

(19)



(10) **LT 3872 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3872**

(51) Int. Cl.⁵: **C07K 7/06**
C07K 7/02
C07K 1/04
A61K 37/02

(21) Paraiškos numeris: **IP1528**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 06**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 06 26**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 04 25**

(72) Išradėjas:

Gerhard Breipohl, DE
Stephan Henke, DE
Jochen Knolle, DE
Bernward Schoelkens, DE
Franz Hock, DE

(73) Patento savininkas:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D-65926 Frankfurt am Main, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji peptidai ir juos turinčios farmacinės kompozicijos

(57) Referatas:

I formulės peptidai:

A - B - C - E - F - K - (D) - Tic - G - M - F' - I (I),

kuriuose

A yra vandenilis, alkilas, alkanoilas, alkoksikarbonilas, alkilsulfonilas, cikloalkilas, arilas, arilsulfonilas, heteroarilas arba aminorūgštis, kuriuose, esant reikalui, gali būti pakaitai,

B yra bazinė aminorūgštis,

C yra di- arba tripeptidas,

E yra alifatinės arba alicikliška-alifatinės aminorūgšties liekana,

F yra, nepriklausomai viena nuo kitos, esant reikalui, turinti šoninėje grandinėje pakaitus aminorūgštis, arba tiesioginė jungtis,

G yra aminorūgštis,

F' turi tas pačias reikšmes kaip ir F, arba gali būti -NH-(CH₂)₂₋₆- arba tiesioginė jungtis,

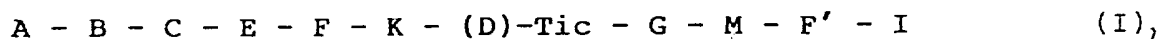
I yra -OH, -NH₂ arba -NHC₂H₅ ir

K yra -NH-(CH₂)₁₋₄-CO- liekana arba tiesioginė jungtis, pasižymi antagonistiniu poveikiu bradikininui. Jų terapinė nauda apima įvairias patogenines būsenas, kurias skatina, sukelia ir palaiko bradikininas ir bradikininui giminingi peptidai. I formulės peptidai gaunami žinomais peptidų sintezės būdais.

Išradimas skirtas naujiems peptidams, pasižymintiems antagonistiniu poveikiu bradikininui, bei farmacinėms kompozicijoms, į kurias įeina šie junginiai.

Antagonistiniai bradikininui peptidai yra aprašyti WO 86/07263; šiuose peptiduose, be kitų dalykų, bradikinino peptidinio hormono arba kito bradikinino analogo 7-tos padėties L-Pro yra pakeistas D-aminorūgštimi, tokia kaip D-Phe, D-Thia, D-Pal, CDF, D-Nal, MDY, D-Phg, D-His, D-Trp, D-Tyr, D-hPhe, D-Val, D-Ala, D-His, D-Ile, D-Leu ir DOMT.

Pagrindinis išradimo uždavinys yra surasti naujus efektyvius peptidus, kurie turi antagonistinį poveikį bradikininui. Šį uždavinį išsprendžia peptidai, kurių formulė I:



kurioje:

A a_1) yra vandenilis, (C_1-C_8) -alkilas, (C_1-C_8) -alkanoilas, (C_1-C_8) -alkoksikarbonilas arba (C_1-C_8) -alkilsulfonilas, kuriuose esant reikalui, vienas, du arba trys vandenilio atomai gali būti pakeisti viena, dviem arba trimis vienodomis arba skirtingomis liekanomis, tokiomis kaip karboksilas, aminogrupė, (C_1-C_4) -alkilas, (C_1-C_4) -alkilaminogrupė, hidroksilas, (C_1-C_4) -alkoksi-

grupė, halogenas, di-(C₁-C₄)-alkilaminogrupė, karbamoilas, sulfamoilas, (C₁-C₄)-alkoksikarbonilas, (C₆-C₁₂)-arilas ir (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₅)-alkilas; arba kuriuose, esant reikalui, vienas vandenilio atomas, šiuo atveju, pakeistas viena liekana, tokia kaip (C₃-C₈)-cikloalkilas, (C₁-C₄)-alkilsulfonilas, (C₁-C₄)-alkilsulfonilas, (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₄)-alkilsulfonilas, (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₄)-alkilsulfonilas, (C₆-C₁₂)-ariloksigrupė, (C₃-C₉)-heteroarilas ir (C₃-C₉)-heteroariloksigrupė; ir vienas arba du vandenilio atomai pakeisti viena arba dviem vienodomis arba skirtingomis liekanomis, tokiomis kaip karboksilas, aminogrupė, (C₁-C₄)-alkilaminogrupė, hidroksilas, (C₁-C₄)-alkoksigrupė, halogenas, di-(C₁-C₄)-alkilaminogrupė, karbamoilas, sulfamoilas, (C₁-C₄)-alkoksikarbonilas, (C₆-C₁₂)-arilas ir (C₆-C₁₂)-aril-(C₁-C₅)-alkilas;

a₂) yra (C₃-C₈)-cikloalkilas, karbamoilas, kuriame, esant reikalui, prie azoto atomo gali būti (C₁-C₆)-alkilo arba (C₆-C₁₂)-arilo pakaitai; (C₆-C₁₂)-arilas, (C₇-C₁₃)-aroilas, (C₆-C₁₂)-arilsulfonilas, (C₃-C₉)-heteroarilas arba (C₃-C₉)-heteroaroilas;

be to, a₁) ir a₂) p. pažymėtose liekanose, tokiose kaip arilas, heteroarilas, aroilas, arilsulfonilas ir heteroaroilas gali būti, esant reikalui, 1, 2, 3 arba 4 vienodi arba skirtingi pakaitai, tokie kaip:

karboksilas, aminogrupė, nitrogrupė, (C₁-C₄)-alkilaminogrupė, hidroksilas, (C₁-C₄)-alkilas, (C₁-C₄)-alkoksigrupė, halogenas, cianogrupė, di-(C₁-C₄)-alkilaminogrupė, karbamoilas, sulfamoilas ir (C₁-C₄)-alkoksikarbonilas, arba

a₃) yra liekana, kurios formulė II:



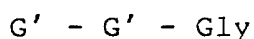
kur R^1 yra toks kaip A pagal a_1) ir a_2) punktus;

R^2 yra vandenilis arba metilas;

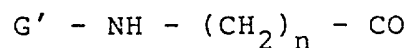
R^3 yra vandenilis arba (C_1-C_6) -alkilas, geriausia (C_1-C_4) -alkilas, kuriame, esant reikalui, gali būti vienas pakaitas, toks kaip aminogrupė, pakeista aminogrupė, hidroksilas, karboksilo grupė, karbamoilas, guanidino grupė, pakeista guanidino grupė, ureido grupė, merkaptogrupė, metilmerkaptogrupė, fenilas, 4-chlorfenilas, 4-fluorfenilas, 4-nitrofenilas, 4-metoksifenilas, 4-hidroksifenilas, ftalimido grupė, 4-imidazolilas, 3-indolilas, 2-tienilas, 3-tienilas, 2-piridilas, 3-piridilas arba cikloheksilas, kur pakeista aminogrupė yra $-NH-A$, o pakeista guanidino grupė yra $-NH-C(NH)-NH-A$, kuriose A yra toks pat, kaip nurodyta a_1) arba a_2) punktuose;

