

(19)



(10) **LT 4078 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **4078**

(51) Int. Cl.⁶: **C07K 5/04**

(21) Paraiškos numeris: **96-025**

C07K 14/00

(22) Paraiškos padavimo data: **1996 03 06**

C07K 14/605

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1996 07 25**

C07K 14/585

(45) Patent paskelbimo data: **1996 12 27**

C07K 14/675

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US 94/08875**

C07K 14/655

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1994 08 08**

C07K 14/695

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1996 03 06**

C07K 14/70

(31, 32, 33) Prioritetas: **104194, 1993 08 09, US**

A61K 38/16

(72) Išradėjas:

Sun Hyuk Kim, US

Zhengxin Dong, US

John E. Taylor, US

Sylviane Moreau, US

Susan Riley Keyes, US

A61K 38/31

(73) Patent savininkas:

BIOMEASURE, INC., 27 Maple Street, Milford, MA 01757, US

A61K 38/26

(74) Patentinis patikėtinis:

Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company,

Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

A61K 38/35

(54) Pavadinimas:

Terapiniai peptidų dariniai

(57) Referatas:

Peptidų dariniai, turintys vieną arba daugiau pakaitalų, atskirai prijungtų amido, amino arba sulfonamido jungtimi prie biologiškai veiklios peptidinės dalies N-terminalinio galo arba jos šoninės grandinės. Peptidų dariniai pasižymi didesniu biologiniu veiklumu negu atitinkami paprasti peptidai.

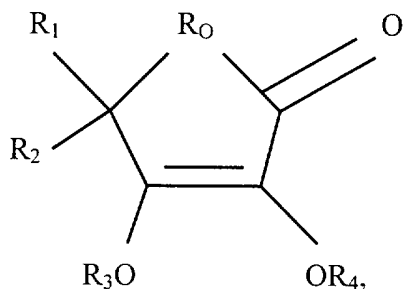
Šiame išradime kalbama apie terapijoje naudojamus peptidus.

Jau anksčiau buvo bandoma prailginti biologiškai veiklių peptidų veikimą. Pavyzdžiui, kad pailgėtų peptidų veikimo laikas, juos modifikuodavo chemiškai, sintezės metu įvesdami cukraus dalis [Sandoz, WO 88/02756; Sandoz, WO 89/09786; DE 3910667 A1, EPO 0 374 089 A2 (1990); ir Breipohl, US patentas Nr. 4.861.755 (1989)]. Stengiantis padidinti peptido gyvavimo laiką, taip pat buvo įvedami katijoniniai inkarai [EPO 0 363 589 A2 (1990)] ir lipidinės dalys [Whittaker, WO 91/09837; Jung, US patentas Nr. 4.837.303 (1989)].

Apskritai, pagal mūsų išradimą yra gaunami biologiškai veiklių peptidų dariniai, turintys vieną arba daugiau pakaitalų, atskirai prijungtų prie aminogrupės N-terminaliniame gale arba prie šoninės grandinės peptidinėje dalyje. Taip modifikuoti dariniai pasižymi stipresniu ir ilgesniu biologiniu veikimu nei atitinkami nemodifikuoti peptidai.

Peptidų dariniai yra patrauklūs tuo, kad jie nebrangūs, pasižymi aukšto laipsnio biologiniu suderinamumu, neturi žalingo pašalinio poveikio ir yra suderinami su įvairiais terapinio gydymo būdais. Daugelis darinių, kurių peptidinė dalį sudaro somatostatinas, ypač sustiprina poveikį ir atrankumą, lyginant su nemodifikuotu somatostatinu.

Vienu požiūriu, išradimas yra susijęs su peptidų dariniu, turinčiu biologiškai veiklią peptidinę dalį ir prie jos prijungtą mažiausia vieną pakaitalą; pakaitalas pasirenkamas iš grupės, sudarytos iš I, II ir III junginio, kur I junginys yra apibūdinamas formule



kurioje:

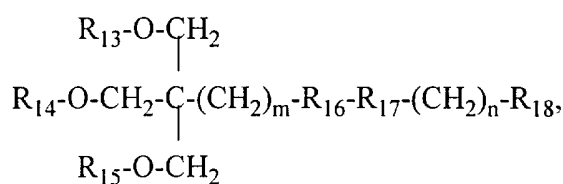
R_0 yra O, S arba NR_5 , kur R_5 yra H arba (C_1-C_6) alkilas;

kiekvienas iš R_1 ir R_2 , nepriklausomai, yra H, $(CH_2)_mOR_6$ arba $CH(OR_7)CH_2OR_8$, kur R_6 yra H arba (C_2-C_7) acilas, ir kiekvienas iš R_7 ir R_8 , nepriklausomai, yra H, (C_2-C_7) acilas arba $C(R_9)(R_{10})$, kur kiekvienas iš R_9 ir R_{10} , nepriklausomai, yra H arba (C_1-C_6) alkilas; arba

bet kuris iš R_1 ir R_2 yra $=CHCH_2OR_{11}$, kur kiekviename iš R_1 ir R_2 ,
nepriklausomai, R_{11} yra H arba (C_2-C_7) acilas ir
m yra natūrinis skaičius nuo 1 iki 5 imtinai; ir

vienas iš R_3 arba R_4 yra $(CH_2)_nR_{12}$ arba $(CH_2)_nCH(OH)R_{12}$, kuriuose R_{12} yra
CO, CH_2 arba SO_2 , ir n yra natūrinis skaičius nuo 1 iki 5 imtinai; ir likęs
 R_3 arba R_4 yra H, (C_1-C_6) hidroksialkilas arba (C_2-C_7) acilas; ir

II junginys yra apibūdinamas formule



kurioje:

bet kuris iš R_{13} , R_{14} ir R_{15} , nepriklausomai, yra H arba (C_2-C_{24}) acilas;

R_{16} yra NH arba jo nėra;

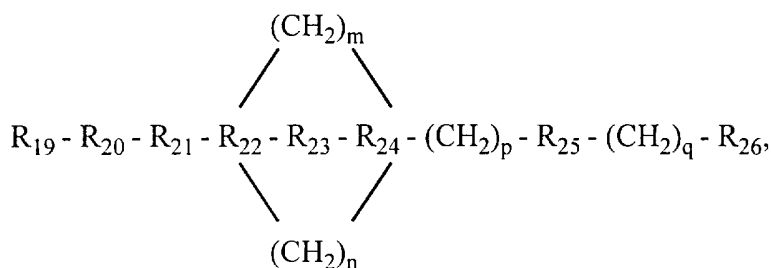
R_{17} yra CO, O arba jo nėra;

R_{18} yra CO, CH_2 , SO_2 arba jo nėra; ir

m yra natūrinis skaičius nuo 1 iki 5 imtinai; ir

n yra natūrinis skaičius nuo 0 iki 5 imtinai; ir

III junginys yra apibūdinamas formule



kurioje:

R_{19} yra H, NH_2 , aromatinė funkcinė grupė, OH, (C_1-C_6) hidroksialkilas,
 $H(R_{27})(R_{28})$, SO_3H arba jo nėra, kur bet kuris iš R_{27} ir R_{28} ,
nepriklausomai, yra H arba (C_1-C_6) alkilas;

R_{20} yra O arba jo nėra;

R_{21} yra (C_1-C_6) alkilas arba jo nėra;

R_{22} yra N, CH, O arba C;

$-R_{23}-$ yra (C_1-C_6) alkilas arba jo nėra;

R_{24} yra N, CH arba C;

R_{25} yra NH, O arba jo nėra;

R_{26} yra SO_2 , CO, CH_2 arba jo nėra;

m yra natūrinis skaičius nuo 0 iki 5 imtinai;

n yra natūrinis skaičius nuo 0 iki 5 imtinai;

p yra natūrinis skaičius nuo 0 iki 5 imtinai; ir

q yra natūrinis skaičius nuo 0 iki 5 imtinai.

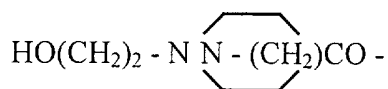
I, II ir III junginiuose peptidinė dalis yra prijungta prie pakaitalo CO-N, CH_2 -N arba SO_2 -N jungtimis, būtent tarp pakaitalo ir minėtosios peptidinės dalies azoto atomo N-terminaliniame gale arba šoninės grandinės.

Pagal geresnius išradimo atvejus $-R_{23}$ - yra (C_1-C_6) alkilas; R_{22} yra N, C arba CH; ir R_{24} yra C. Pasirenkant kitaip, R_{22} yra O; o R_{19} , R_{20} , R_{21} ir $-R_{23}$ - nėra; bei m ir n suma yra 3, 4 arba 5.

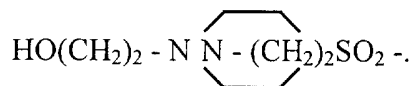
Pagal kitus geresnius išradimo atvejus pakaitalas yra junginys I; šiuo atveju geriau, kai R_{12} yra CH_2 arba SO_2 . Pasirenkant kitaip, pakaitalu gali būti junginys II, ir tuo atveju geriau, kai R_{18} yra CH_2 arba SO_2 ; R_{13} , R_{14} ir R_{15} yra H; ir R_{17} nėra. Pagal ypatingai gerus atvejus pakaitalas yra $(HOCH_2)_3C-NH-(CH)_2-SO_2$ arba $(HOCH_2)_3C-CH_2$.

Pagal dar kitus išradimo atvejus pakaitalas yra junginys III; ir šiuo atveju geriau, kai $-R_{23}$ - nėra, ir bent vienas iš R_{22} ir R_{24} yra N. Pasirenkant kitaip, R_{22} ir R_{24} gali būti N.

Pagal kitus atvejus pakaitalu yra vienas iš šių junginių:



ir

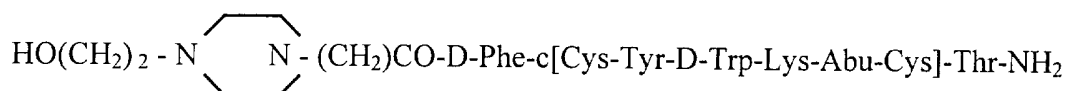


Geriau, kai peptidinė dalis yra pasirenkama iš grupės, kurią sudaro somatostatinas, bombezinas, kalcitoninas, su kalcitonino genu susijęs peptidas (CGRP), amilinas, paratiroidinis hormonas (PTH), gastriną atpalaiduojantis peptidas (GRP), melanocitą stimuliuojantis hormonas (MSH), adrenokortikotropinis hormonas (ACTH), su paratiroidu susietas peptidas (PTHrP), geltonkūnio susidarymo hormoną atpalaiduojantis hormonas (LHRH), augimo hormoną atpalaiduojantis faktorius (GHRF), augimo hormoną atpalaiduojantis peptidas (GHRP), cholecistokininas (CCK), gliukagonas, bradikininas, gliukagono tipo peptidas (GLP), gastrinas, enkefalinai, neuromedinai, endotelinas, medžiaga

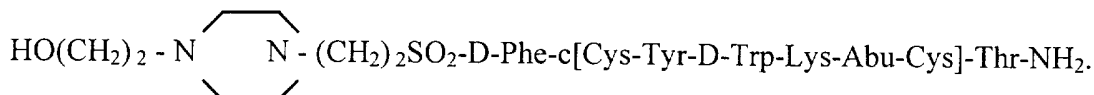
P, neuropeptidas Y (NPY), peptidas YY (PYY), vazoaaktyvus žarnyno peptidas (VIP), guanilinas, hipofizės adenilciklazę aktyvuojantis polipeptidas (PACAP), beta-ląstelių tropinas, adrenomedulinas ir jų dariniai, fragmentai bei analogai.

Geriau, kai peptidinė dalis yra somatostatinas arba jo darinys, fragmentas arba analogas. Geriausia, jei somatostatino analogas yra vienas iš šių junginių: H-D-Phe-c[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂, H-D-Phe-c[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys]-Nal-NH₂ ir H-D-Nal-c[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂. Pasirenkant kitaip, peptidine dalimi gali būti bombezinas arba jo darinys, fragmentas arba analogas.

Pagal dar kitus išradimo atvejus peptidų darinys yra vienas iš šių junginių:



ir



Kitu požiūriu, pagal išradimą yra gaunamas dimerinis peptidų darinys, turintis dvi biologiškai veiklias peptidines dalis, ir bent vieną pakaitalą, prijungtą prie kiekvienos peptidinės dalies. Pakaitalas yra pasirenkamas iš grupės, susidedančios iš IV ir V junginių, kur IV junginio bendroji sandara yra tapati I junginio sandarai, o V junginio bendroji sandara - tapati III junginio sandarai. Kiekviena dimero peptidė dalis yra prijungta prie pakaitalų CO-N, CH₂-N arba SO₂-N jungtimi tarp pakaitalo ir azoto atomo N-terminaliniame gale arba vienos iš peptidės dalies šoninių grandinių.

