

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2017105115, 15.07.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

17.07.2014 US 62/025,899;

23.02.2015 US 62/119,688;

23.02.2015 US 62/119,685

(43) Дата публикации заявки: 17.08.2018 Бюл. № 23

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 17.02.2017(86) Заявка РСТ:
US 2015/040658 (15.07.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/011208 (21.01.2016)

Адрес для переписки:

123242, Москва, пл. Кудринская, д. 1, а/я 35,
"Михайлюк, Сороколат и партнеры - патентные
поверенные"

(71) Заявитель(и):

ПРОТАГОНИСТ ТЕРЕПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Автор(ы):

БОРН Грегори (AU),**БХАНДАРИ Ашок (US),****ЧЭН СяоЛи (US),****ФРЕДЕРИК Брайан Трой (US),****ЧЖАН Цзе (AU),****ПАТЕЛ Динеш В. (US),****ЛЮ Дэвид (US)**(54) **ПЕПТИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ РЕЦЕПТОРА ИНТЕРЛЕЙКИНА-23 ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА**

(57) Формула изобретения

1. Пептидный ингибитор рецептора интерлейкина-23 или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где пептидный ингибитор содержит аминокислотную последовательность формулы (Ха):

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-X17-X18-X19-X20
(Ха),

где:

X1 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X2 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X3 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X4 представляет собой любую аминокислоту или химический фрагмент, способные образовывать связь с X9;

X5 представляет собой любую аминокислоту;

X6 представляет собой любую аминокислоту;

X7 представляет собой любую аминокислоту;

X8 представляет собой любую аминокислоту;

X9 представляет собой любую аминокислоту или химический фрагмент, способные образовывать связь с X4;

X10 представляет собой любую аминокислоту;

X11 представляет собой любую аминокислоту;

X12 представляет собой любую аминокислоту;

X13 представляет собой любую аминокислоту;

X14 представляет собой любую аминокислоту;

X15 представляет собой любую аминокислоту;

X16 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X17 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X18 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует;

X19 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует; и

X20 представляет собой любую аминокислоту или отсутствует,

где пептидный ингибитор циклизирован посредством связи между X4 и X9, и

где пептидный ингибитор подавляет связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором IL-23.

2. Пептидный ингибитор по п. 1, где:

X1 отсутствует;

X2 отсутствует;

X3 отсутствует;

X4 представляет собой Cys, Abu или Pen;

X5 представляет собой Ala, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, N-MeGln, N-MeArg, Orn, Gln, Arg, Ser или Thr;

X6 представляет собой Asp или Thr;

X7 представляет собой Trp или 6-хлор-Trp;

X8 представляет собой Glu, Gln или Val;

X9 представляет собой Cys, Abu или Pen;

X10 представляет собой 2-Nal, аналог Phe, Tug или аналог Tug;

X11 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-диметокси), 5-гидрокситрп, Phe(3,4-Cl₂),

Trp или Tug(3-tBu);

X12 представляет собой 3-Pal, Acpc, Acbc, Acvc, Achc, Agp, Aib, α -диэтилGly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -MeLeu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Cav, Cha, Cit, Cpa, D-Asn, Glu, His, hLeu, hArg, Lys, Leu, Octgly, Orn, 4-амино-4-карбоксихиперидин, Arg, Ser, Thr или THP;

X13 представляет собой Cit, Asp, Dab, Dap, Phe, His, Dap(Peg2-Ac), Dap(пироглутаровая кислота), Glu, HArg, Lys, Lys(Ac), Lys(бензойная кислота), Lys(глутаровая кислота), Lys(IVA), Lys(Peg4-isoGlu-Palm), Lys(пироглутаровая кислота), Lys(янтарная кислота), Asn, Orn, Gln, Arg, Thr или Val;

X14 представляет собой Asp, Dab(Ac), Dap(Ac), Phe, His, Lys(Ac), Met, Asn(изобутил), Gln, Arg, Tug или Asp(1,4-диаминобутан); и

X15 представляет собой Ala, β Ala, Glu, Gly, Asn, Gln, Arg или Ser.

3. Пептидный ингибитор по п. 1, где:

X1 отсутствует;

X2 отсутствует;

X3 отсутствует;

X4 представляет собой Cys, Abu или Pen;

X5 представляет собой Ala, α -MeOrn, α -MeSer, Cit, Dap, Dab, Dap(Ac), Gly, Lys, Asn, Orn, Gln, Arg, Ser или Thr;

X6 представляет собой Asp или Thr;

X7 представляет собой Trp или 6-хлор-Trp;

X8 представляет собой Gln или Val;

X9 представляет собой Cys, Abu или Pen;

X10 представляет собой 2-Nal, аналог Phe, Tyr или аналог Tyr;

X11 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-диметокси), 5-гидроксиTrp, Phe(3,4-Cl₂), Trp или Tyr(3-tBu);