B yra L- arba D-konfigūracijos bazinė aminorūgštis, kuri šoninėje grandinėje gali turėti pakaitus;

C yra grupuotės, kurių formulės (IIIa) ir (IIIb):



(IIIa)



(IIIb),

kur G' , nepriklausomai vienas nuo kito, yra grupė, kurios formulė IV:



kur

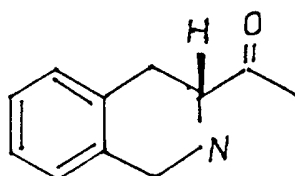
R^4 ir R^5 , kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro heterociklinę mono-, bi- arba triciklinę sistemą su 2-15 C-atomų ir $n = 2-8$;

E yra neutralios, rūgšties arba bazinės, alifatinės arba alikliškai-alifatinės aminorūgšties liekana;

F, nepriklausomai viena nuo kitos, yra neutralios, rūgšties

arba bazinės, alifatinės arba aromatinės aminorūgšties liekana, kuri šoninėje grandinėje gali turėti pakaitus; arba yra tiesioginė jungtis;

D-Tic yra liekana, kurios formulė V:



G yra toks pats, kaip ir G', kurio reikšmės yra duotos aukščiau, arba yra tiesioginė jungtis;

F' yra toks pat kaip ir F, yra $\text{-NH(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ liekana, kur $n = 2-8$, arba, jeigu G nėra tiesioginė jungtis, gali būti tiesioginė jungtis;

I yra -OH , -NH_2 arba $\text{-NHC}_2\text{H}_5$;

K yra $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_x\text{-CO-}$ liekana, kur $x = 1-4$, arba yra tiesioginė jungtis, o

M turi tas pačias reikšmes, kaip ir F; bei šių junginių fiziologiškai tinkamos druskos.

Jeigu kitaip nenurodyta, tai aminorūgšties sutrumpinimas, nenurodant stereo-ženkliuko, reiškia L-formos aminorūgšties liekaną (žr. Schrödes, Lübke, The Peptides, Vol.1, New-York, 1965, XXII-XXV; Houben-Weyl, Methoden der Organische Chemie, Bd.XV/I-2, Studgard, 1974), pavyzdžiui:

Aad, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β Aib, Ala, β Ala, Δ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe,

hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, β Lys, Δ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Δ Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tie, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val.

Kaip heterociklinės sistemos liekana, nurodyta aprašant IV formulę, priimtinos dėmesin heterociklų liekanos iš šios grupės:

pirolidin-2-karboninė rūgštis,
 piperidin-2-karboninė rūgštis;
 1,3,3,4-tetrahidroizochinolin-3-karboninė rūgštis,
 dekahidroizochinolin-3-karboninė rūgštis,
 oktahidroindol-2-karboninė rūgštis,
 dekahidrociklohepta(b)pirol-2-karboninė rūgštis,
 oktahidrociklopenta(b)pirol-2-karboninė rūgštis,
 2-aza-biciklo(2.2.2)-oktan-3-karboninė rūgštis,
 2-azabiciklo(2.2.1)-heptan-3-karboninė rūgštis, 2-azabicik-
 lo(3.1.0)-heksan-3-karboninė rūgštis,
 2-azaspiro-(4.4)-nonan-3-karboninė rūgštis,
 2-azaspiro-(4.:)-dekan-3-karboninė rūgštis,
 spiro//biciklo(2.2.1)-heptan/-2,3-pirolidin-5-karboninė rūgš-
 tis/,
 spiro//biciklo(2.2.2)oktan/-2,3-pirolidin-5-karboninė rūg-
 štis,
 2-azatriciklo(4.3.0.1^{6,9})dekan-3-karboninė rūgštis,
 dekahidrociklohepta(b)pirol-2-karboninė rūgštis,
 dekahidrociklookta(b)pirol-2-karboninė rūgštis, oktahidro-
 ciklopenta(c)pirol-2-karboninė rūgštis,
 oktahidroizoindol-1-karboninė rūgštis,

2,3,3a,4,6a-heksahidrociklopenta(b)pirol-2-karboninė rūgštis,

2,3,3a,4,5,7a-heksahidroindol-2-karboninė rūgštis,

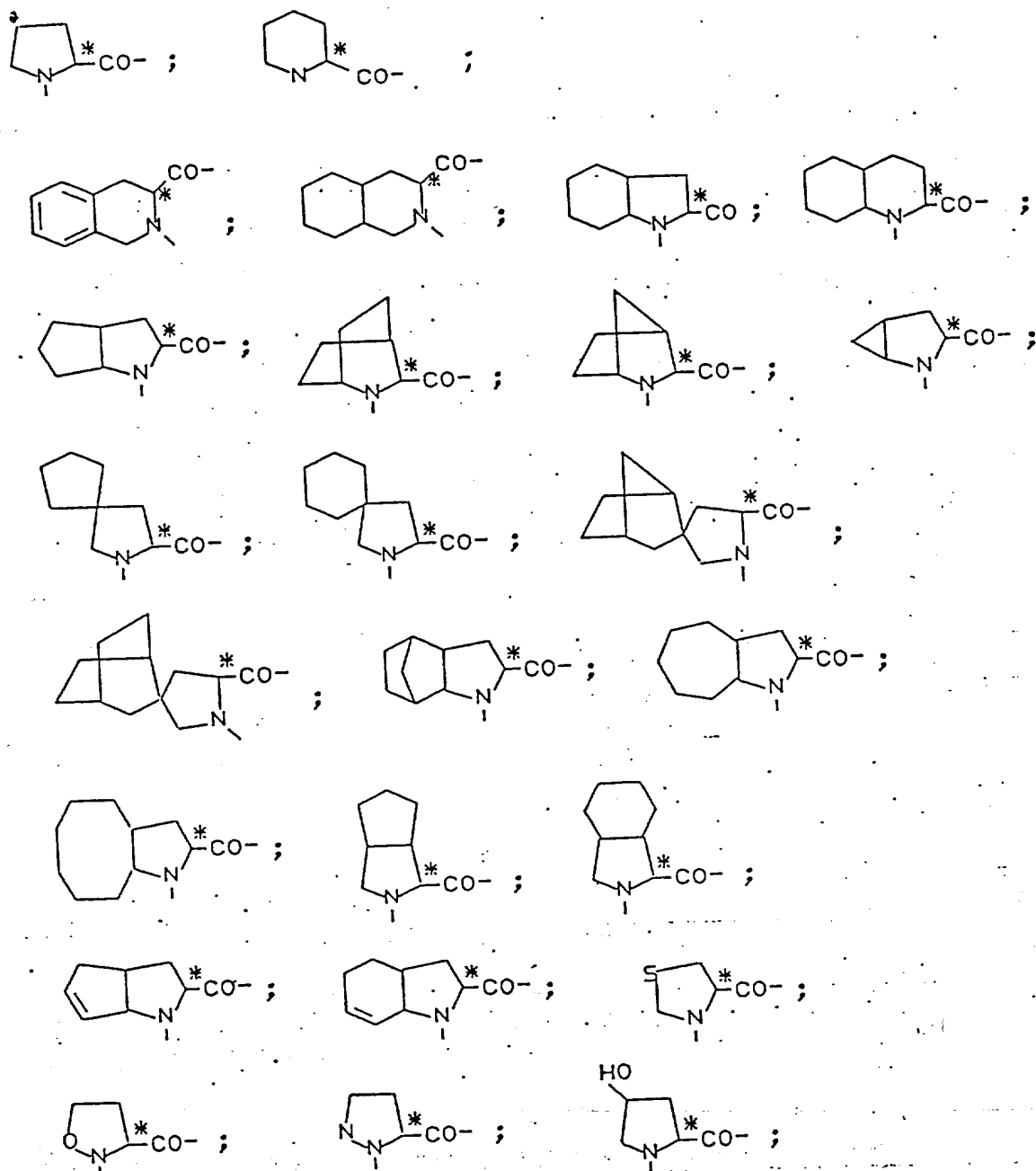
tetrahidrotiazol-4-karboninė rūgštis,

izoksazolidin-3-karboninė rūgštis,

pirazolidin-3-karboninė rūgštis,

hidroksiprolin-2-karboninė rūgštis,

kurios, esant reikalui, gali turėti pakaitus.



