

(19)



(10)

LT 4650 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **4650**

(51) Int. Cl.⁷ **C07K 7/16**
A61K 38/11

(21) Paraiškos numeris: **99-052**

(22) Paraiškos padavimo data: **1999 05 11**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 01 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2000 04 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/SE97/01968**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 11 21**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1999 05 11**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9604341-9, 1996 11 26, SE**

(72) Išradėjas:

Per Melin, SE
Anders Nilsson, SE
Jerzy Trojnar, US
Carl-Johan Aurell, SE
Pierre Riviere, US
Robert Haigh, US

(73) Patent savininkas:

Ferring B. V., P.O. Box 3129, NL-2310 KC Hoofddorp, NL

(74) Patentinis patikėtinis:

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

(54) Pavadinimas:

Heptapeptidiniai oksitocino analogai

(57) Referatas:

Heptapeptidiniai analogai arba jų farmaciškai tinkamos druskos susideda iš heksapeptido liekanos S ir C-galinio beta-aminoalkoholio Z, prijungto prie liekanos S amidine jungtimi, kur beta-aminoalkoholis Z yra -NR-CH(Q)-CH₂OH, Q yra (CH₂)_n-NH-A, n yra 1-6, o A yra H arba -C(=NH)NH₂, ir R yra CH₃ arba C₂H₅, o liekana S yra Mpa-X-Ile-Y-Asn-Abu-, kurioje X yra D-aromatinė aminorūgštis, o Y yra alifatinė alfa-aminorūgštis, ir

IŠRADIMO SRITIS

Šis išradimas yra susijęs su naujais heptapeptidiniais analogais (t.y. heptapeptidais, kurių N-galo liekana yra deamininta, o C-galas yra suredukuotas iki alkoholio), pasižyminčiais naudingu antagonistiniu poveikiu oksitocinui, *inter alia*, sumažina arba blokuoja gimdos raumenų susitraukimą, surištą su priešlaikiniu gimdymu ir menstruaciniu skausmu. Išradimas taip pat yra susijęs su farmacinėmis kompozicijomis, kuriose yra šio peptido, ir jų panaudojimu.

IŠRADIMO KILMĖ

Oksitocinas yra peptidinis hormonas. Jis stimuliuoja gimdos raumenų susitraukimą. Dėl šios priežasties manoma, kad jis dalyvauja priešlaikinio gimdymo ir menstruacinio skausmo etiologijoje. Taip pat manoma, kad oksitocino antagonistai turėtų būti naudingi šioms būklėms kontroliuoti. Terapiniam naudojimui skirti pakankamo veiklumo ir selektyvumo oksitocinui antagonistiški peptidai yra žinomi. Dažniausiai jie yra numatyti vartoti vandeninių tirpalų pavidalu. Tokių antagonistų gatavų formų gamyboje reikalaujama, kad tirpalai būtų stabilūs ilgą laiką, o taip nevisada būna. Tokiais atvejais vaistas turi būti paruošiamas prieš pat vartojimą, pavyzdžiui, iš liofilizuoto peptido arba jo farmaciškai tinkamos druskos. Tokia procedūra yra nepatogi ir yra susijusi su užteršimo rizika.

IŠRADIMO TIKSLAI

Šio išradimo tikslas yra pateikti naujus oksitocino antagonistus, kurie yra heptapeptidiniai analogai, turintys pagerintą stabilumą vandeninėse

terpėse ir išlaikantys ekvivalentišką terapinio veiksmingumo potenciją ir selektyvumą.

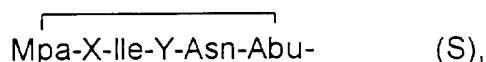
Kitas šio išradimo tikslas yra pateikti farmacinės kompozicijas, kuriose yra minėti naujieji oksitocino antagonistų heptapeptidiniai analogai, turinčias pagerintą stabilumą, o tuo pačiu ir paligintą galiojimo laiką.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra pateikti farmacinės kompozicijas, turinčias heptapeptidinį analogą, skirtas panaudoti būklių, susijusių su padidintu gimdos susitraukimu, gydymui.

IŠRADIMO SANTRAUKA

Šis išradimas apima klasę junginių, kurie yra heptapeptidiniai analogai, farmacinės kompozicijas, į kurias įeina tokie analogai, ir šių kompozicijų panaudojimą, kuris reiškia gimdos susitraukimų, ypač priešlaikinio gimdymo ir menstruacinio skausmo kontekste, gydymą.

Šio išradimo heptapeptidiniai analogai N-gale turi heksapeptidinę liekaną S, o C-gale - β -aminoalkoholį Z, kuris yra laikomas septintosios heptapeptido aminorūgšties formaliu ekvivalentu. Liekana S turi tokią struktūrą:



kurioje Mpa, Ile, Asn ir Abu turi tokias reikšmes:

Mpa 3-merkaptopropiono rūgšties liekana (dar vadinama dezaminocisteinu),

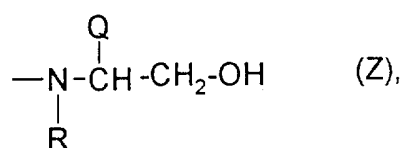
Ile izoleucino liekana,

Asn asparagino liekana,

Abu α -aminosviesto rūgšties liekana;

ir X yra aromatinė D- α -aminorūgštis, o Y yra alifatinė α -aminorūgštis.

Aminoalkoholis Z turi tokią struktūrą:



kurioje

R yra metilas arba etilas, o

Q yra $-(CH_2)_n-NH-A$, kur n yra 1-6, o A yra H arba $-C(=NH)NH_2$.

Šio išradimo junginiai gali sudaryti adityvines druskas su rūgštimis, ir tokiu laipsniu, kiek šios druskos yra farmaciškai tinkamos, jos įeina į šį išradimą.

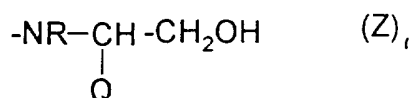
Šio išradimo junginiai gali būti įterpiami arba į kietas, arba į skystas vaistines formas. Tokių vaistinių formų pavyzdžiais gali būti tabletės, kapsulės, tirpalai ir suspensijos. Kiti tokių vaistinių formų komponentai gali būti, pavyzdžiui, sliedikliai, dispergikliai, konservantai, buferių agentai, skonį suteikiančios medžiagos ir osmoso slėgį reguliuojantys agentai. Kietos vaistinės formos yra ypatingai tinkamos peroraliniam vartojimui, o tirpalai geriausiai tinka injekcijoms (i.v., i.m. arba s.c.) arba vartojimui į nosį. Ypatingas šio išradimo junginių privalumas yra tai, kad jų tirpalai yra stabilesni laikant ilgą laiką, nei žinomų panašaus veiklumo junginių tirpalai.

Tokios vaistinės formos yra tinkamos gimdos susitraukimų kontroliavimui. Dvi indikacijos, kurioms galėtų būti reikalingas toks kontroliavimas, yra priešlaikinis gimdymas ir menstruacinis skausmas. Naudojant priešlaikinio gimdymo kontroliavimui, šie vaistai gali būti naudojami kaip ūmūs akušeriniai agentai prasidėjus gimdymui, arba kaip palaikanti terapija, siekiant užkirsti kelią tokių epizodų pasikartojimui.

SMULKUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Šiame išradime aprašyti heptapeptidiniai analogai, pasižymintys terapiškai naudingu antagonistiniu veikimu prieš oksitociną ir turintys padidintą stabilumą vandeninėse terpėse.

Šio išradimo heptapeptidiniams analogams yra būdinga struktūra, sudaryta iš N-galinės heksapeptidinės liekanos S ir C-galinės β -aminoalkoholio liekanos Z. β -Aminoalkoholio Z struktūrinė formulė yra:

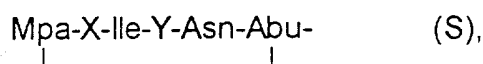


kurioje

Q yra $-(CH_2)_n-NH-A$, kur n yra 1-6, o A yra H arba $-C(=NH)NH_2$,

ir R yra CH_3 arba C_2H_5 ;

o liekana S yra:



kurioje Mpa, Ile, Asn ir Abu turi tokias reikšmes:

Mpa 3-merkaptopropiono rūgšties liekana (dar vadinama dezaminocisteinu),

Ile izoleucino liekana,

Asn asparagino liekana,

Abu α -aminosviesto rūgšties liekana;

ir kurioje

X yra D-aromatinė α -aminorūgštis; o

Y yra alifatinė α -aminorūgštis.

