bérubé, P.; Côté, J.; Murza, A.; Longpré, J.-M.; Dumaine, R.; Lesur, O.; Auger-Messier, M.; Leduc, R.; Marsault, É.; Sarret, P. The Hypotensive Effect of Activated Apelin Receptor Is Correlated with β -Arrestin Recruitment. *Pharmacol. Res.* 2018, *131*, 7–16.
- Black, J. W.; Leff, P. Operational Models of Pharmacological Agonism. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1983, *220*, 141–162.
- Chng, S. C.; Ho, L.; Tian, J.; Reversade, B. ELABELA: A Hormone Essential for Heart Development Signals via the Apelin Receptor. *Dev. Cell* 2013, *27*, 672–680.
- Galés, C.; Van Durm, J. J. J.; Schaak, S.; Pontier, S.; Percherancier, Y.; Audet, M.; Paris, H.; Bouvier, M. Probing the Activation-Promoted Structural Rearrangements in Preassembled Receptor–G Protein Complexes. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2006, *13*, 778–786.
- Green, R.; Peed, J.; Taylor, J. E.; Blackburn, R. A. R.; Bull, S. D. Solid-Phase Asymmetric Synthesis Using a Polymer-Supported Chiral Evans'-Type Oxazolidin-2-One. *Nat. Protoc.* 2013, *8*, 1890–1906.
- Gurevich, V. V.; Gurevich, E. V. GPCR Signaling Regulation: The Role of GRKs and Arrestins. *Front. Pharmacol.* 2019, *10*, 125.
- Habata, Y.; Fujii, R.; Hosoya, M.; Fukusumi, S.; Kawamata, Y.; Hinuma, S.; Kitada, C.; Nishizawa, N.; Murosaki, S.; Kurokawa, T.; Onda, H.; Tatemoto, K.; Fujino, M. Apelin, the Natural Ligand of the Orphan Receptor APJ, Is Abundantly Secreted in the Colostrum. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.* 1999, *1452*, 25–35.
- Ma, Y.; Yue, Y.; Ma, Y.; Zhang, Q.; Zhou, Q.; Song, Y.; Shen, Y.; Li, X.; Ma, X.; Li, C.; Hanson, M. A.; Han, G. W.; Sickmier, E. A.; Swaminath, G.; Zhao, S.; Stevens, R. C.; Hu, L. A.; Zhong, W.; Zhang, M.; Xu, F. Structural Basis for Apelin Control of the Human Apelin Receptor. *Structure* 2017, *25*, 858-866.e4.
- Macaluso, N. J. M.; Glen, R. C. Exploring the 'RPRL' Motif of Apelin-13 through Molecular Simulation and Biological Evaluation of Cyclic Peptide Analogues. *ChemMedChem* 2010, *5*, 1247–1253.
- Maguire, J. J.; Kleinz, M. J.; Pitkin, S. L.; Davenport, A. P. [Pyr1]Apelin-13 Identified as the Predominant Apelin Isoform in the Human Heart Vasoactive Mechanisms and Inotropic Action in Disease. *Hypertension* 2009, *54*, 598–604.
- Masri, B.; Morin, N.; Pedebnarde, L.; Knibiehler, B.; Audigier, Y. The Apelin Receptor Is Coupled to Gi1 or Gi2 Protein and Is Differentially Desensitized by Apelin Fragments. *J. Biol. Chem.* 2006, *281*, 18317–18326.
- Medhurst, A. D.; Jennings, C. A.; Robbins, M. J.; Davis, R. P.; Ellis, C.; Winborn, K. Y.; Lawrie, K. W. M.; Hervieu, G.; Riley, G.; Bolaky, J. E.; Herrity, N. C.; Murdock, P.; Darker, J. G. Pharmacological and Immunohistochemical Characterization of the APJ Receptor and Its Endogenous Ligand Apelin. *J. Neurochem.* 2003, *84*, 1162–1172.
- Murza, A.; Besserer-Offroy, É.; Côté, J.; Bérubé, P.; Longpré, J.-M.; Dumaine, R.; Lesur, O.; Auger-Messier, M.; Leduc, R.; Sarret, P.; Marsault, É. C-Terminal Modifications of Apelin-13 Significantly Change Ligand Binding, Receptor Signaling, and Hypotensive Action. *J. Med. Chem.* 2015, *58*, 2431–2440.
- Murza, A.; Sainsily, X.; Coquerel, D.; Côté, J.; Marx, P.; Besserer-Offroy, É.; Longpré, J.-M.; Lainé, J.; Reversade, B.; Salvail, D.; Leduc, R.; Dumaine, R.; Lesur, O.; Auger-Messier, M.; Sarret, P.; Marsault, É. Discovery and Structure–Activity Relationship of a Bioactive Fragment of ELABELA That Modulates Vascular and Cardiac

Functions. *J. Med. Chem.* 2016, 59, 2962–2972.

Namkung, Y.; Le Guill, C.; Lukashova, V.; Kobayashi, H.; Hogue, M.; Khoury, E.; Song, M.; Bouvier, M.; Laporte, S. A. Monitoring G Protein-Coupled Receptor and β -Arrestin Trafficking in Live Cells Using Enhanced Bystander BRET. *Nat. Commun.* 2016, 7, 12178.

- 5 Nyimanu, D.; Kay, R. G.; Sulentic, P.; Kuc, R. E.; Ambery, P.; Jermutus, L.; Reimann, F.; Gribble, F. M.; Cheriyan, J.; Maguire, J. J.; Davenport, A. P. Development and Validation of an LC-MS/MS Method for Detection and Quantification of in Vivo Derived Metabolites of [Pyr1]Apelin-13 in Humans. *Sci. Rep.* 2019, 9, 19934.

- 10 O'Dowd, B. F.; Heiber, M.; Chan, A.; Heng, H. H. Q.; Tsui, L.-C.; Kennedy, J. L.; Shi, X.; Petronis, A.; George, S. R.; Nguyen, T. A Human Gene That Shows Identity with the Gene Encoding the Angiotensin Receptor Is Located on Chromosome 11. *Gene* 1993, 136, 355–360.

Pauli, A.; Norris, M. L.; Valen, E.; Chew, G.-L.; Gagnon, J. A.; Zimmerman, S.; Mitchell, A.; Ma, J.; Dubrulle, J.; Reyon, D.; Tsai, S. Q.; Joung, J. K.; Saghatelian, A.; Schier, A. F. Toddler: An Embryonic Signal That Promotes Cell Movement via Apelin Receptors. *Science* 2014, 343, 1248636.

- 15 Read, C.; Nyimanu, D.; Williams, T. L.; Huggins, D. J.; Sulentic, P.; Macrae, R. G. C.; Yang, P.; Glen, R. C.; Maguire, J. J.; Davenport, A. P. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CVIII. Structure and Pharmacology of the Apelin Receptor with a Recommendation That Elabela/Toddler Is a Second Endogenous Peptide Ligand. *Pharmacol. Rev.* 2019, 71, 467–502.

Reiter, E.; Ahn, S.; Shukla, A. K.; Lefkowitz, R. J. Molecular Mechanism of β -Arrestin-Biased Agonism at Seven-Transmembrane Receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2012, 52, 179–197.

- 20 Tatemoto, K.; Hosoya, M.; Habata, Y.; Fujii, R.; Kakegawa, T.; Zou, M.-X.; Kawamata, Y.; Fukusumi, S.; Hinuma, S.; Kitada, C.; Kurokawa, T.; Onda, H.; Fujino, M. Isolation and Characterization of a Novel Endogenous Peptide Ligand for the Human APJ Receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998, 251, 471–476.

- 25 Tr an, K.; Murza, A.; Sainsily, X.; Coquerel, D.; C ot e, J.; Belleville, K.; Haroune, L.; Longpr e, J.-M.; Dumaine, R.; Salvail, D.; Lesur, O.; Auger-Messier, M.; Sarret, P.; Marsault,  . A Systematic Exploration of Macrocyclization in Apelin-13: Impact on Binding, Signaling, Stability, and Cardiovascular Effects. *J. Med. Chem.* 2018, 61, 2266–2277.

Tr an, K.; Van Den Hauwe, R.; Sainsily, X.; Couvineau, P.; C ot e, J.; Simard, L.; Echevarria, M.; Murza, A.; Serre, A.; Th eroux, L.; Saibi, S.; Haroune, L.; Longpr e, J.-M.; Lesur, O.; Auger-Messier, M.; Spino, C.; Bouvier, M.; Sarret, P.; Ballet, S.; Marsault,  . Constraining the Side Chain of C-Terminal Amino Acids in Apelin-13 Greatly Increases Affinity, Modulates Signaling, and Improves the Pharmacokinetic Profile. *J. Med. Chem.* 2021, 64, 5345–5364.

- 30 Yang, P.; Kuc, R. E.; Brame, A. L.; Dyson, A.; Singer, M.; Glen, R. C.; Cheriyan, J.; Wilkinson, I. B.; Davenport, A. P.; Maguire, J. J. [Pyr1]Apelin-13(1–12) Is a Biologically Active ACE2 Metabolite of the Endogenous Cardiovascular Peptide [Pyr1]Apelin-13. *Front. Neurosci.* 2017, 11, 1–14.

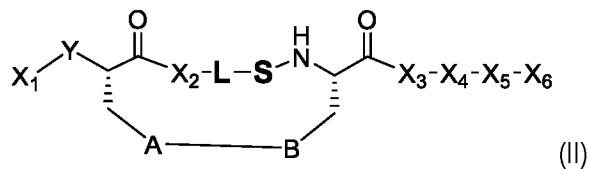
Yung-Chi, C.; Prusoff, W. H. Relationship between the Inhibition Constant (KI) and the Concentration of Inhibitor Which Causes 50 per Cent Inhibition (I50) of an Enzymatic Reaction. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099–3108.

- 35 Zhen, E. Y.; Higgs, R. E.; Gutierrez, J. A. Pyroglutamyl Apelin-13 Identified as the Major Apelin Isoform in Human Plasma. *Anal. Biochem.* 2013, 442, 1–9.

Zimmerman, B.; Beautrait, A.; Aguila, B.; Charles, R.; Escher, E.; Claing, A.; Bouvier, M.; Laporte, S. A. Differential β -Arrestin-Dependent Conformational Signaling and Cellular Responses Revealed by Angiotensin Analogs. *Sci. Signal.* 2012, 5, ra33–ra33.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II):



где:

5 X_1 отсутствует или представляет собой X_7-X_8 , где

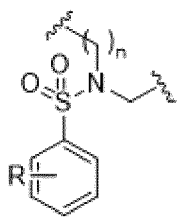
10 X_7 представляет собой $-(CH_2)_q-CH_3$ или $-(CF_2)_q-CF_3$, где q равен от 0 до 11, природную аминокислоту, синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, $-(C1-C12)$ алкил, $-(CF_2)_q-CF_3$, где q равен от 0 до 11, $-(C3-C8)$ гетероалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероарил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ циклоалкил или $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероциклоалкил, где p равен от 0 до 5, причем
 15 циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя $(C3-C8)$ арилами, $(C3-C8)$ гетероарилами, $(C3-C8)$ циклоалкилами или $-(C3-C8)$ гетероциклоалкилами; и при этом алкил, гетероарил, арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, амин, $-OH$, S, $-(C1-C6)$ алкил, $-O-(C1-C6)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, $-O-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, $-(C3-C8)$ циклоалкил или $-O-(C3-C8)$ циклоалкил, и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой N, O или S; и

20 X_8 отсутствует или представляет собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероциклоалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил или $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя $(C3-C8)$ арилами, $(C3-C8)$ гетероарилами, $(C3-C8)$ циклоалкилами или $-(C3-C8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N,
 25 O или S;

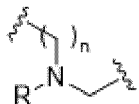
Y отсутствует, представляет собой NH_2 -, Ac-NH-, гуанидин или H;

A представляет собой $-(CH_2)_n$ -; $-(CH_2)_nNH=C(NH_2)N-CH_2-CH=CH-$ (предпочтительно аллилглицин или N α -аллиларгинин), где n равен 2, 3 или 4; или $-CH=CH-(CH_2)_m$ -, где m равен 0, 1 или 2;

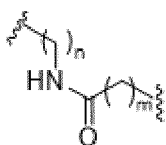
B отсутствует или представляет собой



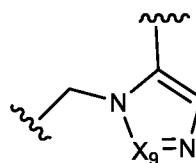
, где R представляет собой O, P, m-алкил, галоген или нитро, и n равен 1, 2 или 3;



, где R представляет собой H, C3–C7алкил, бензил или арилалкил, и n равен 1, 2 или 3;



, где n равен 1, 2, 3 или 4, и m равен 0 или 1; или



где X₉ представляет

собой CH или N;

5

X₂ и X₃, каждый независимо, отсутствует или представляет собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой –CH₂–(CH₂)_p–NH₂, –CH₂–(CH₂)_p–гуанидин, –(CH₂)_p–(C3–C8)циклоалкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)гетероциклоалкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)арил или –(CH₂)_p–(C3–C8)гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил

10

необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, (C3–C8)гетероарилами, (C3–C8)циклоалкилами или –(C3–C8)гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S;

15

X₄ представляет собой природную или не природную аминокислоту, имеющую положительно заряженную или незаряженную боковую цепь;

X₅ представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, βAla, Hup или Hup(OBn); и

X₆ представляет собой X₁₀–X₁₁–X₁₂, где

20

X₁₀ представляет собой любую природную аминокислоту; или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, –(CH₂)_p–(C3–C8)алкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)гетероалкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)циклоалкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)гетероциклоалкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)арил, –(CH₂)_p–(C3–C8)гетероарил, –CH₂–(CH₂)_p–NH₂, –CH₂–(CH₂)_p–гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, –OH, S, –(C1–C6)алкил, –O–(C1–C6)алкил, –(CH₂)_{p'}–(C3–C8)арил, –O–(CH₂)_{p'}–(C3–C8)арил, –(C3–C8)циклоалкил или –O–(C3–C8)циклоалкил, где p' равен от 0 до 5; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил

25

необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, (C3–C8)гетероарилами, (C3–

С8)циклоалкилами или $-(C3-C8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В конкретном варианте осуществления X_{10} представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ алкил или $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, где p равен от 0 до 5, причем арил необязательно конденсирован с одним или двумя $(C3-C8)$ арилами, и при этом арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой $O-(C1-C6)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, $-O-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, $-(C3-C8)$ циклоалкил или $-O-(C3-C8)$ циклоалкил, где p равен от 0 до 5. В конкретном варианте осуществления он не представляет собой Ala. В более конкретном варианте осуществления X_{10} представляет собой Ile, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин), альфа-метилфенилаланин, Phe, Tic ((S)-N-Фтос-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту), Tyr, 1Nal, 2Nal, TyrOBn, супTyr(OBn), дсупTyr(OBn), супTyr(OCуп), супTyr(OPr), D-1Nal, D-2Nal, D-TyrOBn или D-Tyr;

X_{11} отсутствует или представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, β Ala, Hup или Hup(OBn). В конкретном варианте осуществления он отсутствует или представляет собой Pro; и

X_{12} отсутствует или представляет собой Phe,

или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что:

- X_2 и X_3 , каждый независимо, представляют собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$ или $-(CH_2)_p$ -имидазол, предпочтительно $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин или $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, где p равен от 0 до 4; и/или
 - X_{10} представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ алкил или $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, где p равен от 0 до 5, причем арил необязательно конденсирован с одним или двумя $(C3-C8)$ арилами, и при этом арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой $-OH$, $-O-(C1-C6)$ алкил, $-(CH_2)_{p'}-(C3-C8)$ арил, $-O-(CH_2)_{p'}-(C3-C8)$ арил, $-(C3-C8)$ циклоалкил или $-O-(C3-C8)$ циклоалкил, где p' равен от 0 до 5,
- или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что:

- каждый из X_2 и X_3 независимо представляет собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dар (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg, hArg, His, Ile, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин) или альфа-метилфенилаланин;
- X_4 представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, β Ala, Hup или Hup(OBn);

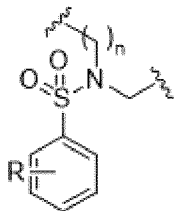
- X_5 представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, β Ala, Hup или Hup(OBn); и/или
- X_{10} представляет собой X_{10} , представляющий собой Nle, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин), альфа-метилфенилаланин, Phe, Tic ((S)-N-Fmoc-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту), Tyr, 1Nal, 2Nal, TyrOBn, cypTyr(OBn), dcypTyr(OBn), cypTyr(OCyp), cypTyr(OPr), D-1Nal, D-2Nal, D-TyrOBn или D-Tyr, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что:

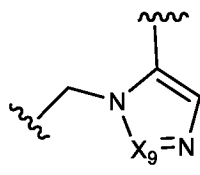
- X_2 и X_3 , каждый независимо, представляет собой Lys, Arg, hArg, Nle, Leu, Phe или Cha;
- X_4 представляет собой Gly; и/или
- X_5 представляет собой Pro, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

5. Соединение по любому из пп. 1–4, отличающееся тем, что:

- X_1 отсутствует;
- Y представляет собой NH_2 , Ac-NH-, гуанидин или H;
- A представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_m-$, где m равен 0, 1 или 2;



- B отсутствует, представляет собой алкил, галоген или нитро, и n равен 1, 2 или 3, где R представляет собой O, P, m-



алкил, галоген или нитро, и n равен 1, 2 или 3, где X_9 представляет собой CH или N; и/или

- X_{10} представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}3-\text{C}8)$ алкил или $-(\text{CH}_2)_p-(\text{C}3-\text{C}8)$ арил, где p равен от 0 до 5, причем арил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, и при этом арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}1-\text{C}6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{p'}-(\text{C}3-\text{C}8)$ арил, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{p'}-(\text{C}3-\text{C}8)$ арил, $-(\text{C}3-\text{C}8)$ циклоалкил или $-\text{O}-(\text{C}3-\text{C}8)$ циклоалкил, где p' равен от 0 до 5, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир

или сольват.

6. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что X_{10} представляет собой Nle или D-1Nal, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

- 5 2. Соединение по любому из пп. 1–4, отличающееся тем, что:
- X_1 представляет собой X_7 – X_8 ; и/или
 - Y отсутствует,
- или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

10

7. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что:
- X_1 представляет собой X_7 – X_8 , и X_8 представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ - NH_2 или $-(\text{CH}_2)_p$ -имидазол, предпочтительно $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин или $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ - NH_2 , где p равен от 0 до 4,
- 15 или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

8. Соединение по п. 7 или п. 8, отличающееся тем, что
- A представляет собой $-(\text{CH}_2)_n$ - или $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_m$ -, где m равен 0, 1 или 2,
- 20 или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

9. Соединение любой из формул (I)–(VIII) или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

10. Соединение по п. 9, которое представляет собой любое из соединений 3–4, 9–29, 35–46, 62–70, 72–
25 79, 84 и 89–94, предпочтительно любое из соединений 11, 13, 15–16, 18–20 и 42–44:

№ Соединения	Название	Структура
3	KT01-16	$\text{Pyr-c}[\text{X-P-R-X}]_c\text{-S-H-K-G-P-Nle-P-F}$
4	KT01-17	$\text{Pyr-c}[\text{X-P-R-L-S-X}]_c\text{-K-G-P-Nle-P-F}$
9	KT02-98	$\text{Pyr-R-P-R-L-S-H-K-[dX-P-Nle-P-X]}$
10	KT03-32	$\text{Pyr-R-P-R-L-S-H-K-[X-P-Nle-P-dX]}$
11	KT02-136	$\text{Pyr-R-P-R-L-S-H-K-G-P-[X-P-X]}$
12	KT02-137	$\text{Pyr-R-P-R-L-S-H-K-G-P-[dX-P-X]}$
13	KT01-125	$\text{Pyr-R-c}^*[\text{X-R-L-S-X}]_c\text{-K-G-P-Nle-P-F}$
14	KT01-105	$\text{Pyr-R-c}[\text{Dap-R-L-S-Asp}]_c\text{-K-G-P-Nle-P-F}$

15	KT01-98	Pyr-R-c[X-R-L-S-Alh]c-K-G-P-Nle-P-F
16	KT01-123	Pyr-R-c[X-R-L-S-Alnb]c-K-G-P-Nle-P-F
17	KT01-106	Pyr-R-c[Lys-R-L-S-Asp]c-K-G-P-Nle-P-F
18	KT01-126	Pyr-R-c[X-R-L-S-Alb]c-K-G-P-Nle-P-F
19	KT01-122	Pyr-R-c[X-R-L-S-Almb]c-K-G-P-Nle-P-F
20	KT01-100	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F
21	KT01-118	Ac-NH-c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F
22	KT01-110	∅-c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F
23	KT01-121	Гуанидин-c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F
24	KT01-133	NH ₂ -c[X-Nle-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F
25	KT01-127	NH ₂ -c[X-R-L-S-Alh]c-K-G-P-Nle-P-F
26	KT01-120	NH-c[Rx-R-L-S-AlH]-K-G-P-Nle-P-F
27	KT01-111	∅-c[X-R-L-S-AlH]-K-G-P-Nle-P-F
28	KT01-135	NH ₂ -c[X-R-L-S-Alnb]c-K-G-P-Nle-P-F
29	KT01-116	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle
35	KT03-57	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-1Nal
36	KT03-58	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-2Nal
37	KT03-51	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-TyrOBn
38	KT03-67	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-cypTyr(OBn)
39	KT03-68	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-dcypTyr(OBn)
40	KT03-69	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-cypTyr(OCyp)
41	KT03-70	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-cypTyr(OPr)
42	KT04-43	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-1Nal)
43	KT04-44	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-2Nal)
44	KT04-42F1	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-TyrOBn)
45	KT04-42b	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-Tyr)
46	KT01-145	Ac-c[E-N-T-N-(8-аминооктановая)-R-P-R-L-K]-H-K-G-P-Nle-P-F
62	KT02-62	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-A-K]-P-A-P-F
63	KT02-76	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-cypTyrOBn
64	KT02-78	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-cypY
65	KT02-99	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-dcypTyrOBn
66	KT03-02	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-TyrOBn
67	KT02-18	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B1
68	KT02-19	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B2
69	KT02-20	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B3

70	KT02-21	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B4
72	AM03-37	c[K-R-R-E]-Nle-P-L-H-S-R-V-P-F-P
73	AM03-66	c[K-R-R-E]-Nle-P-L-H-S-R-V-Oic-F-P
74	AM03-38	Pyr-R-R-c[K-Nle-P-E]-H-S-R-V-P-F-P
75	ABB01-105	Pyr-R-R-c[E-Nle-P-K]-H-S-R-V-P-F-P
76	AM03-40	Pyr-R-R-S-c[K-P-L-H-E]-R-V-P-F-P
77	ABB01-106	Pyr-R-R-S-c[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P
78	AM03-67	Pyr-R-R-S-c[E-P-L-H-K]-R-V-Oic-F-P
79	AM03-68	c[K-R-R-E]-Nle-c[C-L-H-C]-R-V-P-F-P
84	ABB01-109	Nle-P-c[E-H-S-R-K]-P-F-P
89	KT03-14	4BrBz-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P
90	KT03-16	Pyr-hR-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P
91	KT03-17	Pyr-R-hR-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P
92	KT03-15	Pyr-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-4BrF-P
93	KT03-19	Pyr-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-Hyp(OBn)
94	KT04-16	4BrBz-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-4BrF-P

или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

11. Соединение по п. 10, которое представляет собой любое из соединений 13–25, 27–29, 35–37 и 42–45, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

5 12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, стереоизомер, смесь, фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват по любому из пп. 1–11 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

10 13. Способ применения соединения любой из формул (I)–(IV) или его стереоизомера, или их смеси, или их фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или сольвата для лечения сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что соединение представляет собой любое из соединений 3–4, 9–29 и 35–46 по п. 10, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват.