X12 представляет собой 3-Pal, Acpc, Acbc, Acvc, Achc, Agr, Aib, α-диэтилGly, α-MeLys, α-MeLys(Ac), α-MeLeu, α-MeOrn, α-MeSer, α-MeVal, Cav, Cha, Cit, Cpa, D-Asn, His, hLeu, hArg, Lys, Leu, Octgly, Orn, 4-амино-4-карбоксихиперидин или ТНР;

X13 представляет собой Cit, Asp, Dab, Dap, Phe, His, Dap(Peg2-Ac), Dap(пироглутаровая кислота), Glu, hArg, Lys, Lys(Ac), Lys(бензойная кислота), Lys(глутаровая кислота), Lys(IVA), Lys(Peg4-isoGlu-Palm), Lys(пироглутаровая кислота), Lys(янтарная кислота), Asn, Orn, Gln, Arg, Thr или Val;

X14 представляет собой Dab(Ac), Dap(Ac), Phe, His, Lys(Ac), Met, Asn, Gln, Arg или Tyr; и

X15 представляет собой Ala, βAla, Gly, Asn, Gln или Ser.

4. Пептидный ингибитор по п. 1, где:

X1 отсутствует;

X2 отсутствует;

X3 отсутствует;

X4 представляет собой Cys, Abu или Pen;

X5 представляет собой Dap, Dap(Ac), Gly, Lys, Gln, Arg, Ser, Thr или Asn;

X6 представляет собой Thr;

X7 представляет собой Trp или 6-хлор-Trp;

X8 представляет собой Gln;

X9 представляет собой Cys, Abu или Pen;

X10 представляет собой 2-Nal, аналог Phe, Tyr или аналог Tyr;

X11 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Phe(3,4-диметокси), 5-гидроксиTrp, Phe(3,4-Cl₂), Trp или Tyr(3-tBu);

X12 представляет собой Acpc, Acbc, Acvc, Achc, Aib, α-MeGly(диэтил), α-MeLys, α-MeLys(Ac), α-MeLeu, α-MeOrn, α-MeSer, α-MeVal, Cha, Cit, homoLeu, Lys, Leu, Arg или ТНР;

X13 представляет собой Cit, Asp, Dap, Dap(Peg2-Ac), Dap(пироглутаровая кислота), Glu, hArg, Lys, Lys(Ac), Lys(бензойная кислота), Lys(глутаровая кислота), Lys(IVA), Lys(Peg4-isoGlu-Palm), Lys(пироглутаровая кислота), Lys-янтарная кислота, Asn, Orn, Gln, Arg или Val;

X14 представляет собой Dab(Ac), Dap(Ac), His, Lys(Ac), Asn, Gln или Tyr; и

X15 представляет собой Ala, βAla, Gly, Asn, Gln или Ser.

5. Пептидный ингибитор по п. 1, где:

X1 отсутствует;

X2 отсутствует;

X3 отсутствует;

X4 представляет собой Cys, Abu или Pen;

X5 представляет собой Dap, Dap(Ac), Gln, Ser, Thr или Asn;

X6 представляет собой Thr;

X7 представляет собой Trp;

X8 представляет собой Gln;

X9 представляет собой Cys, Abu или Pen;

X10 представляет собой аналог Phe, Tyr или аналог Tyr;

X11 представляет собой 2-Nal или Trp;

X12 представляет собой Acpc, Acbc, Acvc, Achc, Aib, α-диэтилGly, α-MeLys, α-MeLys(Ac), α-MeLeu, α-MeOrn, α-MeSer, α-MeVal, hLeu, Leu или ТНР;

X13 представляет собой Cit, Asp, Glu, Lys, Lys(Ac), Asn или Gln;

X14 представляет собой Dab(Ac), Asn или His; и

X15 представляет собой Ala, betaAla, Gly, Asn или Gln.

6. Пептидный ингибитор по п. 1, где:

X4 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Met, Glu, Asp, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys, Sec, 2-хлорметилбензойную кислоту, меркаптопропановую кислоту, меркаптомасляную кислоту, 2-хлоруксусную кислоту, 3-хлорпропановую кислоту, 4-хлормасляную кислоту, 3-хлоризомаляную кислоту, Abu, β -азидо-Ala-OH, пропаргилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-аллилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-(4'-пентенил)глицин, 2-(5'-гексенил)глицин или Abu;

X7 представляет собой Trp, Glu, Gly, Ile, Asn, Pro, Arg, Thr или OctGly или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X9 представляет собой Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys, D-hCys, Glu, Lys, Orn, Dap, Dab, D-Dap, D-Dab, D-Asp, D-Glu, D-Lys, Asp, Leu, Val, Phe или Ser, Sec, Abu, β -азидо-Ala-OH, пропаргилглицин, 2-аллилглицин, 2-(3'-бутенил)глицин, 2-(4'-пентенил)глицин, Ala, hCys, Abu, Met, MeCys, (D)Tyr или 2-(5'-гексенил)глицин;