Dar kitu požiūriu, išradime kalbama apie ligos, pavyzdžiui, vėžio, gydymo būdą; būdas apima čia aprašytų peptidų darinių skyrimą pacientui terapinėmis dozėmis. Geriau, kai gydymui vartojama peptidinė dalis yra somatostatinas.

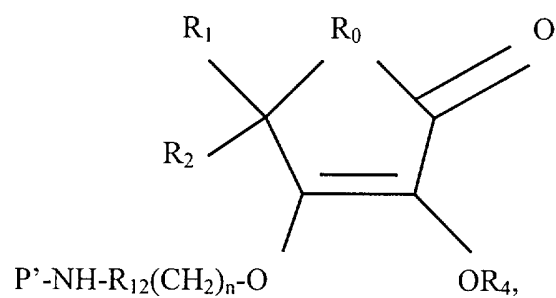
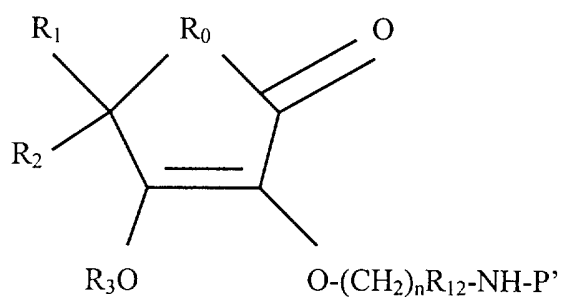
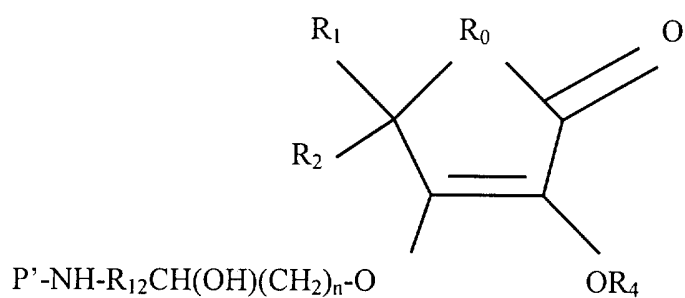
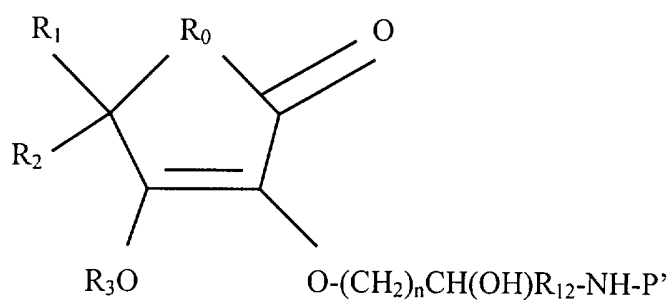
Išradime vartojama sąvoka “biologiškai veiklus” reiškia natūralų, rekombinantinį ir sintetinį peptidą, pasižymintį fiziologiniu arba terapiniu aktyvumu. Apskritai, ši sąvoka jungia visus biologiškai veiklius peptidų darinius, fragmentus ir analogus, kurie pasižymi kiekybiškai panašiu arba priešingu veikimu, lyginant su nemodifikuotų peptidų poveikiu.

Prie aprašymo pridedamoje figūroje yra pavaizduotas ląstelių AR42J dviejų augimo kreivių, esant skirtingiems somatostatino dariniams, grafikas.

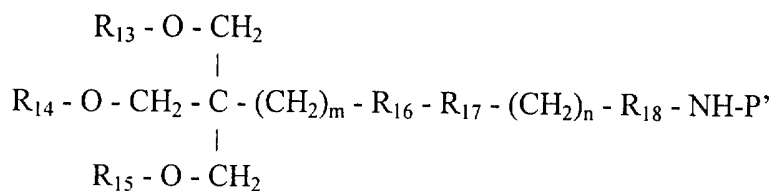
Peptidų dariniai

Apskritai, išradimo peptidų dariniai susideda iš dviejų komponentų: 1) biologiškai veiklaus peptido; ir 2) bent vieno pakaitalo, turinčio I, II ir III junginių sandarą. Peptidų dariniuose, gaunamuose pagal išradimą, yra junginių, kurie aprašyti toliau.

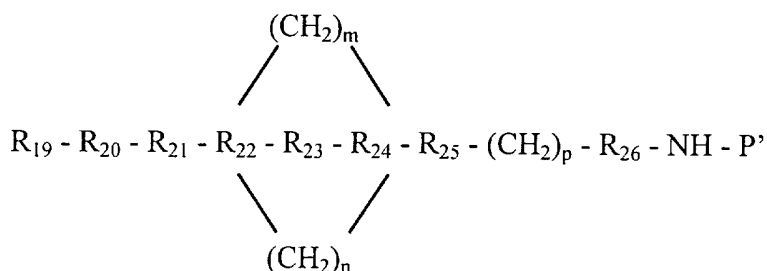
I junginio dariniai



kuriuose R_0 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{12} ir n yra apibrėžti aukščiau, ir $\text{NH}-\text{P}'$ yra biologiškai veikli peptido dalis. Šiuose atvejuose NH grupė yra N-terminaliniame gale arba šoninėje peptido grandinėje, ir P' yra likusi peptido dalis.

II junginio dariniai

kuriuose R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , m , n ir $NH - P'$ yra apibrėžti aukščiau.

III junginio dariniai

kuriuose R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , m , n , p ir $NH - P'$ yra apibrėžti aukščiau.

Papildomai aukščiau pateiktiems, pagal išradimą gaunami junginiai yra peptidų dariniai, kurie turi du arba daugiau pakaitalų, prijungtų vienoje peptidinėje dalyje. Šie išradimo atvejai apima biologiškai veiklių peptidų darinius, turinčius daugiau nei vieną laisvą amino grupę, pvz., lizino liekaną.

Pagal išradimą taip pat yra gaunami dimeriniai peptidų dariniai, sudaryti iš dviejų peptidinių dalių, prijungtų prie vieno pakaitalo, pvz., du bradikinino analogai, prijungti prie V junginio pakaitalo.

Išradimo peptidų dariniai yra biologiškai veiklių peptidų dariniai, pasirenkami iš grupės, kurią sudaro: somatostatinas, bombezinas, kalcitoninas, su kalcitonino genu susietas peptidas (CGRP), amilinas, paratiroidinis hormonas (PTH), gastriną atpalaiduojantis peptidas (GRP), melanocitą stimuliuojantis hormonas (MSH), adrenokortikotropininis hormonas (ACTH), su paratiroidu susietas peptidas (PTHrP), geltonkūnio susidarymo hormoną atpalaiduojantis hormonas (LHRH), augimo hormoną atpalaiduojantis faktorius (GRF), augimo hormoną atpalaiduojantis peptidas (GHRP), cholecistokininas (CCK), gliukagonas, bradikininas, gliukagono tipo peptidas (GLP), gastrinas, enkefalinas, neuromedinai, endotelinas, medžiaga P, neuropeptidas Y (NPY), peptidas YY (PYY), vazodaktivas žarnyno peptidas (VIP), guanilinas, hipofizės adenilciklazę aktyvuojantis polipeptidas (PACAP), beta-ląstelių tropinas, adrenomedulinas ir bet kurio jų dariniai, fragmentai bei analogai.

Ypač geri išradimo atvejai yra tie, kai peptidinę dalį sudaro somatostatinas arba jo darinys, fragmentas arba analogas. Somatostatino analogai, kurie gali būti panaudojami pagal šį išradimą, jungia, nors jais ir neapsiriboja, žemiau išvardintus junginius:

H - D - β - Nal - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH₂,
H - D - Phe - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - β - Nal - NH₂,
H - D - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Cys - β - Nal - NH₂,
H - D - β - Nal - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH₂,
H - D - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Pen - Thr - NH₂,
H - D - Phe - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Pen - Thr - NH₂,
H - D - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Pen - Thr,
H - D - Phe - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Pen - Thr,
H - Gly - Pen - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr,
H - Phe - Pen - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr,
H - Phe - Pen - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Pen - Thr,
H - D - Phe - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - olis,
H - D - Phe - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH₂,
H - D - Trp - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys - Thr - NH₂,
H - D - Trp - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH₂,
H - D - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys - Thr - NH₂,
H - D - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys - Trp - NH₂,
H - D - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys - Thr - NH₂,
Ac - D - Phe - Lys^{*} - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Asp - Thr - NH₂,
Ac - hArg(Et)₂ - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH₂,
Ac - D - hArg(Et)₂ - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH₂,
Ac - D - hArg(Bu) - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH₂,
Ac - D - hArg(Et)₂ - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH₂,
Ac - L - hArg(Et)₂ - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH₂,
Ac - D - hArg(CH₂CF₃)₂ - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH₂,
Ac - D - hArg(CH₂CF₃)₂ - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH₂,

Ac - D - hArg(CH₂CF₃)₂ - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Phe - NH₂,
 Ac - D - hArg(CH₂CF₃)₂ - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NHEt,
 Ac - L - hArg(CH₂CF₃)₂ - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH₂,
 Ac - D - hArg(CH₂CF₃)₂ - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys(Me) - Thr - Cys - Thr - NH₂,
 Ac - D - hArg(CH₂CF₃)₂ - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys(Me) - Thr - Cys - Thr -
 NHEt,
 Ac - hArg(CH₃, heksil) - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH₂,
 H - hArg(heksil₂) - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH₂,
 Ac - D - hArg(Et)₂ - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NHEt,
 Ac - D - hArg(Et)₂ - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Phe - NH₂,
 Propionil - D - hArg(Et)₂ - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys(iPr) - Thr - Cys - Thr -
 NH₂,
 Ac - D - β - Nal - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Gly - hArg(Et)₂ - NH₂,
 Ac - D - Lys(iPr) - Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH₂,
 Ac - D - hArg(CH₂CF₃)₂ - D - hArg(CH₂CF₃)₂ Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys -
 Thr - Cys - Thr - NH₂,
 Ac - D - hArg(CH₂CF₃)₂ - D - hArg(CH₂CF₃)₂ Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys -
 Thr - Cys - Phe - NH₂,
 Ac - D - hArg(Et)₂ - D - hArg(Et)₂ Gly - Cys - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Cys -
 Thr - NH₂,
 Ac - Cys - Lys - Asn - 4 - Cl - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - Ser -
 D - Cys - NH₂,
 Bmp - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys - Thr - NH₂,
 Bmp - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys - Phe - NH₂,
 Bmp - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys - p - Cl - Phe - NH₂,
 Bmp - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys - β - Nal - NH₂,
 H - D - β - Nal - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys - Thr - NH₂,
 H - D - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys - Thr - NH₂,
 H - D - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys - β - Nal - NH₂,
 H - pentafluor - D - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys - Thr - NH₂,
 Ac - D - β - Nal - Cys - pentafluor - Phe - D - Trp - Lys - Val - Cys - Thr - NH₂,