Aromatinė α -aminorūgštimi laikoma α -aminorūgštis, kurios šoninėje grandinėje yra aromatinio žiedo sistema. Tokia sistema gali būti karbociklinė arba heterociklinė, monociklinė arba kondensuota. Aromatinių α -aminorūgščių pavyzdžiais yra (bet jomis neapsiribojama) fenilalaninas, tirozinas, (O-etil)tirozinas, triptofanas, β -(2-naftil)alaninas ir fenilglicinas. Reikia pažymėti, kad šio išradimo junginiuose liekana X yra negamtinės D-konfigūracijos.

Alifatinė α -aminorūgštimi laikoma α -aminorūgštis, kurios šoninėje grandinėje yra tik anglies ir vandenilio atomai. Tokios šoninės grandinės apima alkilo ir cikloalkilo grupes. Jos gali būti nesočios, bet jose neturi būti aromatinių liekanų. Šiose grandinėse gali būti 1-12 anglies atomų, bet tinkamiausios ribos yra 3-7 anglies atomai. Alifatinių α -aminorūgščių pavyzdžiais yra (bet jomis neapsiribojama) alaninas, valinas, leucinas, cikloheksilglicinas ir adamantilalaninas. Liekana Y turi gamtinę L-konfigūraciją.

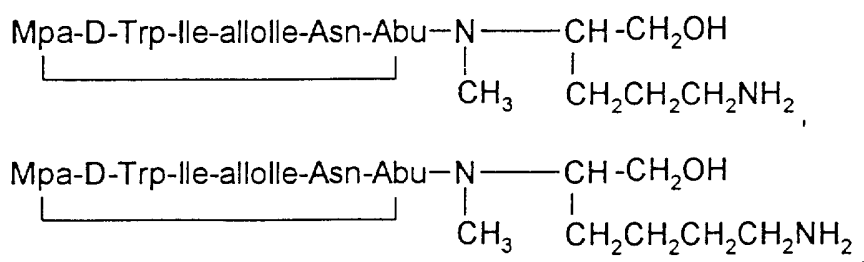
Heksapeptidinio analogo liekanos S struktūrinėje formulėje linija, jungianti Mpa ir Abu liekanas, turi įprastą reikšmę. Tai reiškia, kad yra

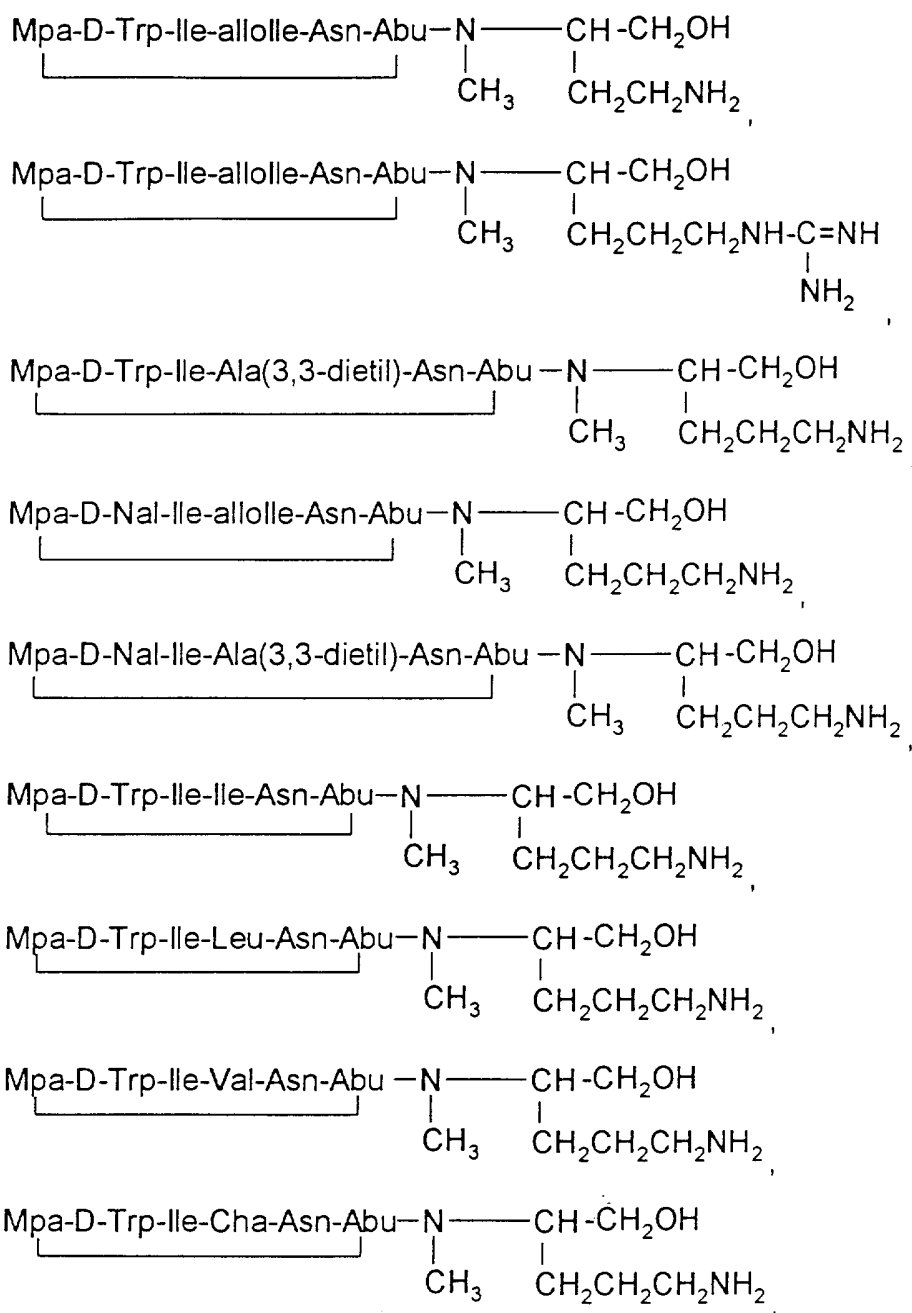
Aminoalkoholio liekanoje Z yra stereogeninis centras, ir todėl jis gali egzistuoti dviejose epimerinėse formose, *R* ir *S*, atitinkančiose giminingų aminorūgščių D- ir L-izomerus. Šis išradimas apima bet kurio iš šių izomerų heptapeptidinius analogus, o taip pat ir epimerų mišinius. Geriau, kai aminoalkoholio liekana yra vienas epimeras, o geriausia, kai jis yra *S* konfigūracijos.

Tinkamame šio išradimo įgyvendinimo variante X yra arba D-triptofano liekana, arba β -(2-naftil)-D-alanino liekana.

Dar kitame tinkamame šio išradimo įgyvendinimo variante n yra 2-4 ribosė.

Ypatingai tinkamame šio išradimo įgyvendinimo variante peptidinis analogas yra pasirinktas iš: .

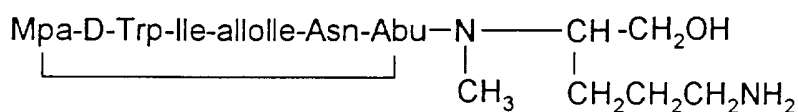




kurių formulėse buvo panaudoti tokie papildomi sutrumpinimai:

D-Trp	D-triptofano liekana,
allolle	aloizoleucino liekana,
Ala(3,3-dietil)	(β,β-dietil)alanino liekana,
D-Nal	β-(2-naftil)-D-alanino liekana,
Leu	leucino liekana,
Val	valino liekana,
Cha	β-cikloheksilalanino liekana.

Pats tinkamiausias šio išradimo įgyvendinimo variantas yra peptidinis analogas:



Šio išradimo junginiai turi bazinę grupę (amino arba guanidino) ir todėl gali sudaryti druskas su rūgštimis, kurios išlaiko laisvų bazių farmakologines savybes. Taigi, išradimas taip pat apima ir šias druskas. Tokių druskų pavyzdžiais yra (bet jomis neapsiribojama) vandenilio chlorido, vandenilio bromido, sulfato, acetato, citrato, benzoato, trifluoracetato ir sulfonato druskos.