X10 представляет собой Tyr, Phe(4-OMe), 1-Nal, 2-Nal, Aic, α -MePhe, Bip, (D)Cys, Cha, DMT, (D)Tyr, Glu, His, hPhe(3,4-диметокси), hTyr, N-Me-Tyr, Trp, Phe(4-CONH₂), Phe(4-фенокси), Thr, Tic, Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-CN), Phe(4-Br), Phe(4-NH₂), Phe(4-F), Phe(3,5-F₂), Phe(4-CH₂CO₂H), Phe(пента-F), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-CF₃), Phe(4-OCH₃), Bip, Cha, 4-пиридилаланин, β hTyr, OctGly, Phe(4-N₃), Phe(4-Br), Phe[4-(2-аминоэтокси)] или Phe, аналог Phe, аналог Tyr или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X11 представляет собой 2-Nal, 1-Nal, 2,4-диметилPhe, Bip, Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,4-F₂), Phe(4-CO₂H), β hPhe(4-F), α -Me-Trp, 4-фенилциклогексил, Phe(4-CF₃), α -MePhe, β hNal, β hPhe, β hTyr, β hTrp, Nva(5-фенил), Phe, His, hPhe, Tic, Tqa, Trp, Tyr, Phe(4-OMe), Phe(4-Me), Trp(2,5,7-три-трет-бутил), Phe(4-O-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl), Octgly, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Phe[4-(2-аминоэтокси)], 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(2,3-Cl₂), Phe(2,3-F₂), Phe(4-F), 4-фенилциклогексилаланин, Bip или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X12 представляет собой His, Phe, Arg, N-Me-His, Val, Cav, Spa, Leu, Cit, hLeu, 3-Pal, трет-бутил-Ala, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acrc, Acbc, Acvc, Agr, Aib, α -диэтилGly, α -MeLys, α -MeLys(Ac), α -Me-Leu, α -MeOrn, α -MeSer, α -MeVal, Aib, D-Ala, (D)Asn, (D)Asp, (D)Leu, (D)Phe, (D)Tyr, Aib, α -MeLeu, α -MeOrn, β -Aib, β -Ala, β hAla, β hArg, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Glu, hArg, Ile, Lys, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Ser, Thr, Tle, трет-бутил-Gly или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X13 представляет собой Thr, Sarc, Glu, Phe, Arg, Leu, Lys, Arg, Orn, Val, β hAla, Lys(Ac), (D)Asn, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, α -MeLeu, Aib, β -Ala, β -Glu, β hLeu, β hVal, β -спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α -диэтилGly, hLeu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Ser, β -спиро-pip, Thr, Tba, Tle или Aib, Cit, hArg, Lys, Asn, Orn, Gln или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X14 представляет собой Phe, Tyr, Glu, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tic β hPhe, Arg, Lys(Ac), His; Dap(Ac), Dab(Ac), Asp или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X15 представляет собой Gly, Ser, Thr, Gln, Ala, (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Aea, Asp, Asn, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Arg, β -Ala, Sarc или соответствующую

α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X16 представляет собой Asp, Glu, Ala, AEA, AEP, β hAla, Gaba, Gly, Ser, Pro, Asn, Thr, или отсутствует, или представляет собой соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; и

X17 представляет собой Leu, Lys, Arg, Glu, Ser, Gly, Gln, или отсутствует, или представляет собой соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного.

7. Пептидный ингибитор по п. 1 или 6, где связь между X4 и X9 представляет собой дисульфидную связь, тиоэфирную связь, лактамную связь, триазольное кольцо, связь, представляющую собой селеноэфир, связь, представляющую собой диселенид, или связь, представляющую собой олефин.

8. Пептидный ингибитор по п. 1, где X4 представляет собой Cys, и X9 представляет собой Cys, и связь представляет собой дисульфидную связь.

9. Пептидный ингибитор по п. 1, где X4 представляет собой Pen, и X9 представляет собой Pen, и связь представляет собой дисульфидную связь.

10. Пептидный ингибитор по п. 8 или 9, где:

X7 представляет собой Trp;

X10 представляет собой Phe, Tyr, аналог Phe или аналог Tyr;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; и

X12 представляет собой Aib, α -Me-Lys, α -Me-Val, α -Me-Leu; Achc, Acvc, Acrc, Acrc или THR.

11. Пептидный ингибитор по п. 10, где пептидный ингибитор содержит любую из следующих аминокислотных последовательностей:

Ac-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α -Me-Lys]-ENG-NH₂ (SEQ ID NO: 282);

Ac-[Pen]-N-T-W-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 283);

Ac-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 285);

Ac-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 668);

Ac-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-QNN-NH₂ (SEQ ID NO: 603);

Ac-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 286);

Ac-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO: 598);

Ac-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 1034);

Ac-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[α -MeLys]-ENA-NH₂ (SEQ ID NO: 601);

Ac-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 602);

Ac-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[α -MeLeu]-QNN-NH₂ (SEQ ID NO: 603);

Ac-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 604);

Ac-[Pen]-Q-T-W-Q-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-Aib-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID

NO: 605);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH₂ (SEQ ID NO: 606);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 613);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-QNN-NH₂ (SEQ ID NO: 614);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO: 639);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ac)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO: 641);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 616);

Ac-[Pen]-NTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 632);

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH₂ (SEQ ID NO: 617) или

Ac-[Pen]-QTWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NQ-NH₂ (SEQ ID NO: 623),

где пептидный ингибитор содержит дисульфидную связь между двумя аминокислотами Pen.