H - D - β - Nal - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys - β - Nal - NH₂,
 H - D - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys - β - Nal - NH₂,
 H - D - β - Nal - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys - Thr - NH₂,
 H - D - p - Cl - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys - Thr - NH₂,
 Ac - D - p - Cl - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys - Thr - NH₂,
 H - D - Phe - Cys - β - Nal - D - Trp - Lys - Val - Cys - Thr - NH₂,
 H - D - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Cys - Thr - NH₂,
 ciklo (Pro - Phe - D - Trp - N - Me - Lys - Thr - Phe),
 ciklo (Pro - Phe - D - Trp - N - Me - Lys - Thr - Phe),
 ciklo (Pro - Phe - D - Trp - Lys - Thr - N - Me - Phe),
 ciklo (N - Me - Ala - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Phe),
 ciklo (Pro - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Phe),
 ciklo (Pro - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe),
 ciklo (Pro - Phe - L - Trp - Lys - Thr - Phe),
 ciklo (Pro - Phe - D - Trp(F) - Lys - Thr - Phe),
 ciklo (Pro - Phe - Trp(F) - Lys - Thr - Phe),
 ciklo (Pro - Phe - D - Trp - Lys - Ser - Phe),
 ciklo (Pro - Phe - D - Trp - Lys - Thr - p - Cl - Phe),
 ciklo (D - Ala - N - Me - D - Phe - D - Thr - D - Lys - Trp - D - Phe),
 ciklo (D - Ala - N - Me - D - Phe - D - Val - Lys - D - Trp - D - Phe),
 ciklo (D - Ala - N - Me - D - Phe - D - Thr - Lys - D - Trp - D - Phe),
 ciklo (D - Abu - N - Me - D - Phe - D - Val - Lys - D - Trp - D - Tyr),
 ciklo (N - Me - Ala - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Phe),
 ciklo (Pro - Tyr - D - Trp - 4 - Amphe - Thr - Phe),
 ciklo (Pro - Phe - D - Trp - 4 - Amphe - Thr - Phe),
 ciklo (N - Me - Ala - Tyr - D - Trp - 4 - Amphe - Thr - Phe),
 ciklo (Asn - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Gaba),
 ciklo (Asn - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Gaba - Gaba),
 ciklo (Asn - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe),

ciklo (Asn - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - NH(CH₂)₄CO),
ciklo (Asn - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - β - Ala),
ciklo (Asn - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - D - Glu) - OH,
ciklo (Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe),
ciklo (Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Gly),
ciklo (Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Gaba),
ciklo (Asn - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Gly),
ciklo (Asn - Phe - Phe - D - Trp(F) - Lys - Thr - Phe - Gaba),
ciklo (Asn - Phe - Phe - D - Trp(NO₂) - Lys - Thr - Phe - Gaba),
ciklo (Asn - Phe - Phe - Trp(Br) - Lys - Thr - Phe - Gaba),
ciklo (Asn - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe(I) - Gaba),
ciklo (Asn - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Tyr(But) - Gaba),
ciklo (Bmp - Lys - Asn - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - Pro - Cys) - OH,
ciklo (Bmp - Lys - Asn - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - Pro - Cys) - OH,
ciklo (Bmp - Lys - Asn - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - Tpo - Cys) - OH,
ciklo (Bmp - Lys - Asn - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - MeLeu - Cys) - OH,
ciklo (Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Phe - Gaba),
ciklo (Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe -D - Phe - Gaba),
ciklo (Phe - Phe - D - Trp(5F) - Lys - Thr - Phe - Phe - Gaba),
ciklo (Asn - Phe - Phe - D - Trp - Lys(Ac) - Thr - Phe - NH - (CH₂)₃-CO),
ciklo (Lys - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Gaba),
ciklo (Lys - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Gaba), ir
ciklo (Orn - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Gaba),
kur Lys* reiškia amidinį tiltelį tarp Lys* ir Asp.

Aukščiau išvardinti peptidų junginiai yra aprašyti žemiau pateikiamame literatūros sąraše, kuriame kiekvienas jų turi atitinkamą nuorodą:

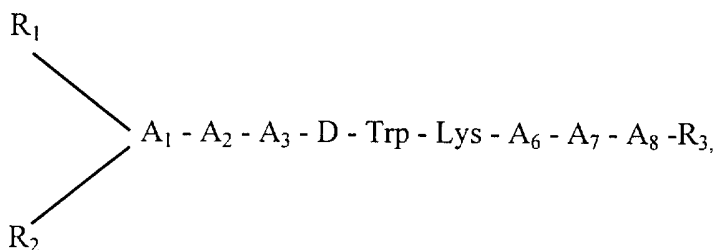
EP paraiška Nr. P5 164 EU; Van Binst G. et al. Peptide Research 5:8 (1992); Horvath A. et al. Tezės, "Somatostatino analogų, pasižyminčių priešaugliniu aktyvumu, konformacijos", 22-asis Europos peptidų simpoziumas, Rugsėjo 13-19, 1992, Interlaken,

Šveicarija; PCT paraiška WO 91/09056 (1991); EP paraiška 0 363 589 A2 (1990); EP paraiška 0 203 031 A2 (1986); US patentai Nr.

4.904.642; 4.871.717; 4.853.371; 4.725.577; 4.684.620; 4.650.787; 4.603.120; 4.585.755; 4.522.813; 4.486.415; 4.485.101; 4.435.385; 4.395.403; 4.369.179; 4.360.516; 4.358.439; 4.328.214; 4.316.890; 4.310.518; 4.291.022; 4.238.481; 4.235.886; 4.224.190; 4.211.693; 4.190.648; 4.146.612 ir 4.133.782.

Aukščiau išvardintuose somatostatino analoguose kiekvieno aminorūgšties likučio struktūrinė formulė yra NH-C(R)H-CO- , kurioje R reiškia šoninę grandinę; brūkšneliai tarp aminorūgščių grupių atitinka peptidinę jungtį, jungiančią aminorūgštis. Jei aminorūgštis yra optiškai aktyvi, tai laikoma, kad ji L-tipo simetrijos; specialiai pažymima, jei esama D-tipo simetrijos. Kai peptidas turi du Cys likučius, tuomet tarp dviejų dalių susidaro disulfidiniai tilteliai. Beje, pastaroji jungtis nėra parodyta aukščiau išvardintuose likučiuose.

Dar kitų geresnių išradimo somatostatino analogų struktūrinė formulė yra:



kurioje A_1 yra β -Nal D- arba L-izomeras, Trp, β -piridil - Ala, Phe, pakeistas Phe, arba ji pašalinta; kiekviena iš A_2 ir A_7 grupių, nepriklausomai, yra Cys, Asp arba Lys. Šios dalys viena su kita yra kovalentiškai surištos disulfidiniais arba amidiniais tilteliais. Be to, A_3 yra β -Nal, Phe, arba o-, m-, arba p-pakeistas X-Phe, kur X yra halogenas, OH, NH_2 , NO_2 arba C_{1-3} alkilas; A_6 yra Val, Thr, Ser, Ala, Phe, β -Nal, Abu, Ile, Nle arba Nva; ir A_8 yra Phe, Thr, Tyr, Trp, Ser, β -Nal, alkoholio grupė, arba ji pašalinta; kiekvienas iš R_1 ir R_2 , nepriklausomai, yra H, žemesnysis acilas arba žemesnysis alkilas; ir R_3 yra OH, NH_2 arba pašalintas. Geriau, kai viena iš A_2 ir A_7 grupių yra Cys, kita taip pat yra Cys; kai A_8 yra α -aminoalkoholis, R_3 pašalintas; ir kai nei A_2 , nei A_7 nėra Cys, A_2 skiriasi nuo A_7 .

Šiuo atveju ypatingai geri yra sekantys somatostatino analogai:

Me - D - Phe - Cys - Tyr - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Cys - Thr - NH_2 ,

H - D - Nal - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Nal - NH_2 ,

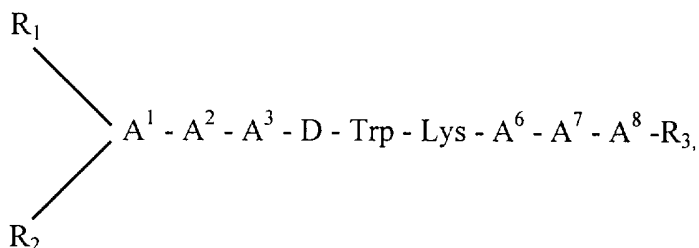
H - D - Nal - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - NH_2 ,

H - D - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Abu - Cys - Thr - NH_2 ,

H - D - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Nal - NH_2 , ir

H - D - Phe - Cys - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Cys - Thr - olis.

Kitais atvejais išradimo linijiniai somatostatino analogai apibūdinami tokia struktūrine formule:



kurioje

A^1 yra Ala D- arba L-izomeras, Leu, Ile, Val, Nle, Thr, Ser, β -Nal, β -piridil-Ala, Trp, Phe, 2,4-dichlor-Phe, pentafluor-Phe, p-X-Phe arba o-X-Phe, kur X yra CH_3 , Cl, Br, F, OH, OCH_3 arba NO_2 ;

A^2 yra Ala, Leu, Ile, Val, Nle, Phe, β -Nal, piridil-Ala, Trp, 2,4-dichlor-Phe, pentafluor-Phe, o-X-Phe arba p-X-Phe, kur X yra CH_3 , Cl, Br, F, OH, OCH_3 arba NO_2 ;

A^3 yra piridil-Ala, Trp, Phe, β -Nal, 2,4-dichlor-Phe, pentafluor-Phe, o-X-Phe, arba p-X-Phe, kur X yra CH_3 , Cl, Br, F, OH, OCH_3 arba NO_2 ;

A^6 yra Val, Ala, Leu, Ile, Nle, Thr, Abu arba Ser;

A^7 yra Ala, Leu, Ile, Val, Nle, Phe, β -Nal, piridil-Ala, Trp, 2,4-dichlor-Phe, pentafluor-Phe, o-X-Phe arba p-X-Phe, kur X yra CH_3 , Cl, Br, F, OH, OCH_3 arba NO_2 ;

A^8 yra Ala D- arba L-izomeras, Leu, Ile, Val, Nle, Thr, Ser, Phe, β -Nal, piridil-Ala, Trp, 2,4-dichlor-Phe, pentafluor-Phe, p-X-Phe arba o-X-Phe, kur X yra CH_3 , Cl, Br, F, OH, OCH_3 arba NO_2 , arba jų alkoholis; ir

kiekvienas iš R_1 ir R_2 , nepriklausomai, yra H, žemesnysis acilas arba žemesnysis alkilas; ir R_3 yra OH, NH_2 arba pašalintas. Geriau, kai bent viena iš A^1 ir A^8 ir viena iš A^2 ir A^7 grupių tikrai yra aromatinė aminorūgštis; ir kai A^8 yra alkoholis, R_3 yra pašalintas. Be to, A^1 , A^2 , A^7 ir A^8 negali visos būti aromatinėmis aminorūgštimis. Ypatingai geri šiuo požiūriu išradimo analogai yra:

H - D - Phe - p - chlor - Phe - Tyr - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - NH_2 ,

H - D - Phe - p - NO_2 - Phe - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Thr - Phe - Thr - NH_2 ,

H - D - Nal - p - chlor - Phe - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Phe - Thr - NH_2 ,

H - D - Phe - Phe - Phe - D - Trp - Lys - Thr - Phe - Thr - NH_2 ,

H - D - Phe - Phe - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Phe - Thr - NH_2 ,

H - D - Phe - p - chlor - Phe - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Phe - Thr - NH_2 , ir

H - D - Phe - Ala - Tyr - D - Trp - Lys - Val - Ala - D - β - Nal - NH₂.

Dar kituose geresniuose atvejuose peptidinę dalį sudaro bombezinas arba jo darinys, fragmentas arba analogas. Bombezino analogai, kuriuos pagal šį išradimą galima naudoti, neribojant ir kitų panaudojimo, yra neuromedinas C, neuromedinas B, litorinas bei gastriną atpalaiduojantis peptidas (GRP), turintys šią aminorūgščių seką:

H - Ala - Pro - Val - Ser - Val - Gly - Gly - Gly - Thr - Val - Leu - Ala - Lys - Met-

Tyr - Pro - Arg - Gly - Asn - His - Trp - Ala - Val - Gly - His - Leu - Met - NH₂.

Kiti bombezino analogai, kuriuos galima būtų panaudoti pagal šį išradimą, yra aprašyti literatūroje; ši medžiaga yra pateikta žemiau išvardintose nuorodose:

Coy et al., Peptides. Proceedings of the Eleventh Amer. Peptide Symposium, Ed. by Rivier et al. ESCOM, pp. 65-67 (1990); Wang et al., J. Biol. Chem. 265:15695 (1990); Mahmoud et al., Cancer Research 51:1798 (1991); Wang et al., Biochemistry 29:616 (1990); Heimbrook et al., "Synthetic Peptides: Approaches to Biological Problems (Sintetiniai peptidai: įvadas į biologines problemas)", UCLA Symposium on Mol. and Cell. Biol. New Series, 86, ed. Tam & Kaiser; Martinez et al., J. Med. Chem. 28:1874 (1985); Gargosky et al., Biochem. J. 247:427 (1987); Dubreuil et al., Drug Design and Delivery, 2:49, Harwood Academic Publishers, GB (1987); Heikkila et al., J. Biol. Chem. 262:16456 (1987); Caranikas et al., J. Med. Chem. 25:1313 (1982); Saeed et al., Peptides 10:597 (1989); Rosell et al., Trends in Pharmacological Sciences 3:211 (1982); Lundberg et al., Proc. Nat. Aca. Sci. 80:1120 (1983); Engberg et al., Nature 293:222 (1984); Mizrahi et al., Euro. J. Pharma. 82:101 (1982); Leander et al., Nature 294:467 (1981); Woll et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 155:359 (1988); Rivier et al., Biochem. 17:1766 (1978); Cuttitta et al., Cancer Surveys 4:707 (1985); Aumelas et al., Int. J. Peptide Res. 30:596 (1987); Szepeshazi et al., Cancer Research 51:5980 (1991); Jensen et al. Trends Pharmacol. Sci. 12:13 (1991); JAV patentų Nr.Nr. 5.028.692; 4.943.561; 4.207.311; 5.068.222; 5.081.107; 5.084.555; EP paraiškų Nr.Nr. 0 315 367 A2 (1989); 0 434 979 A1 (1991); 0 468 497 A2 (1992); 0 313 158 A2 (1989); 0 339 193 A1 (1989); PCT paraiškų Nr.Nr. WO 90/01037 (1990); 90/02545 (1992); ir GB paraiška 1 231 051 A (1990).