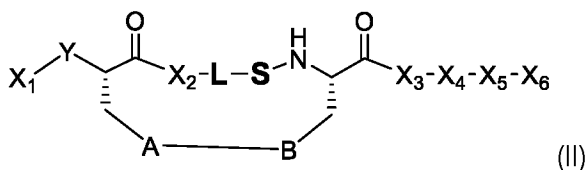
15 15. Способ по п. 13, отличающийся тем, что соединение имеет формулу (II), определенную в любом из пп. 1–8.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что соединение представляет собой любое из соединений 13–25, 27–29, 35, 36–37 и 42–45, предпочтительно любое из соединений 13, 15–16, 18–20, 23 и 42–44, определенных в п. 10, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват.
- 5 17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение 42 или 43, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,

принятая Международным бюро 11 мая 2023 г. (11.05.2023)

1. Соединение формулы (II):



где:

X_1 отсутствует или представляет собой X_7-X_8 , где

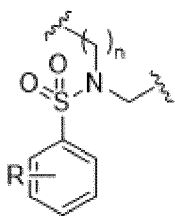
X_7 представляет собой $-(CH_2)_q-CH_3$ или $-(CF_2)_q-CF_3$, где q равен от 0 до 11, природную аминокислоту, синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H , $-(C1-C12)$ алкил, $-(CF_2)_q-CF_3$, где q равен от 0 до 11, $-(C3-C8)$ гетероалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероарил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ циклоалкил или $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероциклоалкил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя $(C3-C8)$ арилами, $(C3-C8)$ гетероарилами, $(C3-C8)$ циклоалкилами или $-(C3-C8)$ гетероциклоалкилами; и при этом алкил, гетероарил, арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, амин, $-OH$, S , $-(C1-C6)$ алкил, $-O-(C1-C6)$ алкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, $-O-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, $-(C3-C8)$ циклоалкил или $-O-(C3-C8)$ циклоалкил, и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой N , O или S ; и

X_8 отсутствует или представляет собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероциклоалкил, $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил или $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя $(C3-C8)$ арилами, $(C3-C8)$ гетероарилами, $(C3-C8)$ циклоалкилами или $-(C3-C8)$ гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N , O или S ;

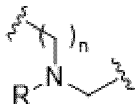
Y отсутствует, представляет собой NH_2- , $Ac-NH-$, гуанидин или H ;

A представляет собой $-(CH_2)_n-$; $-(CH_2)_nNH=C(NH_2)N-CH_2-CH=CH-$ (предпочтительно аллилглицин или $N\alpha$ -аллиларгинин), где n равен 2, 3 или 4; или $-CH=CH-(CH_2)_m-$, где m равен 0, 1 или 2;

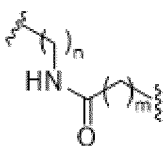
B отсутствует или представляет собой



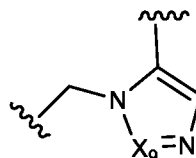
, где R представляет собой O, P, m-алкил, галоген или нитро, и n равен 1, 2 или 3;



, где R представляет собой H, C3–C7алкил, бензил или арилалкил, и n равен 1, 2 или 3;



, где n равен 1, 2, 3 или 4, и m равен 0 или 1; или



где X₉ представляет

собой CH или N;

X₂ и X₃, каждый независимо, отсутствует или представляет собой природную или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой –CH₂–(CH₂)_p–NH₂, –CH₂–(CH₂)_p–гуанидин, –(CH₂)_p–(C3–C8)циклоалкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)гетероциклоалкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)арил или –(CH₂)_p–(C3–C8)гетероарил, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен по меньшей мере одной аминогруппой или гуанидиновой группой; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, (C3–C8)гетероарилами, (C3–C8)циклоалкилами или –(C3–C8)гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S;

X₄ представляет собой природную или неприродную аминокислоту, имеющую положительно заряженную или незаряженную боковую цепь;

X₅ представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, βAla, Hup или Hup(OBn); и

X₆ представляет собой X₁₀–X₁₁–X₁₂, где

X₁₀ представляет собой любую природную аминокислоту; или синтетическую аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой H, –(CH₂)_p–(C3–C8)алкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)гетероалкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)циклоалкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)гетероциклоалкил, –(CH₂)_p–(C3–C8)арил, –(CH₂)_p–(C3–C8)гетероарил, –CH₂–(CH₂)_p–NH₂, –CH₂–(CH₂)_p–гуанидин, где p равен от 0 до 5, причем циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, или гетероарил замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой, например, галоген, аминогруппу, гуанидиновую группу, –OH, S, –(C1–C6)алкил, –O–(C1–C6)алкил, –(CH₂)_{p'}–(C3–C8)арил, –O–(CH₂)_{p'}–(C3–C8)арил, –(C3–C8)циклоалкил или –O–(C3–C8)циклоалкил, где p' равен от 0 до 5; при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, (C3–C8)гетероарилами, (C3–C8)циклоалкилами или –(C3–C8)гетероциклоалкилами; и при этом гетероатом в гетероалкиле, гетероариле или гетероциклоалкиле представляет собой 1, 2 или 3 N, O или S. В конкретном варианте осуществления

X₁₀ представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ алкил или $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, где p равен от 0 до 5, причем арил необязательно конденсирован с одним или двумя (C₃-C₈)арилами, и при этом арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой O-(C₁-C₆)алкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-O-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или $-O-(C_3-C_8)$ циклоалкил, где p равен от 0 до 5. В конкретном варианте осуществления он не представляет собой Ala. В более конкретном варианте осуществления X₁₀ представляет собой Nle, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин), альфа-метилфенилаланин, Phe, Tic ((S)-N-Fmoc-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту), Tyr, 1Nal, 2Nal, TyrOBn, cypTyr(OBn), dcypTyr(OBn), cypTyr(OCyp), cypTyr(OPr), D-1Nal, D-2Nal, D-TyrOBn или D-Tyr;

X₁₁ отсутствует или представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, βAla, Hup или Hup(OBn). В конкретном варианте осуществления он отсутствует или представляет собой Pro; и

X₁₂ отсутствует или представляет собой Phe,

или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что:

- X₂ и X₃, каждый независимо, представляют собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин, $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$ или $-(CH_2)_p$ -имидазол, предпочтительно $-CH_2-(CH_2)_p$ -гуанидин или $-CH_2-(CH_2)_p-NH_2$, где p равен от 0 до 4; и/или
- X₁₀ представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ алкил или $-(CH_2)_p-(C_3-C_8)$ арил, где p равен от 0 до 5, причем арил необязательно конденсирован с одним или двумя (C₃-C₈)арилами, и при этом арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой -OH, $-O-(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{p'}-(C_3-C_8)$ арил, $-O-(CH_2)_{p'}-(C_3-C_8)$ арил, $-(C_3-C_8)$ циклоалкил или $-O-(C_3-C_8)$ циклоалкил, где p' равен от 0 до 5,

или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что:

- каждый из X₂ и X₃ независимо представляет собой Lys, Orn, Dab (2,4-диаминомасляную кислоту), Dar (2,3-диаминопропионовую кислоту), Arg, hArg, His, Nle, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин) или альфа-метилфенилаланин;
- X₄ представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, βAla, Hup или Hup(OBn);
- X₅ представляет собой Gly, Phe, Leu, Ile, Ser, Aib, Pro, Sar, Oic, βAla, Hup или Hup(OBn); и/или
- X₁₀ представляет собой X₁₀, представляющий собой Nle, альфа-метиллейцин, циклолейцин, трет-лейцин, циклогексилаланин (например, (3-циклогексил-L-аланин), альфа-метилфенилаланин,

Phe, Tic ((S)-N-Фмос-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту), Tyr, 1Nal, 2Nal, TyrOBn, сурTyr(OBn), dсурTyr(OBn), сурTyr(OCур), сурTyr(OPr), D-1Nal, D-2Nal, D-TyrOBn или D-Tyr, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

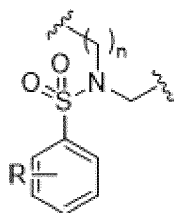
4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что:

- X_2 и X_3 , каждый независимо, представляет собой Lys, Arg, hArg, Nle, Leu, Phe или Cha;
- X_4 представляет собой Gly; и/или
- X_5 представляет собой Pro,

или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

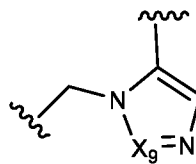
5. Соединение по любому из пп. 1–4, отличающееся тем, что:

- X_1 отсутствует;
- Y представляет собой NH_2 , Ac-NH-, гуанидин или H;
- A представляет собой $-CH=CH-(CH_2)_m-$, где m равен 0, 1 или 2;



- B отсутствует, представляет собой , где R представляет собой O, P, m-

алкил, галоген или нитро, и n равен 1, 2 или 3,
 СН или N; и/или



- X_{10} представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-(CH_2)_p-$ (C3–C8)алкил или $-(CH_2)_p-(C3-C8)$ арил, где p равен от 0 до 5, причем арил необязательно конденсирован с одним или двумя (C3–C8)арилами, и при этом арил необязательно замещен одним или более заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой –OH, $-O-(C1-C6)$ алкил, $-(CH_2)_p'-(C3-C8)$ арил, $-O-(CH_2)_p'-(C3-C8)$ арил, $-(C3-C8)$ циклоалкил или $-O-(C3-C8)$ циклоалкил, где p' равен от 0 до 5,
 или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

6. Соединение по п. 5, отличающееся тем, что X_{10} представляет собой Nle или D-1Nal, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

7. Соединение по любому из пп. 1–4, отличающееся тем, что:
- X_1 представляет собой X_7 – X_8 ; и/или
 - Y отсутствует,
- или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.
8. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что:
- X_1 представляет собой X_7 – X_8 , и X_8 представляет собой аминокислоту, боковая цепь которой представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ - NH_2 или $-(\text{CH}_2)_p$ -имидазол, предпочтительно $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ -гуанидин или $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p$ - NH_2 , где p равен от 0 до 4,
- или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.
9. Соединение по п. 7 или п. 8, отличающееся тем, что
- A представляет собой $-(\text{CH}_2)_n$ - или $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_m$ -, где m равен 0, 1 или 2,
- или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.
10. Соединение любой из формул (I)–(VIII) или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.
11. Соединение по п. 10, которое представляет собой любое из соединений 3–4, 9–29, 35–46, 62–70, 72–79, 84 и 89–94, предпочтительно любое из соединений 11, 13, 15–16, 18–20 и 42–44:

№ Соединения	Название	Структура
3	KT01-16	$\text{Pyr-c}[\text{X-P-R-X}]_c\text{-S-H-K-G-P-Nle-P-F}$
4	KT01-17	$\text{Pyr-c}[\text{X-P-R-L-S-X}]_c\text{-K-G-P-Nle-P-F}$
9	KT02-98	$\text{Pyr-R-P-R-L-S-H-K-[dX-P-Nle-P-X]}$
10	KT03-32	$\text{Pyr-R-P-R-L-S-H-K-[X-P-Nle-P-dX]}$
11	KT02-136	$\text{Pyr-R-P-R-L-S-H-K-G-P-[X-P-X]}$
12	KT02-137	$\text{Pyr-R-P-R-L-S-H-K-G-P-[dX-P-X]}$
13	KT01-125	$\text{Pyr-R-c}^*[\text{X-R-L-S-X}]_c\text{-K-G-P-Nle-P-F}$
14	KT01-105	$\text{Pyr-R-c}[\text{Dap-R-L-S-Asp}]_c\text{-K-G-P-Nle-P-F}$
15	KT01-98	$\text{Pyr-R-c}[\text{X-R-L-S-Alh}]_c\text{-K-G-P-Nle-P-F}$
16	KT01-123	$\text{Pyr-R-c}[\text{X-R-L-S-Alnb}]_c\text{-K-G-P-Nle-P-F}$
17	KT01-106	$\text{Pyr-R-c}[\text{Lys-R-L-S-Asp}]_c\text{-K-G-P-Nle-P-F}$
18	KT01-126	$\text{Pyr-R-c}[\text{X-R-L-S-Alb}]_c\text{-K-G-P-Nle-P-F}$
19	KT01-122	$\text{Pyr-R-c}[\text{X-R-L-S-Almb}]_c\text{-K-G-P-Nle-P-F}$

20	KT01-100	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F
21	KT01-118	Ac-NH-c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F
22	KT01-110	∅-c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F
23	KT01-121	Гуанидин-c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F
24	KT01-133	NH ₂ -c[X-Nle-L-S-X]c-K-G-P-Nle-P-F
25	KT01-127	NH ₂ -c[X-R-L-S-Alh]c-K-G-P-Nle-P-F
26	KT01-120	NH-c[Rx-R-L-S-AlH]-K-G-P-Nle-P-F
27	KT01-111	∅-c[X-R-L-S-AlH]-K-G-P-Nle-P-F
28	KT01-135	NH ₂ -c[X-R-L-S-Alnb]c-K-G-P-Nle-P-F
29	KT01-116	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-Nle
35	KT03-57	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-1Nal
36	KT03-58	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-2Nal
37	KT03-51	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-TyrOBn
38	KT03-67	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-супTyr(OBn)
39	KT03-68	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-дсупTyr(OBn)
40	KT03-69	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-супTyr(OCyp)
41	KT03-70	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-супTyr(OPr)
42	KT04-43	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-1Nal)
43	KT04-44	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-2Nal)
44	KT04-42F1	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-TyrOBn)
45	KT04-42b	NH ₂ -c[X-R-L-S-X]c-K-G-P-(D-Tyr)
46	KT01-145	Ac-c[E-N-T-N-(8-аминооктановая)-R-P-R-L-K]-H-K-G-P-Nle-P-F
62	KT02-62	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-A-K]-P-A-P-F
63	KT02-76	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-супTyrOBn
64	KT02-78	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-супY
65	KT02-99	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-дсупTyrOBn
66	KT03-02	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-TyrOBn
67	KT02-18	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B1
68	KT02-19	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B2
69	KT02-20	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B3
70	KT02-21	Ac-K-F-R-R-Q-R-P-R-L-[E-H-K-K]-P-Nle-P-B4
72	AM03-37	c[K-R-R-E]-Nle-P-L-H-S-R-V-P-F-P
73	AM03-66	c[K-R-R-E]-Nle-P-L-H-S-R-V-Oic-F-P
74	AM03-38	Pyr-R-R-c[K-Nle-P-E]-H-S-R-V-P-F-P
75	ABB01-105	Pyr-R-R-c[E-Nle-P-K]-H-S-R-V-P-F-P
76	AM03-40	Pyr-R-R-S-c[K-P-L-H-E]-R-V-P-F-P
77	ABB01-106	Pyr-R-R-S-c[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P

78	AM03-67	Pyr-R-R-S-c[E-P-L-H-K]-R-V-Oic-F-P
79	AM03-68	c[K-R-R-E]-Nle-c[C-L-H-C]-R-V-P-F-P
84	ABB01-109	Nle-P-c[E-H-S-R-K]-P-F-P
89	KT03-14	4BrBz-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P
90	KT03-16	Pyr-hR-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P
91	KT03-17	Pyr-R-hR-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-P
92	KT03-15	Pyr-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-4BrF-P
93	KT03-19	Pyr-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-F-Hyp(OBn)
94	KT04-16	4BrBz-R-R-S-[E-P-L-H-K]-R-V-P-4BrF-P

при этом X представляет собой аллилглицин, и dX представляет собой D-аллилглицин, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

12. Соединение по п. 11, которое представляет собой любое из соединений 13–25, 27–29, 35–37 и 42–45, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемая соль, сложный эфир или сольват.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, стереоизомер, смесь, фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват по любому из пп. 1–12 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

14. Способ применения соединения любой из формул (I)–(IV) или его стереоизомера, или их смеси, или их фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира или сольвата для лечения сердечно-сосудистого заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения.