Šis išradimas taip pat apima farmacinės kompozicijas, į kurias įeina bent vieno iš aukščiau aprašytų oksitocino antagonistų heptapeptidinių analogų farmakologiškai efektyvus kiekis. Kompozicijoje taip pat gali būti farmaciškai tinkamų priedų, tokių kaip konservantai, skiedikliai, disperguojantys agentai, agentai skatinantys absorbciją gleivinėje (jų pavyzdžiai aprašyti Merkus, F. W. H. M. et al., J. Controlled Release 24, 201-208, 1993, kurie apima paviršiaus aktyvias medžiagas, tulžies rūgšties druskas, fuzidatus, fosfolipidus ir ciklodekstrinus), buferio agentų ir skonį pagerinančių medžiagų. Tokios kompozicijos gali būti paverstos į kietas vaistines formas (pavyzdžiui, tabletės, kapsulės, milteliai) arba skystas vaistines formas (pavyzdžiui, tirpalai arba suspensijos) (čia įskaitomi kremai ir tepalai), skirtas peroraliniam arba parenteriniam vartojimui. Tinkamais dozavimo būdais gali būti peroralinis (įskaitant poliežuvinį ir bukalinį) vartojimo būdas, vartojimas per nosį, į plaučius, transderminis, rektalinis, vaginalinis, poodinis, intraraumeninis ir intraveninis vartojimo būdas.

Pagal šį išradimą, tinkamiausia kompozicija yra aprašyto heptapeptidinio analogo sterilus vandeninis tirpalas, o ypač izotoninis valgomosios druskos tirpalas, tinkantis vartoti per nosį arba intraveninėms injekcijoms. Šiame tirpale gali būti buferio agentų tirpalo pH palaikyti 3,0-7,0 intervale, geriau 3,5-5,5 intervale. Buferis yra, pavyzdžiui, fosfatinis/citratinis buferis.

Kita tinkamiausia šio išradimo kompozicija yra tabletė, skirta peroraliniam vartojimui. Ypač tinkama yra tabletė padengta medžiaga, kuri yra beveik netirpi esant mažam pH, tokiam kaip skrandžio pH, bet kuri ištirpsta esant neutraliesniam plonųjų žarnų pH ir išskiria peptidinį analogą, kuris gali absorbuotis. Tokių dangų pavyzdžiai aprašyti PCT/SE94/00244 ir PCT/SE95/00249, kurie duodami kaip literatūros šaltiniai.

Šiame išradime taip pat aprašomas gimdos raumenų nepageidaujamų susitraukimų sumažinimo arba sustabdymo būdas. Šis būdas apima vieno iš šio išradimo oksitocino antagonistų heptapeptidinių analogų efektyvaus kiekio, geriausia aukščiau aprašytos jo kompozicijos, skyrimą subjektui. Turėtų būti aišku, kad šis aprašymas yra tuo pačiu ir šio išradimo junginių ir vaistinių formų panaudojimo aprašymas.

Ypatingai tinkamas šio išradimo įgyvendinimo variantas yra gimdos susitraukimų sustabdymas priešlaikinio gimdymo atveju. Po pradinio sutrukdyto, kuris apima 1-3 dienų laikotarpį, gydymas gali būti tęsiamas norint sutrukdyti gimdymo pasikartojimą iki tol, kol gydantis gydytojas laikys reikalinga. Taigi, šis įgyvendinimo variantas turi du aspektus - akušerinis panaudojimas ir panaudojimas palaikymo terapijoje.

Kitas iš tinkamiausių šio išradimo įgyvendinimo variantų yra skausmingų gimdos susitraukimų, susijusių su menstruacijomis, sumažinimo būdas.

Heptapeptidinio analogo kiekis, kuris sudaro terapiškai efektyvią dozę, priklauso nuo eilės faktorių. Svarbus faktorius yra vartojimo būdas. Tikriausiai efektyviausias įvedimo būdas yra intraveninė injekcija, ir galima tikėtis, kad įvedimas per nosį bus efektyvesnis už peroralinį vartojimą. Taigi, mažiau junginio reikės vienkartiniai intraveninei dozei nei vienkartiniai dozei per nosį, o vienkartiniai peroralinei dozei reikės daugiau junginio. Gydantis gydytojas taip pat turės priimti dėmesin faktorius, tokius kaip pacientės amžius, svoris ir sveikatos stovis. Tikriausiai menstruacinio skausmo mažinimui reikės mažiau junginio nei priešlaikinio gimdymo stabdymui. Kiekis junginio, kuris sudaro efektyvią vienkartinę dozę vidutinei moteriai

priešlaikinio gimdymo atveju, yra nuo maždaug 0,1 mg iki maždaug 500 mg, geriau nuo maždaug 1 mg iki maždaug 200 mg, per 24 valandas.

Šio išradimo heptapeptidiniai analogai selektyviai inhibuoja gimdos raumenų susitraukimą ir neturi nepageidautinų oksitocino agonisto savybių. Jie turi nedidelį arba ir visai neturi antidiuretinio, hipotenzinio arba hipertenzinio poveikio, kurie galėtų būti oksitocino analogų ir giminingo hormono vazopresino pašaliniai efektai. Jų veiksmingumas yra artimas žinomų šioje srityje junginių, į kuriuos jie yra labiausiai struktūriškai panašūs, veiksmingumui. Nuo tokių junginių, kurie yra aprašyti WO95/02609, jie skiriasi C-galinės liekanos prigimtimi. Žinomi junginiai turi karboksamido grupę (-CONH₂), tuo tarpu šio išradimo junginiai turi pirminio alkoholio grupę (-CH₂OH). Šio išradimo junginiai yra pranašesni už WO95/02609 aprašytus junginius dėl jų stabilumo, ypač vandenyje. Tai yra aiškus privalumas, jeigu gaminama junginio vaistinė forma yra vandeningas tirpalas, kuris turės ilgesnį galiojimo laiką ir turės mažiau griežtus reikalavimus dėl jo laikymo šaldytuve, o taip pat yra privalumas ir gamybos bei vaistinių formų paruošimo procesuose, kuriuose yra laikotarpiai kai junginys yra tirpale, net ir tuo atveju, jeigu galutinė kompozicija yra kieta.

Nors aukščiau buvo pabrėžta, kad šio išradimo junginiai ypatingai tinka gimdos raumenų susitraukimų kontroliavimui, šios srities specialistams bus aišku, kad yra galimas ir kitoks oksitocino antagonistų pritaikymas. Pavyzdžiui, kitas oksitocino veikimo taikinyje yra pieno liauka, kur jis skatina pieno išstūmimą. Todėl šio išradimo junginiai gali būti panaudojami netinkamai laktacijai kontroliuoti. Jie taip pat gali būti tinkami tam tikrų auglių, ypač krūties auglių ir antrinių metastazių, atsiradusių dėl pirminio krūties auglio, kontroliavimui. Kitas terapinis taikinyje gali būti prostatos hiperplazija. Taip pat buvo padaryta prielaida, kad oksitocinas dalyvauja geltonojo kūnelio vystymesi ir spermų transporte po lytinio akto. Iš to seka, kad šio išradimo junginiai gali būti tinkami kaip kontraceptiniai arba vaisingumą reguliuojantys agentai. Kitas periferinis oksitocino taikinyje yra imuninė sistema. Todėl oksitocino antagonistai gali būti naudingi kaip imunomodulatoriai ir prieš uždegiminiams agentai. Oksitocino taip pat yra smegenyse, kur, kaip

manoma, jis vaidina vaidmenį tokių įvairių būklių, kaip psichogeninė erekcijos disfunkcija, šizofrenija ir alkoholio sukeltas neuropsichologinis nepakankamumas, etiologijoje. Kai kurių rūšių atveju buvo parodyta, kad jis turi poveikį į kompleksiską socialinę elgseną. Taigi, šio išradimo junginiai galėtų būti panaudoti kaip, pavyzdžiui, priešpsichoziniai arba pažinimą stiprinantys agentai. Turima omenyje, kad šio išradimo junginių panaudojimas bet kurioje iš tokių terapinių situacijų taip pat įeina į šį išradimą.