Išradimo peptidai gali būti gaunami farmacijai tinkamu druskų pavidalu. Geresnių druskų pavyzdžiai yra tie, kurie gaunami panaudojant tinkamas terapijai organines rūgštis, kaip antai, acto, pieno, maleino, citrinos, obuolių, askorbino, gintaro, benzoinės, salicilo, metansulfoninę, toluensulforūgštį, arba palmitino, o taip pat polimerines rūgštis, pvz., tanino rūgštį arba karboksimetilceliuliozę, neorganinių rūgščių, kaip antai, vandenilio halogenidų, tame tarpe vandenilio chlorido, sieros ir fosforo rūgščių, druskas.

Junginių sintezė

Šiame skyriuje aprašoma I, II, ir III junginių sintezė.

Aprašant junginių sintezę, išradime yra naudojamos tokios santrumpos:

Nal:	naftilalaninas (1 arba 2),
Abu:	α -aminobutano rūgštis,
D:	dešiniojo sukimo kampo,
L:	kairiojo sukimo kampo,
HOAC:	acto rūgštis,
BOP:	benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamin)fosfonio heksafluorofosfatas,
BOC:	tretbutyloksikarbonilas,
DCC:	dicikloheksilkarbodiimidas,
EDC:	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimidas,
DEPC:	dietilcianofosfonatas,
DMF:	dimetilformamidas,
CH ₂ Cl ₂ :	dichlormetanas,
MeOH:	metanolis,
EtOH:	etanolis,
DIEA:	N,N-diizopropiletilaminas,
HOBt:	1-hidroksibenzotriazolis,
HBTU:	O-benzotriazol-1-il,N,N,N',N'- tetrametiluronio heksafluorofosfatas,
THF:	tetrahidrofuranas,
TFA:	trifluoracto rūgštis.

Pradinės ir tarpinės medžiagos I, II, ir III junginių sintezei yra gaunamos prekybos tinkle. Jei kurių pradinių medžiagų nėra, jos gali būti nesunkiai pagaminamos, taikant gerai žinomas ir literatūroje aprašytas metodikas. Pavyzdžiui, su askorbino rūgštimi susijusių darinių cheminius duomenis galima rasti šiuose leidiniuose: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1:1220 (1974); Carbohydr. Res., 67:127 (1978); Yakugaku Zasshi, 86:376 (1966); JAV patente Nr. 4.552.888; J. Med. Chem., 31:793 (1988); ten pat 34:2152 (1991) ir 35:1618 (1992), kurie yra įtraukti į pateiktųjų nuorodų sąrašą. Panašiai, tris-darinių cheminius duomenis galima rasti leidiniuose: Arch. Biochem. Biophys. 96:653 (1962), Biochem., 5:467 (1966), kurie taip pat yra įtraukti į pateiktųjų nuorodų sąrašą.

Peptidų darinių sintezė

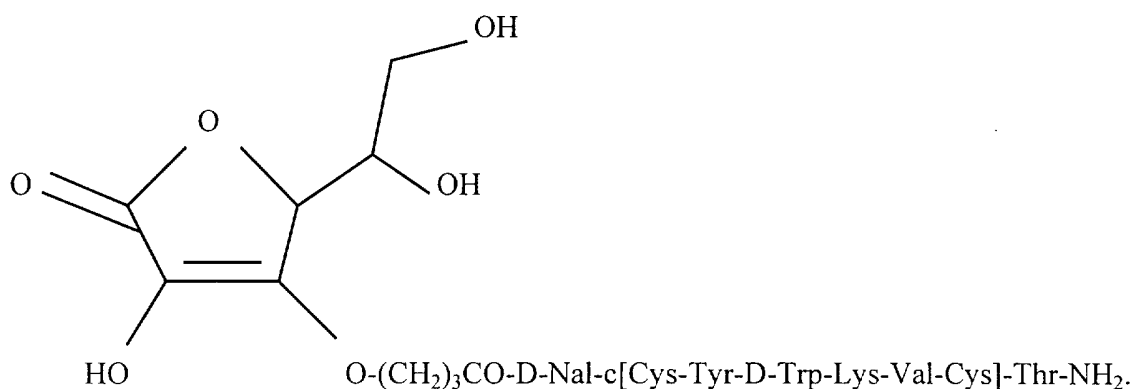
Bendrai kalbant, I, II ir III junginių prijungimas prie atitinkamos laisvos aminogrupės apsaugą turinčioje aminorūgštyje arba peptido gali būti atliktas, taikant gerai žinomus peptidų (pvz., DCC, DCC-HOBT, DIC-HOBT PPA, EDC-HOBT, DEPT, BOP, HBTU) sintezės būdus, kai naudojama bazė (pvz., DIEA) inertiniame tirpiklyje (pvz., DMF, THF arba CH_2Cl_2 etilacetatas arba jų derinys). Apsaugos pašalinimą nuo saugomų grupių taip pat galima atlikti gerai žinomų metodikų pagalba (pvz., grupės pašalinimas pridedant rūgšties arba bazės, TFA, dioksano-HCl, amonio, NaOMe, piperidino). Daugelyje atvejų reakcijos temperatūra turėtų būti nuo -30°C iki kambario.

Apskritai, pirmajame sintezės etape yra vykdoma reakcija tarp epoksido ir laisvosios aminogrupės, esančios apsaugotoje aminorūgštyje arba peptide; komplekso sudarymas ir apsaugos pašalinimas gali būti atliekamas gerai žinomų metodikų pagalba, aprašytą, pavyzdžiui, McManus et al., Synth. Communications 3:177 (1973) straipsnyje, kurio turinys čia įtraukiamas, jį cituojant. Tęsiant sintezę, tarpinių junginių ir produktų gryninimas atliekamas įprastais metodais, kaip antai, chromatografijos ir aukštos skiriamosios gebos skystinės chromatografijos (HPLC). Junginiai identifikuojami taikant įprastas metodikas, kaip antai, branduolių magnetinio rezonanso, aminorūgščių analizės ir masių spektrometrijos.

Toliau pateiktais pavyzdžiais iliustruojami išradimo junginių gavimo būdai.

1 pavyzdys. Somatostatino darinių sintezė

Pagal išradimą buvo sintezuojamas šis somatostatino darinys, čia taip pat turintis pavadinimą BIM-23118:



1.1 pavyzdys. 3-0-(benziloksikarbonilmetil)-2,5,6-triacetilaskorbino rūgštis

Acetanhidridas (6 ml) sulašinamas į 3-0-(benziloksikarbonilmetil)-askorbino rūgšties (2,2 g) ištirpintos piridine (30 ml), tirpalą; po to mišinys maišomas per naktį kambario

temperatūroje. Išgarinus piridiną sumažintame slėgyje, susidaro nuosėdos, kurios paskirstomos tarp etilacetato ir 1N HCl. Etilacetato sluoksnis plaunamas 1N HCl, po to vandeniu. Išdžiovinus (MgSO_4), etilacetatas išgarinamas sumažintame slėgyje; dar likę piridino ir acetanhidrido pėdsakai pašalinami daug kartų garinant kartu su toluenu. Išdžiovinus vakuume, gaunamos klampaus gelio pavidalo 3-0-(benziloksikarbonilmetil)-2,5,6-triacetilaskorbino rūgšties nuosėdos (2,4 g). Plonasluoksnės chromatografijos (TLC) parametrai - silikagelis: CHCl_3 /acetonas [9:1], $R_f=0,52$).

1.2 pavyzdys. 3-0-(karboksimetil)-2,5,6-triacetilaskorbino rūgštis

Į 3-0-(benziloksikarbonilmetil)-2,5,6-triacetilaskorbino rūgšties (2,4 g), ištirpintos etanolyje (30 ml), tirpalą pridedama Pd-C (100 mg) suspensija vandenyje (2 ml) ir gautoji suspensija kratoma šešias valandas deguonies atmosferoje (17 psi). Katalizatorius pašalinamas filtruojant pro celito sluoksnį. Nugarinus filtratą sumažintame slėgyje yra gaunama 3-0-(karboksimetil)-2,5,6-triacetilaskorbino rūgštis. TLC - silikagelis: CHCl_3 /MeOH/HOAc [9:1:0,1], $R_f=0,2$.

1.3 pavyzdys. 5,6-0-izopropilidenaskorbino rūgštis

Acetilchlorido (0,67 ml) pridedama į greitai maišomą askorbino rūgšties (8,0 g), ištirpintos acetone (80 ml), tirpalą ir gautas mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Surinkus nuosėdas filtruojant, praplovus etilacetatu ir išdžiovinus sumažintame slėgyje yra gaunama 8,29 g bespalvės kietos medžiagos pavidalo 5,6-0-izopropilidenaskorbino rūgšties. TLC - silikagelis: CHCl_3 /MeOH/HOAc [3:1:0,1], $R_f=0,54$.

1.4 pavyzdys. 3-0-(etoksikarbonilpropil)-5,6-izopropilidenaskorbino rūgštis

5,6-izopropilidenaskorbino rūgšties (2,0 g), ištirpintos 10 ml DMF, tirpalo sulašinama į NaH (0,44 g 50% mineralinės alyvos NaH dispersija, praplauta kelis kartus heksanu), ištirpinto 5 ml DMF, suspensiją. Pasibaigus dujų išsiskyrimui sulašinama 1,43 ml etil-4-brombutirato, ištirpinto 5 ml DMF tirpalo, ir mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Tirpiklis išgarinamas sumažintame slėgyje ir gautos nuosėdos chromatografuojamos silikagelyje (55 g), naudojant CHCl_3 /MeOH (19:1) eliuentą. Atskyrus atitinkamas frakcijas ir pašalinus tirpiklius gaunamos klampios nuosėdos, turinčios 3-0-(etoksikarbonilpropil)-5,6-izopropilidenaskorbino rūgšties (1,1 g).

1.5 pavyzdys. 3-0-(karboksipropil)-5,6-izopropilidenaskorbino rūgštis

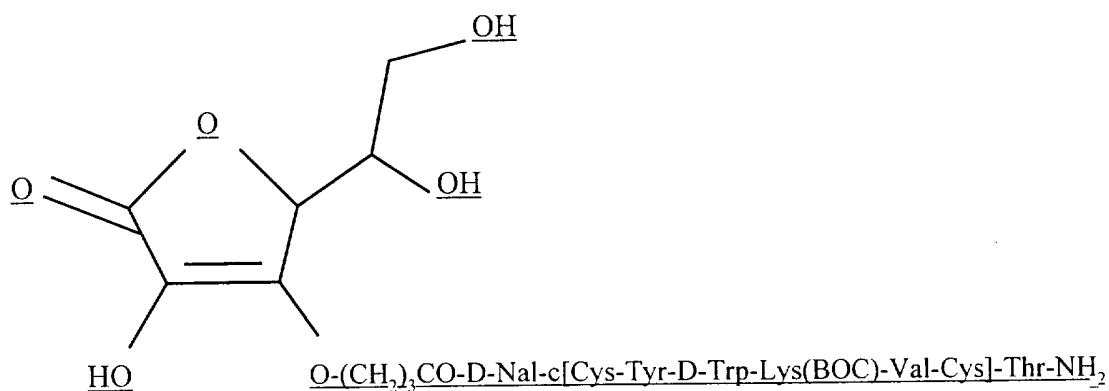
Į 3-0-(etoksikarbonilpropil)-5,6-izopropilidenaskorbino rūgšties (1,02 g), ištirpintos 15 ml EtOH, tirpalą pridedama 4,6 ml 2N NaOH. Po valandos didesnioji etanolio dalis yra pašalinama sumažintame slėgyje, nuosėdos praskiedžiamos vandeniu (10 ml) ir parūgštinamos praskiestu HCl (pH 3) tirpalu. Tuomet tirpalas prisotinamas NaCl ir kelis kartus ekstrahuojamas etilacetatu; gauti ekstraktai džiovinami, naudojant MgSO_4 . Išgarinus

tirpiklį sumažintame slėgyje gaunamos klampios nuosėdos, turinčios 3-0-(karboksipropil)-5,6-izopropilidenaskorbino rūgštis (0,84 g). TLC - silikagelis: CHCl₃/MeOH/HOAc [5:1:0,1], R_f=0.55.