12. Пептидный ингибитор по п. 1 или 6, где:

X4 представляет собой аминокислоту, алифатическую кислоту, алициклическую кислоту или модифицированную 2-метилароматическую кислоту, имеющую углеродную боковую цепь, способную образовывать тиоэфирную связь с X9;

X9 представляет собой серосодержащую аминокислоту, способную образовывать тиоэфирную связь с X4,

и связь между X4 и X9 представляет собой тиоэфирную связь.

13. Пептидный ингибитор по п. 12, где:

X4 представляет собой Abu, 2-хлорметилбензойную кислоту, меркаптопропановую кислоту, меркаптомасляную кислоту, 2-хлоруксусную кислоту, 3-хлорпропановую кислоту, 4-хлормасляную кислоту, 3-хлоризомаляную кислоту; и

X9 представляет собой Abu, Cys, Pen, hCys, D-Pen, D-Cys или D-hCys.

14. Пептидный ингибитор по п. 13, где:

(а) X4 представляет собой Abu, и X9 представляет собой Cys; или

(б) X4 представляет собой Cys, и X9 представляет собой Abu,

где пептидный ингибитор циклизирован посредством тиоэфирной связи между X4 и X9.

15. Пептидный ингибитор по п. 13 или 14, где:

X7 представляет собой Trp;

X10 представляет собой Phe, Tyr, аналог Phe или аналог Tyr;

X11 представляет собой Trp, 1-Nal или 2-Nal; и

X12 представляет собой α-Me-Lys, α-Me-Leu, α-Me-Ser, α-Me-Val, Achc, Acvc, Acrc, Acbc или 4-амино-4-карбокситетрагидропиран.

16. Пептидный ингибитор по п. 15, где пептидный ингибитор содержит любую из следующих аминокислотных последовательностей:

Ac-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-E-N-G (SEQ ID NO: 430);

Ac-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeOrn]-ENG-NH₂ (SEQ ID NO: 431);

Ac-цикло-[[Abu]-QTWQC]-[Phe(4-CO₂H)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ

ID NO: 432);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO: 433);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe(4-CONH₂)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]NG-NH₂ (SEQ ID NO: 434);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NA-NH₂ (SEQ ID NO: 435);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NAE-NH₂ (SEQ ID NO: 436);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH₂ (SEQ ID NO: 437);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe(4-(2-аминоэтокс))]-W-[α-MeLys]-E-N-G (SEQ ID NO: 438);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-DNG-NH₂ (SEQ ID NO: 439);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(янтарная кислота)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO: 440);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(глутаровая кислота)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO: 441);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(пироглутаминовая кислота)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO: 442);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(изовалериановая кислота)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO: 443);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-[D]Lys]-NH₂ (SEQ ID NO: 444);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-[AEA]-NH₂ (SEQ ID NO: 445);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[Aib]-QNG-NH₂ (SEQ ID NO: 446);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ac)]-NA-NH₂ (SEQ ID NO: 447);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[Aib]-KNG-NH₂ (SEQ ID NO: 448);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO: 449);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-(ацетиламиноэтокс))]]-[2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]-[Lys(Ac)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO: 656);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-(ацетиламиноэтокс))]]-[2-Nal]-[α-MeLys(Ac)]-ENG-NH₂ (SEQ ID NO: 657);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 658);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENQ-NH₂ (SEQ ID NO: 659);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TW_QC]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 912);

Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ас)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO: 660);

Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[hLeu]-[Lys(Ас)]-N-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO: 661);

Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-(ацетиламиноэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys(Ас)]-ENQ-NH₂ (SEQ ID NO: 662);

Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-(ацетиламиноэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys(Ас)]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 663);

Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 664);

Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Cit]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 665);

Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-[Lys(Ас)]-NN-NH₂ (SEQ ID NO: 766);

Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[Aib]-[Lys(Ас)]-NG-NH₂ (SEQ ID NO: 767);

Ас-Е-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 965);

Ас-(D)Glu-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 966);

Ас-Arg-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 967);

Ас-[(D)Arg]-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1041);

Ас-F-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 969);

Ас-[(D)Phe]-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 970);

Ас-[2-Nal]-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 971);

Ас-Leu-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 973);

Ас-[(D)Gln]-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 1042);

Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-ENG-NH₂ (SEQ ID NO: 842);

Ас-T-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 972);

Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeLeu]-QN-[βAla]-NH₂ (SEQ ID NO: 752);

Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[Acbc]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 753);

Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[Achc]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 754);

Ас-цикло-[[Abu]-QWQ]-[Phe[4-(2-аминоэтокс)]]-[2-Nal]-[Acvc]-ENN-NH₂ (SEQ ID

А
5
1
1
5
1
1
5
1
0
1
2
1
0
1
0
1
5
1
1
5
А
R
U

RU
2017105115
A

NO: 755);

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбоксихиперидин]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 979) или

Ас-цикло-[[Abu]-Q_TWQC]-[Phe[4-(2-аминоэтокси)]]-[2-Nal]-[4-амино-4-карбокситетрагидропиран]-ENN-NH₂ (SEQ ID NO: 980),

где пептидный ингибитор содержит тиоэфирную связь между Abu и С.