Toliau šis išradimas bus aprašomas bendrai ir panaudojant konkrečius pavyzdžius. Turi būti suprantama, kad šis aprašymas neapriboja išradimo sferos, ir kad į šią sferą patenka visokios šioje srityje žinomos variacijos, kurias praktikas laikys lygiavertėmis.

BENDRIEJI SINTEZĖS BŪDAI

Transformacijos, kurias reikia atlikti norint susintetinti šio išradimo junginius, yra gerai žinomos šios srities specialistams. Ypatingai tinkami yra peptidų chemijos metodai tiek vykdant reakcijas tirpale, tiek ir ant kieto pagrindo. Tirpalo fazės metodai yra aprašyti tokiuose šaltiniuose:

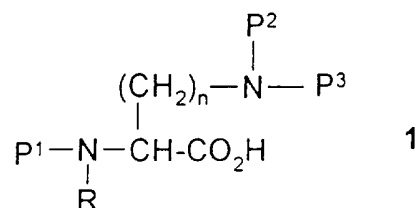
Law, H.B. and Du Vigneaud, V., J. Am. Chem. Soc. **82**, 4579-4581, 1960;
ZhuZe, A. L. et al., Coll. Czech. Chem. Comm. **29**, 2648-2662, 1964; ir
Larsson, L.-E. et al., J. Med. Chem. **21**, 352-356, 1978.

Kietos fazės metodai aptariami tokiuose šaltiniuose:

Merrifield, R. B., J. Am. Chem. Soc. **85**, 2149, 1963;
Merrifield, R. B., Biochemistry **3**, 1385, 1964; ir
Konig, W. and Geiger, R., Chem. Ber. **103**, 788, 1970.

Išradėjų panaudotas kelias bendrais bruožais aptariamas žemiau, po to pailiustruojamas pavyzdžiais. Peptidų chemijos specialistui bus suprantama, kad kai kurių transformacijų tvarka gali būti keičiama. Išradėjai nemano, kad tokios aiškos variacijos neturėtų įeiti į šį išradimą.

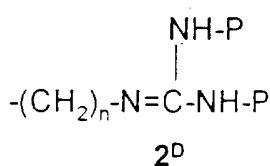
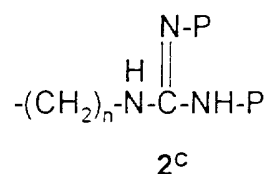
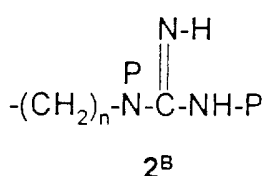
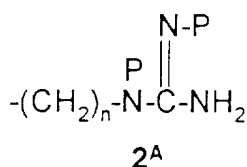
Pradinė medžiaga dažniausiai yra blokuota N-alkilaminorūgštis, kurios bendroji formulė 1.



R ir n yra pasirinkti iš aukščiau nurodytų galimų reikšmių, P¹ yra azotą blokuojanti grupė. Viena iš ypatingai tinkamų P¹ grupių yra 9-fluorenilmetiloksikarbonilo grupė (Fmoc).

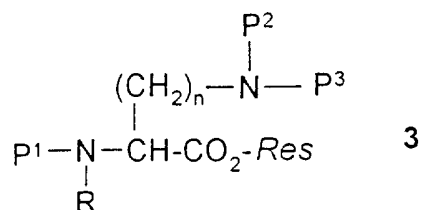
Jeigu tiksliniame junginyje A turi būti H, tai arba P² yra skirtinga nuo P¹ azotą blokuojanti grupė (pavyzdžiui, benziloksikarbonilo), o P³ yra H, arba tokia pati kaip P², arba P² ir P³ kartu yra divalentė azotą blokuojanti grupė (pavyzdžiui, ftaloilo).

Jeigu A turi būti -C(=NH)NH₂, tai P² yra arba H, arba tokia kaip aukščiau nurodyta blokuojanti grupė, o P³ yra -C(=NP⁴)NH₂, kur P⁴ yra blokuojanti grupė, ir geriau, kai ji yra tokia pati kaip P². Praktikai bus aišku, kad tokie blokuoti guanidiniai gali egzistuoti kaip tautometai ir padėties izomerai. Nors -(CH₂)_n-N(P²)P³ buvo apibūdinta kaip **2^A**, šiame išradime izomerai **2^B**, **2^C** ir **2^D** yra laikomi šios struktūros ekvivalentais.



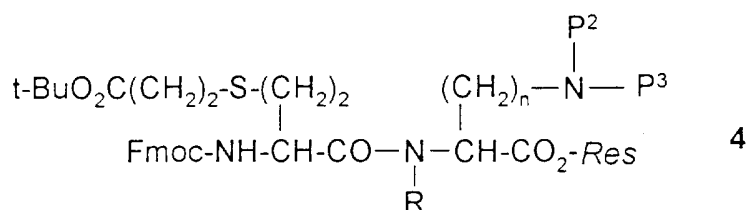
Jeigu blokuotų 1 formulės N-alkilaminorūgščių negalima gauti iš prekybininkų, jas galima pasigaminti literatūroje aprašytais metodais, arba jiems analogiškais metodais.

Jeigu norima naudoti kietos fazės metodus, aminorūgštis **1** prijungiama prie tinkamos dervos, susidarant **3**, kaip pirmajam tarpiniam junginiui.

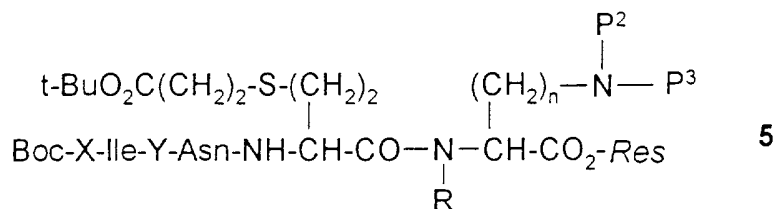


kur *Res* reiškia polimerinę dervą.

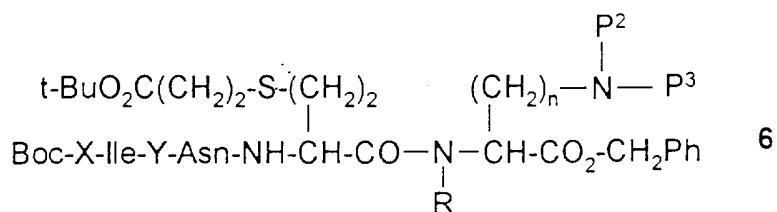
Atskeliama P^1 ir kopuliuojama $\text{FmocAbu}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{t-Bu})\text{OH}$, susidarant **4**.



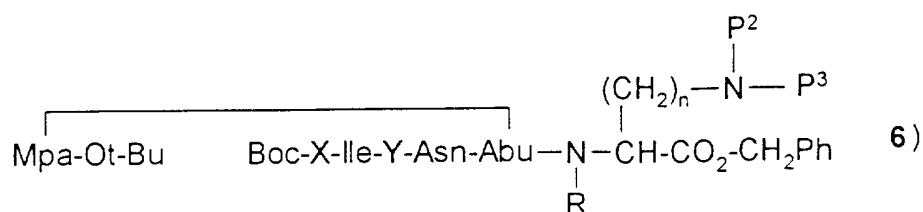
Peptidas ilginamas kopuliuojant iš eilės su FmocAsn , FmocY , FmocIle ir po to su BocX . Jeigu X yra D-Trp , pageidautina užblokuoti indolo azotą, paverčiant formilo dariniu. Boc blokavimo panaudojimas šiai aminorūgščiai suteikia galimybę vienu metu atskelti t-butilo esterį ir N-galinę blokuojančią grupę. Šioje stadijoje yra tarpinis junginys **5**.



Šis peptidas yra atskeliamas nuo dervos, naudojant atitinkamas standartines sąlygas, po to esterinamas, pavyzdžiui, veikiant benzilo bromidu, ir gaunamas benzilo esteris **6**.



(Tai gali būti užrašyta kaip



t-Butilo esterio Boc grupė atskeliama veikiant rūgštimi, ir gautos amino- ir rūgšties grupės kondensuojamos, susidarant makrociklui. Po to redukuojamas benzilo esteris, susidarant norimo junginio pirminio alkoholio grupei, pavyzdžiui, veikiant natrio borhidridu vandeniniame izopropanolyje. Patogu tai, kad šio virsmo metu taip pat gali būti atskeliamos likusios blokuojančios grupės. Jeigu taip neįvyksta, yra reikalinga galutinė deblokavimo stadija. Produktas išskiriamas ir gryninamas naudojant standartines metodikas.