1.6 pavyzdys. D-Nal-c[Cys-Tyr-D-Trp- Lys(BOC)-Val-Cys]-Thr-NH₂

Ditretbutildikarbonato (0,36 g), ištirpinto 10 ml DMF tirpalo, sulašinama į D-Nal-c[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂ acetato (2 g, BIM-23014), ištirpinto 45 ml DMF, tirpalą. Išlaikius dvi valandas kambario temperatūroje, sumažintame slėgyje yra pašalinamas tirpiklis ir gaunamos nuosėdos, kurios chromatografuojamos silikagelyje (150 g), naudojant CHCl₃/MeOH (9:1) eliuentą. Atskyrus atitinkamas frakcijas ir pašalinus tirpiklius gaunamos nuosėdos, turinčios D-Nal-c[Cys-Tyr-D-Trp- Lys(BOC)-Val-Cys]-Thr-NH₂ (1,45 g). TLC - silikagelis: CHCl₃/MeOH [3:1], R_f=0,52.

1.7 pavyzdys.



0,2 ml diizopropiletilamino pridėjama į D-Nal-ciklo-[Cys-Tyr-D-Trp-Lys(BOC)-Val-Cys]-Thr-NH₂ (300 mg), 3-0-(karboksipropil)-5,6-izopropilidenaskorbino rūgšties (56 mg) ir HBTU (113 mg), ištirpintų 5 ml DMF, tirpalą. Mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį, po to sumažintame slėgyje pašalinamas tirpiklis. Nuosėdos paskirstomos tarp etilacetato/MeOH mišinio ir sočiojo vandeninio NaCl tirpalo, etilacetato sluoksniš plaunamas sočiuoju vandeniniu NaCl tirpalu, sočiuoju vandeniniu NaHCO₃ tirpalu ir tuomet išdžiovinamos (MgSO₄). Tirpiklis išgarinamas sumažintame slėgyje ir nuosėdos apdorojamos preparatyvinės TLC būdu, naudojant išskiriančiuoju tirpikliu CHCl₃/MeOH (8:1) mišinį. Atitinkama UV spinduliams jautri zona atskiriama ir ekstrahuojama naudojant CHCl₃/MeOH. Sumažintame slėgyje pašalinus tirpiklį yra gaunamas skyrelio pavadinime minimas produktas (0,20 g). TLC - silikagelis: CHCl₃/MeOH [5:1], R_f=0,54.

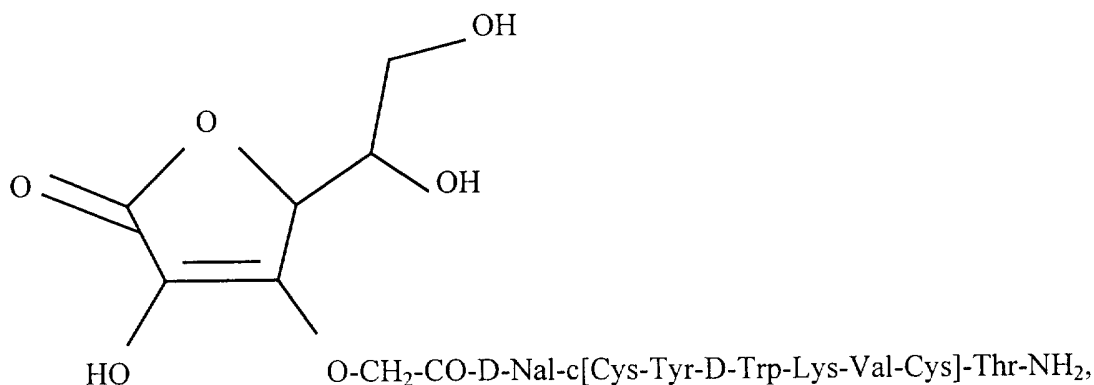
1.8 pavyzdys. BOC grupės pašalinimas

Askorbino rūgšties darinys, turintis D-Nal-c[Cys-Tyr-D-Trp-Lys(BOC)-Val-Cys]-Thr-NH₂ (95 mg) ir parodytas aukščiau, yra veikiamas 45 min. kambario temperatūroje 25% TFA, ištirpintos CHCl₃, tirpalu. Pašalinus lakiąsias medžiagas sumažintame slėgyje yra gaunamos sausos nuosėdos, kurios gryninamos, naudojant Vydac C₁₈ HPLC ir CHCN/0,1 % vandeninį TFA tirpalą. Galutinė išeiga - 90 mg (FAB-MS (m/e) 1341).

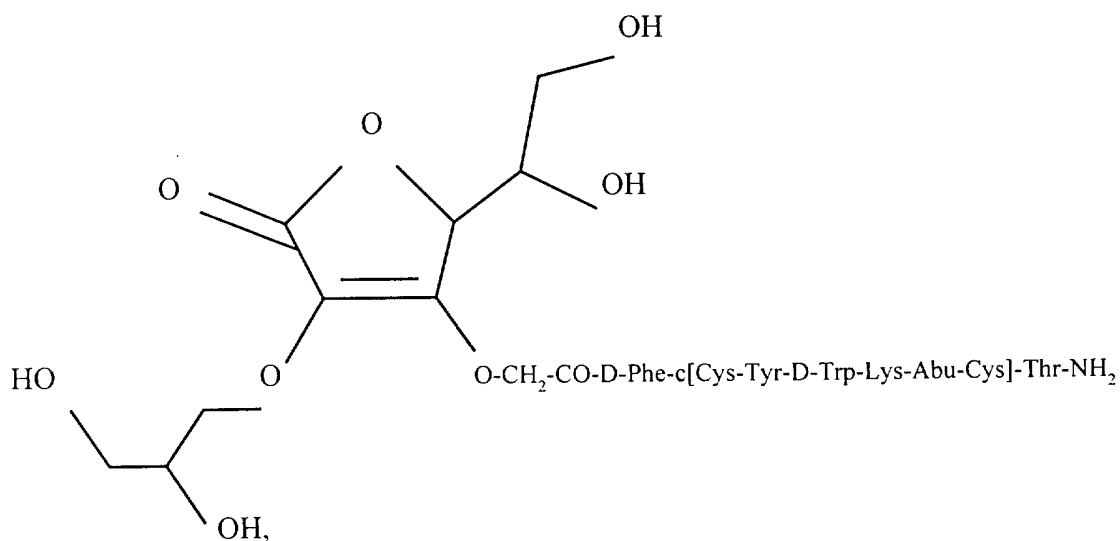
1.9 pavyzdys. Kiti atvejai

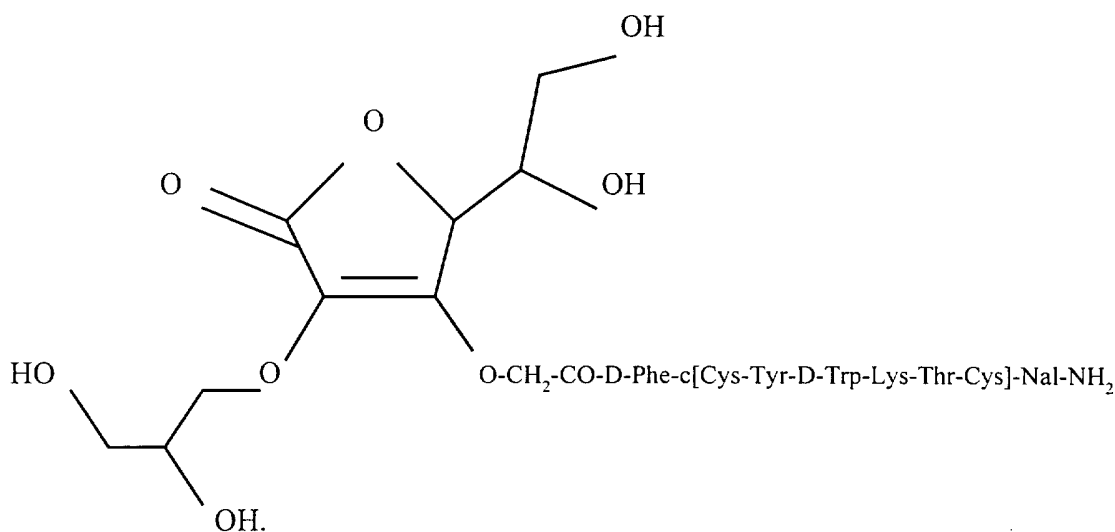
Panašiai gali būti sintezuojami šie somatostatino dariniai:

BIM-23135

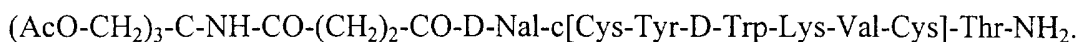


BIM-23181



2 pavyzdys. BIM-23107 sintezė

Pagal išradimą yra sintezuojamas žemiau parodytas somatostatino darinys, taip pat vadinamas BIM-23107:



2.1 pavyzdys. (AcO-CH₂)₃-C-NH-CO-(CH₂)₂-CO-D-Nal-c[Cys-Tyr-D-Trp-Lys(BOC)-Val-Cys]-Thr-NH₂

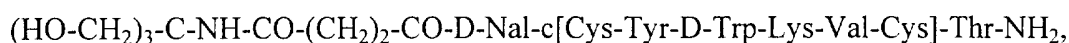
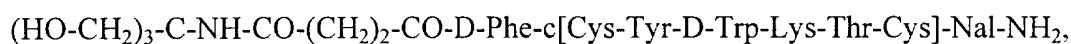
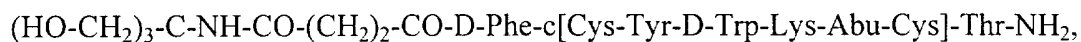
0,03 ml DIEA pridama į ledo vonioje atšaldytą 2-N-(sukcinil)amin-2-(acetoksimetil)-1,3-propandioldiacetato (83 mg) ir HBTU (92 mg), ištirpintų 2 ml DMF, tirpalą. Mišinys maišomas 0-5°C temperatūroje 30 min., po to į jį pridedamas D-Nal-c[Cys-Tyr-D-Trp-Lys(BOC)-Val-Cys]-Thr-NH₂ (100 mg), ištirpinto 2 ml DMF, tirpalas, turintis 0,03 ml DIEA. Gautas mišinys iš pradžių maišomas 0-5°C temperatūroje vieną valandą, po to - kambario temperatūroje per naktį. Tirpiklį pašalinus sumažintame slėgyje yra gaunamos sausos nuosėdos, kurios paskirstomos tarp etilacetato ir sočiojo vandeninio NaCl tirpalo, EtOAc sluoksnis plaunamas vandeniniu 5% NaHCO₃ tirpalu ir galiausiai - sočiuoju vandeniniu NaCl tirpalu; ir gautas tirpalas išdžiovinamas (MgSO₄). Išgarinus tirpiklį sumažintame slėgyje yra gaunamos nuosėdos, turinčios (AcO-CH₂)₃-C-NH-CO-(CH₂)₂-CO-D-Nal-c[Cys-Tyr-D-Trp-Lys(BOC)-Val-Cys]-Thr-NH₂ (0,14 mg). TLC - silikagelis: CHCl₃/MeOH/HOAc [4:1:0,1], R_f=0,82.

2.2 pavyzdys. BOC grupės pašalinimas

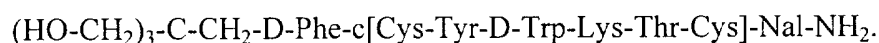
30 mg aukščiau gauto junginio yra veikama 45 min. kambario temperatūroje 50% TFA, ištirpinto CHCl_3 , tirpalu; sumažintame slėgyje pašalinus lakiąsias medžiagas, susidaro nuosėdos. Likę TFA pėdsakai šalinami kelis kartus garinant kartu su etanoliu, nuosėdos ištrinamos su eteriu, po to džiovinamos ir gaunama 30 mg produkto. TLC - silikagelis: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{HOAc}$ [3:1:1], $R_f=0,24$.