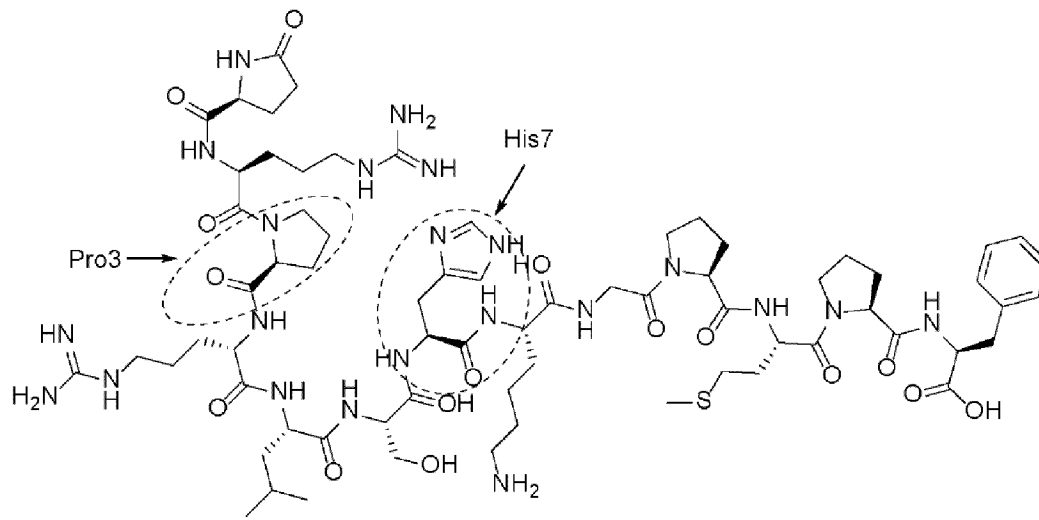
15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что соединение представляет собой любое из соединений 3–4, 9–29 и 35–46 по п. 10, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват.

16. Способ по п. 14, отличающийся тем, что соединение имеет формулу (II), определенную в любом из пп. 1–8.

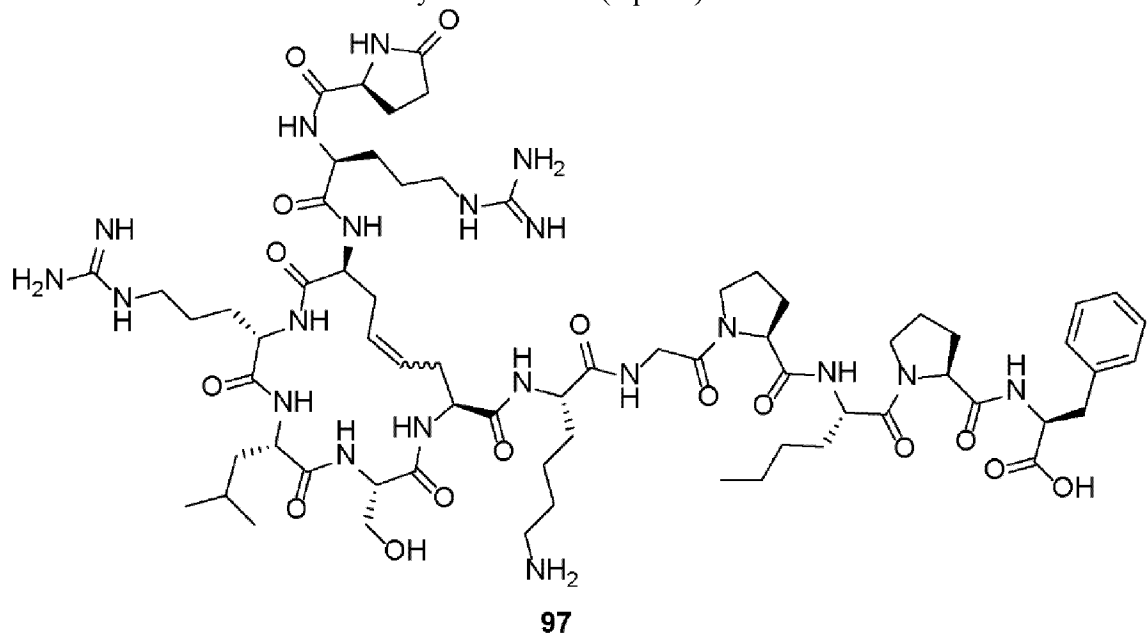
17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что соединение представляет собой любое из соединений 13–25, 27–29, 35, 36–37 и 42–45, предпочтительно любое из соединений 13, 15–16, 18–20, 23 и 42–44, определенных в п. 10, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение 42 или 43, или его стереоизомер, или их смесь, или их фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир или сольват.

Фиг. 1

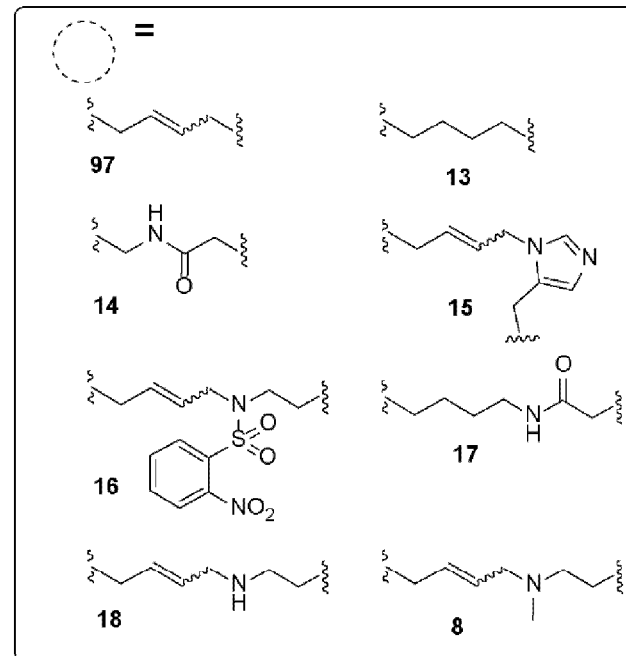
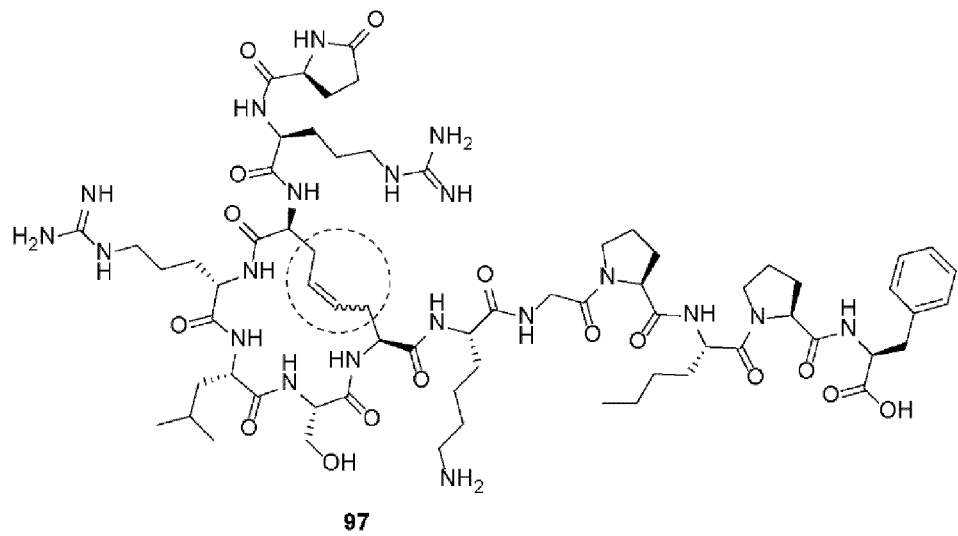


Руг-апелин-13 (Аре13)

