



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2012116531/04, 23.09.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.09.2009 US 61/245,960

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2013 Бюл. № 30

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 25.04.2012(86) Заявка РСТ:
US 2010/049912 (23.09.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/038061 (31.03.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

АЛЬКОН РИСЕРЧ, ЛТД. (US)

(72) Автор(ы):

ОСТЕРКАМИ Франк (DE),
ХАВЛИШ Хайко (DE),
ХУММЕЛЬ Герд (DE),
КНАУТЕ Тобиас (DE),
РАЙМЕР Ульф (DE),
РАЙНЕКЕ Ульрих (DE),
РИХТЕР Уве (DE),
ЗИМОН Бернадетт (DE),
ШПЕКЕР Эдгар (DE),
ВОЙШНИК Маркус (DE),
ХЕЛЛБЕРГ Марк Р. (US)(54) **НОВЫЕ АГОНИСТЫ NPR-B**

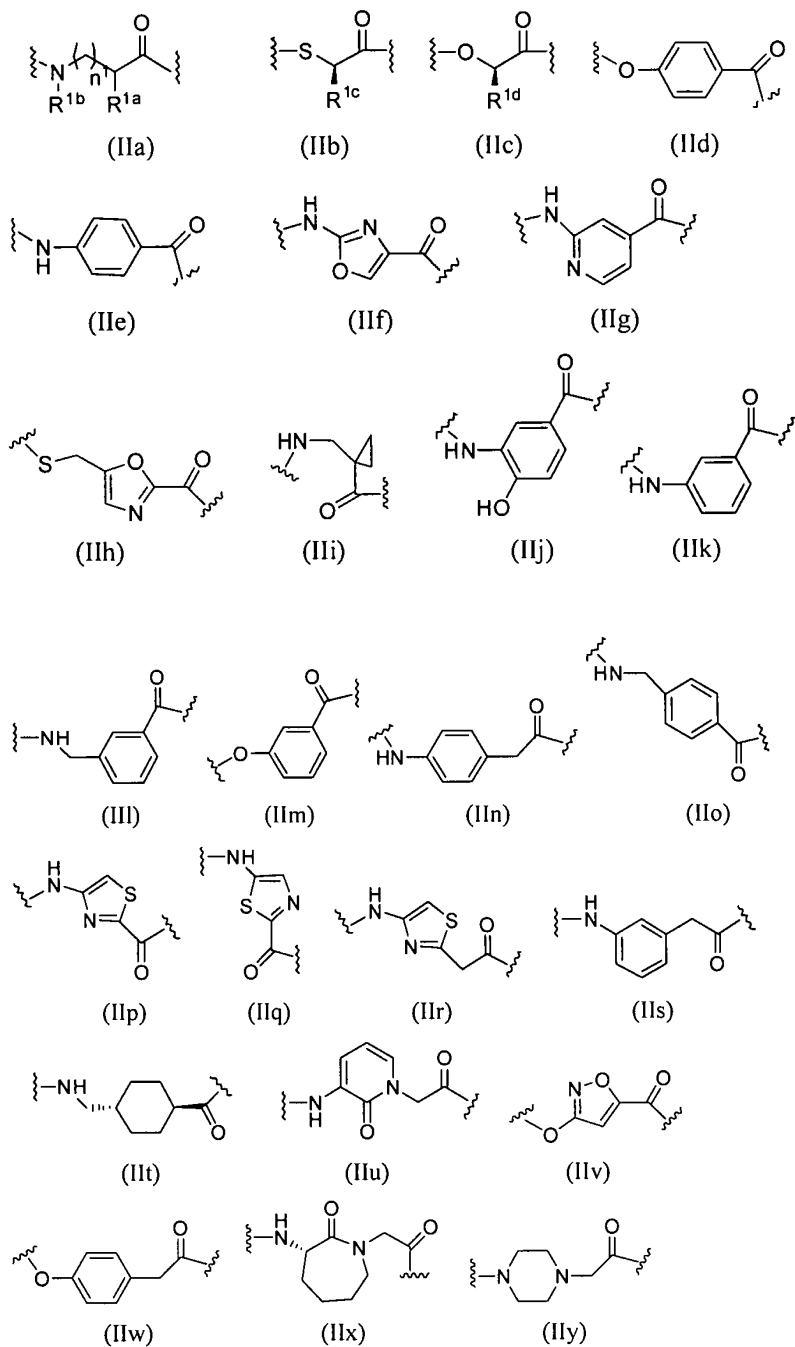
(57) Формула изобретения

1. Соединение, содержащее аминокислотную последовательность формулы I:
В-Хаа₁-Хаа₂-Хаа₃-Хаа₄-Хаа₅-Хаа₆-Хаа₇-Хаа₈-Хаа₉-Хаа₁₀-Z (I),где В выбран из группы, состоящей из Н, R^{b1}-, R^{b2}-C(O)-, R^{b2}-S(O₂)-, R^{b3}-Ваа-;

Ваа означает обычную α-аминокислоту, необычную α-аминокислоту или β-аминокислоту;

R^{b1} выбран из C₁-C₁₂-алкила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, OH, OR^{b6}, C₃-C₈-циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C₁-C₁₂-алкенила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, OH, OR^{b6}, C₃-C₈-циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C₁-C₁₂-алкиларила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, OH или