17. Пептидный ингибитор по п. 1,

где:

X4 представляет собой Pen, Cys или гомо-Cys;

X5 представляет собой любую аминокислоту;

X6 представляет собой любую аминокислоту;

X7 представляет собой Trp, Vip, Gln, His, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Tic, Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-OMe), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α-Me-Trp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CO₂H), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(4-CF₃), Phe(4-tBu), ββ-diPheAla, Glu, Gly, Ile, Asn, Pro, Arg, Thr или Octgly или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X8 представляет собой любую аминокислоту;

X9 представляет собой Pen, Cys или hCys;

X10 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Aic, Vip, (D)Cys, Cha, DMT, (D)Tyr, Glu, Phe, His, Trp, Thr, Tic, Tyr, 4-пиридилAla, Octgly, аналог Phe или аналог Tyr (необязательно Phe(3,4-F₂), Phe(3,4-Cl₂), F(3-Me), Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe[4-(2-(ацетиламиноэтокси))], Phe(4-Br), Phe(4-CONH₂), Phe(4-Cl), Phe(4-CN), Phe(4-гуанидино), Phe(4-Me), Phe(4-NH₂), Phe(4-N₃), Phe(4-OMe) или Phe(4-OBzl)) или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X11 представляет собой 2-Nal, 1-Nal, 2,4-диметилPhe, Vip, Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,4-F₂), Phe(4-CO₂H), βhPhe(4-F), α-Me-Trp, 4-фенилциклогексил, Phe(4-CF₃), α-MePhe, βhNal, βhPhe, βhTyr, βhTrp, Nva(5-фенил), Phe, His, hPhe, Tic, Tqa, Trp, Tyr, Phe(4-OMe), Phe(4-Me), Trp(2,5,7-три-трет-бутил), Phe(4-О-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl), Octgly, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Phe[4-(2-аминоэтокси)], 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-OMe₂), Phe(2,3-Cl₂), Phe(2,3-F₂), Phe(4-F), 4-фенилциклогексилаланин или Vip или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X12 представляет собой α-MeLys, α-MeOrn, α-MeLeu, α-MeVal, 4-амино-4-карбокситетрагидропиран, Achc, Acpc, Acbc, Acvc, MeLeu, Aib, (D)Ala, (D)Asn, (D)Leu, (D)Asp, (D)Phe, (D)Thr, 3-Pal, Aib, β-Ala, βhGlu, βhAla, βhLeu, βhVal, β-спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α-диэтилGly, Glu, Phe, hLeu, hArg, hLeu, Ile, Lys, Leu, Asn, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr или Tle или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X13 представляет собой Lys(Ac), (D)Asn, (D)Leu, (D)Thr, (D)Phe, Ala, Aib, α-MeLeu, β-Ala, βhGlu, βhAla, βhLeu, βhVal, β-спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Lys, Arg, Orn, Dab, Dap, α-диэтилGly, Glu, Phe, hLeu, Lys, Leu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Asp, Arg, Ser, спиро-pip, Thr, Tba, Tic, Val или Tyr или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X14 представляет собой Asn, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tic или Tyr, Lys(Ac), Orn или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X15 представляет собой Gly, (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, Asn, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala,

RU 2017105115 A

RU 2017105115 A

Asn, Ser, AEA, Asp, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Gln, Arg или Ser, β -Ala, Arg или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X16 отсутствует или представляет собой Gly, Ala, Asp, Ser, Pro, Asn или Thr или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X17 отсутствует или представляет собой Glu, Ser, Gly или Gln или соответствующую α -метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X18 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту;

X19 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту; и

X20 отсутствует или представляет собой любую аминокислоту.

18. Пептидный ингибитор по п. 17, где связь между X4 и X9 представляет собой дисульфидную связь.

19. Пептидный ингибитор по п. 1, где один или более из X1, X2 и X3 отсутствуют.

20. Пептидный ингибитор по п. 1, где один или более из X17, X19 и X20 отсутствуют.

21. Пептидный ингибитор по любому из пп. 17-20, где один или оба из X4 или X9 представляют собой Pen.

22. Пептидный ингибитор по п. 21, где как X4, так и X9 представляет собой Pen.

23. Пептидный ингибитор по любому из пп. 17-20, 22, где X18 представляет собой (D)-Lys.