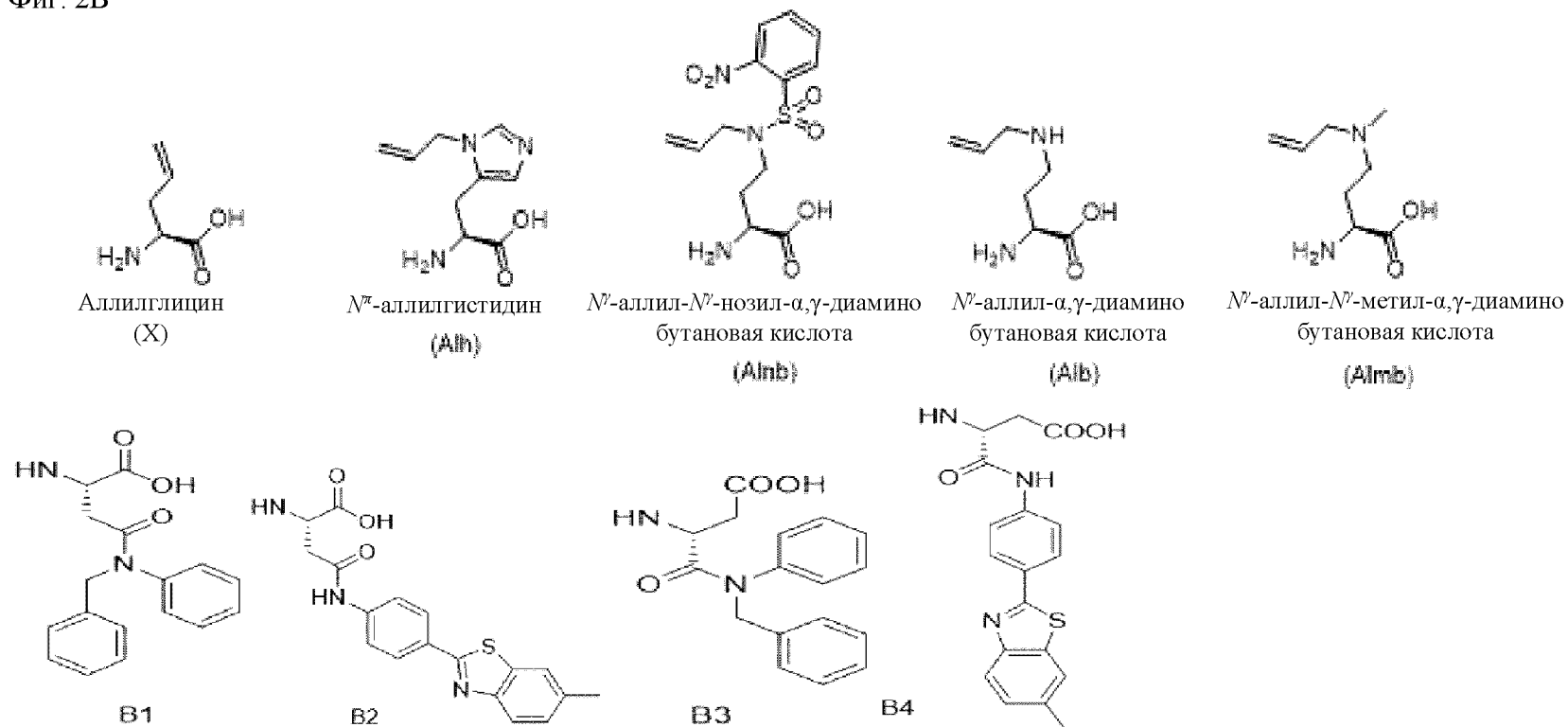


97

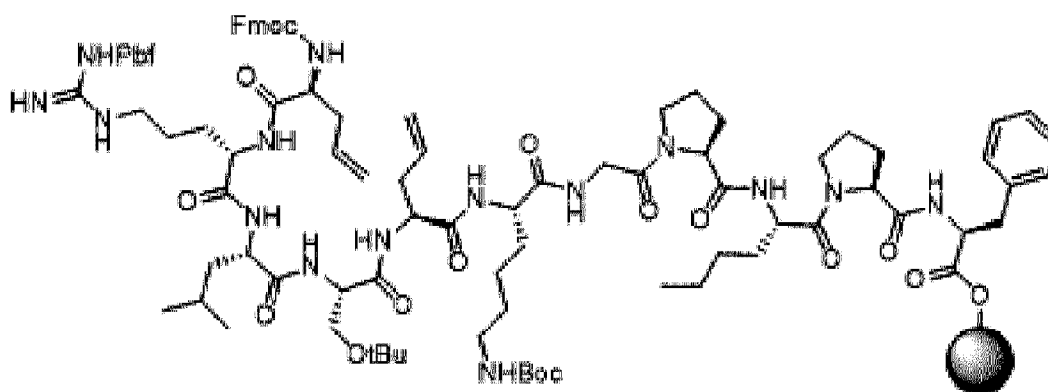
Фиг. 2А



Фиг. 2В

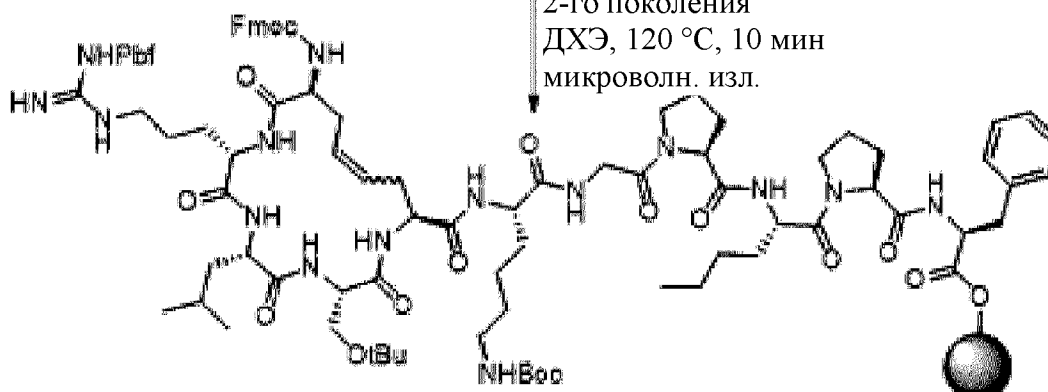


Фиг. 3А



Fmoc-X-Arg(Pbf)-Leu-Ser(OtBu)-X-Lys(Boc)-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-смола
 Линейный предшественник соединения 97

Катализаторы Ховейда-Граббса
 2-го поколения
 ДХЭ, 120 °С, 10 мин
 микроволн. изл.

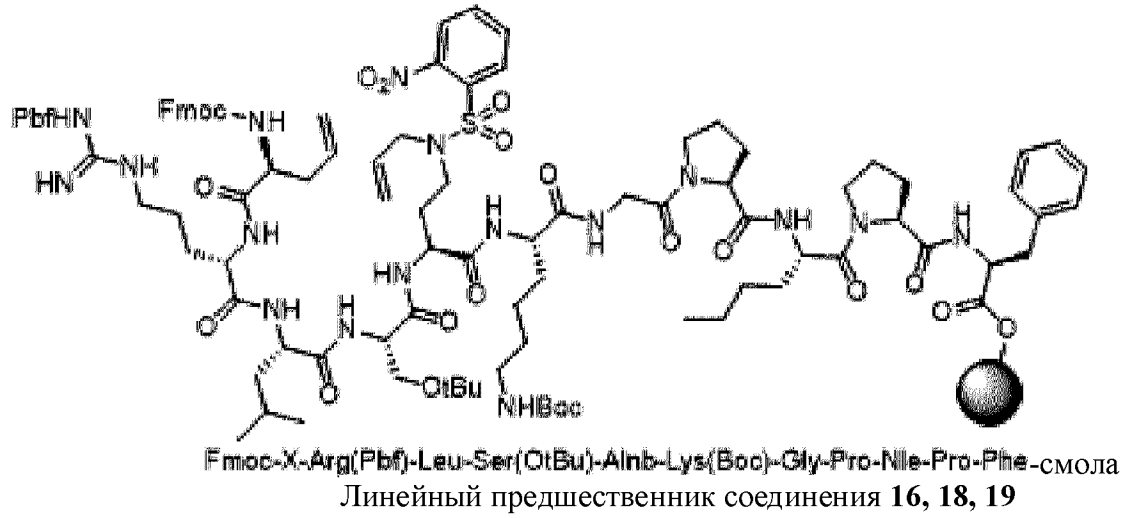


Fmoc-c[X-Arg(Pbf)-Leu-Ser(OtBu)-X]-Lys(Boc)-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-смола
 Циклический предшественник соединения 97
 X = аллилглицин

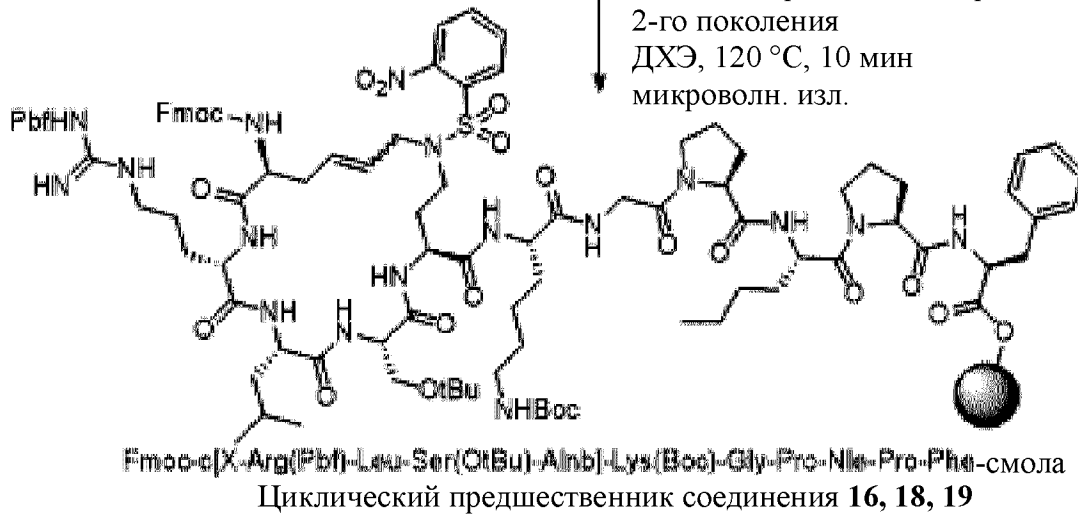
Присоединение Arg(Pbf) и
 Pyl(Boc) методом SPPS

Pyl(Boc)-Arg(Pbf)-c[X-Arg(Pbf)-Leu-Ser(OtBu)-X]-Lys(Boc)-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-смола
 Соединение 97 с защитными группами

Фиг. 3В



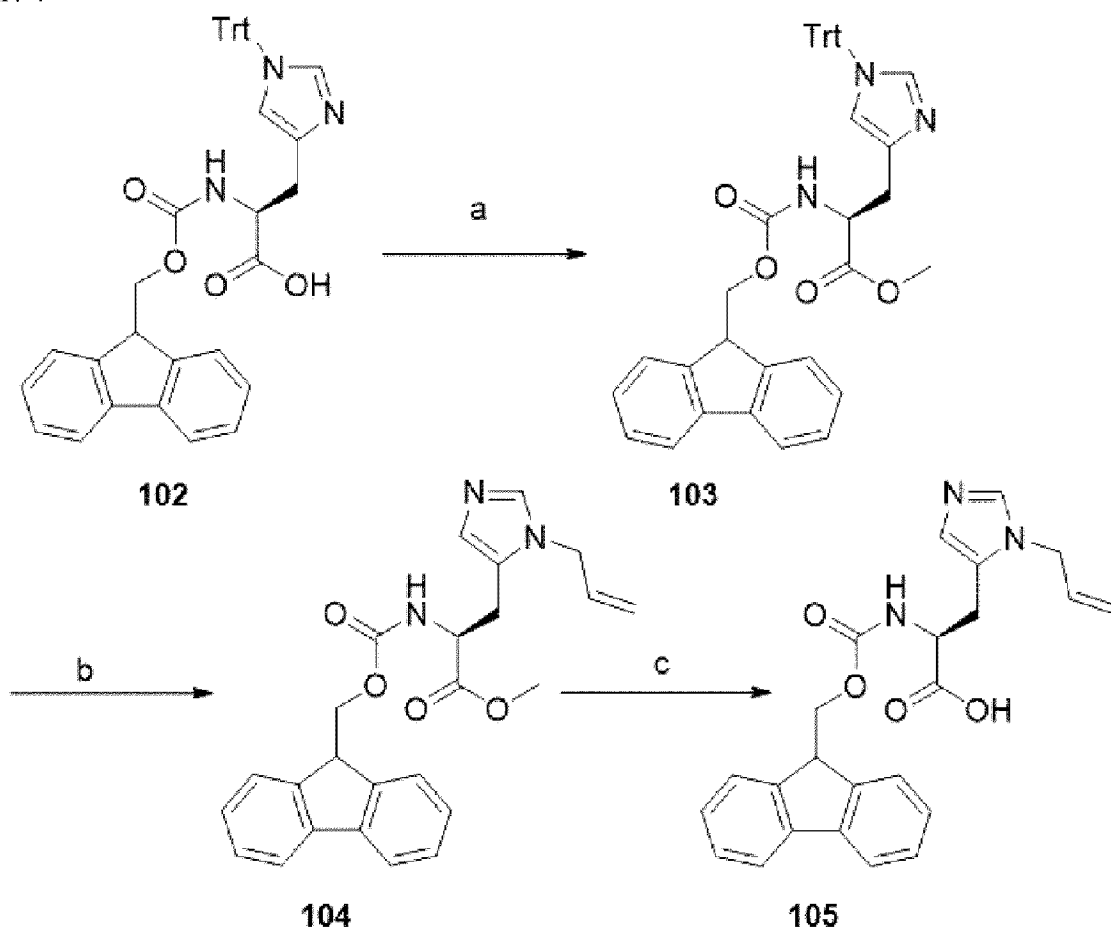
Катализаторы Ховейда-Грabbса
 2-го поколения
 ДХЭ, 120 °С, 10 мин
 микроволн. изл.



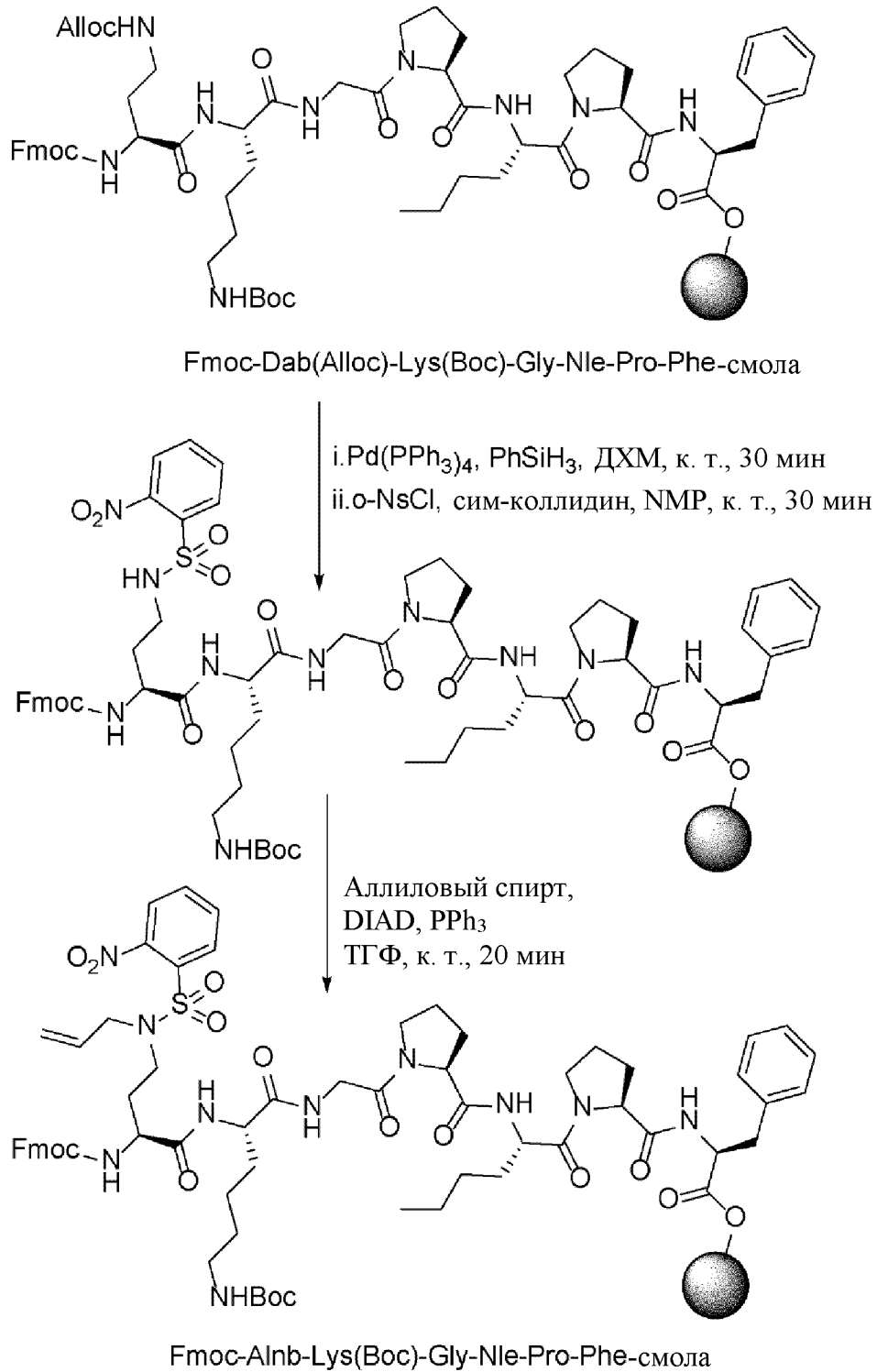
Присоединение Arg(Pbf) и
 Pyl(Boc) методом SPPS