2.3 pavyzdys. Kiti atvejai

Panašiai gali būti sintezuojami šie somatostatino dariniai:

BIM-23158BIM-23167BIM-23173BIM-23179BIM-231823 pavyzdys. BIM-23201 sintezė

Pagal išradimą yra sintezuojamas žemiau parodytas somatostatino darinys, taip pat vadinamas BIM-23201:



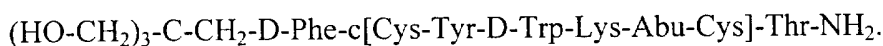
3.1 pavyzdys. $(\text{HO-CH}_2)_3\text{-C-CH}_2\text{-D-Phe-c[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys]-Nal-NH}_2$

Du gramai prasijoto pro 3Å molekulinį sieta ir NaCNBH_3 (36 mg) pridedama dalimis kas 15 min. į ištirpintų metanolyje (10 ml), kuriame yra 10% acto rūgšties, $\text{D-Phe-c[Cys-Tyr(OBt)-D-Trp-Lys(BOC)-Thr(OBt)-Cys]-Nal-NH}_2$ (250 mg) ir tris-(acetoksimetil)acetaldehido (120 mg), gautų oksiduojant triacetilpentaeritritolį piridino dichromatu arba DMSO/oksalilchloridu/trietilaminu, tirpalą. Tuomet mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 min. ir šildomas 4 val. Nufiltravus, nuosėdos paskirstomos tarp etilacetato ir vandens. Etilacetato sluoksnis praplaunamas vandeniu, vandeniniu NaHCO_3 tirpalu ir po to išdžiovinamas (MgSO_4). Išgarinus tirpiklį sumažintame slėgyje gaunamos nuosėdos (0,4 g), kurios ištirpinamos metanolyje (5 ml), paveikiamos NaOMe/MeOH tirpalu (pH 10), maišomos 1 val. ir galiausiai nustatomas tirpalo pH 5-6, pridedant 1 N HCl. Išgarinus tirpiklį, nuosėdos ištirpinamos 90% vandeniniame TFA tirpale (5 ml) ir maišoma 30 min. Lakiosios medžiagos pašalinamos sumažintame slėgyje, o TFA bei vandens pėdsakai - garinant kartu su alkoholiu (2 x). Nuosėdos išdžiovinamos, tuomet ištrinamos su eteriu, ir galiausiai gryninamos chromatografiškai (HPLC) panašiose į anksčiau aprašytąsias sąlygose. Taip gaunama 41 mg bespalvės kieto pavidalo medžiagos - $(\text{HO-CH}_2)_3\text{-C-CH}_2\text{-D-Phe-c[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys]-Nal-NH}_2$. MS (m/e) 1262,8.

3.2. pavyzdys. Kiti atvejai

Pagal išradimą yra sintezuojamas žemiau parodytas somatostatino darinys, taip pat vadinamas BIM-23195:

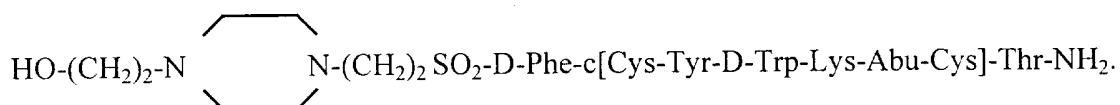
BIM-23195



4 pavyzdys. BIM-23197 sintezė

Pagal išradimą yra sintezuojamas žemiau parodytas somatostatino darinys, taip pat vadinamas BIM-23197:

BIM-23197

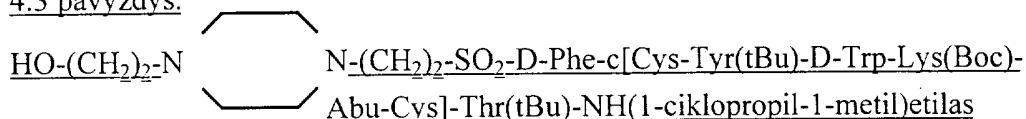


4.1 pavyzdys. 2-brometansulfonilchloridas

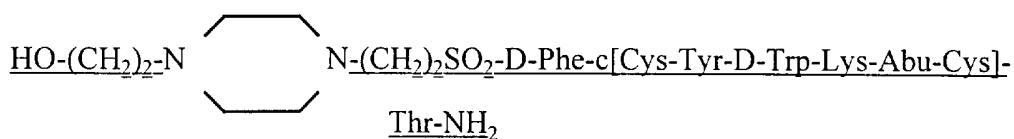
Ledo vonioje natrio 2-brometansulfonatas (4,0 g) paveikiamas PCl_5 (11,8 g). Susidarius skystajai fazei, tirpalas kaitinamas aliejuje 1,5 val. $90-120^\circ\text{C}$, po to atvėsinaamas iki kambario temperatūros, užpilamas ant 50 g sugrūsto ledo ir maišomas 15 min. Mišinys ekstrahuojamas CH_2Cl_2 tirpalu (3 x 30 ml), gauti ekstraktai sujungiami ir plaunami vandeniu (2 x), 5% NaHCO_3 (2 x) ir vėl du kartus vandeniu. Po džiovavimo bevandeniu MgSO_4 ir distiliacijos sumažintame slėgyje gaunamas bespalvis skystis - 2-brometansulfonilchloridas (1,95 g, $42-44^\circ\text{C}/1\text{ mm Hg}$).

4.2 pavyzdys. $\text{Br}-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2-\text{D-Phe-c}[\text{Cys-Tyr}(\text{tBu})-\text{D-Trp-Lys}(\text{Boc})-\text{Abu-Cys}]-\text{Thr}(\text{tBu})-\text{NH}(1\text{-ciklopropil-1-metil)etilas}$

2- brometansulfonilchlorido (30 mg), ištirpinto DMF (1 ml), tirpalas sulašinamas į H-D-Phe-c[Cys-Tyr-(tBu)-D-Trp-Lys(Boc)-Abu-Cys]-Thr(tBu)-(1-ciklopropil-1-metil)etilo (150 mg) ir DIEA (55 mg), ištirpintų DMF (2 ml), tirpalą N_2 atmosferoje 0°C temperatūroje. Reakcijos tirpalas maišomas $0-5^\circ\text{C}$ temperatūroje 3 val., po to tirpiklis pašalinamas sumažintame slėgyje. Nuosėdos ištirpinamos etilacetate ir praplaunamos 5% citrinos rūgštimi (2 x), 5% NaHCO_3 (2 x) ir sūrymu (2 x). Tuomet tirpalas džiovinamas bevandeniu MgSO_4 , filtruojamas ir kondensuojamas iki sausumo sumažintame slėgyje. Toliau produktas gryninamas trumpoje silikagelio kolonėlėje, naudojant etilacetato eliuentą. Turinčios produkto frakcijos surenkamos sumažintame slėgyje ir taip gaunama 105 mg gelsvos spalvos kieto pavidalo medžiaga - $\text{Br}-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2-\text{D-Phe-c}[\text{Cys-Tyr}(\text{tBu})-\text{D-Trp-Lys}(\text{Boc})-\text{Abu-Cys}]-\text{Thr}(\text{tBu})-\text{NH}(1\text{-ciklopropil-1-metil)etilas}$. TLC - silikagelis: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{HOAc}$ [9:1:0,1], $R_f=0,36$.

4.3 pavyzdys.

$\text{Br}-(\text{CH}_2)_2-\text{SO}_2-\text{D-Phe-c}[\text{Cys-Tyr}(\text{tBu})-\text{D-Trp-Lys}(\text{Boc})-\text{Abu-Cys}]-\text{Thr}(\text{tBu})-\text{NH}(1\text{-ciklopropil-1-metil)etilo}$ (100 mg) ir 2-hidroksietilpiperazino (55 mg), ištirpintų 2 ml 1-propanolio, tirpalas virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu N_2 atmosferoje 2,5 val. Tuomet tirpalas atšaldomas iki kambario temperatūros ir sumažintame slėgyje pašalinamas tirpiklis. Nuosėdos ištirpinamos etilacetate, turinčiame 5% MeOH, ir praplaunamos sūrymu (3 x). Galiausiai, tirpalas išdžiovinamas bevandeniu MgSO_4 , filtruojamas ir visiškai išdžiovinamas kondensuojant sumažintame slėgyje. Taip gaunama 110 mg reikiamos kieto pavidalo medžiagos. Šis junginys, daugiau jo negryninant, naudojamas sekančiame etape.

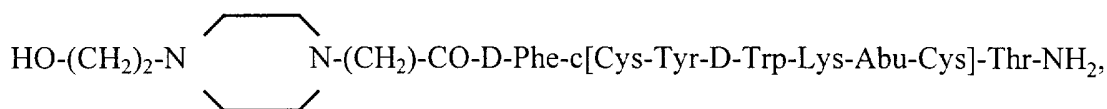
4.4 pavyzdys.

110 mg turinčio apsaugą somatostatino darinio, gauto pastarajame etape, ištirpinama 10 ml 90% vandeniniame TFA tirpale ir maišoma kambario temperatūroje N₂ atmosferoje vieną valandą. TFA ir H₂O pašalinami sumažintame slėgyje, ir nuosėdos ištrinamos su šaltu eteriu (3 x 10 ml). Gaunama gelsva kieta medžiaga, kuri toliau gryninama chromatografiškai (preparatyvine atvirkštinės fazės HPLC), naudojant šiuos eliuventus: 1) NH₄OAc vandeninį tirpalą, ir 2) HOAc vandeninį tirpalą. Liofilizavus sujungtas frakcijas, turinčias aukščiau nurodytą produktą, gaunama balta kieta medžiaga (18 mg; ESI-MS, ((m+1)/e) 1252,7).

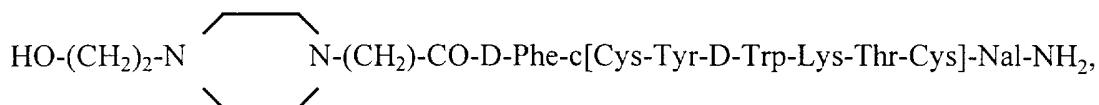
4.5 pavyzdys. Kiti atvejai

Panašiai gali būti sintezuojami šie somatostatino dariniai:

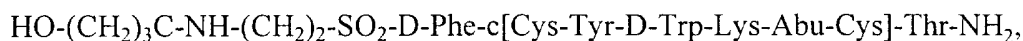
BIM-23190

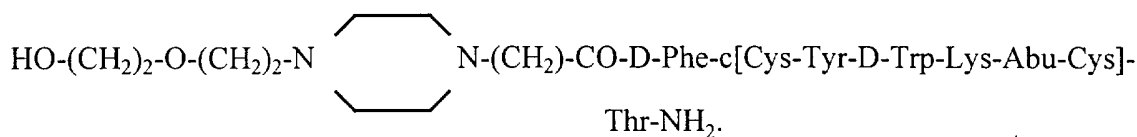


BIM-23191



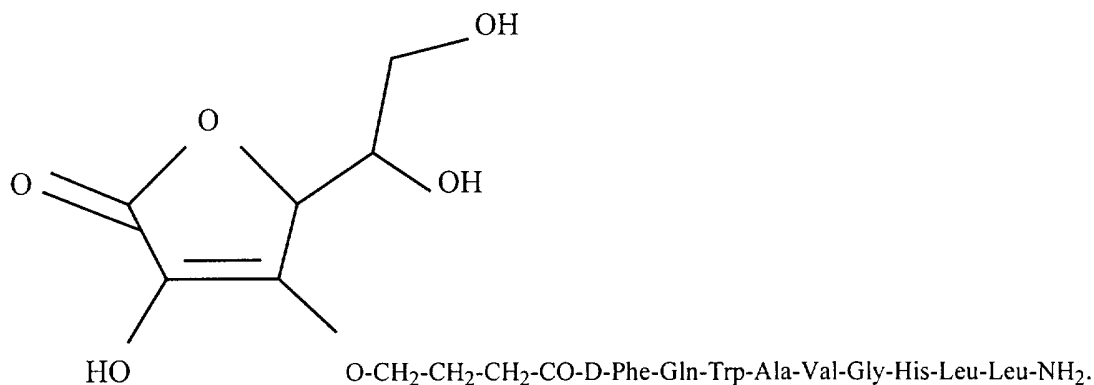
BIM-23196





5 pavyzdys. Bombezino darinių sintezė

Panašiai, kaip aprašyta aukščiau, yra sintezuojamas bombezino darinys, taip pat vadinamas BIM-26333:



Kiti išradimo peptidų dariniai gali būti sintezuojami panašiai, naudojant žinomus šioje srityje sintetinius pakaitalus.