Heterociklai, kurie yra aukščiau minėtų liekanų pagrindas, žinomi, pavyzdžiui, iš šių patentų: US-A 4 344 949, US-A 374 847, US-A 4 350 704, EP-A 29 488, EP-A 31 741, EP-A 46 953 -A 49 605, EP-A 49 658, EP-A 50 800, EP-A 51 020, EP-A 52 870, -A 79 022, EP-A 84 164, EP-A 89 637, EP-A 90 341, EP-A 90 362, -A 105 102, EP-A 109 020, EP-A 111 873, EP-A 271 865 ir EP-A 4 682.

Jeigu atskiru atveju kitaip nenurodyta, tai alkilas gali būti linijinės arba šakotos grandinės. Tas pats tinka ir alkilo darinių liekanoms, tokioms kaip alkoksigrupė, aralkilas arba alkoilas.

(C₆-C₁₂)-arilas reiškia geriausia fenilą, naftilą arba bi-fenilą. Tą patį galima pasakyti ir apie jo darinių liekanas, to-
ias kaip ariloksigrupė, aralkilas arba aroilas.

Halogenas reiškia fluorą, chlorą, bromą arba jodą, geriausia chlorą.

Priimtinos dėmesin druskos yra ypač šarminių arba žemės šarminių metalų druskos, fiziologiškai priimtinių aminių druskos ir neorganinių arba organinių rūgščių, tokių kaip, pavyzdžiui, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₃, maleino, fumaro, citrinos, vyno, acto rūgščių druskos.

Tinkamiausi yra I formulės peptidai, kuriuose:

B yra Arg, Lys, Orn, 2,4-diaminobutirilas arba L-homoarginino liekana, be to, esant reikalui, amino arba atitinkamai guanidino grupė šoninėje grandinėje gali būti pakeista A grupe, kurios reikšmės aprašytos a₁) ir a₂) punktuose;

E yra L- arba D-konfigūracijos alifatinės arba alicikliškai-alifatinės aminorūgšties, kuri šoninėje grandinėje turi 1-14 C-atomų, tokios kaip alaninas, serinas, treoninas, O-(C₁-C₆)-alkilu arba O-(C₆-C₁₀)-arilu blokuotas serinas arba treoninas, valinas, norvalinas, leucinas, izoleucinas, norleucinas, neopentilglicinas,

tret.-butilglicinas arba (C_3-C_7) -cikloalkil- (C_1-C_3) -alkilglicinas;

F' yra L- arba D-konfigūracijos bazinės aminorūgštys, tokios kaip Arg arba Lys, liekana, kur šoninės grandinės guanidino grupė arba aminogrupė gali būti pakeista A, kaip aprašyta a_1) ir a_2) punktuose, arba yra $-NH-(CH_2)_n-$, kur $n = 2-8$, liekana;

K yra $-NH-(CH_2)_x-CO-$ liekana, kur $x = 2-4$, arba tiesioginė jungtis:

Ypatingai tinkami yra I formulės peptidai, kuriuose:

B yra Arg, Orn arba Lys, kur guanidino, arba atitinkamai aminogrupės, esančios šoninėje grandinėje yra nepakeistos, arba gali turėti pakaitus, tokius kaip (C_1-C_8) -alkanoilas, (C_7-C_{13}) -aroilas, (C_3-C_9) -heteroaroilas, (C_1-C_8) -alkilsulfonilas arba (C_6-C_{12}) -arilsulfonilas, kur arilo, heteroarilo, aroilo, arilsulfonilo ir heteroarilo liekanose, kaip aprašyta a_2) punkte, esant reikalui, gali būti 1, 2, 3 arba 4 vienodi arba skirtingi pakaitai;

E yra leucinas, izoleucinas, norleucinas, tret.-butilglicinas, serinas, treoninas arba cikloheksilalaninas;

K yra tiesioginė jungtis, ir

M yra tiesioginė jungtis.

Nepaprastai tinkami yra I formulės peptidai, kuriuose:

A yra vandenilis, (D)- arba (L)-H-Arg, (D)- arba (L)-H-Lys arba (D)- arba (L)-H-Orn;

B yra Arg, Orn arba Lys, kur šoninės grandinės guanidino arba aminogrupėje gali būti pakaitai, tokie kaip vandenilis, (C_1-C_8) -alkanoilas, (C_7-C_{13}) -aroilas, (C_3-C_9) -heteroaroilas, (C_1-C_8) -alkilsulfonilas arba (C_6-C_{12}) -arilsulfonilas, kurių arilo, heteroarilo, aroilo, arilsulfonilo ir heteroarilo liekanose, esant reikalui, gali būti 1, 2, 3 arba 4 vienodi arba skir-

tingi pakaitai, tokie kaip metilas, metoksigrupė ir halogenas;

C yra Pro-Pro-Gly, Hyp-Pro-Gly arba Pro-Hyp-Gly;

E yra Leu, Ile, Tbg arba Cha;

F yra Ser, hSer, Lys, Leu, Val, Nle, Ile arba Thr;

K yra tiesioginė jungtis;

M yra tiesioginė jungtis;

G yra IV formulės heterociklinės sistemos liekana, kur tinkamiausios liekanos yra šios: pirolidin-2-karboninės rūgšties, piperidin-2-karboninės rūgšties; tetrahydroizochinolin-3-karboninės rūgšties; cis- ir trans-dekahidroizochinolin-3-karboninės rūgšties; cis-endo-, cis-egzo-, trans-oktahidroindol-2-karboninės rūgšties; cis-endo-, cis-egzo, trans-oktahidrociklopenta(b)pirol-2-karboninės rūgšties arba hidroksiprolin-2-karboninės rūgšties;

F' yra Arg, o

I yra OH.

Ypatingai tinkamų I formulės peptidų pavyzdžiais gali būti:

H-(D)-Arg-Pro-Hyp-Gly-Leu-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH;

H-(D)-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cha-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH;

H-(D)-Arg-Pro-Hyp-Gly-Tbg-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH.

Be to, išradimas skirtas ir I formulės peptidų gavimo būdai, kuris skiriasi tuo, kad

a) fragmentas su laisva C-galine karboksilo grupe arba jos aktyvuotu dariniu veikiamas atitinkamu fragmentu su N-galine amino-grupe arba

b) peptidas sintezuojamas laipsniškai, po to iš gauto pagal a) arba b) punktus junginio, esant reikalui, atskeliama viena arba daugiau laikinai įvestų funkcinėms grupėms apsaugoti apsauginių grupių, ir taip gauti I formulės junginiai, jeigu reikia, paverčiami į jų fiziologiškai tinkamas druskas.