OR^{b6}; C₁-C₁₂-алкинила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, OH, OR^{b6}, C₃-C₈-циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; арил-C₁-C₁₂-алкила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, OH, OR^{b6}, C₃-C₈-циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C₁-C₁₂-алкил-C₃-C₈-циклического алкила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, OH, OR^{b6}, арилом, гетероарилом или

необычной α -аминокислоты; β -аминокислоты; γ -аминокислоты; или остатка формулы Ша-у:



R^{1a} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила;

R^{1b} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного OH, гидроксид- C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного OH;

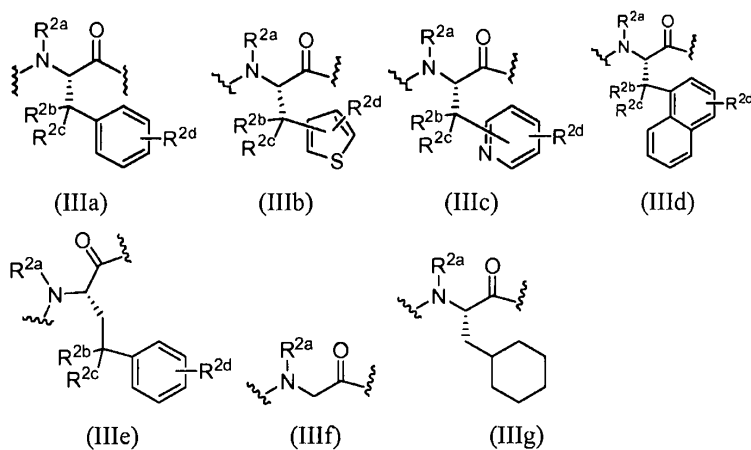
R^{1c} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила;

R^{1d} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила;

R^{1a} и R^{1b} вместе могут образовывать гетероциклическое кольцо;

n^1 равно 0-3;

Хаа₂ означает аминокислотный остаток формулы Ша-g:



где R^{2a} выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_7 -циклоалкила и арил- C_1 - C_2 -алкила;

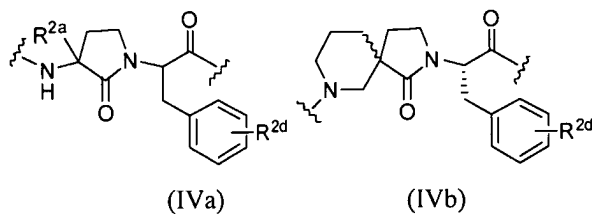
R^{2b} и R^{2c} независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила и изопропила, при условии, что, по меньшей мере, один из R^{2b} и R^{2c} означает H;

R^{2d} означает от 0 до 3 заместителей, при этом каждый такой заместитель независимо выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , OH, OR^{2e} и C_1 - C_4 -алкила;

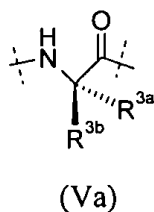
R^{2a} и R^{2b} или R^{2a} и R^{2c} вместе могут образовывать гетероциклическое кольцо;

