

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

(21)(22) Заявка: 2016142145, 21.04.2015

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.04.2014 US 61/982,709

(43) Дата публикации заявки: 22.05.2018 Бюл. № 15

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 22.11.2016(86) Заявка РСТ:
IB 2015/000553 (21.04.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/162485 (29.10.2015)

Адрес для переписки:

191002, Санкт-Петербург, а/я 5, Общество с
ограниченной ответственностью "Ляпунов и
партнеры"

(71) Заявитель(и):

ТиЭксПи ФАРМА ГМБХ (СН)

(72) Автор(ы):

БОСЕН Томас (ДК)

(54) **ПЕПТИДНЫЕ АНАЛОГИ С РАЗВЕТВЛЕННЫМ АМИНОКИСЛОТНЫМ ЗОНДОМ (ЗОНДАМИ)**

(57) Формула изобретения

1. Пептидный аналог, содержащий пептид и один или более разветвленных аминокислотных зондов,

причем указанный разветвленный аминокислотный зонд содержит первый аминокислотный остаток,

при этом указанный первый аминокислотный остаток необязательно ковалентно связан со вторым аминокислотным остатком или со вторым и третьим аминокислотными остатками с образованием неразветвленной цепи из 2 или 3 аминокислотных остатков,

при этом боковая цепь (цепи) одного или более из указанных первого, второго и/или третьего аминокислотных остатков модифицирована посредством присоединения к аминогруппе боковой цепи молекулы, независимо выбранной из группы, состоящей из AAA_q-AAA ; $(aa_3)_p-AAA_q$; $AAA_q-(aa_3)_p$; $[(aa_3)-AAA]_p$ и $[AAA-(aa_3)]_p$;

где q представляет собой число, выбранное из 0, 1, 2 и 3; p представляет собой число, выбранное из 1, 2 и 3; AAA представляет собой аминокислотный остаток; и (aa_3) представляет собой аминокислотный остаток, независимо выбранный из Arg, His, Gly и Ala,

при этом указанные аминокислотные остатки необязательно

являются ацетилованными,

при этом указанный первый аминокислотный остаток ковалентно связан с N-концом указанного пептида, ковалентно связан с C-концом указанного пептида и/или присоединен к аминокислотной боковой цепи аминокислотного остатка внутри указанного пептида,

при условии, что указанный разветвленный аминокислотный зонд состоит из 2-9 аминокислотных остатков.

2. Пептидный аналог по предшествующему пункту, отличающийся тем, что указанный аминокислотный остаток представляет собой аминокислоту с боковой цепью, содержащей аминокислотную группу ($-C_nH_{2n}NH_2$).

3. Пептидный аналог по предшествующим пунктам, отличающийся тем, что указанный аминокислотный остаток содержит аминокислотную группу боковой цепи, выбранную из группы, состоящей из метиламина ($-CH_2NH_2$), этиламина ($-C_2H_4NH_2$), пропиламина ($-C_3H_6NH_2$), н-бутиламина ($-C_4H_8NH_2$), пентиламина ($-C_5H_{10}NH_2$), н-гексиламина ($-C_6H_{12}NH_2$), гептиламина ($-C_7H_{14}NH_2$), октиламина ($-C_8H_{16}NH_2$), нониламина ($-C_9H_{18}NH_2$), дециламина ($-C_{10}H_{20}NH_2$), ундециламина ($-C_{11}H_{22}NH_2$) и до дециламина ($-C_{12}H_{24}NH_2$).

4. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что аминокислотную боковую цепь указанного аминокислотного остатка выбирают из группы, состоящей из β -аминогруппы (метиламин); γ -аминогруппы (этиламин); δ -аминогруппы (пропиламин), ϵ -аминогруппы (н-бутиламин); ζ -аминогруппы (пентиламин); η -аминогруппы (н-гексиламин); θ -аминогруппы (гептиламин); i -аминогруппы (октиламин); k -аминогруппы (нониламин); λ -аминогруппы (дециламин); μ -аминогруппы (ундециламин); и ν -аминогруппы (додециламин).

5. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что разветвленный аминокислотный зонд содержит первый аминокислотный остаток, при этом указанный первый аминокислотный остаток необязательно является ацетилованным,

при этом аминокислотная боковая цепь указанного первого аминокислотного остатка модифицирована посредством присоединения молекулы, независимо выбранной из группы, состоящей из AAA_q-AAA ; $(aa_3)_p-AAA_q$; $AAA_q-(aa_3)_p$; $[(aa_3)-AAA]_p$ и $[AAA-(aa_3)]_p$; где q представляет собой число, выбранное из 0, 1, 2 и 3; p представляет собой число, выбранное из 1, 2 и 3; AAA представляет собой аминокислотный остаток (необязательно ацетилованный); и (aa_3) представляет собой аминокислотный остаток, независимо выбранный из Arg, His, Gly и Ala.

6. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что разветвленный аминокислотный зонд содержит первый аминокислотный остаток, ковалентно связанный со вторым аминокислотным остатком с образованием неразветвленной цепи из 2 аминокислотных остатков,

при этом указанный первый и/или второй аминокислотные остатки необязательно являются ацетилованными,

при этом аминокислотная боковая цепь указанного первого и/или указанного второго аминокислотного остатка модифицирована посредством присоединения молекулы, независимо выбранной из группы, состоящей из AAA_q-AAA ; $(aa_3)_p-AAA_q$; $AAA_q-(aa_3)_p$; $[(aa_3)-AAA]_p$ и $[AAA-(aa_3)]_p$; где q представляет собой число, выбранное из 0, 1, 2 и 3; p представляет собой число, выбранное из 1, 2 и 3; AAA представляет собой аминокислотный остаток (необязательно

ацетилованный); и (aa₃) представляет собой аминокислотный остаток, независимо выбранный из Arg, His, Gly и Ala.

7. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что разветвленный аминокислотный зонд содержит первый аминоалкильный аминокислотный остаток, ковалентно связанный со вторым и третьим аминоалкильными аминокислотными остатками с образованием неразветвленной цепи из 3 аминоалкильных аминокислотных остатков,

при этом указанный первый, второй и/или третий аминоалкильные аминокислотные остатки необязательно являются ацетилованными,

при этом аминокислотная боковой цепи указанного первого, второго и/или третьего аминоалкильных аминокислотных остатков модифицирована посредством присоединения молекулы, независимо выбранной из группы, состоящей из AAA_q-AAA; (aa₃)_p-AAA_q; AAA_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-AAA]_p и [AAA-(aa₃)]_p; где q представляет собой число, выбранное из 0, 1, 2 и 3; p представляет собой число, выбранное из 1, 2 и 3; AAA представляет собой аминоалкильный аминокислотный остаток (необязательно ацетилованный); и (aa₃) представляет собой аминокислотный остаток, независимо выбранный из Arg, His, Gly и Ala.

8. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что боковая цепь i) одного из указанных первого, второго и/или третьего аминоалкильных аминокислотных остатков, ii) двух из указанных первого, второго и/или третьего аминоалкильных аминокислотных остатков или iii) трех из указанных первого, второго и третьего аминоалкильных аминокислотных остатков модифицирована посредством присоединения молекулы к аминокислотной боковой цепи.

9. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что аминокислотные остатки независимо выбирают из группы, состоящей из L-лизина, D-лизина, L-орнитина и D-орнитина.

10. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что каждую из первой, второй и/или третьей аминоалкильных аминокислот разветвленного аминокислотного зонда независимо выбирают из группы, состоящей из L-лизина, D-лизина, L-орнитина и D-орнитина.

11. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что каждый AAA молекул AAA_q-AAA; (aa₃)_p-AAA_q; AAA_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-AAA]_p и [AAA-(aa₃)]_p независимо выбирают из группы, состоящей из L-лизина, D-лизина, L-орнитина и D-орнитина.

12. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанные аминокислотные аминокислотные остатки независимо выбирают из группы, состоящей из L-лизина и L-орнитина.

13. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что все указанные аминокислотные аминокислотные остатки являются одинаковыми или разными.

14. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанную аминокислотную боковой цепи независимо выбирают из 8-аминогруппы (орнитин) и ε-аминогруппы (лизин).

15. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что молекулу, подлежащую присоединению к указанной аминокислотной боковой цепи, независимо выбирают из группы, состоящей из Lys_q-Lys; (aa₃)_p-Lys_q; Lys_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-Lys]_p; [Lys-(aa₃)]_p; Orn_q-Orn; (aa₃)_p-Orn_q; Orn_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-Orn]_p и [Orn-(aa₃)]_p; Orn_p-Lys_p; Lys_p-Orn_p; [Orn-Lys]_p и [Lys-Orn]_p, где q представляет собой число, выбранное из 0, 1, 2 и 3; p представляет собой число, выбранное из 1, 2 и 3; (aa₃) представляет собой аминокислотный остаток, независимо выбранный из Arg, His, Gly и Ala; и каждый из

указанных аминокислотных остатков Lys, Orn и (aa)₃ необязательно является ацетилированным.

16. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что молекулу, подлежащую присоединению к указанной аминокислотной группе (аминокислотным группам) боковой цепи, независимо выбирают из группы, состоящей из Lys_q-Lys; Orn_q-Orn; Orn_p-Lys_p; Lys_p-

Orn_p; [Orn-Lys]_p и [Lys-Orn]_p, где q представляет собой число, выбранное из 0, 1, 2 и 3; p представляет собой число, выбранное из 1, 2 и 3; и каждый из указанных аминокислотных остатков Lys и Orn необязательно является ацетилированным.

17. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что молекулу, подлежащую присоединению к указанной аминокислотной группе (аминокислотным группам) боковой цепи, независимо выбирают из группы, состоящей из Lys_q-Lys; (aa₃)_p-Lys_q; Lys_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-Lys]_p; и [Lys-(aa₃)]_p; и каждый из указанных остатков Lys необязательно является ацетилированным.

18. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанные аминокислотные аминокислотные остатки независимо выбирают из группы, состоящей из L-лизина и D-лизина.

19. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что молекула, подлежащая присоединению к указанной аминокислотной группе (аминокислотным группам) боковой цепи, представляет собой Lys_q-Lys; где q представляет собой число, выбранное из 0, 1, 2 и 3, а каждый из указанных остатков Lys необязательно является ацетилированным.

20. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что молекулу, подлежащую присоединению к указанной аминокислотной группе (аминокислотным группам) боковой цепи, независимо выбирают из группы, состоящей из

Ac-AAA_q-AAA; Ac-(aa₃)_p-AAA_q; Ac-AAA_q-(aa₃)_p; Ac-[(aa₃)-AAA]_p; Ac-[AAA-(aa₃)]_p, Ac-Lys_q-Lys; Ac-(aa₃)_p-Lys_q; Ac-Lys_q-(aa₃)_p; Ac-[(aa₃)-Lys]_p; Ac-[Lys-(aa₃)]_p; Ac-Orn_q-Orn; Ac-(aa₃)_p-Orn_q; Ac-Orn_q-(aa₃)_p; Ac-[(aa₃)-Orn]_p; Ac-[Orn-(aa₃)]_p; Ac-Orn_p-Lys_p; Ac-Lys_p-Orn_p; Ac-[Orn-Lys]_p и Ac-[Lys-Orn]_p,

где q представляет собой число, выбранное из 0, 1, 2 и 3; p представляет собой число, выбранное из 1, 2 и 3; и (aa₃) представляет собой аминокислотный остаток, независимо выбранный из Arg, His, Gly и Ala.

21. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что разветвленный аминокислотный зонд состоит из 2-3 аминокислотных остатков, например, 3-4 аминокислотных остатков, например, 4-5 аминокислотных остатков, например, 5-6 аминокислотных остатков, например, 6-7 аминокислотных остатков, например, 7-8 аминокислотных остатков, например, 8-9 аминокислотных остатков.

22. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что разветвленный аминокислотный зонд состоит из 2 аминокислотных остатков, например, 3 аминокислотных остатков, например, 4 аминокислотных остатков, например, 5 аминокислотных остатков, например, 6 аминокислотных остатков, например, 7 аминокислотных остатков, например, 8 аминокислотных остатков, например, 9 аминокислотных остатков.

23. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что молекулу, подлежащую присоединению к аминокислотной группе (аминокислотным группам) боковой цепи одного или более из первого, второго и/или третьего аминокислотных аминокислотных остатков, выбирают из группы, состоящей из AAA, Ac-AAA, AAA-AAA, Ac-AAA-AAA, AAA-AAA-AAA, Ac-AAA-AAA-AAA, AAA-AAA-AAA-AAA, Ac-AAA-AAA-AAA-AAA, AAA-Gly-AAA, Ac-AAA-Gly-AAA, AAA-AAA-Gly, Ac-AAA-AAA-Gly, AAA-Gly, Ac-AAA-Gly, AAA-Ala-AAA, Ac-AAA-Ala-AAA, AAA-AAA-Ala, Ac-AAA-AAA-Ala, AAA-Ala, Ac-AAA-Ala, AAA-His-AAA, Ac-AAA-His-AAA, AAA-AAA-His, Ac-AAA-AAA-His, AAA-His, Ac-AAA-His, AAA-

Arg-AAA, Ac-AAA-Arg-AAA, AAA-AAA-Arg, Ac-AAA-AAA-Arg, AAA-Arg и Ac-AAA-Arg; где AAA представляет собой аминоалкильный аминокислотный остаток, необязательно ацетилированный.

24. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что молекулу, подлежащую присоединению к аминогруппе (аминогруппам) боковой цепи одного или более из первого, второго и/или третьего аминоалкильных аминокислотных остатков, выбирают из группы, состоящей из Lys, Ac-Lys, Lys-Lys, Ac-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys-Lys, Lys-Gly-Lys, Ac-Lys-Gly-Lys, Lys-Lys-Gly, Ac-Lys-Lys-Gly, Lys-Gly, Ac-Lys-Gly, Lys-Ala-Lys, Ac-Lys-Ala-Lys, Lys-Lys-Ala, Ac-Lys-Lys-Ala, Lys-Ala, Ac-Lys-Ala, Lys-His-Lys, Ac-Lys-His-Lys, Lys-Lys-His, Ac-Lys-Lys-His, Lys-His, Ac-Lys-His, Lys-Arg-Lys, Ac-Lys-Arg-Lys, Lys-Lys-Arg, Ac-Lys-Lys-Arg, Lys-Arg и Ac-Lys-Arg.

25. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что разветвленный аминокислотный зонд (зонды) выбирают из группы, состоящей из Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-, (Ac-Lys)Lys-Lys-, Ac-(Lys)Lys-Lys-, (Lys)Lys-Lys-; Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-, Lys-(Ac-Lys)Lys-, Ac-Lys-(Lys)Lys-, Lys-(Lys)Lys-; Ac-(Ac-Lys-Lys)-Lys-, (Ac-Lys-Lys)-Lys-, Ac-(Lys-Lys)-Lys- и (Lys-Lys)-Lys-.

26. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что разветвленный аминокислотный зонд (зонды) выбирают из группы, состоящей из Ac-(Ac-Lys)Lys-, Ac-(Lys)Lys- и (Lys)Lys-.

27. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что (aa₃) представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из Gly и Ala.

28. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный первый аминоалкильный аминокислотный остаток присоединен к аминогруппе боковой цепи остатка лизина или орнитина внутри указанного пептида.

29. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный первый аминоалкильный аминокислотный остаток присоединен к 8-аминогруппе остатка орнитина внутри указанного пептида или ε-аминогруппе остатка лизина внутри указанного пептида.

30. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный первый аминоалкильный аминокислотный остаток присоединен к ε-аминогруппе остатка лизина внутри указанного пептида.

31. Пептидный аналог по п. 1 или 2, содержащий 1 разветвленный аминокислотный зонд, например, 2 разветвленных аминокислотных зонда, например, 3 разветвленных аминокислотных зонда, например, 4 разветвленных аминокислотных зонда, например, 5 разветвленных аминокислотных зондов, например, 6 разветвленных аминокислотных зондов, например, 7 разветвленных аминокислотных зондов, например, 8 разветвленных аминокислотных зондов, например, 9 разветвленных аминокислотных зондов, например, 10 разветвленных аминокислотных зондов.

32. Пептидный аналог по п. 1 или 2, содержащий 1 разветвленный аминокислотный зонд.

33. Пептидный аналог по п. 1 или 2, содержащий 1 разветвленный аминокислотный зонд, ковалентно связанный с N-концом указанного пептида.

34. Пептидный аналог по п. 1 или 2, содержащий 1 разветвленный аминокислотный зонд, ковалентно связанный с C-концом указанного пептида.

35. Пептидный аналог по п. 1 или 2, содержащий 1 разветвленный аминокислотный зонд, присоединенный к аминогруппе боковой цепи аминоалкильного аминокислотного остатка внутри указанного пептида; например, присоединенный к δ-аминогруппе остатка орнитина внутри указанного пептида или ε-аминогруппе остатка лизина внутри указанного пептида.

36. Пептидный аналог по п. 1 или 2, содержащий 2 разветвленных аминокислотных зонда.

37. Пептидный аналог по п. 1 или 2, содержащий 2 разветвленных аминокислотных зонда, причем

i) один разветвленный аминокислотный зонд ковалентно связан с N-концом пептида, а другой разветвленный аминокислотный зонд ковалентно связан с C-концом пептида; или

ii) один разветвленный аминокислотный зонд ковалентно связан с N-концом пептида, а другой разветвленный аминокислотный зонд присоединен к аминогруппе боковой цепи аминокислотного остатка внутри указанной пептидной последовательности; или

iii) один разветвленный аминокислотный зонд ковалентно связан с C-концом пептида, а другой разветвленный аминокислотный зонд присоединен к аминогруппе боковой цепи аминокислотного остатка внутри указанной пептидной последовательности; или

iv) каждый из двух разветвленных аминокислотных зондов присоединен к аминогруппе боковой цепи отдельных аминокислотных остатков внутри указанной пептидной последовательности.