Šio išradimo peptidai gaunami žinomais peptidų chemijos metodais (žr. pvz., Houben-Weyl, Methoden der Organische Chemie, 15/2 Bd.), geriausia panaudojant kietafazinę sintezę, aprašytą, pavyzdžiui, B. Merrifield, J. Amer. Chem. Soc., 85, 2149 (1963), arba B.C. Sheppard, Int. J. Peptide and Protein Res., 21, 118 (1983), arba panašiais žinomais metodais. α -Aminogrupei apsaugoti naudojamos uretano apsauginės grupės, tokios kaip, pavyzdžiui, tret.-butoksikarbonilo (Boc) arba fluorenilmetiloksikarbonilo (Fmoc) apsauginės grupės. Jeigu reikia išvengti pašalinių reakcijų, arba specialių peptidų sintezės atveju, aminorūgščių šoninės grandinės funkcinės grupės blokuojamos papildomai, panaudojant tinkamas apsaugines grupes (žr. pvz., T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis); dažniausiai naudojama: Arg(Tos), Arg(Mts), Arg(Mtr), Arg(Pmc), Asp(OBzl), Asp(Obut), Cys(4-MeBzl), Cys(Amc), Cys(SBut), Glu(OBzl), Glu(Obut), His(Tos), His(Fmoc), His(Dnp), His(Trt), Lys(Cl-Z), Lys(Boc), Met(O), Ser(Bzl), Ser(But), Thr(Bzl), Thr(But), Trp(Mts), Trp(CHO), Tyr(Br-Z), Tyr(Bzl) arba Tyr(But).

Kietafazinė sintezė prasideda nuo peptido terminalinio anglies atomo sąveikos su sujungta su atitinkama derva blokuotos aminorūgšties. Tokio tipo pradinės medžiagos gali būti gautos, sujungiant blokuotą aminorūgštį su modifikuota chlormetilo, oksimetilo, benzhidrilamino (BHA), metilbenzhidrilamino (MBHA) grupėmis polistirolo arba poliakrilamido derva, sudarant esterinę arba amidinę jungtį. Medžiagos-nešėjo vaidmenį atliekančios dervos yra parduodamos. BHA ir MBHA dervos paprastai naudojamos tada, kai sintezuojamas peptidas C-gale turi turėti karbamoilo grupę. Jeigu peptidas turi turėti antrinę amido grupę prie galinio anglies atomo, naudojama chlormetilo arba oksimetilo derva, o at-

skeliama atitinkamais aminais. Jeigu pavyzdžiui, gaminamas etilamidas, tai peptidą nuo dervos galima atskelti etilaminu; po to atskeliamos šoninių grandinių apsauginės grupės kitais tinkamais reagentais. Jeigu peptide turi išlikti aminorūgšties šoninės grandinės apsauginės tret.-butilo grupės, tai aminorūgšties α -aminogrupės blokavimui panaudojama Fmoc grupė, ir sintezė vykdoma pagal metodiką, aprašytą, pavyzdžiui, R.C. Sheppard, J.Chem. Soc. Chem. Commun., 1982, 587, o arginino guanidino grupė apsaugoma, protonuojant piridinio perchloratu; kitos aminorūgščių šoninės grandinės funkcinės grupės blokuojamos, panaudojant benzilines grupes, kurios paskui atskeliamos katalitinio transforhidrinimo būdu (A. Felix et al., J. Org. Chem., 13, 4194 (1978)) arba panaudojant natrių skystame amoniake (W. Roberts, J. Amer. Chem. Soc., 76, 6203 1954).

Atskėlus apsauginę grupę, blokuojančią su derva sujungtos aminorūgšties aminogrupę, tinkamu reagentu, pavyzdžiui, trifluoracto rūgštimi metileno chloride Boc apsauginės grupės atveju, arba 20 %-niu piperidino tirpalu dimetilformamide Fmoc apsauginės grupės atveju, kitos blokuotos aminorūgštys laipsniškai jungiamos reikiama seka. Susidariusioa tarpinės peptidinės dervos su N-blokuo-tais galais, prieš jungiant jas su sekančiais aminorūgščių dariniais, deblokuojamos, panaudojant aukščiau minėtus reagentus.

Sujungiančiu reagentu gali būti naudojami visi įmanomi, peptidų sintezėje naudojami aktyvuojantys reagentai (žr.pvz., Houben-Weyl, Methoden der Organische Chemie, Bd.15/2), tarkim, acto rūgšties diimidai, tokie kaip, pavyzdžiui, N,N'-diizopropilkarbodiimidas, N,N'-dicikloheksilkarbodiimidas arba N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)karbodiimidas. Sujungimą galima vykdyti tiesio-

giai, jungiant aminorūgšties darinį su aktyvuojančiu reagentu ir, esant reikalui, priedu, kuris slopina racemizaciją, tokiu kaip, pavyzdžiui, 1-oksibenzotriazolas (HOBt) (W. König, R. Geiger, Chem. Ber., 103, 708 (1970)) arba 3-oksi-4-okso-3,4-dihidrobzenotriazinas (HOOBt) (W. König, R. Geiger, Chem. Ber., 103, 2054 (1970)), prie dervos, arba galima atskirai atlikti aminorūgšties darinio pirminį aktyvavimą, paverčiant jį į simetrinį anhidridą arba HOBt- arba HOOBt-esterį, ir aktyvuoto darinio tirpalą tinkamame tirpiklyje sumaišyti su peptidine derva, galinčia susijungti su šiuo dariniu.

Sujungimą arba aminorūgščių darinių aktyvavimą vienu iš aukščiau minėtų aktyvuojančių reagentų galima atlikti dimetilformamide, N-metilpirolidone arba metileno chloride, arba aukščiau minėtų tirpiklių mišinyje. Paprastai naudojamas 1,5-4 kartų aktyvuoto aminorūgšties darinio perteklius. Tais atvejais, kai įvyksta nepilnas susijungimas, sujungimo reakcija kartojama, nedeblokuojant peptidinės dervos α -aminogrupės, ko paprastai reikia, norint prijungti tolimesnę aminorūgštį.

Susijungimo reakcijos eigos sėkmingumą galima patogiai kontroliuoti ninhidrino reakcija, kaip aprašyta E. Kaiser et. al., Anal. Biochem., 34, 595 (1970). Sintezę galima atlikti automatiškai, pavyzdžiui, panaudojant Applied Biosystems 430A modelio peptidų sintezatorių; šiuo atveju gali būti naudojamos arba prietaiso gamintojo pateikiamos sintezės programos, arba paties naudotojo sukurtos programos. Šios pastarosios naudojamos tada, kai aminorūgščių dariniai yra blokuoti Fmoc-grupėmis.