R^{2e} выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила и изопропила; или

X_{aa1} и X_{aa2} вместе могут быть выбраны из аминокислотного остатка формулы IVa-b:



X_{aa3} выбран из группы, состоящей из Gly, Ala, обычной D- α -аминокислоты, необычной D- α -аминокислоты и аминокислотного остатка формулы Va:



где R^{3a} выбран из группы, состоящей из H или C_1 - C_4 -алкила;

R^{3b} выбран из группы, состоящей из H, $-(CH_2)_{n3a}-X^{3a}$;

$n3a$ равно 1-5;

X^{3a} выбран из группы, состоящей из H, $NR^{3c}R^{3d}$;

R^{3c} и R^{3d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 -алкила, $-(C=N)-NH_2$ и $-(CH_2)_{n3b}X^{3b}$;

n^{3b} равно 1-4;

X^{3b} выбран из группы, состоящей из NR^{3e}R^{3f}, C₅-C₆-гетероарила, C₄-C₇-гетероциклила, -NHC(=N)NH₂;

R^{3e} и R^{3f} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₈-алкила,

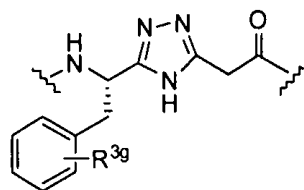
где R^{3e} и R^{3f} могут образовывать циклическую структуру;

R^{3a} и R^{3b} могут быть связаны с образованием циклической структуры;

или R^{3a} и R^{3b} могут быть связаны с гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O и S, с образованием гетероциклической структуры;

или

Xaa₂ и Xaa₃ вместе могут быть выбраны из аминокислотного остатка формулы Vb:

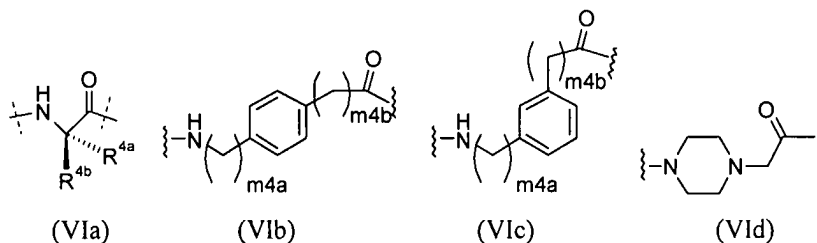


(Vb)

где R^{3g} означает от 0 до 3 заместителей, при этом каждый такой заместитель независимо выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, NO₂, NH₂, CN, CF₃, OH, OR^{3h} и C₁-C₄-алкила;

R^{3h} выбран из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила;

Xaa₄ означает аминокислотный остаток формулы VIa-h:

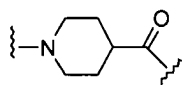


(VIa)

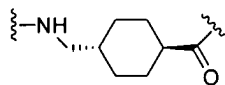
(VIb)

(VIc)

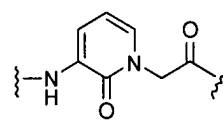
(VIId)



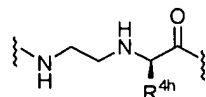
(VIe)



(VIId)



(VIg)



(VIh)

где R^{4a} выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₈-алкила, который может быть замещен остатком, выбранным из группы, состоящей из OH, CO₂R^{4c}, C(=O)-NH₂, 5-6-членного гетероарила, C₁-C₁₀-алкила, C₅-C₈-циклоалкил-C₁-C₁₀-алкила и

C₅-C₈-циклоалкила, -(CH₂)_{n4a}-X^{4a};

n_{4a} равно 1 или 2;

R^{4b} выбран из группы, состоящей из Н и метила;

R^{4c} выбран из группы, состоящей из Н и C_1 - C_3 -алкила; и

X^{4a} означает OH , CO_2R^{4d} , $NR^{4e}R^{4f}$, SR^{4g} , 4-имидазоил, 4-гидроксифенил;

R^{4d} , R^{4e} и R^{4f} независимо выбраны из группы, состоящей из Н и C_1 - C_3 -алкила;