1 Pyl(Boc)-Arg(Pbf)-c(X-Arg(Pbf)-Leu-Ser(OtBu)-Alnb)-Lys(Boc)-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-смола
 Соединение 16 с защитными группами :

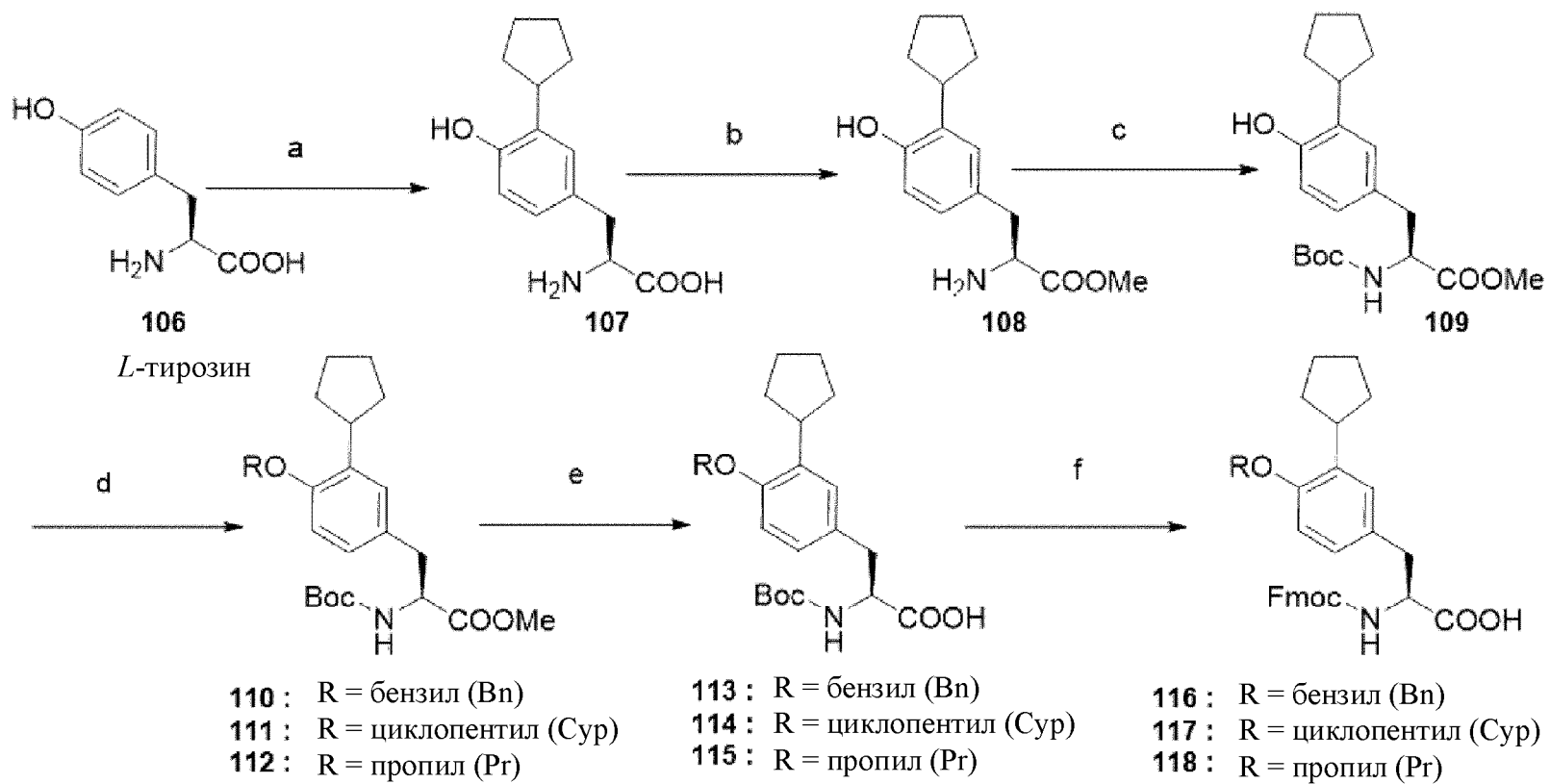
Фиг. 4



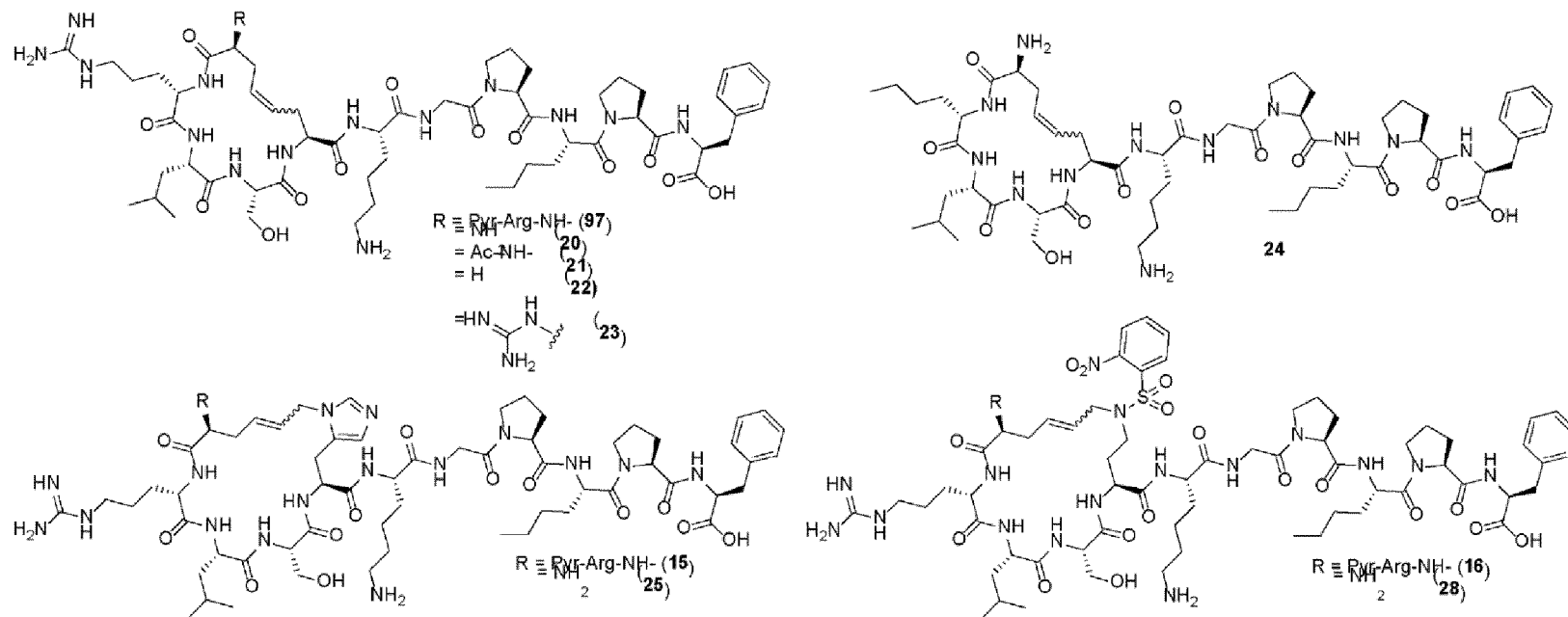
Фиг. 5



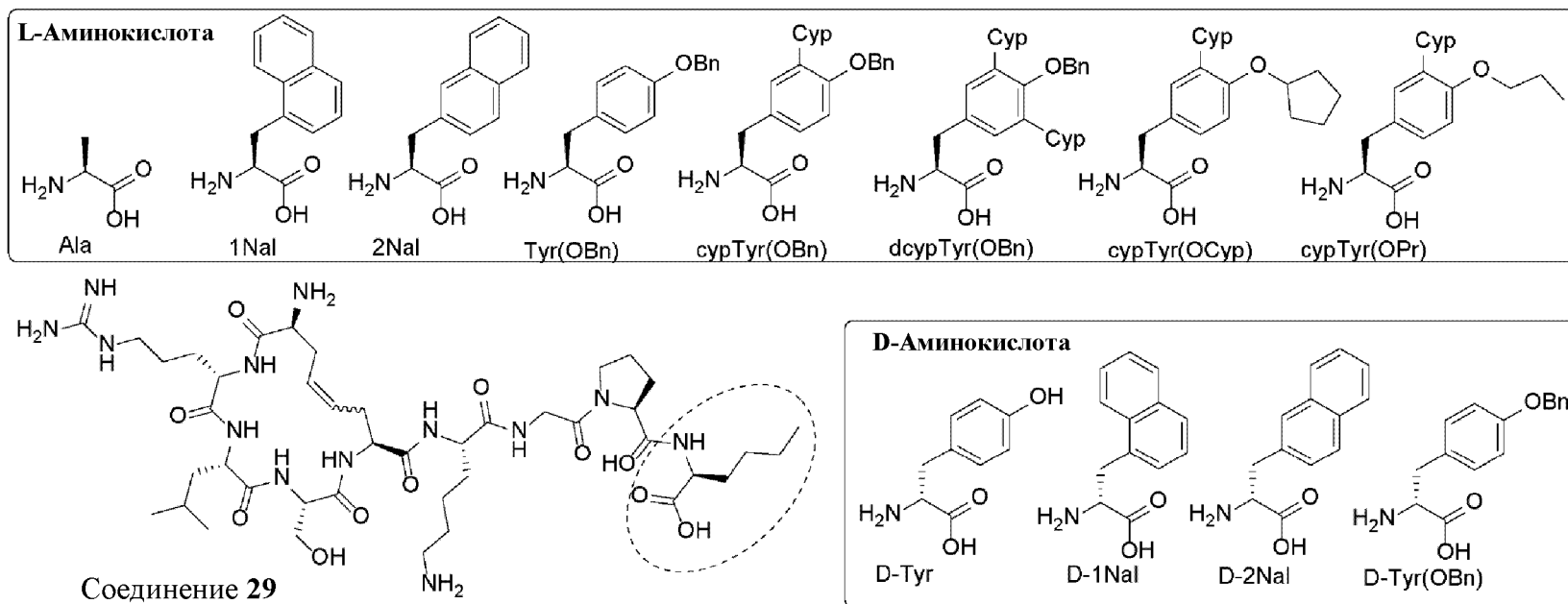
Фиг. 6



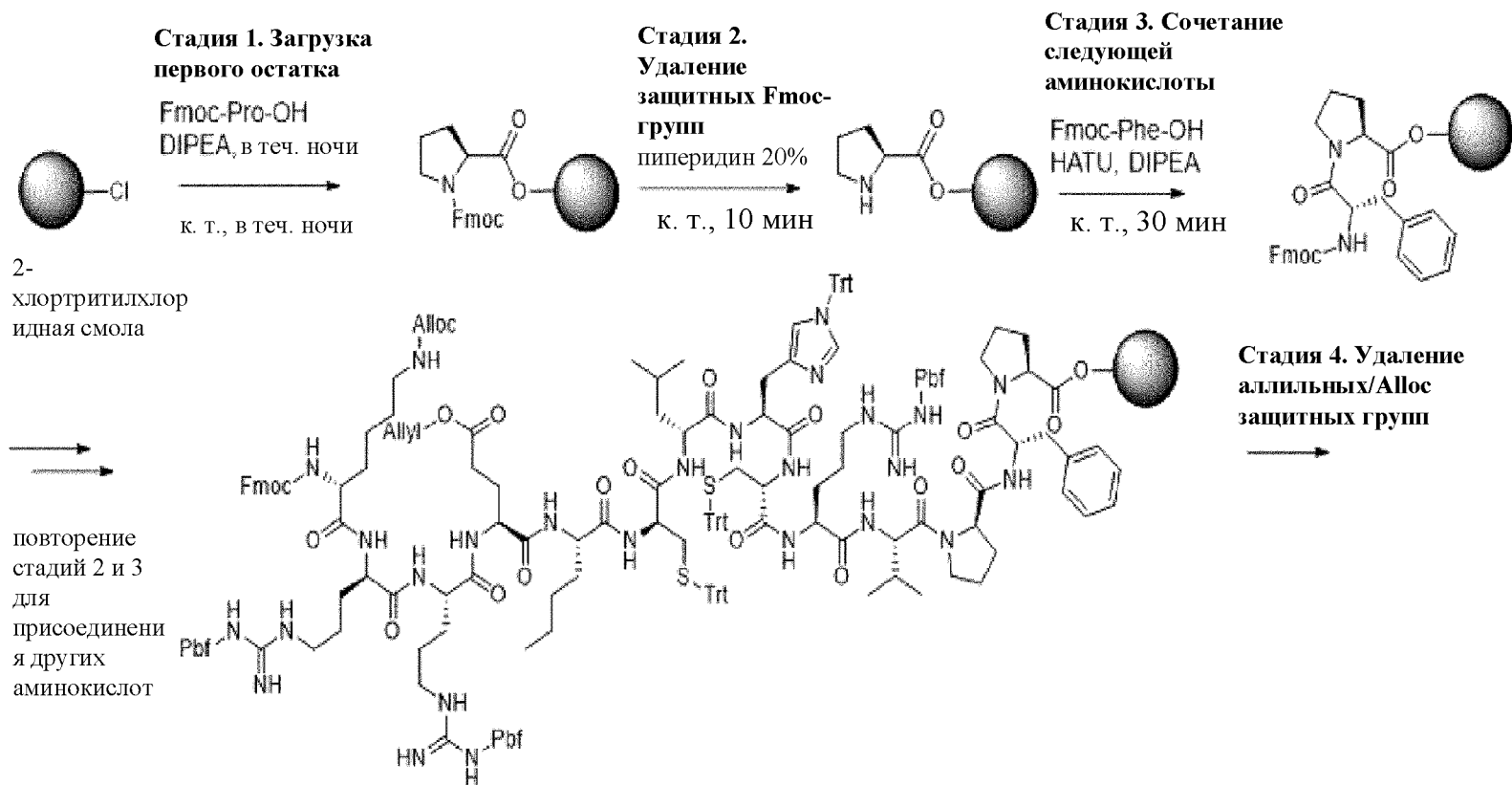