Aukščiau aprašytu būdu susintetintus peptidus galima atskelti nuo dervos reagentais, tokiais kaip, pavyzdžiui, skystas fluoro vandenilis (geriausia tinka Boc-metodu gautų peptidų atveju) arba trifluoracto rūgštis (geriausia tinka Fmoc-metodu gautų peptidų atveju). Šie reagentai ne tik atskelia peptidą nuo dervos, bet

taip pat ir kitas aminorūgščių darinių šoninių grandinių apsauginės grupės. Tuo būdu, naudojant BHA ir MBHA dervas, yra gaunamas laisvos rūgšties formos peptidas. Atskeliant fluoro vandeniliu arba trifluormetansulfurūgštimi, BHA ir MBHA dervų atveju gaunamas amido formos peptidas. Kiti peptidamidų gavimo būdai aprašyti EP-A 287 882 ir EP-A 322 348. Čia peptidai atskeliami nuo dervos veikiant paprastai peptidų sintezėje naudojamomis vidutinio stiprumo rūgštimis (pavyzdžiui, trifluoracto rūgštimi); kationų surišimui pridedamos medžiagos, tokios kaip fenolis, krezolis, tiokrezolis, anizolas, tioanizolas, etanditiolis, dimetilsulfidas, etilmetilsulfidas arba panašios, t.y. įprasti kietafazinėje sintezėje kationų surišėjai, tiek atskiri, tiek ir mišiniai iš dviejų arba daugiau šių pagalbinių medžiagų. Trifluoracto rūgštis gali būti naudojama ir praskiesta kitais tinkamais tirpikliais, kaip pavyzdžiui, metileno chloridu. Jeigu reikia, kad išliktų peptidų šoninių grandinių apsauginės tret.-butilo arba benzilo grupės, tai peptido, sintezuoto ant modifikuotos dervos-nešėjos, atskėlimas atliekamas 1 % trifluoracto rūgštimi metileno chloride, pavyzdžiui, pagal R.C.Sheppard, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1982, 587 aprašytą metodiką. Jeigu reikia, kad išliktų atskiros tret.-butilo arba benzilo grupės šoninių grandinių apsaugai, naudojama tinkama sintezės ir atskėlimo būdų kombinacija.

Peptidų su C-galine amido grupe arba ω -amino-, atitinkamai ω -guanidinalkilo, grupuote sintezei taip pat naudojama Sheppard aprašyta modifikuota derva-nešėja. Susintetintas peptidas, kurio šoninės grandinės yra pilnai blokuotos, atskeliamas nuo dervos ir po to pagal klasikinę sintezę tirpaluose veikiamas atitinkamu aminu, ω -aminoalkilaminu arba ω -guanidinoalkilaminu; be to, esant reikalui, kitos funkcinės grupės gali būti blokuojamos žinomais būdais.

Kitas peptidų su ω -aminoalkilo grupuote gavimo būdas yra aprašytas EP-A 264 802.

Šio išradimo peptidai buvo sintezuoti, panaudojant kietafazinę sintezę pagal dvi universalias taktikas apsauginių grupių atžvilgiu.

Sintezė atliekama Applied Biosystems 430A modelio automatinio peptidų sintezatoriumi, α -aminogrupės laikinai apsaugai naudojant Boc- (atitinkamai Fmoc-) apsaugines grupes.

Naudojant Boc-apsauginę grupę, sintezė atliekama pagal prietaiso gamintojo užprogramuotus sintezės ciklus.

Peptidų su laisva karboksilo grupe C-gale sintezė atliekama, naudojant funkcionalizuotą atitinkama Boc-aminorūgštimi Applied biosystems firmos gaminamą 4-(hidroksimetil)-fenilacetamidometilpolistirolo dervą (R.B. Merrifield, J. Org. Chem., 43, 2845 (1978)). Peptidamido gavimui buvo naudota tos pačios firmos MBHA derva.

Aktyvuojančiais reagentais naudojami N,N'-dicikloheksilkarbodiimidai arba N,N'-diizopropilkarbodiimidai. Aktyvuojama gaunant simetrinę anhidridą, HOBt-esterį arba HOObt-esterį metileno chloride, CH_2Cl_2 -DMF mišiniuose arba NMP. Sujungimui naudojama 2-4 ekvivalentai aktyvuoto aminorūgšties darinio. Tais atvejais, kai susijungimas nepilnai įvyksta, reakcija pakartojama.

Jeigu laikinai α -aminogrupės apsaugai naudojama Fmoc-apsauginė grupė, sintezuojant Applied Biosystems firmos 430A modelio automatinio peptidų sintezatoriumi naudojama savo sukurta programa. Sintezė atliekama, naudojant p-benziloksibenzilo alkoholio tipo dervą (S. Wang, J. Amer. Chem. Soc., 95, 1328 (1973)), gaminamą Bachem firmos; ši derva esterinama atitinkama aminorūgštimi pagal žinomą būdą (E. Atherton ir kt., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1981, 336). Aminorūgščių darinių aktyvavimas

gaunant HOBt- arba HOObt-esterį, atliekamas tiesiogiai prie prietaiso pridedamame aminorūgščių patrone, pridedant diizopropilkarbodiimido tirpalo DMF-e į pasvertą aminorūgšties darinio ir HOBt arba HOObt mišinį. Taip pat galima naudoti ir kaip atskirą medžiagą pagamintus Fmoc-aminorūgštis-OObt-esterius, aprašytus EP-A 247 573. Fmoc apsauginė grupė atskeliama, naudojant 20 % piperidino tirpalą DMF, tiesiog reakcijos inde. Reaktingo aminorūgšties darinio naudojamas perteklius sudaro 1,5-2,5 ekvivalentus, Jeigu sujungimas įvyko nepilnai, jis kartojamas, kaip ir Boc-metode.

Išradime siūlomi peptidai (atskiri arba kombinacijoje) pasižymi antagonistiniu bradikininui poveikiu, kuris gali būti išbandytas, naudojant įvairius modelius (žr. Handbook of Exp. Pharmacol., Vol.25, Springer Ed., 1970, p.53-55), pavyzdžiui, izoliuotą žiurkės gimdą, jūrų kiaulytės klubinę žarną arba jūrų kiaulytės izoliuotą plaučių arteriją.

Išradime siūlomų peptidų išbandymui, panaudojant izoliuotą plaučių arteriją, 400-500 g svorio jūrų kiaulytės (Dunkin Hartley) užmušamos smūgiu į pakaušį, atveriamą krūtinės ląsta ir atsargiai išimama plaučių arterija. Aplinkiniai audiniai atsargiai pašalinami, o plaučių arterija supjaustoma spiralėmis 45° kampu.

Kraujagyslių juostelės, kurių ilgis 2,5 cm ir plotis 3-4 mm, fiksuojamos 10 ml talpos organinėje vonelėje, užpildytoje Ringerio tirpalu.

Tirpalo sudėtis (mol/l):

Na Cl	154
KCl	5,6
CaCl ₂	1,9
NaHCO ₃	2,4
Gliukozė	5,0

Tirpalas prapučiamas 95 % O₂ ir 5 % CO₂ ir pašildomas iki 37

°C. pH yra 7,4; pirminė apkrova ant kraujagyslių juostelių - 1 g. Izometriniai susitraukimo pokyčiai stebimi svirtelės priedu ir HF-modemu (kelio matuoklis) (Hugo Sachs firma) ir registruojami kompensaciniu saviraščiu (BEC, Goerz Metrawalt SE 460).