R^{4g} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила;

m_{4a} и m_{4b} независимо выбраны из 0 или 1;

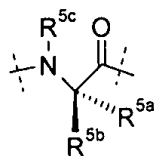
R^{4h} означает C_2 - C_6 -алкил;

или

X_{aa_3} и X_{aa_4} вместе могут быть выбраны из аминокислотных остатков формулы VIb-

h;

X_{aa_5} означает аминокислотный остаток формулы VII:



(VII)

где R^{5a} означает $(CH_2)_{n_{5a}}-X^{5a}$;

n_{5a} равно 1-6;

X^{5a} выбран из группы, состоящей из Н, NH_2 и аминосодержащего C_{4-7} -алифатического гетероциклического кольца;

R^{5b} выбран из группы, состоящей из Н и метила;

R^{5c} выбран из группы, состоящей из Н и метила;

и где R^{5c} и R^{5a} могут объединяться с образованием четырех-шестичленного гетероциклического кольца или могут быть связаны с гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O и S, с образованием моноциклической или бициклической гетероциклической структуры; при этом указанное гетероциклическое кольцо может иметь от 0 до 3 заместителей, при этом каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из OH , OR^{5d} , F, C_1 - C_4 -алкила, $-NHC(=NH)NH_2$, арила и $NR^{5e}R^{5f}$;

R^{5d} выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкиларила;

R^{5e} выбран из группы, состоящей из Н, C_1 - C_4 -алкила, $-C(=O)(CH_2)_{n_{5b}}-X^{5b}$, $-CH_2(CH_2)_{n_{5c}}-X^{5b}$;

R^{5f} выбран из группы, состоящей из Н, C_1 - C_4 -алкила, $-CH_2(CH_2)_{n_{5d}}-X^{5c}$;

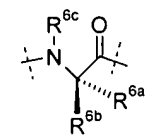
n_{5b} выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3 и 4;

n_{5c} и n_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из 2, 3 и 4;

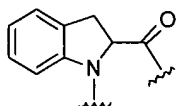
X^{5b} и X^{5c} независимо выбраны из группы, состоящей из Н, $NR^{5g}R^{5h}$;

R^{5g} и R^{5h} независимо выбраны из группы, состоящей из Н, C_1 - C_4 -алкила;

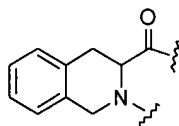
X_{aa_6} означает аминокислотный остаток формулы VIIa-d:



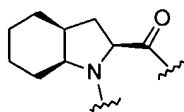
(VIIIa)



(VIIIb)



(VIIIc)



(VIIId)

где R^{6a} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 -алкила, арил- C_1 - C_4 -алкила, C_4 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкил- $S(C_1$ - C_4 -алкила) и C_4 - C_7 -циклоалкила, где указанный C_1 - C_8 -алкил и C_4 - C_7 -циклоалкил могут быть замещены остатком, выбранным из группы, состоящей из OH , $O(C_1$ - C_4 -алкила), $S(C_1$ - C_4 -алкила) и $NR^{6d}R^{6e}$;

R^{6b} означает H ;

R^{6c} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 -алкила;

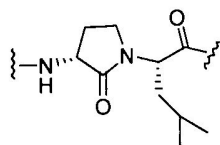
R^{6d} и R^{6e} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 -алкила;

где R^{6a} и R^{6c} могут образовывать циклическую структуру, которая может быть замещена остатком, выбранным из группы, состоящей из OH , C_1 - C_4 -алкила, NH_2 и F ;

или R^{6a} и R^{6c} могут быть связаны с гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N , O и S , с образованием гетероциклической структуры;

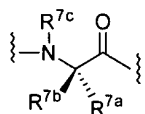
или

Xa_{a5} и Xa_{a6} вместе могут означать аминокислотный остаток формулы VIIIe:

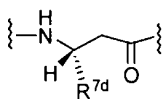


(VIIIe)

Xa_{a7} означает аминокислотный остаток формулы IXa-b:



(IXa)



(IXb)