Фиг. 7



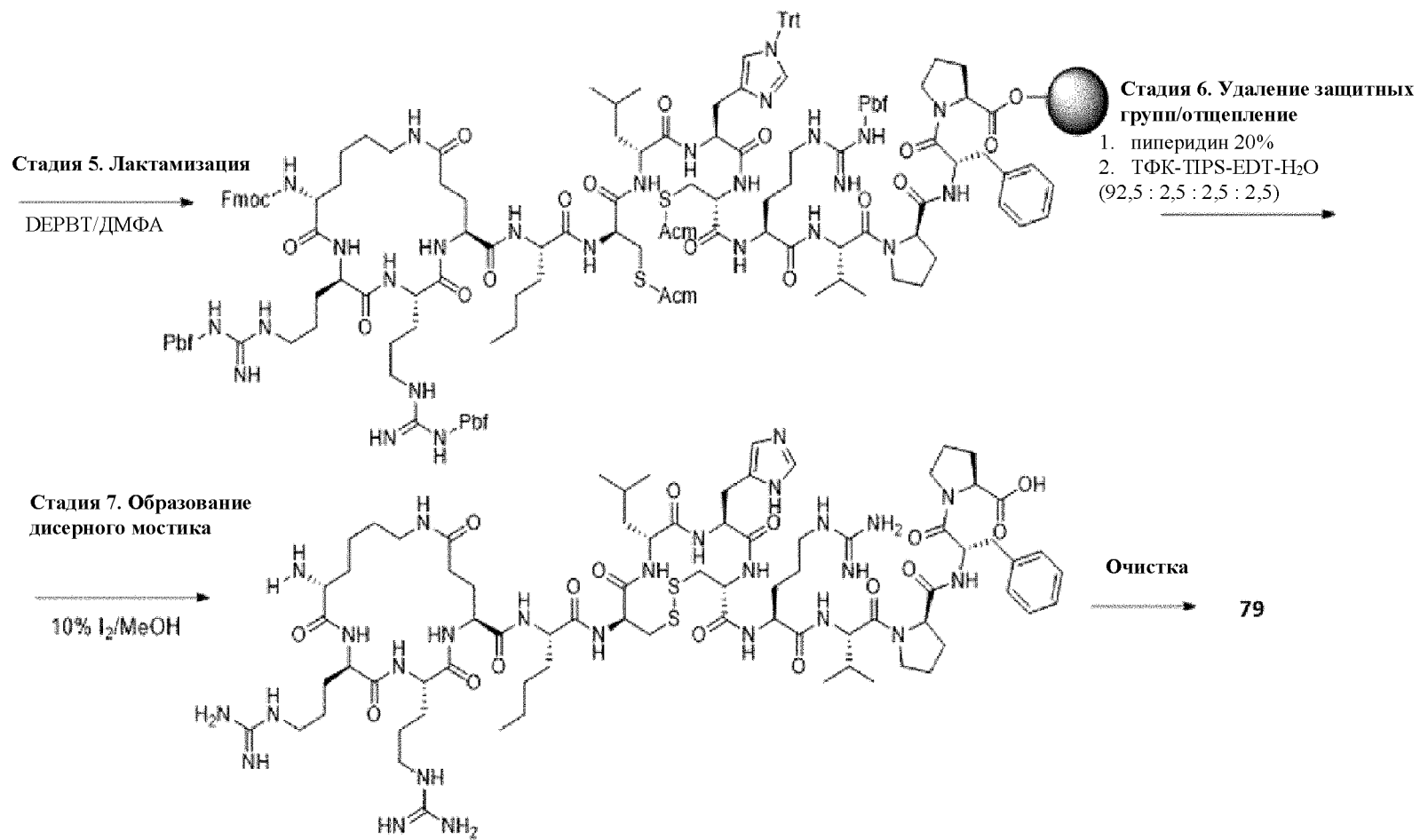
Фиг. 8



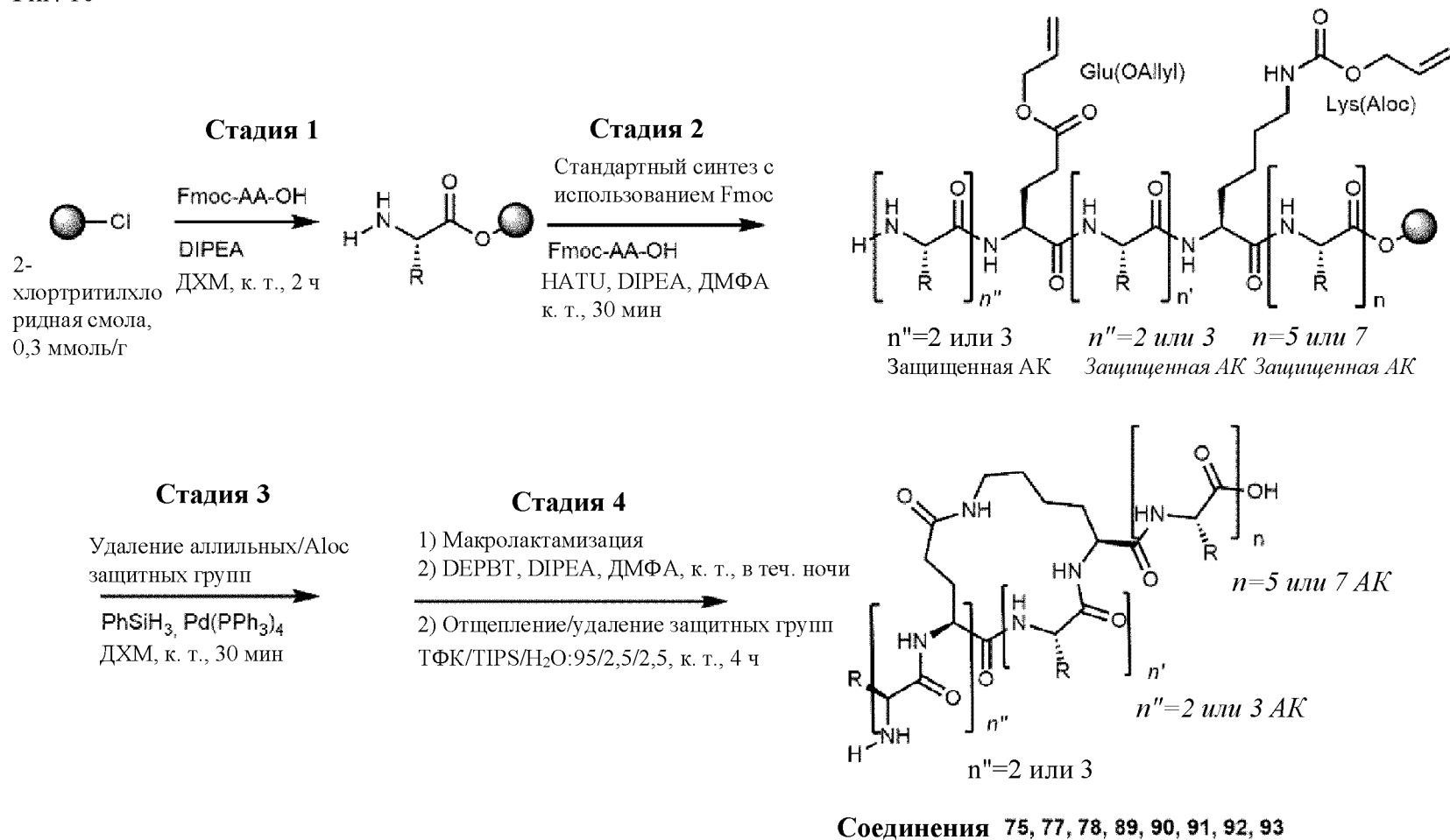
Фиг. 9А



Фиг. 9В



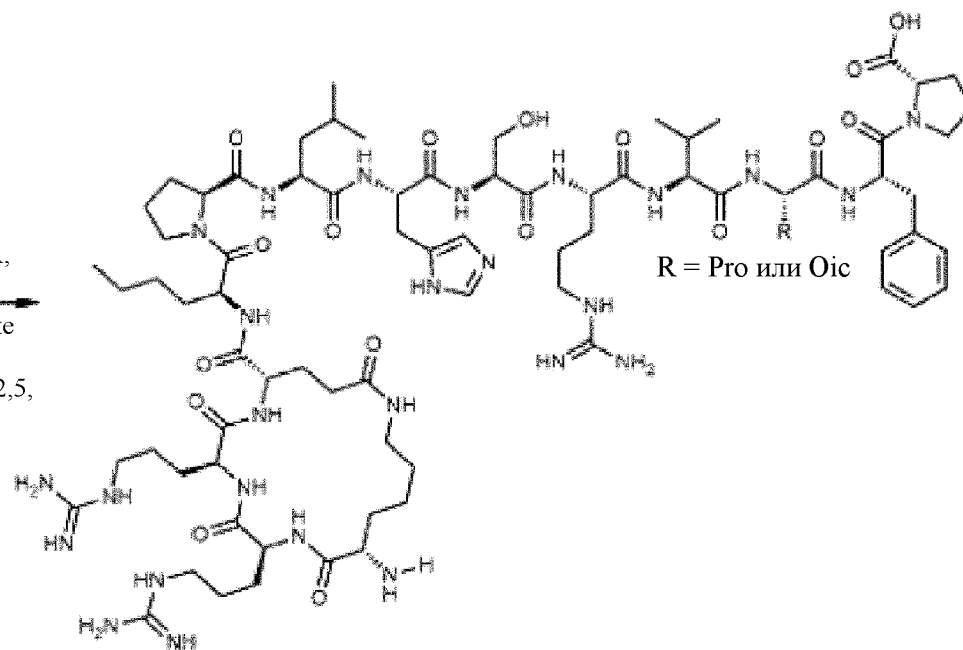
Фиг. 10



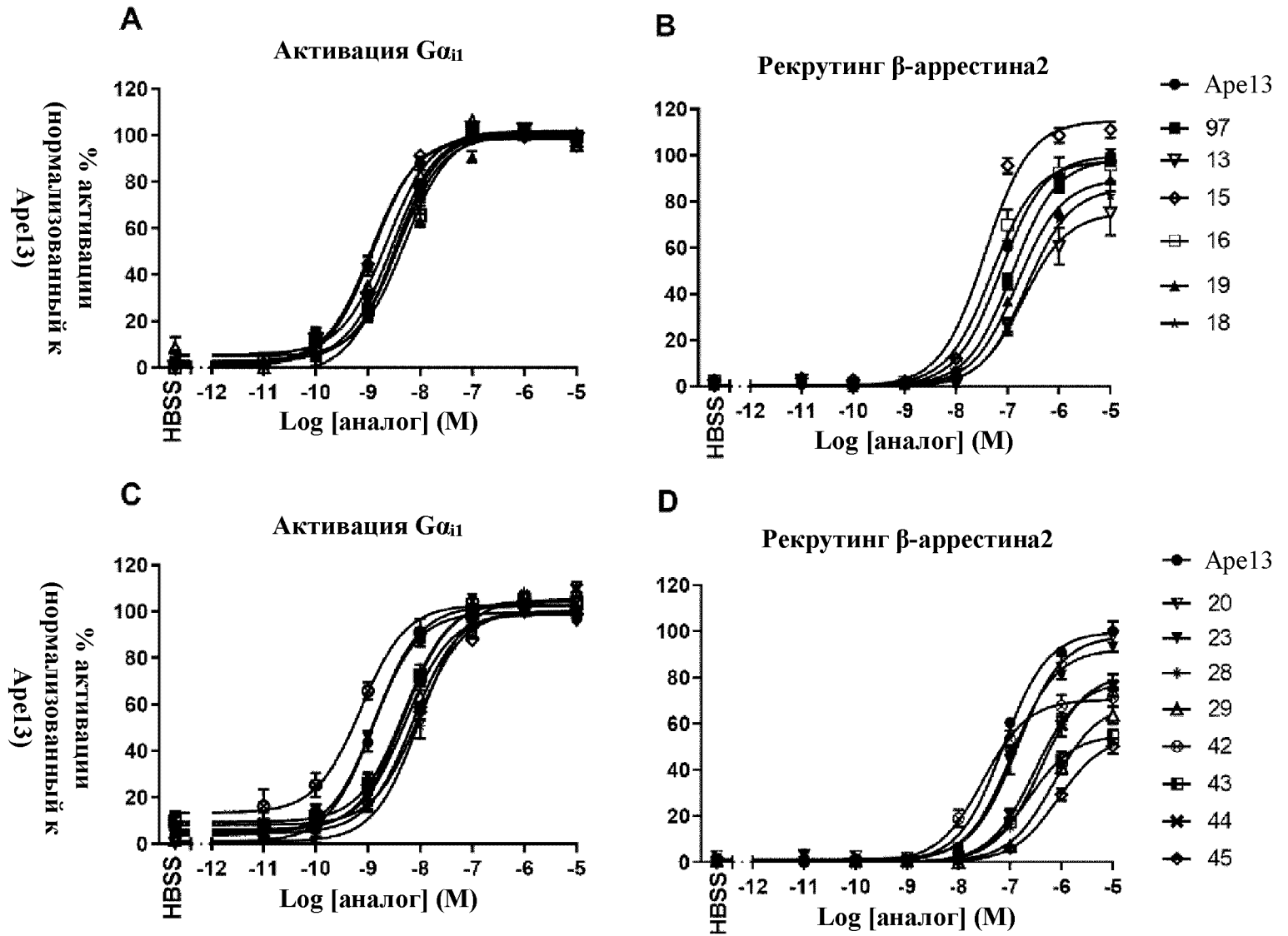
Фиг. 11В

Стадия 3
Удаление аллильных/Аloc
защитных групп
 $\xrightarrow{\text{Pd(PPh}_3)_4, \text{PnSiH}_3}$
ДХМ, к. т., 30 мин