38. Пептидный аналог по п. 1 или 2, содержащий 3 разветвленных аминокислотных зонда.

39. Пептидный аналог по п. 1 или 2, содержащий 3 разветвленных аминокислотных зонда, причем

i) первый разветвленный аминокислотный зонд ковалентно связан с N-концом пептида, второй разветвленный аминокислотный зонд ковалентно связан с C-концом пептида и третий разветвленный аминокислотный зонд присоединен к аминогруппе боковой цепи аминокислотного

аминокислотного остатка внутри указанной пептидной последовательности; или

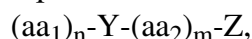
ii) первый разветвленный аминокислотный зонд ковалентно связан с N-концом пептида, а каждый из второго и третьего разветвленных аминокислотных зондов присоединен к аминогруппе боковой цепи разных аминокислотных остатков внутри указанной пептидной последовательности; или

iii) первый разветвленный аминокислотный зонд ковалентно связан с C-концом пептида, а каждый из второго и третьего разветвленных аминокислотных зондов присоединен к аминогруппе боковой цепи разных аминокислотных остатков внутри указанной пептидной последовательности; или

iv) каждый из первого, второго и третьего разветвленных аминокислотных зондов присоединен к аминогруппе боковой цепи разных аминокислотных остатков внутри указанной пептидной последовательности.

40. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный пептид представляет собой меланокортин, выбранный из α -МСГ, β -МСГ и γ -МСГ, а также их вариантов.

41. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный аналог содержит пептид α -МСГ, имеющий аминокислотную последовательность:



где n представляет собой число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5, а (aa_1) независимо представляет собой любой природный или неприродный аминокислотный остаток, и

где m представляет собой 0 или 1, а (aa_2) представляет собой любой природный или неприродный аминокислотный остаток,

где Y выбирают из группы, состоящей из His-Phe-Arg-Trp; His-(D-Phe)-Arg-Trp; His-

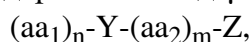
Phe-(D-Arg)-Trp; His-Phe-Arg-(D-Trp); His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp); His-Nal-Arg-Trp и His-(D-Nal)-Arg-Trp; и

где Z выбирают из группы, состоящей из Lys-Pro-Val и Lys-Pro-(D-Val), а Val или (D-Val) необязательно представляет собой амид валина.

42. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что $(aa_1)_n$ выбирают из группы, состоящей из Ser-Tyr-Ser-Met-Glu, Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu, Ser-Ser-Ile-Ile-Ser, Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu, Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu и Ac-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser.

43. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что $(aa_2)_m$ представляет собой Gly.

44. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный аналог содержит пептид γ -МСГ, имеющий аминокислотную последовательность:



где n представляет собой число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5, а (aa_1) независимо представляет собой любой природный или неприродный аминокислотный остаток, и где m представляет собой 0 или 1, а (aa_2) представляет собой любой природный или неприродный аминокислотный остаток,

где Y выбирают из группы, состоящей из His-Phe-Arg-Trp; His-(D-Phe)-Arg-Trp; His-Phe-(D-Arg)-Trp; His-Phe-Arg-(D-Trp); His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp); His-Nal-Arg-Trp и His-(D-Nal)-Arg-Trp; и

где Z выбирают из группы, состоящей из Arg-Phe-Gly, Arg-(D-Phe)-Gly, Arg-Phe и Arg-(D-Phe); а Phe или (D-Phe) представляет собой амид фенилаланина или Gly представляет собой амид глицина.

45. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что $(aa_1)_n$ выбирают из группы, состоящей из Tyr-Val-Met-Gly и Tyr-Val-Nle-Gly.

46. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что $(aa_2)_m$ представляет собой Asp.

47. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный аналог не содержит

i) пептид α -МСГ и/или γ -МСГ,

ii) пептид α -МСГ и/или γ -МСГ, имеющий разветвленный аминокислотный зонд, ковалентно связанный с наиболее N-концевой аминокислотой указанного пептида α -МСГ и/или γ -МСГ,

iii) пептид α -МСГ и/или γ -МСГ, имеющий разветвленный аминокислотный зонд, содержащий или состоящий из остатков лизина, ковалентно связанных с наиболее N-концевой аминокислотой указанного пептида α -МСГ и/или γ -МСГ,

iv) пептид α -МСГ и/или γ -МСГ, имеющий один (1) разветвленный аминокислотный зонд, ковалентно связанный с наиболее N-концевой аминокислотой указанного пептида α -МСГ и/или γ -МСГ,

v) пептид α -МСГ и/или γ -МСГ, имеющий один (1) разветвленный аминокислотный зонд, содержащий или состоящий из остатков лизина, ковалентно связанных с наиболее N-концевой аминокислотой указанного пептида α -МСГ и/или γ -МСГ,

vi) пептид, состоящий из 8-22 аминокислотных остатков, содержащих аминокислотную последовательность: $X-(aa_1)_n-Y-(aa_2)_m-Z$,

где X содержит разветвленный аминокислотный зонд, имеющий первый остаток лизина (Lys_1), выбранный из Lys и D-Lys, при этом указанный первый остаток лизина связан пептидной связью с $(aa_1)_n$,

указанный первый остаток лизина необязательно связан пептидными связями со вторым остатком лизина (Lys_2) или со вторым и третьим остатками лизина (Lys_3) с

образованием неразветвленной цепи в общей сложности из 2 или 3 остатков лизина, выбранных из Lys и D-Lys,

при этом боковая цепь (цепи) одного или более из каждого из указанных первого, второго и/или третьего остатков лизина модифицирована посредством присоединения к ϵ -аминогруппе указанных одного или более из каждого из указанных остатков лизина молекулы, независимо выбранной из группы, состоящей из Lys_q-Lys; (aa₃)_p-Lys_q; Lys_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-Lys]_p и [Lys-(aa₃)]_p, где q представляет собой число, выбранное из 0, 1, 2 и 3; p представляет собой число, выбранное из 1, 2 и 3, а (aa₃) представляет собой аминокислотный остаток, независимо выбранный из Arg, His, Gly и Ala, при условии, что X состоит из 2-9 аминокислотных остатков,

где Y содержит аминокислотную последовательность, состоящую из 4 смежных аминокислотных остатков, выбранных из группы, состоящей из His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID №: 16); His-(D-Phe)-Arg-Trp; His-Phe-(D-Arg)-Trp;

His-Phe-Arg-(D-Trp); His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp); His-Nal-Arg-Trp и His-(D-Nal)-Arg-Trp; и

где Z содержит аминокислотную последовательность, состоящую из 2 или 3 смежных аминокислотных остатков, выбранных из группы, состоящей из Lys-Pro-Val; Lys-Pro-(D-Val); Arg-Phe-Gly; Arg-(D-Phe)-Gly; Arg-Phe и Arg-(D-Phe); и

где n представляет собой число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5, а (aa₁) может независимо представлять собой любой природный или не природный аминокислотный остаток и

где m равен 0 или 1, а (aa₂) может представлять собой любой природный или не природный аминокислотный остаток.

48. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный пептид представляет собой циклический лактамный аналог α -МСГ или металл-циклизованный аналог α -МСГ.

49. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный пептид содержит от 2 до 100 аминокислотных остатков, например, 2-3, например, 3-4, например, 4-5, например, 5-6, например, 6-7, например, 7-8, например, 8-9, например, 9-10, например, 10-12, например, 12-14, например, 14-16, например, 16-18, например, 18-20, например, 20-25, например, 25-30, например, 30-40, например, 40-50, например, 50-75, например, 75-100 аминокислотных остатков.

50. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный пептид содержит менее чем 50 аминокислотных остатков, например, менее чем 40, например, менее чем 30 аминокислотных остатков.

51. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный пептид является нативным или природным.

52. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный пептид представляет собой биологически активный вариант природного пептида.

53. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный пептид представляет собой фрагмент более крупного полипептида или белка.

54. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный пептид обладает i) иммуномодулирующим эффектом, в том числе противовоспалительным и/или прорезорбирующим эффектом, ii) метаболическим эффектом, iii) кардиоваскулярным эффектом и/или iv) органопротективным, и/или тканепротективным эффектом.