где R^{7a} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, 2-тиенила, $(CH_2)_{n7a}-X^{7a}$ и C_1 - C_4 -алкила, замещенного OH ;

R^{7b} означает H и 2-тиенил;

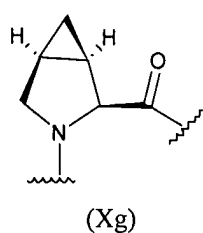
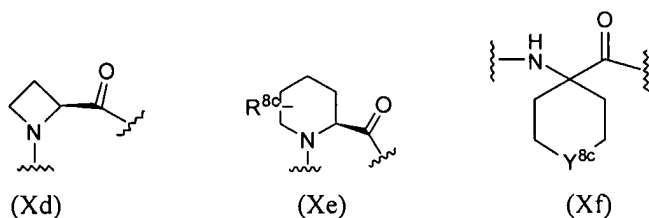
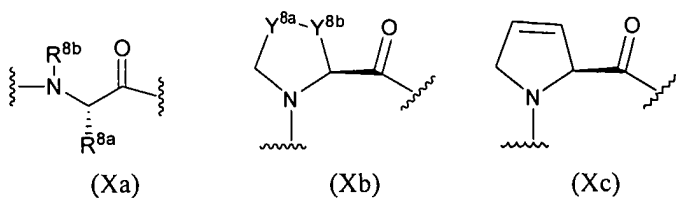
R^{7c} выбран из группы, состоящей из H и метила;

R^{7d} означает C_1 - C_4 -алкил;

n^{7a} выбран из группы, состоящей из 1 и 2;

X^{7a} выбран из группы, состоящей из 2-тиенила, $C(=O)OR^{7e}$, $C(=O)NH_2$, $S(=O)_2OH$, $OS(=O)_2OH$, $B(OH)_2$, $P(=O)(OH)_2$ и $OP(=O)(OH)_2$;

где R^{7e} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 -алкила;
 Xa_8 означает аминокислотный остаток формулы Xa -g:



где R^{8a} выбран из группы, состоящей из $(CH_2)_{m^{8a}}-X^{8a}$ и азотсодержащего C_4 - C_7 -алифатического гетероциклического кольца;

$m^{8a} = 1-5$;

X^{8a} выбран из группы, состоящей из H, NH_2 и $-NHC(=NH)NH_2$;

R^{8b} выбран из группы, состоящей из H и метила;

R^{8c} выбран из группы, состоящей из H, NH_2 и OH;

Y^{8a} выбран из группы, состоящей из $CH(R^{8d})$ и S;

R^{8d} выбран из группы, состоящей из H, арила и OH;

Y^{8b} выбран из группы, состоящей из $CH(R^{8e})$ и NH;

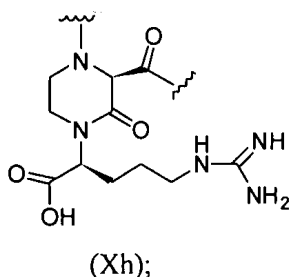
R^{8e} выбран из группы, состоящей из H, NH_2 и OH;

Y^{8c} выбран из группы, состоящей из CH_2 и NR^{8f} ;

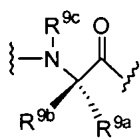
R^{8f} выбран из группы, состоящей из H, $-C(=NH)NH_2$ и $-C(=O)CH_2NH_2$;

или

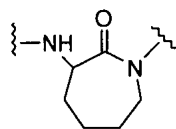
Xa_7 и Xa_8 вместе могут означать аминокислотный остаток формулы Xh :



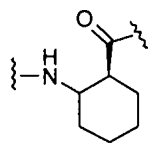
Хаа₉ выбран из группы, состоящей из прямой связи и аминокислотного остатка формулы XIa-c:



(XIa)



(XIb)



(XIc)

где R^{9a} выбран из группы, состоящей из C₁-C₅-алкила и C₄-C₇-циклоалкила;

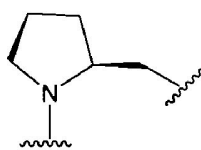
R^{9b} выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₅-алкила;

и где R^{9a} и R^{9b} могут образовывать 5-7-членное циклоалкильное кольцо;