Tirtų peptidų mėginių duomenys

6 pavyzdys. Surišimo mėginiai

Siekiant parodyti somatostatino analogų (SRIF) surišimo cheminį giminingumą somatostatino receptoriui, buvo tiriami aukščiau minėti gryninti junginiai. Somatostatino surišimo mėginių atlikimo metu yra matuojamas *in vitro* [$^{125}\text{I-Tyr}^{11}$]SRIF-14 surišimo slopinimas žiurkių AR42J kasos membranose. Šio išradimo gryninti somatostatino analogai pasižymėjo dideliu surišimo cheminiu giminingumu minimiems receptoriams (žr. I lent.). Be

to, lentelėje pateikta kiekvieno somatostatino darinio molekulinė masė, nustatyta masių spektrometrijos pagalba (MM_{test}) ir apskaičiuota pagal molekulinę formulę (MM_{apsk}).

Panašiai, aukščiau aprašytas grynintas bombezino analogas buvo testuojamas atliekant bombezino surišimo mėginį. Šiame mėginyje buvo matuojamas *in vitro* [$^{125}\text{I-Tyr}^{11}$]bombezino surišimo slopinimas žiurkių AR42J kasos membranose. Atlikus mėginį nustatyta, kad bombezino analogo cheminis giminingumas GRP receptoriui yra maždaug 21 nM.

7 pavyzdys. Augimo hormono (GH) slopinimo mėginys

Grupėms iš penkių Sprague Dawley žiurkių patinų (kiekvieno svoris 250-300 g) sušvirkščiama į poodį (*s.c.*) somatostatino darinio arba fiziologinio tirpalo. Prieš 30 min., iki prasidedant atitinkamam vaistų veikimo periodui, nurodytam II lent. (2, 4, 6 ir 8 val.), žiurkės anestezuojamos nembutaliu (*i.p.*; 50 mg/kg). Praėjus 15 min. po nejautos sukėlimo yra atliekama širdies punkcija, paimtuose kraujo bandiniuose nustatomas heparino kiekis ir įvertinamas bazinis GH kiekis. Be to, į poodį (*s.c.*) įšvirkščiama D-Ala²-GRF (10 µg/kg). Po 15 min. paimamas kraujas ir nustatomas sužadinto GH kiekis (matuojama kraujo plazmoje atliekant radioimunomėginį, turintį NIADDKD). Iš bazinio ir sužadinto GH kiekių skirtumo apskaičiuojamas procentinis GH slopinimas.

II lent. pateikti duomenys apie įvairių grynintų somatostatino analogų poveikio kitimą. D-Phe-c-[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys]-Nal-NH₂ (BIM-23060) efektyvumas slopinant žiurkių augimo hormoną yra panašus, kaip ir kitų išradimo somatostatino darinių (BIM-23167, BIM-23179 ir BIM-23181). Visi dariniai pasižymi netikėtai ilga poveikio, kuris mažėja laikui bėgant, trukme.

Siekiant nustatyti ED₅₀ (t.y. kiekvieno junginio koncentraciją, reikalingą, kad per pasirinktą laiko tarpą augimo hormono atpalaidavimas sumažėtų 50 %), papildomai buvo ištirti somatostatino analogas D-Phe-c-[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂ ir BIM-23190, BIM-23195 ir BIM-23197. Bandymai buvo atliekami koncentracijų intervale nuo 25 µg/kg iki 0,25 µg/kg. Iš III lent. pateiktų duomenų aišku, kad skirtingais laiko momentais somatostatino dariniai yra žymiai veiklesni už nemodifikuotus peptidus. Tas rodo priklausantį nuo laiko sužadintų augimo hormonų atpalaidavimo slopinimą išradimo junginiais.

8 pavyzdys. Antiproliferacinis mėginys

Taip pat buvo tiriama aukščiau aprašytų grynintų somatostatino analogų geba slopinti greitai proliferuojančias ląsteles. IV lentelėje pateikti šių peptidų poveikio žiurkių AR42J kasos auglio ląstelių augimui duomenys. Priešingai natūraliam somatostatiniui, išradimo dariniai rodo žymų antiproliferacinį aktyvumą. Pažvelgę į figūrą, pridėtą prie išradimo aprašymo, matome, kad tiek BIM-23014 (somatostatino analogas), tiek BIM-23118 (BIM-23014 darinys) slopina žiurkių AR42J kasos auglio ląstelių augimą priklausomai nuo

koncentracijos, tačiau iš dviejų junginių efektyviau veikia BIM-23118. Abu junginiai, esant toms pačioms koncentracijoms, slopina kasos auglio ląstelių augimą stipriau nei nemodifikuoto somatostatino analogai.

9 pavyzdys. Timidino sugėrimo mėginys

Šio mėginio pagrindinė kultūra, Swiss 3T3 ląstelės, yra auginama Dulbecco modifikuotoje Eagles terpėje (DMEM), papildytoje 10% apvaisintos karvės serumu, drėgnoje 10% CO₂ ir 90% oro atmosferoje, 37°C temperatūroje. Ląstelės persėjamos į 24-indelių mikroplokšteles; mėginys atliekamas praėjus keturioms dienoms po paskutinio terpės pakeitimo. Kad atliekant mėginį ląstelės tikrai būtų ląstelės ciklo G1/G0 fazėje, beseruminė DMEM terpė naudojama 24 val. prieš timidino mėginio pradžią; po to ląstelės du kartus praplaunamos vienodu 1 ml DMEM terpės (be serumo, 0,5 μM) ir [metil-³H]timidino (20 Ci/mmole, New England Nuclear) kiekiu. Buvo tiriamos tokios bombezino darinių koncentracijos: 0,001; 0,01; 0,1; 1; 10 ir 100 nM. Po 28 val. išlaikymo 37°C temperatūroje [metil-³H]timidino įjungimas rūgštyje netirpiuose indeliuose nustatomas taip. Pirmiausia, ląstelės du kartus praplaunamos ledu, atšaldytu 0,9% NaCl tirpalu (1 ml kiekiais); rūgštyje tirpi radioaktyvumo frakcija pašalinama 5% trichloracto rūgštimi (TCA), išlaikius 30 min. 40°C temperatūroje. Tuomet ląstelės praplaunamos vieną kartą (1 ml) 95% etanolio ir padaromos tirpiomis išlaikius 30 min. 1 ml 0,1 N NaOH tirpale. Taip ištirpinta medžiaga perkeliama į indus, kuriuose yra 10 ml ScintA (Packard), ir skystiniu scintiliaciniu skaitikliu išmatuojamas radioaktyvumas. Šis mėginys parodo bombezino darinių gebą skatinti timidino patekimą į ląsteles. Apskaičiuota efektyvioji koncentracija EC₅₀, lygi 0,48 nM. akivaizdžiai rodo, kad išradimo bombezino dariniai labai stipriai skatina timidino sugėrimą.

Panaudojimo būdai

Išradimo peptidų dariniai gali būti skiriami žinduoliams, ypačiai žmonėms, vartojant juos vienu iš įprastų būdų (pvz., per burną, parenteraliai, per odą arba per gleivinę); laipsniško vaistų atpalaidavimo receptūrose, kai naudojami biologiškai skaidomi, biologiškai suderinami polimerai; arba vartojant kaip vadinamuosius "pristatymo į vietą" vaistus (pvz., priešvėžinių bombezino arba somatostatino darinių į plaučius atveju), kai naudojamos micelės, geliai ir liposomos. Dozės paprastai nesiskiria nuo šiuo metu skiriamų žmonių peptidų terapijos metu.

Be to, išradimo peptidų darinius galima panaudoti efektyvesniam gydymui ligų, kurios yra jautrios atitinkamų nemodifikuotų peptidų poveikiui. Aukščiau aprašyti somatostatino dariniai ypač tinka gydyti vėžį, akromegaliją, kasos uždegimą, traumos sukeltą proliferaciją,

cukraligę, diabetinę retinopatiją, po angioplastijos atsiradusią restenozę, AIDS, nervų uždegimą, artritą bei skrandžio ir virškinamojo trakto sutrikimus, tame tarpe ir viduriavimą.

I lentelė. Somatostatino peptidų darinių *in vitro* surišimo cheminis giminingumas ir molekulinė masė (MM).

	MM _{test}	MM _{apsk}	IC ₅₀ , nM
SRIF - 14	-	-	0,17
SRIF - 28	-	-	0,23
BIM - 23107	1340,4	1340,40	0,30
BIM - 23118	1313,5	1313,52	0,30
BIM - 23135	1426,2	1426,64	2,52
BIM - 23158	1299,6	1299,54	0,33
BIM - 23167	1347,6	1347,55	0,09
BIM - 23173	1235,5	1235,46	0,11
BIM - 23179	1305,9	1305,55	0,12
BIM - 23181	1435,0	1434,62	0,25
BIM - 23182	1193,8	1193,42	0,12
BIM - 23183	1323,0	1322,49	0,22
BIM - 23190	1202,8	1202,47	0,20
BIM - 23191	1314,9	1314,61	0,08
BIM - 23195	1150,8	1150,39	0,08
BIM - 23196	1243,7	1243,50	0,09
BIM - 23197	1252,7	1252,55	0,29
BIM - 23201	1262,8	1262,53	0,14
BIM - 23202	1247,0	1246,53	0,18

II lentelė. Sužadintų augimo hormonų atpalaidavimo slopinimas žiurkėse somatostatino peptidų dariniais

SLOPINIMAS (PROCENTAS NUO KONTROLĖS) 25 µg/kg

	2 val.	4 val.	6 val.	8 val.
BIM - 23060	86,39	64,96	47,62	38,15
BIM - 23167	92,67	79,54	59,72	50,14
BIM - 23179	92,79	63,85	67,78	68,26
BIM - 23181	99,24	77,07	60,56	56,12

III lentelė. Sužadintų augimo hormonų atpalaidavimo slopinimas žiurkėse įšvirkštais (s.c.) somatostatino peptidų dariniais.

ED₅₀, µg/kg

	2 val.	4 val.	6 val.	8 val.
BIM - 23023	0,48	1,11	2,26	4,32
BIM - 23190	0,68	0,57	0,76	1,04
BIM - 23195	1,19	3,13	2,08	3,23
BIM - 23197	1,01	0,59	1,14	1,59

IV lentelė. Antiproliferacinis somatostatino peptidų darinių aktyvumas.

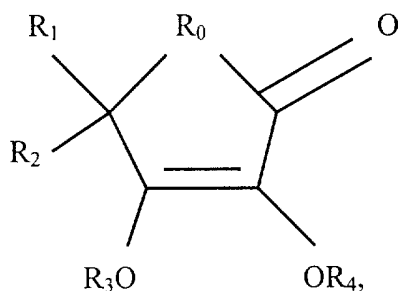
LĄSTELIŲ AUGIMAS (PROCENTAS NUO KONTROLĖS) ¹	
SRIF - 14	91,3
SRIF - 28	98,0
BIM - 23014C	74,1
BIM - 23107	67,5
BIM - 23109	72,1
BIM - 23118	61,0
BIM - 23135	62,9
BIM - 23167	60,2
BIM - 23173	67,9
BIM - 23181	69,1
BIM - 23182	68,7
BIM - 23183	69,1
BIM - 23195	69,2
BIM - 23197	66,4

¹⁾ Koncentracija 100 nM; AR42J žiurkių kasos auglio ląstelės po 8 dienų.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Peptidų darinys, turintis biologiškai veiklią peptidinę dalį ir bent vieną, prijungtą prie minėtos peptidinės dalies, pakaitalą, kuris yra pasirenkamas iš grupės, susidedančios iš junginių I, II ir III, kur

I junginys apibūdinamas formule:



kurioje:

R_0 yra O, S arba NR_5 , kur R_5 yra H arba (C_1-C_6) alkilas;

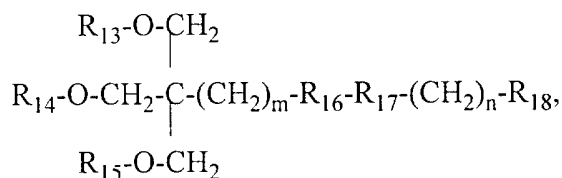
bet kuris iš R_1 ir R_2 , nepriklausomai, yra H, $(CH_2)_mOR_6$ arba