55. Пептидный аналог по п. 1 или 2, отличающийся тем, что указанный пептид выбирают из группы, состоящей из ВИП (вазоактивного интестинального пептида; РНМ27), РАСАР (пептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза), пептида РН1 27 (пептида гистидин-изолейцина 27), GHRH 1-24 (гормона, высвобождающего гормон роста 1-24), глюкагона, секретина, предшественника глицентина, ГИП (гастроингибирующего пептида), преальбумина или транстиретина (TTR), пептида HI-

27 и фактора, высвобождающего гормон роста (GHRF или GHRH), инкретинов, глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), ГПП-1 (7-37), ГПП-1 (7-33), глюкагоноподобного пептида-2 (ГПП-2), эксендина-4, соматотрофинов (например, соматотропина или гормона роста (GH)), тиротрофинов (например, тиреотропного гормона (ТТГ), кортикотропинов (например, адренкортикотропного гормона (АКТГ) и бета-эндорфина), лакотрофинов (например, пролактина (PRL), гонадотропинов (например, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)), антидиуретического гормона (АДГ или вазопрессина), окситоцина, гормона, высвобождающего гормон роста (GHRH), соматостатина, тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ), кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), CREB (белка, связывающего цАМФ-зависимый элемент), лакотрипептидов, изолейцин-пролин-пролина (IPP), валин-пролин-пролина (VPP), NPY (нейропептида Y), PYY (пептида YY), APP (птичьего панкреатического полипептида) и PYY/PP (панкреатического полипептида), пептидов проопиомеланокортина (ПОМК) (в том числе N-концевого пептида проопиомеланокортина (NPP или про-γ-МСГ), γ-МСГ, кортикотропина (адренкортикотропного гормона или АКТГ), α-меланотропина, α-МСГ, кортикотропин-подобного промежуточного пептида (КППП), β-липотропина (β-ЛТГ), гамма-липотропина (γ-ЛТГ), β-МСГ, β-эндорфина и [Met]-энкефалина); пентапептидов энкефалина (Met-энкефалина и Leu-энкефалина), пептидов продинорфина, динорфинов (динорфина А, динорфина В, α-нео-эндорфина, β-нео-эндорфина и большого динорфина), эндорфинов (бета-эндорфина, альфа-

эндорфина, гамма-эндорфина, α-нео-эндорфина и β-нео-эндорфина), адренорфина, амидорфина, лейморфина, ноцицептина, опиорфина, спинорфина, кининов, нейропептидов тахикинина (в том числе вещества Р, кассинина, нейрокинина А (НКА), нейрокинина В (НКВ), эледиоисина и физалемина), брадикинина, нейромединов/родственных бомбезину пептидов (в том числе нейромедина В (NMB), нейромедина N, нейромедина S и нейромедина U (NmU)); ангиотензина, бомбезина, кальцитонин ген-родственного пептида (КГРП), α-КГРП, β-КГРП, карнозина, кокаин- и амфетамин-регулируемого транскрипта (КАРТ), дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП), FMRFамида, родственных FMRFамиду пептидов (FaRP), галанина, галанин-подобного пептида (GALP), гастрин-высвобождающего пептида (ГВП), нейропептида S, нейропептида Y, нейрофизинов (нейрофизина I и нейрофизина II), нейротензина, панкреатического полипептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза пептида (PACAP), RVD-Нрα, гемопрессина, VGF (VGF, индуцируемого фактором роста нервов), VGF-пептидов (TLQP-21), кальцитонина, амилина (или островкового амилоидного полипептида (ОАПП)), AGG01, адреномедуллина (АМ), ангиопоэтина (Ang), аутокринного фактора подвижности, костных морфогенетических белков (BMP) (BMP1, BMP2, BMP3, BMP4, BMP5, BMP6, BMP7, BMP8a, BMP8b, BMP10, BMP15), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), эпидермального фактора роста (ЭФР), эритропоэтина (ЕРО), фактора роста фибробластов (ФРФ), нейротрофического фактора глиальной клеточной линии (GDNF), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), ростового фактора дифференцировки-9 (GDF9), фактора роста гепатоцитов (HGF), фактора роста гепатомы (HDGF), инсулиноподобного фактора роста (ИФР), ИФР-1, ИФР-2, фактора стимуляции миграции, миостатина (GDF-8), нейротрофинов, нейротрофина-3 (NT-3), нейротрофина-4 (NT-4), фактора роста нервов (ФРН), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), тромбопоэтина (ТРО), трансформирующего ростового фактора альфа (ТРФ-α), трансформирующего ростового фактора бета (ТРФ-β), фактора некроза опухоли-альфа