R^{9c} выбран из группы, состоящей из H, метила;

или

Хаа₈ и Хаа₉ вместе могут означать остаток формулы XIId:

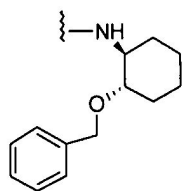


(XIId)

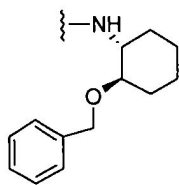
и

Z выбран из группы, состоящей из H, OR^{11a}, NHR^{11b}, обычной α-аминокислоты, необычной α-аминокислоты, β-аминокислоты; и пептида, состоящего из 2-30 аминокислот, выбранных из группы, состоящей из обычных α-аминокислот, необычных α-аминокислот и β-аминокислот;

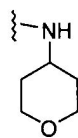
где R^{11a} и R^{11b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₈-алкила, C₄-C₈-циклоалкила, C₇-C₁₂-бициклоалкила, C₇-C₁₂-циклоалкиларила, C₁-C₄-алкил-C₄-C₈-циклоалкила или остатка формулы XIIa-c:



(XIIa)



(XIIb)



(XIIc)

2. Соединение по п.1, в котором

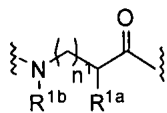
V выбран из группы, состоящей из R^{b1} и R^{b2}-C(O)-;

R^{b1} выбран из группы, состоящей из C₁-C₁₂-алкила и C₁-C₁₂-алкила, замещенного NR^{b4}R^{b5};

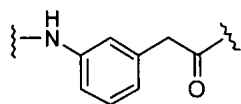
R^{b2} выбран из группы, состоящей из C₁-C₁₂-алкила и C₁-C₁₂-алкила, замещенного NR^{b4}R^{b5};

R^{b4} и R^{b5} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄-алкила, и

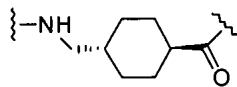
Хаа₁ выбран из группы, состоящей из прямой связи, обычной α-аминокислоты; необычной α-аминокислоты; β-аминокислоты; или остатка, выбранного из группы, состоящей из формулы IIa, IIb, IIc, IId и IIe:



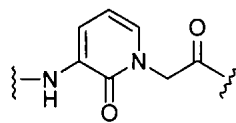
(IIa)



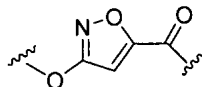
(IIb)



(IIc)



(IIu)



(IIv)

R^{1a} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_6 -алкила;

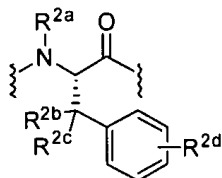
R^{1b} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного OH, гидрокси- C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного OH;

R^{1c} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_6 -алкила;

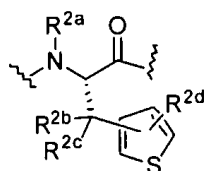
R^{1a} и R^{1b} вместе могут образовывать гетероциклическое кольцо;

n^1 равно 0-3; и

$Хаа_2$ означает аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из формулы IIIa и формулы IIIb:



(IIIa)



(IIIb)

где R^{2a} выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_7 -циклоалкила и арил- C_1 - C_2 -алкила;

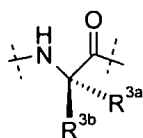
R^{2b} и R^{2c} независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила и изопропила, при условии, что, по меньшей мере, один из R^{2b} и R^{2c} означает H;

R^{2d} означает от 0 до 3 заместителей, при этом каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , OH, OR^{2e} и C_1 - C_4 -алкила;

R^{2a} и R^{2b} или R^{2a} и R^{2c} вместе могут образовывать гетероциклическое кольцо;

R^{2e} выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила и изопропила; и

$Хаа_3$ означает аминокислотный остаток формулы Va:



(Va)

где R^{3a} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 -алкила;

R^{3b} выбран из группы, состоящей из H и $-(CH_2)_{n3a}-X^{3a}$;

$n3a$ равно 1-5;

X^{3a} выбран из группы, состоящей из Н и $NR^{3c}R^{3d}$;