24. Пептидный ингибитор по любому из пп. 17-20, 22, содержащий один или более, два или более, три или более или четыре из следующих:

X5 представляет собой Arg, Asn, Gln, Dap, Orn;

X6 представляет собой Thr или Ser;

X7 представляет собой Trp, 2-Nal, 1-Nal, Phe(4-O-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(Bzl) или Phe(4-Me), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α -MeTrp или 1,2,3,4-тетрагидроноргарман; и

X8 представляет собой Gln, Val, Phe, Glu, Lys.

25. Пептидный ингибитор по любому из пп. 17-20, 22, содержащий один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более или семь из следующих:

X10 представляет собой Tyr, Phe(4-OBzl), Phe(4-OMe), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-tBu), Phe(4-NH₂), Phe(4-Br), Phe(4-CN), Phe(4-CO₂H), Phe(4-(2-аминоэтокси)) или Phe(4-гуанидино);

X11 представляет собой Trp, 2-Nal, 1-Nal, Phe(4-O-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(Bzl) или Phe(4-Me), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α -MeTrp или 1,2,3,4-тетрагидроноргарман;

X12 представляет собой Arg, α -MeLys, α -MeLeu, Aib или α -MeOrn;

X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac);

X14 представляет собой Phe или Asn;

X15 представляет собой Asn, Gly, Ser, β Ala или Ala; и

X16 отсутствует или представляет собой AEA.

26. Пептидный ингибитор по п. 25, где X4 и X9 представляют собой Pen; X5 представляет собой Gln; X6 представляет собой Thr; X7 представляет собой Trp; X8 представляет собой Gln; X10 представляет собой Tyr, Phe(4-OMe) или 2-Nal; X11 представляет собой Trp, 2-Nal или 1-Nal; X12 представляет собой Arg, α MeLys или α -MeOrn; X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac); X14 представляет собой Phe или Asn; X15 представляет собой Gly; и X16 отсутствует.

27. Пептидный ингибитор по п. 26, где один или более из X1, X2 и X3 отсутствуют; и один или более, два или более, три или более или четыре из X17, X18, X19 и X20 отсутствуют.

28. Пептидный ингибитор по п. 1,

где:

X4 представляет собой Abu, Pen или Cys;

X7 представляет собой Trp, Bip, Gln, His, Glu(Bzl), 4-фенилбензилаланин, Tic, Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-OMe), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α-MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CO₂H), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(4-CF₃), ββ-diPheAla, Phe(4-tBu), Glu, Gly, Ile, Asn, Pro, Arg, Thr или Octgly или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X9 представляет собой Abu, Pen или Cys;

X10 представляет собой 1-Nal, 2-Nal, Aic, Bip, (D)Cys, Cha, DMT, (D)Tyr, Glu, Phe, His, Trp, Thr, Tic, Tug, 4-пиридилAla, Octgly, аналог Phe или аналог Tug или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X11 представляет собой 2-Nal, 1-Nal, 2,4-диметилPhe, Bip, 4-фенилциклогексил, Glu (Bzl), 4-фенилбензилаланин, Tic, Phe[4-(2-аминоэтокси)], Phe(3,4-Cl₂), Phe(3,4-F₂), βhPhe (4-F), Phe(4-OMe), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α-MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман, Phe(4-CO₂H), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-диметокси), Phe(4-CF₃), Phe (2,3-Cl₂), Phe(2,3-F₂), Phe(4-F), 4-фенилциклогексилаланин, α-MePhe, βhNal, βhPhe, βhTyr, βhTrp, Bip, Nva(5-фенил), Phe, His, hPhe, Tqa, Trp, Tyr, Phe(4-Me), Trp(2,5,7-три-трет-бутил), Phe(4-О-аллил), Tug(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl) или Octgly или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X12 представляет собой α-MeLys, α-MeOrn, α-MeLeu, MeLeu, Aib, Achc, Acvc, Acpc, Acpc, THP, (D)Ala, (D)Asn, (D)Leu, (D)Asp, (D)Phe, (D)Thr, 3-Pal, Aib, β-Ala, βhGlu, βhAla, βhLeu, βhVal, β-спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Dab, Dap, α-диэтилGly, Glu, Phe, hLeu, hArg, hLeu, Ile, Lys, Leu, Asn, N-MeLeu, N-MeArg, Ogl, Orn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr или Tle или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X13 представляет собой Lys(Ac), (D)Asn, (D)Leu, (D)Thr, (D)Phe, Ala, Aib, α-MeLeu, β-Ala, βhGlu, βhAla, βhLeu, βhVal, β-спиро-pip, Cha, Chg, Asp, Arg, Orn, Dab, Dap, α-диэтилGly, Glu, Phe, hLeu, Lys, Leu, Asn, Ogl, Pro, Gln, Asp, Arg, Ser, спиро-pip, Thr, Tba, Tic, Val или Tug или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X14 представляет собой Asn, Glu, Phe, Gly, His, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Tic или Tug или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X15 представляет собой Gly, (D)Ala, (D)Asn, (D)Asp, Asn, (D)Leu, (D)Phe, (D)Thr, Ala, AEA, Asp, Glu, Phe, Gly, Lys, Leu, Pro, Gln, Arg или Ser или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного;

X16 отсутствует или представляет собой Gly, Ala, Asp, Ser, Pro, Asn или Thr или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного; и

X17 отсутствует или представляет собой Glu, Ser, Gly или Gln или соответствующую α-метиламинокислотную форму любого из вышеизложенного.