Palaikius 1 valandą, kad nusistovėtų pusiausvyra, pradeda-
mas bandymas. Po to, kai kraujagyslių juostelės pasiekia maksi-
malų jautrumą 2×10^{-7} mol/l bradikinino atžvilgiu (bradikininas
susiaurina kraujagyslių juosteles), pridedama peptidų 5×10^{-8} -
- 1×10^{-5} mol/l dozėmis ir laikoma 10 minučių, po to vėl prideda-
ma bradikinino ir palyginamas bradikinino poveikio sumažėjimas
kontrolės atžvilgiu.

Parcialinio-antagonistinio efekto nustatymui naudojamos 1×10^{-5}
- 1×10^{-3} mol/l peptidų dozės.

Išradime aprašomų peptidų IC_{50} -reikšmės, išskaičiuotos iš
dozė-poveikis kreivių, duotos 1-je lentelėje.

1 lentelė

Junginys	IC_{50} (M)
H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Leu-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH	$5,9 \cdot 10^{-7}$
H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cha-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH	$3,7 \cdot 10^{-8}$
H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Tbg-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH	$6,0 \cdot 10^{-6}$
D-Arg/Hyp ² , Thia ^{5.8} , D-Phe ⁷ /BK	
H-(D)-Arg-Arg-Hyp-Pro-Gly-Thia-Ser-(D)-Phe-Thia-Arg-OH	$6,4 \cdot 10^{-6}$

Terapinis išradime siūlomų peptidų panaudojimas apima vi-
sokias patologines būsenas, kurias sukelia, skatina arba palai-
ko bradikininas ir giminingi bradikininui peptidai. Prie tokių
būsenų priklauso ir traumos, kaip žaizdos, nudegimai, taip pat
išbėrimai, eritemos, edemos, anginos, artritai, astma, alergi-
jos, rinitai, šokas, uždegimai, žemas kraujo spaudimas, skaus-
mas, niežėjimas ir spermų motorikos sutrikimai.

Todėl išradimas skirtas ir I formulės junginių panaudojimui vaistinėms medžiagoms ir farmaciniais preparatais, į kuriuos šie junginiai įeina.

Farmaciniuose preparatuose yra I formulės veikliosios medžiagos efektyvus kiekis - vienos medžiagos arba kombinacijoje - kartu su neorganine arba organine farmacinėje naudojama medžiaga-nešėja.

Junginiai gali būti naudojami enteriniu būdu, parenteriniu būdu, pavyzdžiui, po oda, į raumenis, į veną, po liežuvį, ant odos, į nosį, rektaliniu būdu, į makštį, per burnos ertmę arba inhaliacijoms. Veikliosios medžiagos dozė priklauso nuo šilto kraujo rūšies, kūno svorio, amžiaus ir vartojimo būdo.

Šio išradimo farmacinius preparatus galima gauti gerai žinomais būdais, kaip tirpalus, mišinius, granules arba dražė.

Gaminant oralinio vartojimo formą, arba formą, skirtą dėti ant gleivinės, veiklieji junginiai sumaišomi su šiam tikslui tinkamais priedais, tokiais kaip nešėjai, stabilizatoriai arba inertiniai skiedikliai, ir įprastais būdais paverčiami į tinkamas vartojimo formas, tokias kaip tabletės, dražė, kapsulės, suspensijos vandenyje, alkoholyje, aliejuje arba tirpalai vandenyje, alkoholyje arba aliejuje. Inertiniais nešėjais gali būti naudojami, pavyzdžiui, Gummi arabicum, magnezija, magnio karbonatas, kalio fosfatas, pieno cukrus, gliukozė, magnio stearilfumaratas arba krakmolas, ypač kukurūzų krakmolas. Paruošti galima tiek sauso, tiek ir drėgno granuliavimo būdu. Aliejaus tipo nešėjais arba tirpikliais priimtini dėmesin yra, pavyzdžiui, augaliniai arba gyvuliniai aliejai, tokie kaip saulėgrąžų aliejus arba žuvų taukai.

Preparatas, skirtas vietiniam vartojimui, gali būti tirpalas vandenyje arba aliejuje, losjonas, emulsija arba želė, tepa-

las arba riebus tepalas, arba, jeigu galima, aerosolis, o prilipimas gali būti pagerintas, pridėdant polimero.

Forma, skirta vartoti per nosį, gali būti gaminama sumaišant su įprastais šiam tikslui priedais, tokiais kaip stabilizatoriai arba inertiniai skiedikliai, ir įprastais būdais pagaminamos tinkamos vartojimui formos, tokios kaip suspensijos vandenyje, alkoholyje arba aliejuje, arba tirpalai vandenyje, alkoholyje arba aliejuje. Vandeninės kompozicijos, skirtos vartojimui į nosį, kaip priedus gali turėti ir komponentes, sudarančias chelatus, pvz., etilendiamin-N,N,N', N'-tetraacto rūgštį, citrinos rūgštį, vyno rūgštį arba jų druskas. Tirpalus galima įpurkšti į nosį dozuojančiu purkštuku arba kaip nosies lašus su padidintu klampumu, kaip gelį arba kremą į nosį.

Intraveniniam, poodiniam, intraderminiam vartojimui arba dėjimui ant odos skirtos vaistinės formos gaunamos tirpinant, suspenduojant arba emulguojant veikliąsias medžiagas arba jų fiziologiškai tinkamas druskas pageidautina su įprastomis farmacijoje pagalbiniomis medžiagomis, pavyzdžiui, medžiagomis tirpalo izotoniškumui arba pH sureguliuoti, o taip pat tirpikliais-tarpininkais, emulgatoriais arba kitomis pagalbiniomis medžiagomis.

Kadangi kai kurių aprašytų vaistinių medžiagų skilimo pusperiodžiai yra trumpi, labai svarbu panaudoti injekuojamas inhibuojančias formas. Tokiomis vaistinėmis formomis gali būti panaudojami, pavyzdžiui, kristalinės suspensijos aliejuje, mikrokapsulės, strypeliai arba implantantai; šie pastarieji gali būti pagaminti iš suderinamų su audiniais polimerų, būtent bioskaidomų polimerų, tokių kaip, pavyzdžiui, poilpieno ir poliglikolio rūgšties arba žmogaus albumino pagrindu pagamintų kopolimerų.

Vaistinių formų, skirtų vietiniam ir inhaliaciniam vartojimui

mui, tirpalų koncentracijų ribos yra 0,01-5 mg/ml, o sisteminių vaistinių formų atveju - 0,01-10 mg/kg.

Sutrumpinimų sąrašas

Naudojami aminorūgščių sutrumpinimai atitinka peptidų chemijoje priimtą trijų raidžių kodą, aprašytą Eur. J. Biochem., 138, 9 (1984). Kiti naudojami sutrumpinimai duodami žemiau:

ACm - acetamidometilas

ε-Ahx - ε-aminoheksanoilas

Aoc - cis,endo-2-azabiciklo(3.3.0)oktan-3-S-karbonilas

Boc - tret.-butiloksikarbonilas

But - tret,-butilas

CDF - chlor-(D)-fenilalanilas

Cha - cikloheksilalanilas

Chg - cikloheksilglicilas

Cl-Z - 4-chlor-benziloksikarbonilas

DMF - dimetilformamidas

DOMT - O-metil-(D)-treonilas

Dnp - 2,4-dinitrofenilas

Fmoc - 9-fluorenilmetiloksikarbonilas

MbV - O-metil-(D)-tirozilas

Me - metilas

4-Mebzl - 4-metilbenzilas

Mtw - 4-metoksi-2,3,6-trimetilfenilsulfonilas

Mts - mezitilen-2-sulfonilas

Nal - 2-naftilalanilas

NMP - N-metilpirolidinas

Npg - neopentilglicilas

Oic - cis-endo-oktahidroindol-2-karbonilas

Opr - izoksazolidin-3-ilkarbonilas

Pal - piridilalanilas

Pmc - 2,2,5,7,8-pentametilchroman-6-sulfonilas

Tbg - tret.-butilglicilas

TFA - trifluoracto rūgštis

Thlg - 2-tienilalanilas

Tos - 4-metilfenilsulfonilas

Tic - 1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-ilkarbonilas

Trt - tritilas

Toliau duodami pavyzdžiai paaiškina tinkamiausius išradime aprašomų peptidų kietafazinės sintezės būdus; tačiau išradimas jais neapsiriboja.