Pagal šią bendrą schemą buvo pagaminti toliau duodami konkretūs pavyzdžiai. Jie yra šio išradimo junginių atstovai. Panaudoti tokie sutrumpinimai:

TBTU 2-(1-*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluorboratas,

Boc *tret*-butiloksikarbonilas,

Fmoc 9-fluorenilmetiloksidkarbonilas,

TFA trifluoracto rūgštis,

DMF dimetilformamidas,

DBU 1,3-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enas,

Bn benzilas.

Orn ornitinas.

Pht ftaloilas.

Blokuotos aminorūgštys buvo gautos taip:

FmocAbu(SCH₂CH₂CO₂t-Bu) buvo pagaminta pagal Prochazka, E. et. al., Coll. Czech. Chem. Comm. 57, 1335, 1992;

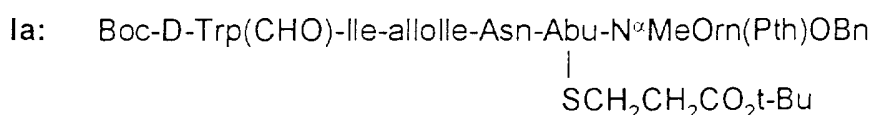
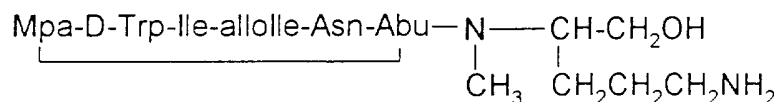
FmocN^αMeOrn(Pth) pagaminta pagal analogišką būdą, naudojamą Freidinger, R. M. et al., J. Org. Chem. 48, 77, 1983 lizino dariniui gauti;

Fmoc-allolle pagamintas pagal Ten Kortenaar, P. B. W. et al., Int. Peptide Protein Res. 27, 398, 1986;

FmocAla(3,3-dietil) pagamintas pagal Eisler, K. et al., Coll. Czech. Chem. Comm. 31, 4563, 1966;

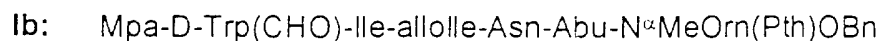
Boc-D-Trp(CHO); Boc-D-Nal; FmocAsn; FmocIle; FmocVal; FmocLeu; FmocCha gauti iš Bachem (Šveicarija ir JAV).

I PAVYZDYS

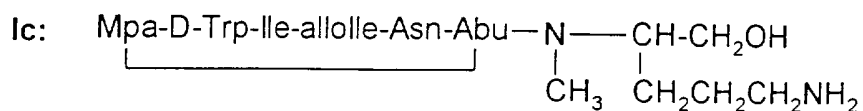


Peptidas **Ia** buvo sintezuojamas panaudojant kietos fazės metodiką ant o-trichlortritilo dervos pagal Fmoc strategiją.

Pirmoji aminorūgštis, FmocN^αMeOrn(Pth)OH, buvo prijungiama prie dervos. Fmoc grupė buvo atskeliama 2 % DBU DMF. Laipsniškai buvo kopuliuojamos kitos liekanos, baigiant Boc-D-Trp(CHO)OH. Prie dervos prijungtas peptidas buvo veikiamas acto rūgšties / trifluoretanolio / dichlormetano (1:2:7) mišiniu, po to mišinys nufiltruojamas, filtratas nugarinamas ir liofilizuojama. Gauta peptido rūgštis esterinama veikiant benzilo bromidu (2 ekv.) ir diizopropiletilaminu (2,5 ekv.) DMF 27 val. Tirpiklis nugarinamas, o liekana liofilizuojama iš acto rūgšties.



Ia N-galo Boc grupė ir t-butilo esteris buvo atskelti veikiant 95 % TFA / 2,5 % anizolo / 2,5 % vandens mišiniu 1,5 val. kambario temperatūroje. TFA nugarinta, o produktas nusodinamas pridedant dietilo eterio. Peptidas ciklizuojamas veikiant TBTU (1 ekv.) ir N-dimetilmorfolinu (17 ekv.) DMF kambario temperatūroje. Tirpiklis nugarinamas, ir peptidas **Ib** gryninamas atvirkštinių fazių chromatografijos metodu.

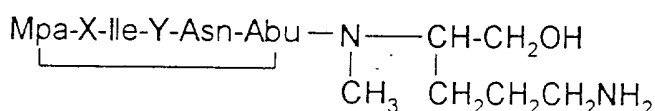


Išgrynintas benzilo esteris **Ib** veikiamas NaBH_4 (7 ekv.) izopropanolio/vandens (6:1) mišinio tirpale 22 val. inertinių dujų atmosferoje. Pridedama acto rūgštis (18 ekv.), ir mišinys šildomas 80°C temperatūroje 6 val. Tirpiklis nugarinamas ir produktas - peptidas **Ic** ($\equiv$ "peptidas I") - gryninamas atvirkštinių fazių skysčių chromatografijos metodu; stacionari fazė: Kromasil® 13 μ arba 5 μ , 100 Å, C_{18} arba C_8 (EKA Nolbel, Švedija); mobili fazė: acetonitrilas/0,1 % TFA vandenyje. Išeiga 14 mg. Masių spektrometrija (jonizacija elektronų srove, jonų registravimo analizė, teigiama moda) parodė, kad molekulinė masė sutampa su laukiama struktūra (rasta $m/z = 830,5$ [MH^+]; išskaičiuota pagal $[\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{N}_9\text{O}_9\text{S} + \text{H}^+]$ $m/z = 830,5$).

II-VII PAVYZDŽIAI

Naudojant tuos pačius metodus, kaip aprašyta I pavyzdyje, ir pakeičiant atitinkamas blokuotas aminorūgštis Boc-D-trp(CHO)OH ir Fmoc-allolleOH, buvo pagaminti 1 lentelėje išvardinti peptidai.

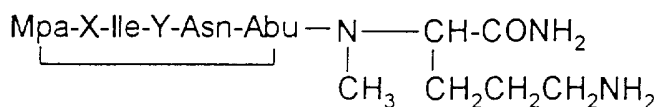
1 lentelė. Masių spektroskopijos duomenys



Peptidas	X	Y	Masių spektras	
			Išskaičiuota MH^+	Rasta
II	D-Trp	Leu	830,5	830,4
III	D-Trp	Val	816,4	816,4
IV	D-Trp	Cha	870,5	870,5
V	D-Trp	Ile	830,5	830,5
VI	D-Nal	allolle	841,5	841,5
VII	D-Trp	Ala(3,3-dietil)	844,5	844,5

Norint palyginti šio išradimo junginių savybes su žinomais junginiais, pagal WO95/02609 aprašytus metodus buvo pagaminta keletas etaloninių peptidų. Šie etaloniniai peptidai išvardinti 2 lentelėje.

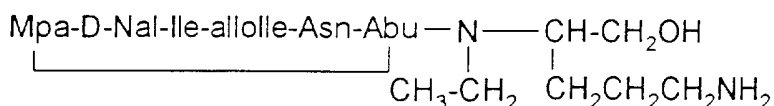
2 lentelė. Etaloniniai peptidai



Peptidas	X	Y
r-IX	D-Trp	allolle
r-X	D-Trp	Val
r-XI	D-Nal	allolle

VIII PAVYZDYS

Naudojant I pavyzdyje aprašytą metodiką, tik N^α-etilornitiną pakeičiant N^α-metilaminorūgštimi, gautas VIII peptidas (rasta m/z = 855,1 [MH⁺]; išskaičiuota pagal [C₄₁H₆₅N₉O₈S + H⁺] m/z = 855,5).



VIII peptidas

IX PAVYZDYS

JUNGINIŲ BIOLOGINIS ĮVERTINIMAS

Šio išradimo junginius galima įvertinti daugelyje *in vitro* ir *in vivo* biologinių sistemų. Šios tyrimo sistemos buvo pasirinktos tokios, kad jos būtų kaip galima artimesnės numatomam pacientui-žmogui.