29. Пептидный ингибитор по п. 28, где пептидный ингибитор циклизирован посредством внутримолекулярной связи между X4 и X9.

30. Пептидный ингибитор по п. 28 или 29, где один или более из X1, X2 и X3 отсутствуют.

31. Пептидный ингибитор по любому из пп. 28-29, где один или более из X17, X19 и X20 отсутствуют.

32. Пептидный ингибитор по любому из пп. 28-29, где один из X4 или X9 представляет собой Abu, а другой из X4 или X9 является отличным от Abu.

33. Пептидный ингибитор по любому из пп. 28-29, содержащий один или более, два или более, три или более или четыре из следующих:

X5 представляет собой Arg, Gln, Dap или Orn;

X6 представляет собой Thr или Ser;

X7 представляет собой Trp, 2-Nal, 1-Nal, Phe(4-O-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(4-OBzl), Phe(4-Me), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp или α -MeTrp, 1,2,3,4-тетрагидроноргарман; и

X8 представляет собой Gln, Val, Phe, Glu или Lys.

34. Пептидный ингибитор по любому из пп. 28-29, содержащий один или более, два или более, три или более, четыре или более, пять или более, шесть или более или семь из следующих:

X10 представляет собой Tyr, Phe(4-OBzl), Phe(4-OMe), Phe(4-CONH₂), Phe(3,4-Cl₂), Phe(4-tBu), Phe(4-NH₂), Phe(4-Br), Phe(4-CN), Phe(4-CO₂H), Phe(4-(2-аминоэтокси)) или Phe(4-гуанидино);

X11 представляет собой Trp, 2-Nal, 1-Nal, Phe(4-O-аллил), Tyr(3-tBu), Phe(4-tBu), Phe(4-гуанидино), Phe(Bzl) или Phe(4-Me), 5-гидрокси-Trp, 6-хлор-Trp, N-MeTrp, α -MeTrp или 1,2,3,4-тетрагидроноргарман;

X12 представляет собой Arg, hLeu, (D)Asn, Aib, α -MeLys, α -MeLeu, α -Me-Val, α -MeOrn, Achc, Acvc, Acrc, Acrc или TNP;

X13 представляет собой Lys, Glu или Lys(Ac);

X14 представляет собой Phe или Asn;

X15 представляет собой Gly, Ser, Asn, β Ala или Ala; и

X16 отсутствует или представляет собой АЕА.

35. Пептидный ингибитор по любому из пп. 1-6, 8, 9, 11, 13, 14, 16-20, 22, 26-29, где пептидный ингибитор содержит структуру формулы I:

R^1 -X- R^2 (I),

или его фармацевтические приемлемые соль или сольват, где:

R^1 представляет собой связь, водород, C1-Cбалкил, C6-C12арил, C6-C12арил, C1-Cбалкил, C1-C20алканоил, и при этом предусматривает пегилированные варианты исключительно или в качестве спейсеров между любыми из вышеизложенных; X представляет собой аминокислотную последовательность; и

R^2 представляет собой OH или NH₂.

36. Пептидный димерный ингибитор рецептора интерлейкина-23, где пептидный димерный ингибитор содержит две пептидные мономерные субъединицы, соединенные посредством одного или более линкерных фрагментов, где каждая пептидная мономерная субъединица характеризуется последовательностью или структурой, изложенной в любом из пп. 1-35.

37. Пептидный димерный ингибитор по п. 36, где одна или обе пептидные мономерные субъединицы циклизированы посредством внутримолекулярной связи между X4 и X9.

38. Пептидный димерный ингибитор по п. 37, где одна или обе внутримолекулярные связи представляют собой дисульфидную связь, тиоэфирную связь, лактамную связь, селеноэфир, диселенид или связь, представляющую собой олефин.

39. Пептидный димерный ингибитор по любому из пп. 36-38, где линкерный фрагмент представляет собой диэтиленгликолевый линкер, линкер на основе иминодиуксусной кислоты (IDA), линкер на основе β -Ala-иминодиуксусной кислоты (β -Ala-IDA) или PEG-линкер.

40. Пептидный димерный ингибитор по любому из пп. 36-38, где N-конец каждой пептидной мономерной субъединицы соединен с линкерным фрагментом, или где C-конец каждой пептидной мономерной субъединицы соединен с линкерным фрагментом.