$CH(OR_7)CH_2OR_8$, kuriuose R_6 yra H arba (C_2-C_7) acilas, ir bet kuris iš R_7 ir R_8 , nepriklausomai, yra H, (C_2-C_7) acilas arba $C(R_9)(R_{10})$, kur bet kuris iš R_9 ir R_{10} , nepriklausomai, yra H arba (C_1-C_6) alkilas;

arba bet kuris iš R_1 ir R_2 yra $=CHCH_2OR_{11}$, kur radikaluose R_1 ir R_2 , nepriklausomai, R_{11} yra H arba (C_2-C_7) acilas, ir m yra natūrinis skaičius nuo 1 iki 5 imtinai; ir

vienas iš R_3 arba R_4 yra $(CH_2)_nR_{12}$ arba $(CH_2)_nCH(OH)R_{12}$, kur R_{12} yra CO, CH_2 arba SO_2 , ir n yra natūrinis skaičius nuo 1 iki 5 imtinai; ir likęs iš R_3 ir R_4 yra H, (C_1-C_6) hidroksialkilas arba (C_2-C_7) acilas; ir

II junginys apibūdinamas formule:



kurioje:

bet kuris iš R_{13} , R_{14} ir R_{15} , nepriklausomai, yra H arba (C_2-C_{24}) acilas;

R_{16} yra NH arba jo nėra;

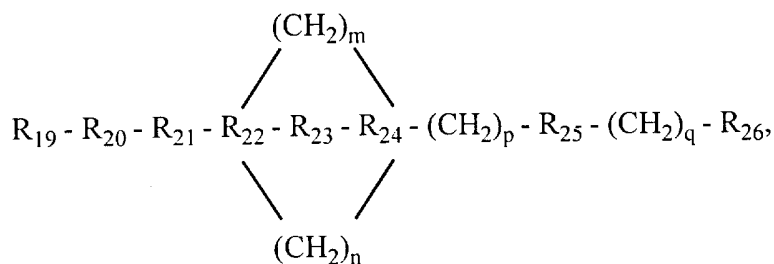
R_{17} yra CO, O arba jo nėra;

R_{18} yra CO, CH₂, SO₂ arba jo nėra; ir

m yra natūrinis skaičius nuo 1 iki 5 imtinai; ir

n yra natūrinis skaičius nuo 0 iki 5 imtinai; ir

III junginys yra apibūdinamas formule



kurioje:

R_{19} yra H, NH₂, aromatinė funkcinė grupė, OH, (C₁-C₆)hidroksialkilas, H(R₂₇)(R₂₈), SO₃H arba jo nėra, kur bet kuris iš R₂₇ ir R₂₈, nepriklausomai, yra H arba (C₁-C₆)alkilas;

R_{20} yra O arba jo nėra;

R_{21} yra (C₁-C₆)alkilas arba jo nėra;

R_{22} yra N, O, C arba CH;

- R_{23} - yra (C₁-C₆)alkilas arba jo nėra;

R_{24} yra N, CH arba C;

R_{25} yra NH, O arba jo nėra;

R_{26} yra SO₂, CO, CH₂ arba jo nėra;

m yra natūrinis skaičius nuo 0 iki 5 imtinai;

n yra natūrinis skaičius nuo 0 iki 5 imtinai;

p yra natūrinis skaičius nuo 0 iki 5 imtinai; ir

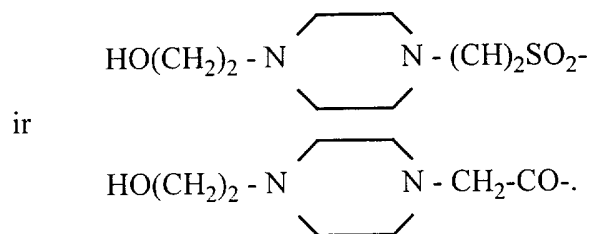
q yra natūrinis skaičius nuo 0 iki 5 imtinai;

kuriuose minėta peptidinė dalis yra prisijungusi prie kiekvieno iš minėtų pakaitalų CO - N, CH₂ - N arba SO₂ - N jungtimis tarp minėto pakaitalo ir minėtos peptidinės dalies N-terminalinio azoto atomo arba šoninės grandinės.

2. Peptidų darinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas pakaitalas yra I junginys.

3. Peptidų darinys pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_{12} yra CH_2 arba SO_2 .
4. Peptidų darinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas pakaitalas yra II junginys.
5. Peptidų darinys pagal 4 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_{18} yra CH_2 arba SO_2 .
6. Peptidų darinys pagal 5 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_{13} , R_{14} ir R_{15} yra H, ir R_{17} nėra.
7. Peptidų darinys pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas pakaitalas yra $(\text{HOCH}_2)_3\text{C-NH-(CH)}_2\text{-SO}_2$ arba $(\text{HOCH}_2)_3\text{C-CH}_2$.
8. Peptidų darinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas pakaitalas yra III junginys.
9. Peptidų darinys pagal 8 punktą, besiskiriantis tuo, kad $-\text{R}_{23}-$ yra $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkilas}$; R_{22} yra N, C arba CH; ir R_{24} yra C.
10. Peptidų darinys pagal 8 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_{22} yra O; R_{19} , R_{20} , R_{21} ir $-\text{R}_{23}-$ nėra; bei m ir n suma yra 3, 4 arba 5.
11. Peptidų darinys pagal 8 punktą, besiskiriantis tuo, kad $-\text{R}_{23}-$ nėra.
12. Peptidų darinys pagal 11 punktą, besiskiriantis tuo, kad bent vienas iš R_{22} ir R_{24} yra N.
13. Peptidų darinys pagal 12 punktą, besiskiriantis tuo, kad abu R_{22} ir R_{24} yra N.

14. Peptidų darinys pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas pakaitalas yra vienas iš:



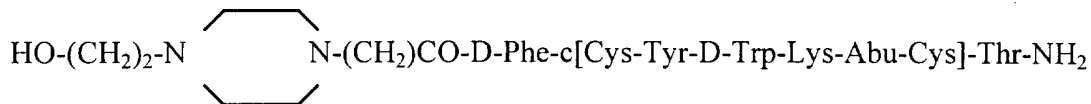
15. Peptidų darinys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėta peptidinė dalis yra pasirenkama iš grupės, kurią sudaro somatostatinas, bombezinas, kalcitoninas, su kalcitonino genu susijęs peptidas (CGRP), amilinas, paratiroidinis hormonas (PTH), gastriną atpalaiduojantis peptidas (GRP), melanocitą stimuliuojantis hormonas (MSH), adrenokortikotropinis hormonas (ACTH), su paratiroidu susietas peptidas (PTHrP), geltonkūnio susidarymo hormoną atpalaiduojantis hormonas (LHRH), augimo hormoną atpalaiduojantis faktorius (GHRF), augimo hormoną atpalaiduojantis peptidas (GHRP), cholecistokininas (CCK), gliukagonas, bradikininas, gliukagono tipo peptidas (GLP), gastrinas, enkefalinas, neuromedinai, endotelinas, medžiaga P, neuropeptidas Y (NPY), peptidas YY (PYY), vazodaktivas žarnyno peptidas (VIP), guanilinas, hipofizės adenilataciklazę aktyvuojantis polipeptidas (PACAP), beta-ląstelių tropinas, adrenomedulinas ir jų dariniai, fragmentai bei analogai.

16. Peptidų darinys pagal 15 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėta peptidinė dalis yra somatostatinas arba jo darinys, fragmentas arba analogas.

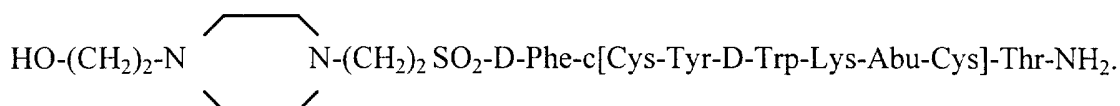
17. Peptidų darinys pagal 16 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas somatostatino analogas yra vienas iš: H-D-Phe-c[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys]-Thr-NH₂, H-D-Phe-c[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys]-Nal-NH₂ ir H-D-Nal-c[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Thr-NH₂.

18. Peptidų darinys pagal 15 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėta peptidinė dalis yra bombezinas arba jo darinys, fragmentas arba analogas.

19. Peptidų darinys pagal 15 punktą, besiskiriantis tuo, kad minėtas peptidų darinys yra vienas iš:

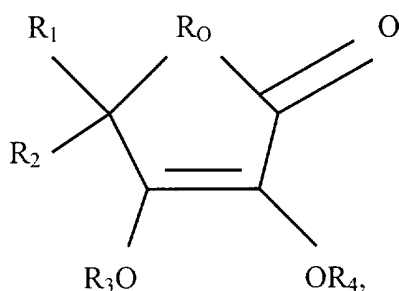


ir



20. Dimerinis peptidų darinys, turintis dvi biologiškai veiklias peptidines dalis ir bent vieną, prijungtą prie minėtų peptidinių dalių, pakaitalą, kuriuo yra vienas iš IV ir V junginių, kur

IV junginys apibūdinamas formule:



kurioje:

R_0 yra O, S arba NR_5 , kur R_5 yra H arba (C_1-C_6) alkilas;

bet kuris iš R_1 ir R_2 , nepriklausomai, yra H, $(\text{CH}_2)_m\text{OR}_6$ arba

$\text{CH}(\text{OR}_7)\text{CH}_2\text{OR}_8$, kuriuose R_6 yra H arba (C_2-C_7) acilas, ir R_7 ir

R_8 , nepriklausomai, yra H, (C_2-C_7) acilas arba $\text{C}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, kur bet kuris iš

R_9 ir R_{10} , nepriklausomai, yra H arba (C_1-C_6) alkilas;

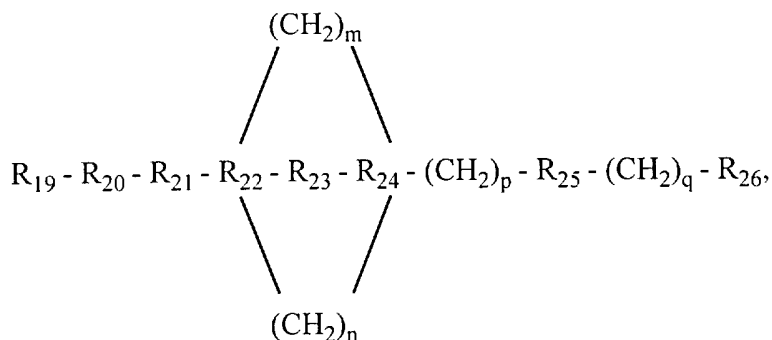
arba bet kuris iš R_1 ir R_2 yra $=\text{CHCH}_2\text{OR}_{11}$, kur radikaluose R_1 , ir R_2 ,

nepriklausomai, R_{11} yra H arba (C_2-C_7) acilas, ir

m yra natūrinis skaičius nuo 1 iki 5, imtinai; ir

kiekvienas iš R_3 arba R_4 , nepriklausomai, yra $(CH_2)_n R_{12}$ arba $(CH_2)_n CH(OH)R_{12}$, kuriuose R_{12} yra CO, CH_2 arba SO_2 , ir n yra natūrinis skaičius nuo 1 iki 5, imtinai; ir

junginys V apibūdinamas formule:



kurioje:

R_{19} yra SO_2 , CO arba CH_2 ;

R_{20} yra O arba jo nėra;

R_{21} yra (C_1-C_6) alkilas arba jo nėra;

R_{22} yra N, CH, O arba C;

$-R_{23}-$ yra (C_1-C_6) alkilas arba jo nėra;

R_{24} yra N, CH arba C;

R_{25} yra NH, O arba jo nėra;

R_{26} yra SO_2 , CO, CH_2 arba jo nėra;

m yra natūrinis skaičius nuo 0 iki 5 imtinai;

n yra natūrinis skaičius nuo 0 iki 5 imtinai;

p yra natūrinis skaičius nuo 0 iki 5 imtinai; ir

q yra natūrinis skaičius nuo 0 iki 5 imtinai; ir

kurio bent viena iš minėtų peptidinių dalių yra prijungta prie kiekvieno iš minėtų pakaitalų CO-N, CH_2 -N arba SO_2 -N jungtimis tarp minėto pakaitalo ir N-terminalinio azoto atomo arba šoninės grandinės vienoje iš minėtų peptidinių dalių.

21. Dimerinis peptidų darinys pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad $-R_{23}-$ yra (C_1-C_6) alkilas, R_{22} yra N, C arba CH; ir R_{24} yra C.

22. Dimerinis peptidų darinys pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_{22} yra O; R_{19} , R_{20} , R_{21} ir $-R_{23}-$ nėra; bei m ir n suma yra 3, 4 arba 5.

Somatostatino analogų poveikis AR42J žiurkių
kasos auglio ląstelių proliferacijai