1) Oksitocino receptoriaus surišimo bandymas

Rekombinantiniai žmogaus oksitocino receptoriai buvo ekspresuojami arba CHO, arba HEK293 ląstelėse naudojant standartines biologines metodikas. Membranų frakcija buvo pagaminta ir inkubuojama esant [¹²⁵I]-oksitocino ir keičiant heptapeptidinio analogo koncentracijas. Po to membranos buvo atskirtos filtruojant ir skaičiuojamas jų radioaktyvumas, norint nustatyti oksitocino prisijungimą. Kiekvienam analogui nustatoma inhibicijos konstanta K_i. Gauti rezultatai pateikti 3 lentelėje.

3 lentelė. Oksitocino receptoriaus bandymas; inhibicijos konstanta K_i

Peptidas	K _i (nM); vidurkis±SNV
I	0,25±0,16
II	3,2±0,75
III	0,80±0,30
IV	7,0±1,85
V	1,4±0,15
VI	0,1±0,0
VII	2,4±0,85

ii) *Antagonistinis efektas in vitro žmogaus gimdos modelio bandyme*

Gimdos raumuo iš moters nėštumo pabaigoje, kuriai daromas Cezario pjūvis, buvo supjaustytas siauromis juostelėmis, kurios buvo sudėtos į audinių vonelę pripildytą Krebs-Ringerio buferio, per kurį buvo leistos deguonies ir anglies dioksido (95 % O₂ + 5 % CO₂) dujos. Izometriniai raumens įtempimo pokyčiai, nustatyti įtempimo perdavikliu, buvo registruojami Grass poligrafu.

Užrašoma oksitocino koncentracijos-poveikio kreivė. Šiuo atveju išmatuotas poveikis atitinka gryną integruotos susitraukimo kreivės reikšmę 10 min. bėgyje po agonisto (t.y. oksitocino) įvedimo. Buvo pasirinkta oksitocino koncentracija, kuri duoda bent pusę maksimalaus atsako. Ši agonisto koncentracija buvo įvedama į audinį, esant įvairioms heptapeptidinio antagonistinio analogo koncentracijoms, ir registruojamas atsakas. Antagonisto koncentracija, kurios reikia sumažinti atsakui 50 % jo kontrolinės reikšmės, buvo nustatoma regresinės analizės būdu ir čia duodama kaip IC₅₀ reikšmė. [IC₅₀ reikšmė = antagonisto koncentracija, kurios reikia duoto agonisto efektui sumažinti 50 %]. Gauti rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Agonisto poveikio inhibicija (gimdos modelis)

Peptidas	IC ₅₀ , žmogaus gimdos modelis (nM)
I	5±1
r-VIII	18±3

III) *Žiurkių in vivo modelis*

Natūraliai pastojusios Sprague Dawley žiurkės (apie 250 g) buvo anestezuotos inaktinu (0,5 mg/100 g kūno masės, i.p.). Gimdos raumeninio audinio aktyvumas buvo matuojamas pritvirtinto prie gimdos ir pripildyto modifikuoto Lokes'o tirpalo kateterio pagalba. Šis katetris buvo sujungtas su

Statham P23d jėgos perdavikliu, ir susitraukimai buvo registruojami Grass poligrafu (7D modelio).

Buvo užrašomos dozės-atsako kreivės oksitocinui (2×10^{-4} - 5×10^{-3} $\mu\text{mol/kg}$). Šiuo atveju atsako laipsnis buvo įvertinamas integruojant kreivę 15 min. bėgyje po agonisto injekcijos. Buvo pasirinkta oksitocino dozė, duodanti efektą, atitinkantį vidinio kraujagyslės spindžio susitraukimo 10-30 mm Hg spaudimą kreivės tiesinėje srityje. Ši oksitocino dozė buvo įvedama gyvuliukui kartu su bent dviem skirtingomis antagonistų dozėmis ir matuojamas atsakas. Antagonisto dozė, kuri sumažina šį agonisto efektą 50 % jo kontrolinės reikšmės, buvo nustatoma interpoliavimo būdu ir čia duodama kaip ID_{50} reikšmė. [IC_{50} reikšmė = antagonistų dozė, kurios reikia duotos agonisto dozės efektui sumažinti 50 %]. Gauti rezultatai pateikti 5 lentelėje.

Šiame modelyje taip pat buvo nustatyta antagonistų veikimo trukmė. Buvo pasirinkta oksitocino dozė (2×10^{-4} - 5×10^{-3} $\mu\text{mol/kg}$), duodanti efektą, kuris atitinka pusę maksimalaus efekto (ši dozė yra ED_{50}). Čia nustatytas efektas yra toks pat, kaip ir aukščiau aprašytos ID_{50} nustatymo atveju. Antagonisto dozė (8×10^{-4} - 4×10^{-3} $\mu\text{mol/kg}$) buvo parinkta taip, kad duotų mažiausiai 50 % atsako į agonistą inhibiciją. Eksperimento pradžioje vienkartinės agonisto ir antagonistų dozės buvo įvedamos kartu. Po to 20 minučių intervalais buvo įvedamos tik agonisto dozės ir matuojamas atsakas. Laikas, reikalingas agonisto efektui inhibuoti iki 25 % jo pradinės reikšmės, buvo nustatomas interpoliavimo būdu ir čia duodamas kaip t_{75} reikšmė. [t_{75} reikšmė = laiko tarpas reikalingas vienkartinės dozės efektyvumui sumažėti 75 %]. Rezultatai pateikti 5 lentelėje.

5 lentelė. Agonisto poveikio inhibavimas (žiurkių *in vivo* modelis)

Peptidas	ID_{50} , žiurkių modelis (nmol/kg)	t_{55} , žiurkių modelis (min)
I	$2,9 \pm 0,3$	169 ± 2
r-IX	$2,9 \pm 0,3$	180 ± 9

Iš 3-5 lentelėse pateiktų rezultatų matyti, kad žiurkių modelyje šio išradimo junginiai tiek veiksmingumo, tiek ir poveikio trukmės atžvilgiu yra

nemažiau geri nei anksčiau aprašyti junginiai, ir jie viršija anksčiau aprašytus junginius labiau reikšmingame žmogaus modelyje.

X PAVYZDYS

Tirpalas izotoniniame buferiniame fiziologiniame tirpale i.v. injekcijoms

Buvo pagaminti tokie tirpalai:

A tirpalas (0,02 M citrinos rūgštis)

citrinos rūgšties monohidratas	0,42 g
distiliuotas vanduo	ad 100 ml

B tirpalas (0,04 M dinatrio vandenilio fosfatas)

Na ₂ HPO ₄ ·2H ₂ O	0,712 g
distiliuotas vanduo	ad 100 ml

Į 27 ml A tirpalo pridedama 23 ml B tirpalo, 0,81 g NaCl ir 0,322 g peptido I acetato. A tirpalu sureguliuojamas pH iki 4,5, po to pridedama distiliuoto vandens iki 100 ml bendro tūrio. Galų gale mišinys nufiltruojamas per Sterivex-GV 0,22 μm. Taip gaunamas izotoninis tirpalas, turintis 0,3 mg/ml peptido I (skaičiuojant pagal laisvą bazę), tinkamas intraveninėms injekcijoms.

Tabletės peoraliniam vartojimui

Buvo sumaišyti šie komponentai:

Peptido I acetatas	108 mg
manitolis	7,7 mg
laktozė	6,0 g
mikrokristalinė celiliozė	6,0 g
susiūta karboksimetilceliuliozė	200 mg
talkas	800 mg
magnio stearatas	200 mg
polivinilpirolidonas/etanolis	surišimui

Sumaišytas mišinys suformuojamas į tabletes naudojant standartinius metodus. Šio mišinio pakanka 100 tablečių, turinčių 1 mg peptido I (skaiciuojant pagal laisvą bazę), pagaminti.

Enterinės tabletės peroraliniam vartojimui

25 aukščiau aprašytos tabletės padengiamos 100 mg celiuliozės acetato ftalato (4 mg tabletei), apipurškiant ore.

Šiame išradime taip pat yra tinkama WO95/25534 aprašyta kompozicija, kurioje veiklusis agentas (pavyzdžiui, desmopresinas) gali būti pakeičiamas šio išradimo junginiais. Patyrusiems specialistams bus aišku kaip pritaikyti kompoziciją didesniems veikliųjų agentų kiekiams įterpti.