41. Пептидный димерный ингибитор по п. 36, где пептидный димерный ингибитор

содержит одну из следующих аминокислотных последовательностей:

[Ac-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH₂]₂ DIG (SEQ ID NO: 996);

[Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-[(D)Lys]₂ DIG (SEQ ID NO: 756);

[Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)]-[2-Nal]-[α-MeVal]-[Lys(Ac)]-NN-[(D)Lys]₂ DIG (SEQ ID NO: 757);

[Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)]]-[2-Nal]-[α-MeVal]-KNN-NH₂]₂ DIG (SEQ ID NO: 758);

[Ac-[Pen]-QWQ[Pen]-[Phe[4-(2-ацетиламиноэтокс)]]-[2-Nal]-K-[Lys(Ac)]-NN-NH₂]₂ DIG (SEQ ID NO: 759);

[Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂]₂ DIG (SEQ ID NO: 532);

[Ac-цикло-[[Abu]-QWQC]-[Phe(4-OMe)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-ENG-NH₂]₂ DIG (SEQ ID NO: 996); или

[Ac-[Pen]-QWQ-[Pen]-[Phe(4-CONH₂)]-[2-Nal]-[α-MeLys]-[Lys(Ac)]-NN-NH₂]₂ DIG (SEQ ID NO: 534).

42. Полинуклеотид, содержащий последовательность, кодирующую пептидный ингибитор по любому из пп. 1-35 или одну или обе пептидные мономерные субъединицы пептидного димерного ингибитора по любому из пп. 36-41.

43. Вектор, содержащий полинуклеотид по п. 42.

44. Фармацевтическая композиция, содержащая пептидный ингибитор по любому из пп. 1-35 или пептидный димерный ингибитор по любому из пп. 36-41 и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

45. Фармацевтическая композиция по п. 44, дополнительно содержащая кишечнорастворимую оболочку.

46. Фармацевтическая композиция по п. 45, где кишечнорастворимая оболочка обеспечивает защиту фармацевтической композиции и ее высвобождение в нижнем отделе желудочно-кишечного тракта субъекта.

47. Способ лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD), язвенного колита, болезни Крона, целиакии (нетропической спру), энтеропатии, ассоциированной с типами серонегативной артропатии, микроскопического колита, коллагенозного колита, эозинофильного гастроэнтерита, колита, ассоциированного с лучевой терапией или химиотерапией, колита, ассоциированного с нарушениями врожденного иммунитета, как в случае недостаточности адгезии лейкоцитов 1 типа, хронической гранулематозной болезни, гликогеноза 1b типа, синдрома Германски-Пудлака, синдрома Чедиака-Хигаси и синдрома Вискотта-Олдрича, паучита, приобретенного в результате проктоколэктомии и илеоанального анастомоза, рака желудочно-кишечного тракта, панкреатита, инсулин-зависимого сахарного диабета, мастита, холецистита, холангита, перихолангита, хронического бронхита, хронического синусита, астмы, псориаза, псориазического артрита или реакции «трансплантат против хозяина» у субъекта, предусматривающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 44-46.

48. Способ по п. 47, где фармацевтическую композицию вводят субъекту при помощи перорального, парентерального, внутривенного, перитонеального, внутрикожного, подкожного, внутримышечного, интратекального пути введения, при помощи ингаляции, вапоризации, распыления, при помощи подъязычного, буккального, парентерального, ректального, внутривидного пути введения, при помощи ингаляции, местно, при

помощи вагинального или местного пути введения.

49. Способ по п. 47 для лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD), язвенного колита, болезни Крона, где фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально.

50. Способ по п. 47 для лечения псориаза, где фармацевтическую композицию вводят субъекту перорально, местно, парентерально, внутривенно, подкожно, перитонеально или внутривенно.

51. Способ по любому из пп. 47-50, где пептидный ингибитор или пептидный димерный ингибитор подавляет связывание интерлейкина-23 (IL-23) с рецептором интерлейкина-23 (IL-23R).

52. Способ оценки способности кандидатного соединения подавлять воспалительное заболевание или нарушение или уменьшать их тяжесть, предусматривающий:

(а) введение крысе количества декстрансульфата натрия (DSS) или 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты (TNBS), достаточного для индуцирования воспалительного заболевания кишечника (IBD);

(b) введение крысе некоторого количества кандидатного соединения; и

(с) измерение степени проявления симптомов IBD, присутствующих у крысы после введения DSS и кандидатного соединения,

при этом, если степень проявления симптомов IBD, измеренная на стадии (с), значительно ниже, чем степень проявления, измеренная у контрольной крысы, которой вводили такое количество DSS или TNBS и либо некоторое количество контрольного соединения, либо контроль без пептида (например, контроль, представляющий собой среду для лекарственного средства), то кандидатное соединение подавляет воспалительное заболевание или нарушение или уменьшает их тяжесть.

53. Способ по п. 52, где антитело к IL-23p19 используют в качестве положительного контроля.

54. Способ по п. 52, где кандидатное соединение подавляет воспалительное заболевание или нарушение у человека или уменьшает их тяжесть.