(ФНО- α), фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), белков Wnt, Wnt1, Wnt2, Wnt2B, Wnt3, Wnt3A, Wnt4, Wnt5A, Wnt5B, Wnt6, Wnt7A, Wnt7B, Wnt8A, Wnt8B, Wnt9A, Wnt9B, Wnt10A, Wnt10B, Wnt11, Wnt16, плацентарного фактора роста (ПФР), фетального бычьего соматотрофина (ФБС), инсулина и инсулиноподобных факторов роста, ИФР-1, ИФР-2, ИФР-связывающих белков, ИФРСБ1, ИФРСБ2, ИФРСБ3, ИФРСБ4, ИФРСБ5, ИФРСБ6, ИФРСБ7, пептидных гормонов семейства релаксинов,

релаксин-подобных (RLN) пептидов, инсулиноподобных (INSL) пептидов, RLN1 (релаксина 1), RLN2 (релаксина 2), RLN3 (релаксина 3), INSL3 (инсулиноподобного пептида 3, специфичного к клеткам Лейдига инсулиноподобного пептида), INSL4 (инсулиноподобного пептида 4, раннего плацентарного инсулиноподобного пептида, ELIP), INSL5 (инсулиноподобного пептида 5), INSL6 (инсулиноподобного пептида 6), гастрин, гастрин-34, гастрин-17, гастрин-14, пентагастрин, тиреоидного гормона (Т4), тиреотропин-рилизинг-гормона (ТРГ), вазопрессина, белковых гормонов, гликопротеиновых гормонов, гормона роста (GH), инсулина, ЛГ, ФСГ, тиреотропного гормона (тиреотропина, ТТГ), ангиотензина (AGT), ангиотензина I, ангиотензина II, ангиотензина III, ангиотензина IV, предсердного натрийуретического пептида (ПНП), NT-проBNP, натрийуретического пептида В-типа (BNP), предсердного натрийуретического пептида (ПНП), аннексина, аннексина А-I (липокортина I) и аннексина А-II (аннексии II) или их вариантов.

56. Пептидный аналог по п. 1 или 2 для применения в качестве лекарственного средства.

57. Пептидный аналог по п. 56 для лечения ишемического состояния, воспалительного состояния и/или метаболического состояния, причем указанный способ включает введение эффективного количества пептидного аналога по любому из предшествующих пунктов индивидууму, нуждающемуся в этом.

58. Пептидный аналог по п. 56 для лечения пациента, страдающего от заболевания или состояния, включающий введение указанному пациенту количества соединения по п. 1, достаточного для лечения указанного заболевания или состояния, выбранного из группы, включающей инсульт, травму, септический шок, системную гипотензию, остановку сердца по причине сердечного приступа, аритмию сердца, атероматозное поражение с тромбозом, эмболию сердца или кровеносных сосудов любого органа, спазм сосудов, аневризму аорты или аневризмы других органов, коронарный стеноз, инфаркт миокарда, стенокардию, перикардит, миокардит, микседему или эндокардит, ишемическое и/или воспалительное состояние, связанное с хирургическим вмешательством, таким как обширное хирургическое вмешательство, кардиоторакальная хирургия, хирургия органов брюшной полости, хирургия аорты и/или других крупных кровеносных

сосудов, пластика одного или более клапанов сердца, аортокоронарное шунтирование (АКШ), хирургия корня аорты или ветвей аорты, в том числе общих сонных артерий, а также комбинированная кардиохирургия, такая как замена клапана (клапанов) и АКШ, и/или хирургия корня аорты, ишемическое и/или воспалительное состояние, которое в одном варианте реализации изобретения может быть связано с трансплантацией органов, такой как трансплантация паренхиматозных органов, в том числе трансплантация сердца, трансплантация легких, комбинированная трансплантация сердца и легких, трансплантация печени и трансплантация почки, послеоперационный синдром системной воспалительной реакции (ССВР) или послеоперационную дисфункцию органов, в том числе послеоперационную почечную недостаточность, такую как острая почечная недостаточность (ОПН), нефротоксичность и/или хроническая почечная недостаточность (ХПН), реперфузионное повреждение, артропатию (заболевание суставов), ревматоидный артрит (РА), подагру,

воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и рассеянный склероз, сахарный диабет 1 или 2 типа, предиабетические состояния, в том числе нарушения толерантности к глюкозе, ожирение, избыточный вес, метаболический синдром, гестационный сахарный диабет или метаболическое заболевание, связанное с синдромом поликистозных яичников, при этом указанное лечение может быть профилактическим, улучшающим или лечебным.

R U 2 0 1 6 1 4 2 1 4 5 A

R U 2 0 1 6 1 4 2 1 4 5 A