XI PAVYZDYS

STABILUMO ĮVERTINIMAS

Šio išradimo heptapeptidinių analogų tirpalai buvo pagaminti pagal vandeninių vaistinių formų receptūras. Tirpalai buvo laikomi keletą savaičių 50 °C temperatūroje ir periodiškai buvo paimamos alikvotos analizei HPLC metodu. Lygiagrečiai buvo tiriami etaloniniai peptidai. Suskilimas buvo nustatomas kaip peptido netekimas (masės % per savaitę) nepriklausomai nuo skilimo produktų prigimtės. Rezultatai yra pateikti 6 lentelėje.

6 lentelė. Stabilumo testas

Peptidas	Tiriamąjo tirpalo sudėtis	Suskilimas 50 °C temperatūroje (masės %/per savaitę)
I	Izotoninis citrato/fosfato buferis, pH 4,5	0,4
r-IX	kaip aukščiau	2,9
III	kaip aukščiau	0,7
r-X	kaip aukščiau	4,3
VI	kaip aukščiau	1,2
r-XI	kaip aukščiau	4,0

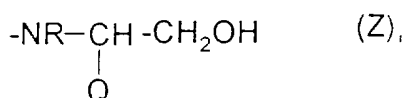
Aukščiau pateikti rezultatai aiškiai rodo, kad šio išradimo junginiai tirpaluose yra stabilesni už anksčiau aprašytus junginius. Praktikoje toks

stabilumo padidėjimas reiškia, kad vandeninės vaistinės formos turės ilgesnį galiojimo laiką ir turės mažiau griežtus reikalavimus dėl jo laikymo šaldytuve. Apart gaunamo finansų sutaupymo, tai yra privalumas tiek dėl patogumo, tiek ir dėl saugumo, kadangi sumažėja poreikis paruošti individualias dozes prieš pat vartojimą.

Gamybos procesai taip pat palengvės, nes šie junginiai yra labiau atsparūs skilimui gryninimo metu ir po jo.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Heptapeptidinis analogas arba jo farmaciškai tinkama druska, pasižymintis antagonistiniu aktyvumu oksitocinui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis susideda iš heksapeptido liekanos S ir C-galinės β -aminoalkoholio liekanos Z, prijungtos prie liekanos S amidine jungtimi, kur β -aminoalkoholis Z yra:

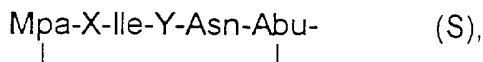


kuriame

Q yra $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-A}$, kur n yra 1-6, o A yra H arba $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$,

ir kuriame R yra CH_3 arba C_2H_5 ;

o liekana S yra:



kurioje Mpa, Ile, Asn ir Abu turi tokias reikšmes:

Mpa 3-merkaptopropiono rūgšties liekana

Ile izoleucino liekana,

Asn asparagino liekana,

Abu α -aminosviesto rūgšties liekana;

ir kurioje

X yra D-aromatinė α -aminorūgštis; o

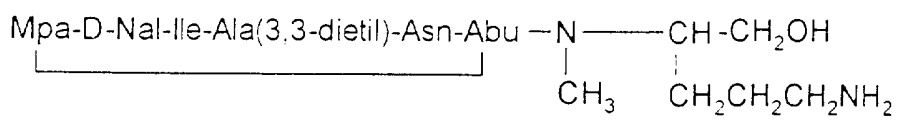
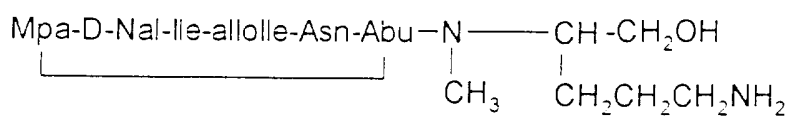
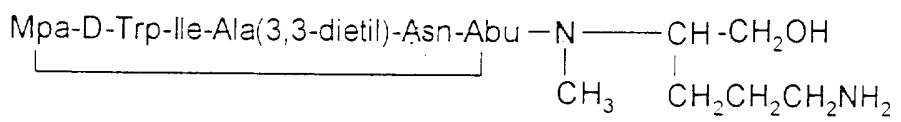
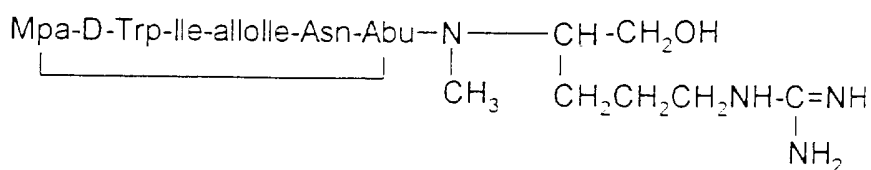
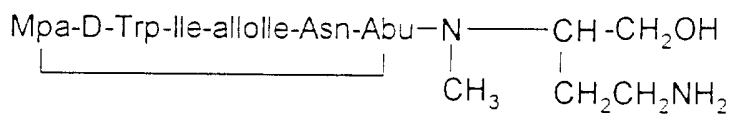
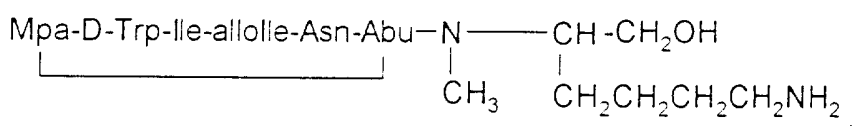
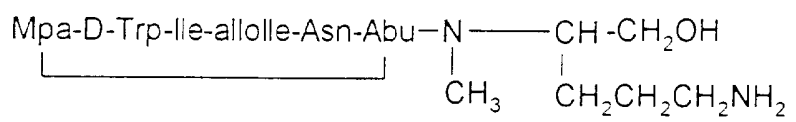
Y yra alifatinė α -aminorūgštis.

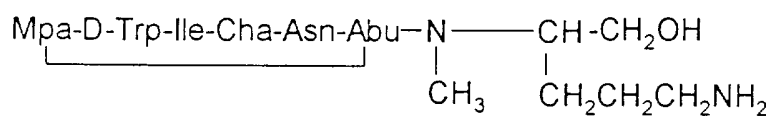
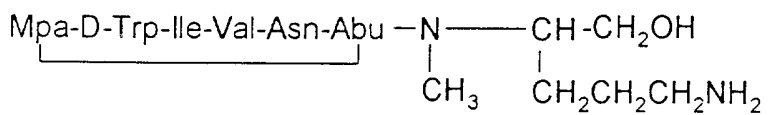
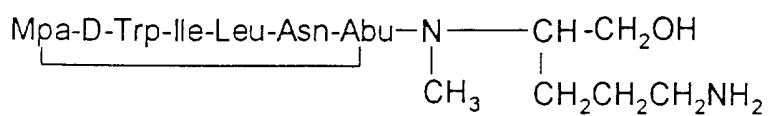
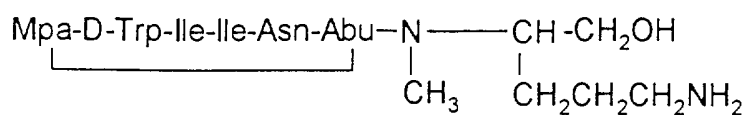
2. Heptapeptidinis analogas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X yra D-triptofano arba β -(2-naftil)-D-alanino aminoacilo liekana.

3. Heptapeptidinis analogas pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame Y yra leucino, valino, izoleucino, aloizoleucino, β,β -dietilalanino, cikloheksilalanino arba cikloheksilglicino aminoacilo liekana.

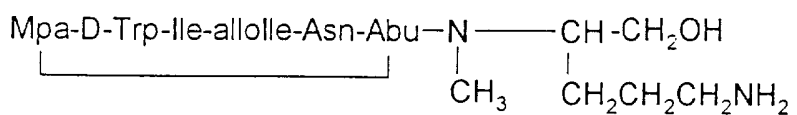
4. Heptapeptidinis analogas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame Y yra leucino, valino, izoleucino, aloizoleucino, β,β -dietilalanino, cikloheksilalanino arba cikloheksilglicino aminoacilo liekana.