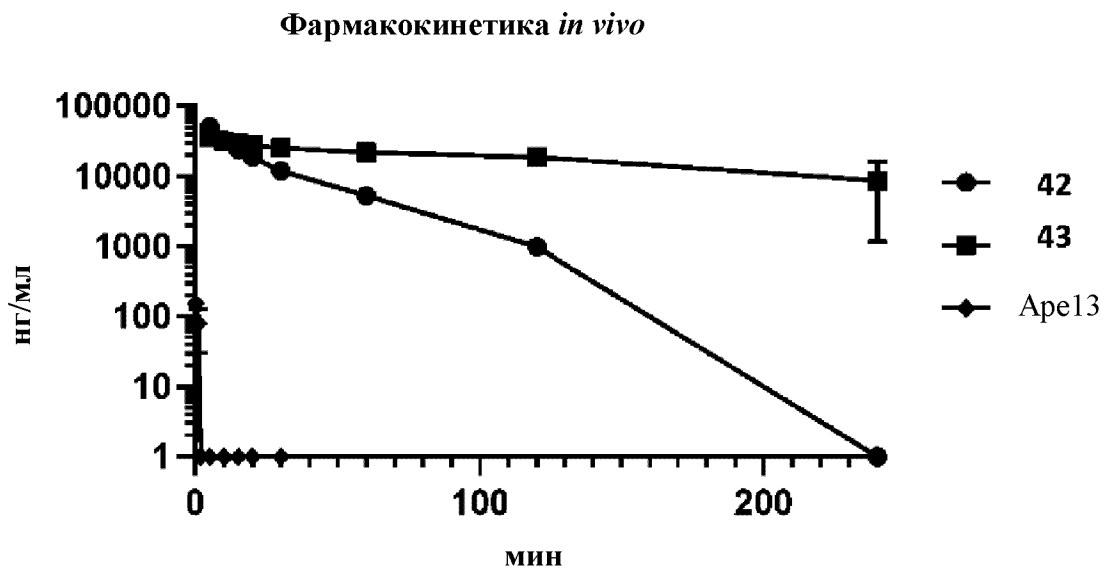
Стадия 4
1) Макролактамизация
DEPVT, DIPEA, ДМФА,
к. т., в теч. ночи
2) Отщепление/удаление
защитных групп
ТФК/TIPS/H₂O: 95/2,5/2,5,
к. т., 4 ч



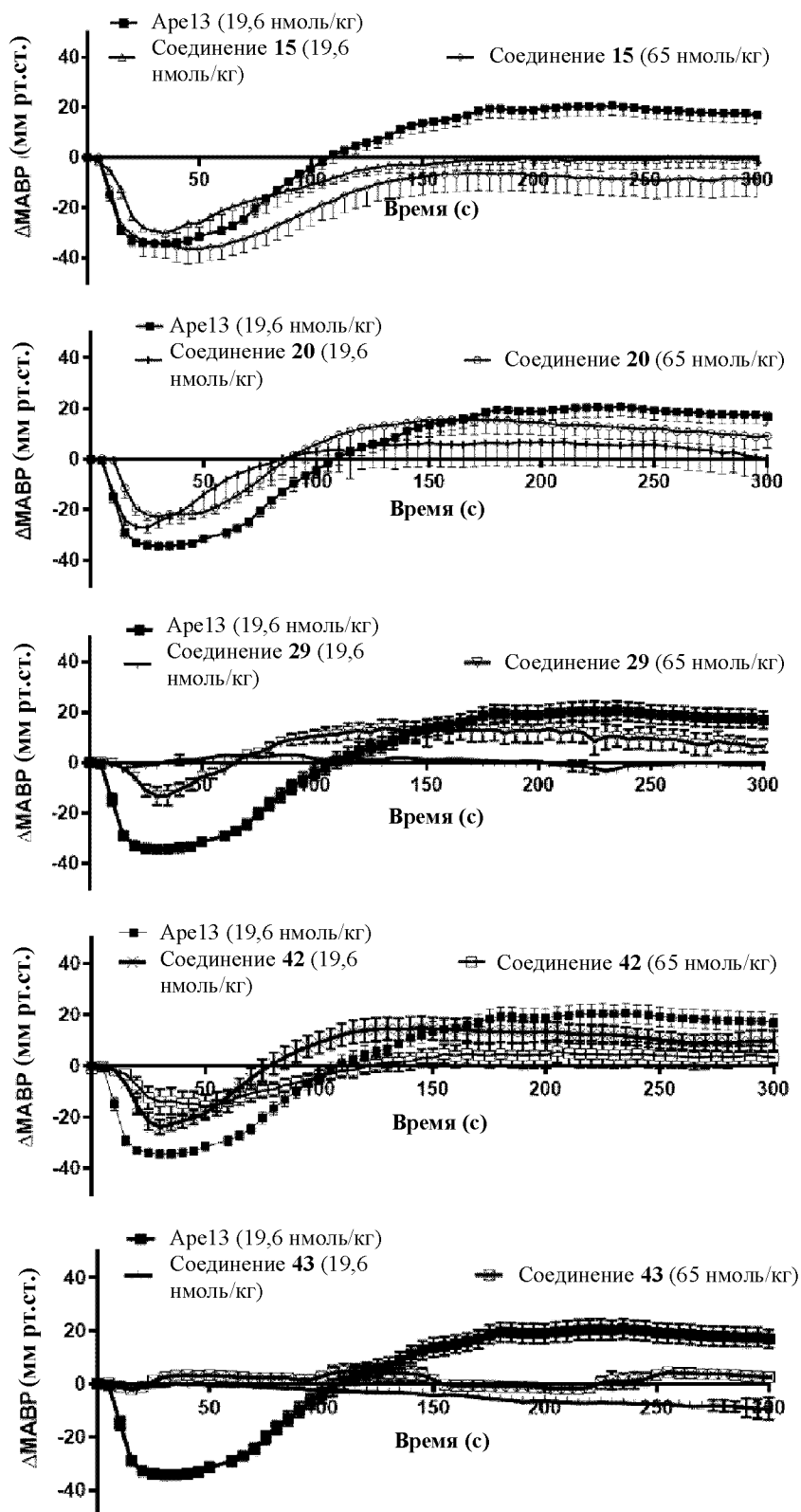
Фиг. 12



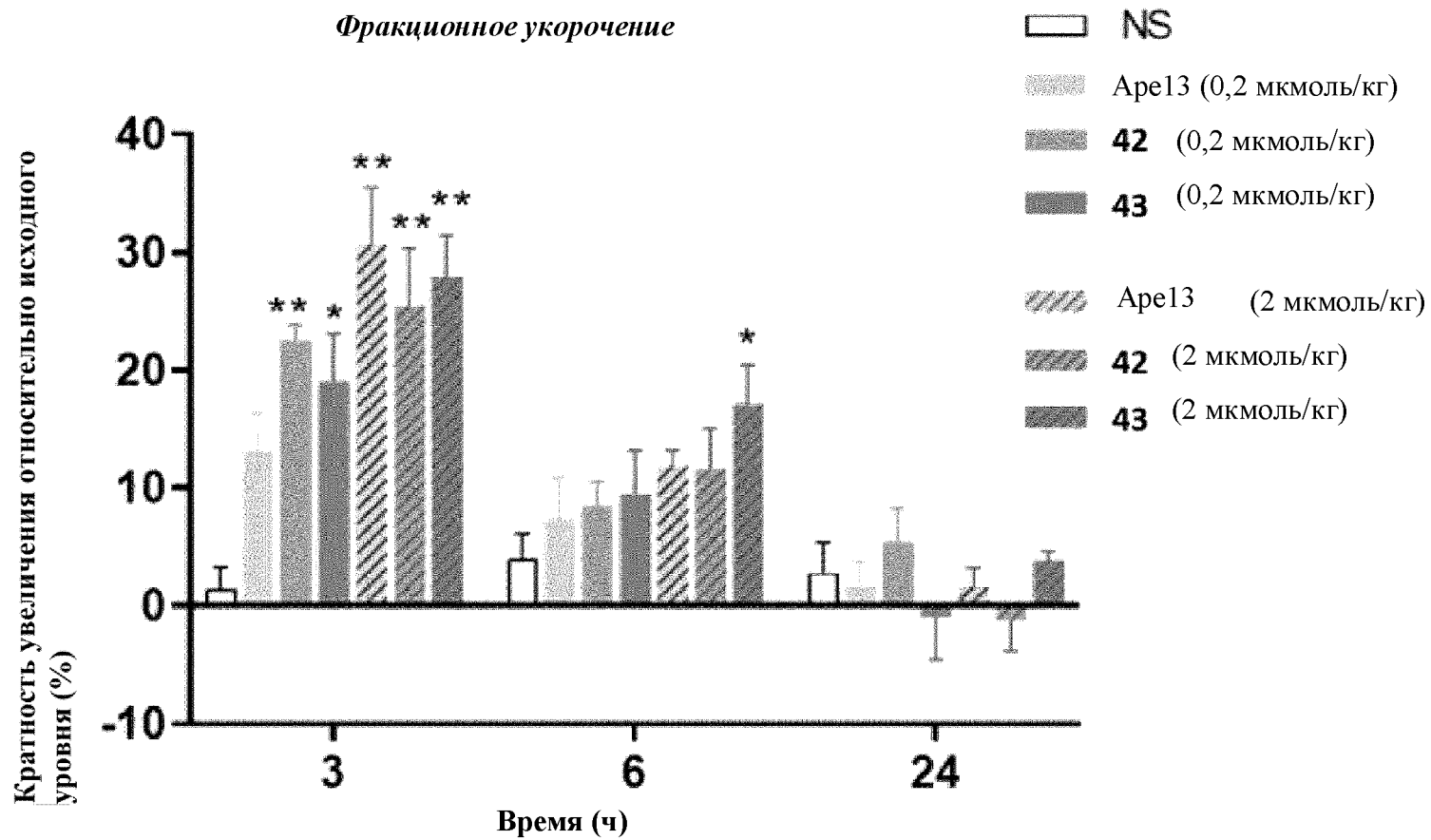
Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15А



Фиг. 15В