Naudojami šie aminorūgščių dariniai:

Fmoc-Arg(Mtr)-OH, Boc-(D)-Arg-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH, Fmoc-Hyp-OH, Fmoc-Pro-OObt, Fmoc-Gly-OObt, Fmoc-Phe-OObt, Fmoc-Ser(tBu)-OObt, Fmoc-(D)-Tic-OH, Fmoc-Gln-OH, Fmoc-Aoc-OH, Fmoc-Thia-OH, Fmoc-Opr-OH, Fmoc-(D)-Asn-OH, Fmoc-β-Ala-OH, Fmoc-Oic-OH.

l p a v y z d y s

H-(D)-Arg-Arg-Hyp-Pro-Gly-Leu-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH

Peptidas sintezuojamas laipsniškai, panaudojant Applied Biosystems firmos 430A modelio peptidų sintezatorių, Fmoc-metodu, imant Novabiochem firmos gaminamą dervą p-benziloksibenzilo alkoholio pagrindu, esterintą Fmoc-Arg(Mtr)-OH (įkrova apie 0,5 mmol/g dervos). Naudojama 1 g dervos, ir sintezė atliekama pagal modifikuotą Fmoc-metodo sintezės programą.

Sintezatoriaus patronai pasveriami ir kiekvieną kartą įdedama 1 mmol aminorūgšties darinio su laisva karboksilo grupe kartu su 0,95 mmol HOOBt. Preliminarinis aktyvavimas atliekamas tiesiai patrone, tirpinant 4 ml DMF ir pridedant 2 ml 0,55 mol/l diizopropilkarbodiimido tirpalo DMF-e. Kitų aminorūgščių HOOBt-

esteriai tirpinami 6 ml NPM ir po to visos iš anksto in situ aktyvuotos aminorūgštys sujungiamos su 20%-niu piperidino tirpalu DMF-e deblokuota derva. Pabaigus sintezę, panaudojant trifluoracto rūgštį bei tioanizolą ir etantiolį kaip katijonų surišėjus, atskeliamas nuo dervos peptidas ir kartu atskeliamos apsauginės grupės nuo šoninių grandinių. Pašalinus trifluoracto rūgštį, liekana daug kartų trinama su acto rūgšties esteriu ir centrifuguojama. Likusi liekana chromatografuojama per [®]Sefadeks; eliuentu naudojama 10 % acto rūgštis. Frakcijos su grynu peptidu valomos ir džiovinamos iššaldant. Gaunamas norimas produktas 43% išeiga.

Kiti pavyzdžiai atliekami pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką.

2 p a v y z d y s

H-(D)-Arg-Arg-Hyp-Pro-Gly-Cha-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH

Produkto išeiga 38 %.

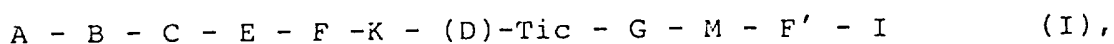
3 p a v y z d y s

H-(D)-Arg-Arg-Hyp-Pro-Gly-Tbg-Ser-(D)-Tic-Oic-Arg-OH

Produkto išeiga 35 %.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Nauji peptidai, kurių bendra formulė I:



kurioje

A a_1) yra vandenilis, (C_1-C_8) -alkilas, (C_1-C_8) -alkanoilas, (C_1-C_8) -alkoksikarbonilas arba (C_1-C_8) -alkilsulfonilas, kuriuose atitinkamai 1, 2 arba 3 vandenilio atomai, esant reikalui, yra pakeisti viena, dviem arba trimis vienodomis arba skirtingomis liekanomis, tokiomis kaip karboksilas, aminogrupė, (C_1-C_4) -alkilas, (C_1-C_4) -alkilaminogrupė, hidroksilas, (C_1-C_4) -akoksi-
grupė, halogenas, di- (C_1-C_4) -alkilaminogrupė, karbamoilas, sulfamoilas, (C_1-C_4) -alkoksikarbonilas, (C_6-C_{12}) -arilas ir (C_6-C_{12}) -
-aril- (C_1-C_5) -alkilas, kuriuose, esant reikalui, vienas vandenilio atomas pakeistas viena liekana, tokia kaip (C_3-C_8) -cikloalkilas, (C_1-C_4) -alkilsulfonilas, (C_1-C_4) -alkilsulfinilas, (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_4) -alkilsulfonilas, (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_4) -alkilsulfinilas, (C_6-C_{12}) -ariloksigrupė, (C_3-C_9) -heteroarilas ir (C_3-C_9) -heteroariloksigrupė,
o vienas arba du vandenilio atomai pakeisti viena arba dviem vienodomis arba skirtingomis liekanomis, tokiomis kaip karboksilas, aminogrupė, (C_1-C_4) -alkilaminogrupė, hidroksilas, (C_1-C_4) -alkoksigrupė, halogenas, di- (C_1-C_4) -alkilaminogrupė, karbamoilas, sulfamoilas, (C_1-C_4) -alkoksikarbonilas, (C_6-C_{12}) -arilas ir (C_6-C_{12}) -
-aril- (C_1-C_5) -alkilas;

a_2) yra (C_3-C_8) -cikloalkilas, karbamoilas, kuriame, esant reikalui, prie azoto atomo gali būti (C_1-C_6) -alkilo arba (C_6-C_{12}) -arilo pakaitai; (C_6-C_{12}) -arilas, (C_7-C_{13}) -arilas, (C_6-C_{12}) -aril-

sulfonilas, (C_3-C_9) -heteroarilas arba (C_3-C_9) -heteroaroilas, kur a_1) ir a_2) punktuose nurodytose liekanose, tokiose kaip arilas, heteroarilas, aroilas, arilsulfonilas ir heteroaroilas esant reikalui, gali būti 1, 2, 3 arba 4 vienodi arba skirtin-gi pakaitai, tokie kaip karboksilas, aminogrupė, nitrogrupė, (C_1-C_4) -alkilaminogrupė, hidroksilas, (C_1-C_4) -alkilas, (C_1-C_4) -alkoksigrupė, halogenas, cianogrupė, di- (C_1-C_4) -alkilaminogru-pė, karbamoilas, sulfamoilas ir (C_1-C_4) -alkoksikarbonilas, arba

a_3) yra liekana, kurios formulė II:



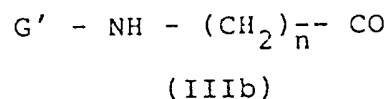
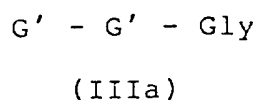
kur R^1 yra toks kaip A pagal a_1) ir a_2) punktus;

R^2 yra vandenilis arba metilas;

R^3 yra vandenilis arba (C_1-C_6) -alkilas, geriausia (C_1-C_4) -alkilas, kuriame, esant reikalui, gali būti vienas pakaitas, toks kaip aminogrupė, pakeista aminogrupė, hidroksilas, karbok-silo grupė, karbamoilas, guanidino grupė, pakeista guanidino grupė, ureido grupė, merkaptogrupė, metilmerkaptogrupė, feni-las, 4-chlorfenilas, 4-fluorfenilas, 4-nitrofenilas, 4-metok-sifenilas, 4-hidroksifenilas, ftalimido grupė, 4-imidazolilas, 3-indolilas, 2-tienilas, 3-tienilas, 2-piridilas, 3-piridilas arba cikloheksilas, kur pakeista aminogrupė yra $-NH-A$, o pa-keista guanidino grupė yra $-NH-C(NH)-NH-A$, kuriose A yra toks pats, kaip nurodyta a_1) arba a_2) punktuose;

B yra L- arba D-konfigūracijos bazinė aminorūgštis, kuri šoninėje grandinėje gali turėti pakaitus;

C yra grupuotės, kurių formulės IIIa ir IIIb:



kur G', nepriklausomai vienas nuo kito, yra grupė, kurios formulė IV:



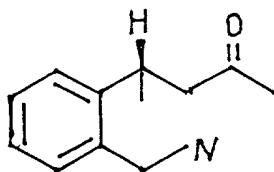
kur

R⁴ ir R⁵, kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro heterociklinę mono-, bi- arba triciklinę sistemą su 2-15 C-atomų ir n = 2-8;

E yra neutralios, rūgščios arba bazinės, alifatinės arba alicikliškai-alifatinės aminorūgšties liekana;

F, nepriklausomai viena nuo kitos, yra neutralios, rūgščios arba bazinės, alifatinės arba aromatinės aminorūgšties liekana, kuri šoninėje grandinėje gali turėti pakaitus, arba yra tiesioginė jungtis;

(D)-Tic yra liekana, kurios formulė V:



(V)

G yra toks pats, kaip ir G', kurio reikšmės yra duotos aukščiau, arba yra tiesioginė jungtis;

F' yra toks pats, kaip ir F, yra -NH(CH₂)_n- liekana, kur n = 2-8, arba, jeigu G nėra tiesioginė jungtis, gali būti tiesioginė jungtis;

I yra -OH, -NH₂ arba -NHC₂H₅;

K yra -NH-(CH₂)_x-CO- liekana, kur x = 1-4, arba yra tiesioginė jungtis, o

M turi tas pačias reikšmes, kaip ir F, bei šių junginių fiziologiškai tinkamos druskos.

2. I formulės peptidas pagal 1 p. b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gautame peptide

B yra Arg, Lys, Orn, 2,4-diaminobutirilas arba L-homoarginino liekana, kur visais atvejais šoninės grandinės guanidino arba aminogrupės gali būti pakeistos A grupe, kurios reikšmės duotos išradimo apibrėžties a_1) ir a_2) 1-o punkto dalyse;

E yra L- arba D-konfigūracijos alifatinės arba alicikliškai-alifatinės aminorūgšties liekana, kuri šoninėje grandinėje turi 1-14 C-atomų;

F yra L- arba D-konfigūracijos bazinės aminorūgšties, tokios kaip Arg arba Lys, liekana, kur šoninės grandinės guanidino grupė arba aminogrupė gali būti pakeista A, kaip aprašyta išradimo apibrėžties 1 p. a_1) arba a_2) dalyse, arba yra $-NH-(CH_2)_n-$ liekana, kur $n = 2-8$;

K yra $-NH-(CH_2)_x-CO-$ liekana, kur $x = 2-4$, arba tiesioginė jungtis.

3. I formulės peptidas pagal 1 ir/arba 2 p. b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gautame peptide

B yra Arg, Orn arba Lys, kur guanidino arba aminogrupės, esančios šoninėje grandinėje, yra nepakeistos arba gali turėti pakaitus, tokius kaip (C_1-C_8) -alkanoilas, (C_7-C_{13}) -aroilas, (C_3-C_9) -heteroaroilas, (C_1-C_8) -alkilsulfonilas arba (C_6-C_{12}) -arilsulfonilas, kur arilo, heteroarilo, aroilo, arilsulfonilo ir heteroarilo liekanose, kaip aprašyta a_2) punkte, esant reikalui, gali būti 1, 2, 3 arba 4 vienodi arba skirtingi pakaitai;

E yra leucinas, izoleucinas, norleucinas, tret.-butilglicinas, serinas, treoninas arba cikloheksilalaninas;

K yra tiesioginė jungtis ir

M yra tiesioginė jungtis.

4. I formulės peptidas pagal 1-3 punktus, b e s i s k i -
riantis tuo, kad gautame peptide

A yra vandenilis, (D)- arba (L)-H-Arg, (D)- arba (L)-H-Lys
arba (D)- arba (L)-H-Orn;

B yra Arg, Orn arba Lys, kur šoninės grandinės guanidino
arba aminogrupėje gali būti pakaitai, tokie kaip vandenilis,
(C₁-C₈)-alkanoilas, (C₇-C₁₃)-aroilas, (C₃-C₉)-heteroaroilas,
(C₁-C₈)-alkilsulfonilas arba (C₆-C₁₂)-arilsulfonilas, kurių ari-
lo, heteroarilo, aroilo, arilsulfonilo ir heteroarilo liekano-
se, esant reikalui, gali būti 1, 2, 3 arba 4 vienodi arba skir-
tingi pakaitai, tokie kaip metilas, metoksigrupė ir halogenas;

C yra Pro-Pro-Gly, Hyp-Pro-Gly arba Pro-Hyp-Gly;

E yra Leu, Ile, Tbg arba Cha;

F yra Ser, hSer, Lys, Leu, Val, Nle, Ile arba Thr;

K ir M yra tiesioginės jungtys;

G yra IV formulės heterociklinės sistemos liekana, kur tin-
kamiausios liekanos yra šios: pirolidin-2-karboninės rūgšties,
piperidin-2-karboninės rūgšties, tetrahidroizochinolin-3-karboni-
nės rūgšties, cis- ir trans-dekahidroizochinolin-3-karboninės
rūgšties, cis-endo-, cis-egzo-, trans-oktahidrociklopenta(b)pi-
rol-2-karboninės rūgšties arba hidroksiprolin-2-karboninės rūg-
šties;

F' yra Arg, o I yra OH.

5. I formulės peptidas pagal 1-4 punktus, skirtas panaudo-
ti kaip vaistinė medžiaga.

6. I formulės peptidas pagal 1-4 punktus, skirtas panaudo-
ti patologinių būsenų, kurias sukelia bradikininas ir bradiki-
ninui giminingas peptidas, gydymui.

7. Farmacinės kompozicijos, į kurias įeina veiklioji medžiaga, ir, esant reikalui, farmaciškai tinkamas nešėjas, b e s i s - k i r i a n č i o s tuo, kad veikliąja medžiaga naudojami I bendros formulės junginiai pagal 1-4 p.