5. Heptapeptidinis analogas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame n yra 2, 3 arba 4.
6. Heptapeptidinis analogas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame n yra 2, 3 arba 4.
7. Heptapeptidinis analogas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X yra D-triptofano arba β -(2-naftil)-D-alanino aminoacilo liekana.
8. Heptapeptidinis analogas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame X yra D-triptofano arba β -(2-naftil)-D-alanino aminoacilo liekana, Y yra leucino, valino, izoleucino, aloizoleucino, β,β -dietilalanino, cikloheksilalanino arba cikloheksilglicino aminoacilo liekana, o n yra 2, 3 arba 4.
9. Heptapeptidinis analogas pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš:

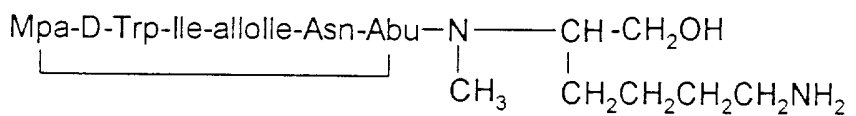




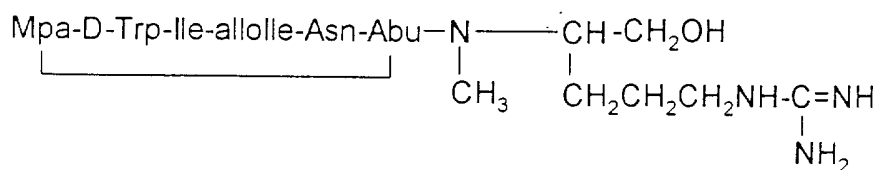
10. Heptapeptidinis analogas pagal 1 punktą, be siskiriantis tuo, kad jo struktūrinė formulė yra:



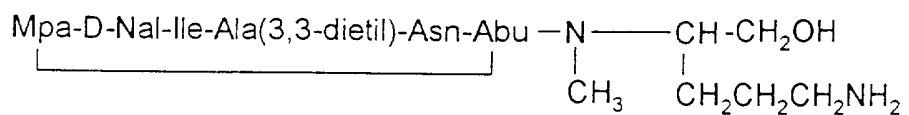
11. Heptapeptidinis analogas pagal 1 punktą, be siskiriantis tuo, kad jo struktūrinė formulė yra:



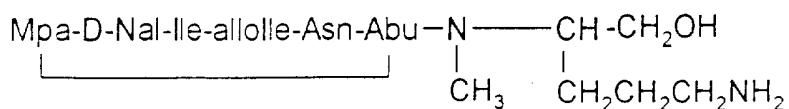
12. Heptapeptidinis analogas pagal 1 punktą, be siskiriantis tuo, kad jo struktūrinė formulė yra:



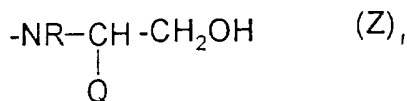
13. Heptapeptidinis analogas pagal 1 punktą, be siskiriantis tuo, kad jo struktūrinė formulė yra:



14. Heptapeptidinis analogas pagal 1 punktą, be siskiriantis tuo, kad jo struktūrinė formulė yra:



15. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš heptapeptidinio analogo pagal 1 punktą farmakologiškai efektyvaus kiekio ir farmaciškai tinkamo nešiklio.
16. Kompozicija pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra vandeninis tirpalas, skirtas vartoti per nosį, arba subkutaniniu, arba intraveniniu būdu.
17. Kompozicija pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į joje esntį nešiklį įeina buferio agentas.
18. Kompozicija pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra tabletės, kapsulės, granulių ir panašioje formoje, skirtoje peroraliniam vartojimui.
19. Heptapeptidinis analogas pagal 1 punktą, skirtas panaudoti gimdos raumenų susitraukimams sumažinti arba blokuoti.
20. Kompozicija pagal 15 punktą, skirta panaudoti gimdos raumenų susitraukimams sumažinti arba blokuoti.
21. Kompozicija pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad gimdos raumenų susitraukimas yra susijęs su priešlaikiniu gimdymu.
22. Kompozicija pagal 20 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gimdos raumenų susitraukimas yra susijęs su menstruaciniu skausmu.
23. Kompozicija pagal 15 punktą, skirta panaudoti priešlaikinio gimdymo gydymui.
24. Heptapeptidinis analogas pagal 1 punktą, skirtas panaudoti neoplazijų ir hiperplazijų, šizofrenijos, elgsenos sutrikimų, erekcijos disfunkcijos, uždegimų ir pieno netinkamo išskyrimo gydymui arba kaip padidinantis sugebėjimą pažinti, imunomoduliuojantis arba vaisingumą reguliuojantis agentas.
25. Heptapeptidinio analogo arba jo farmaciškai tinkamos druskos, pasižyminčių antagonistiniu aktyvumu oksitocinui ir susidedančių iš heksapeptido liekanos S ir C-galinės β-aminoalkoholio liekanos Z, prijungtos prie liekanos S amidine jungtimi, kur β-aminoalkoholis Z yra:

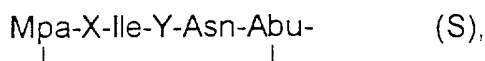


kuriame

Q yra $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-A}$, n yra 1-6, o A yra H arba $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$,

ir kuriame R yra CH_3 arba C_2H_5 ;

o liekana S yra:



kurioje Mpa, Ile, Asn ir Abu turi tokias reikšmes:

Mpa 3-merkaptopropiono rūgšties liekana

Ile izoleucino liekana,

Asn asparagino liekana,

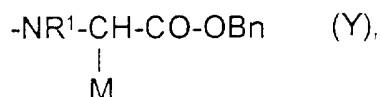
Abu α -aminosviesto rūgšties liekana;

ir kurioje

X yra D-aromatinė α -aminorūgštis; o

Y yra alifatinė α -aminorūgštis,

gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginį, kuriame Z yra Y:



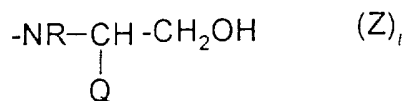
kuriame M yra $-(\text{CH}_2)_n\text{-N(Pth)}$ arba $-(\text{CH}_2)_n\text{-N(P)-C(=NP)NP}_2$, kur viena arba dvi P grupės yra azotą blokuojančios grupės, o likusioji yra vandenilis, n yra 1-6, o R^1 yra CH_3 arba C_2H_5 ,

redukuoja borhidrido druska, pakeistu borhidridu arba boranu.

26. Būdas pagal 25 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad borhidridas yra NaBH_4 .

27. Farmacinės kompozicijos, skirtos priešlaikinio gimdymo ir menstruacinio skausmo, neoplazijų ir hiperplazijų, šizofrenijos, elgsenos sutrikimų, erekcijos disfunkcijos, uždegimų ir pieno netinkamo išskyrimo gydymui arba kaip padidinančio sugebėjimą pažinti, imunomoduliuojančio arba vaisingumą reguliuojančio agento, pagaminimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad heptapeptidinį analogą arba jo farmaciškai tinkamą druską, pasižyminčius antagonistiniu aktyvumu oksitocinui ir susidedančius iš

heksapeptido liekanos S ir C-galinės β -aminoalkoholio liekanos Z, prijungtos prie liekanos S amidine jungtimi, kur β -aminoalkoholis Z yra:



kuriame

Q yra $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-A}$, n yra 1-6, o A yra H arba $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$,

ir kuriame R yra CH_3 arba C_2H_5 ;

o liekana S yra:



kurioje Mpa, Ile, Asn ir Abu turi tokias reikšmes:

Mpa 3-merkaptopropiono rūgšties liekana

Ile izoleucino liekana,

Asn asparagino liekana,

Abu α -aminosviesto rūgšties liekana;

ir kurioje

X yra D-aromatinė α -aminorūgštis; o

Y yra alifatinė α -aminorūgštis,

sumaišo su farmaciškai tinkamu nešikliu.

28. Būdas pagal 27 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kompozicija yra glaudus heptapeptidinio analogo arba jo druskos ir nešiklio mišinys.

29. Būdas pagal 28 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šį mišinį padengia enteriniu apvalkalu, ypatingai enteriniu apvalkalu, kuris yra blogai tirpus kai pH yra 5,0 arba mažesnis.

30. Būdas pagal 28 arba 29 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad mišinys yra tabletuojamas arba granuliuojamas ir/arba juo užpildomos kapsulės.