R^{3c} и R^{3d} независимо выбраны из группы, состоящей из Н, C_1 - C_8 -алкила, $-(C=N)-NH_2$ и $-(CH_2)_{n3b}X^{3b}$;

$n3b$ равно 1-4;

X^{3b} выбран из группы, состоящей из $NR^{3e}R^{3f}$, C_5 - C_6 -гетероарила, C_4 - C_7 -гетероциклила и $-NHC(=N)NH_2$;

R^{3e} и R^{3f} независимо выбраны из группы, состоящей из Н и C_1 - C_8 -алкила,

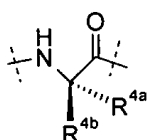
где R^{3e} и R^{3f} могут образовывать циклическую структуру;

R^{3a} и R^{3b} могут быть связаны с образованием циклической структуры;

или R^{3a} и R^{3b} могут быть связаны с гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O и S, с образованием гетероциклической структуры;

и

$Хаа_4$ означает аминокислотный остаток формулы VIa:



(VIa)

где R^{4a} выбран из группы, состоящей из Н и C_1 - C_8 -алкила и C_1 - C_8 -алкила,

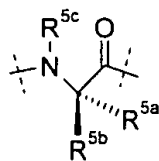
замещенного остатком, выбранным из группы, состоящей из OH , CO_2R^{4c} , $C(=O)-NH_2$, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_{10} -алкила, C_5 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_{10} -алкила и C_5 - C_8 -циклоалкила;

$n4a$ равно 1 или 2;

R^{4b} выбран из группы, состоящей из Н и метила;

R^{4c} выбран из группы, состоящей из Н и C_1 - C_3 -алкила; и

$Хаа_5$ означает аминокислотный остаток формулы VII:



(VII)

где R^{5a} означает $(CH_2)_{n5a}-X^{5a}$;

$n5a$ равно 1-6;

X^{5a} выбран из группы, состоящей из Н, NH_2 и аминосодержащего C_{4-7} -алифатического гетероциклического кольца;

R^{5b} выбран из группы, состоящей из Н и метила;

R^{5c} выбран из группы, состоящей из Н и метила;

и где R^{5c} и R^{5a} могут объединяться с образованием четырех-шестичленного

гетероциклического кольца, при этом указанное гетероциклическое кольцо может иметь от 0 до 2 заместителей, при этом каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из OH, OR^{5d}, F, C₁-C₄-алкила, -NHC(=NH)NH₂, арила и NR^{5e}R^{5f};

R^{5d} выбран из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила и C₁-C₄-алкиларила;

R^{5e} выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄-алкила, -C(=O)(CH₂)_{n5b}-X^{5b} и -CH₂(CH₂)_{n5c}-X^{5b};

R^{5f} выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₄-алкила и -CH₂(CH₂)_{n5d}-X^{5c};

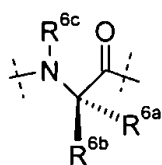
n5b выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3 и 4;

n5c и n5d независимо выбраны из группы, состоящей из 2, 3 и 4;

X^{5b} и X^{5c} независимо выбраны из группы, состоящей из H и NR^{5g}R^{5h};

R^{5g} и R^{5h} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C₁-C₄-алкила; и

Хаа₆ означает аминокислотный остаток формулы VIIIa:



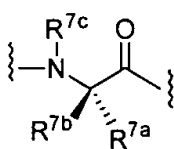
(VIIIa)

где R^{6a} выбран из группы, состоящей из C₁-C₈-алкила, арил-C₁-C₄-алкила, C₄-C₇-циклоалкил-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкил-S(C₁-C₄-алкила), C₄-C₇-циклоалкила, C₁-C₈-алкила, замещенного остатком, выбранным из группы, состоящей из OH, O(C₁-C₄-алкила) и S(C₁-C₄-алкила); и C₄-C₇-циклоалкила, замещенного остатком, выбранным из группы, состоящей из OH, O(C₁-C₄-алкила) и S(C₁-C₄-алкила);

R^{6b} означает H;

R^{6c} выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₄-алкила; и

Хаа₇ означает аминокислотный остаток формулы IXa:



(IXa)

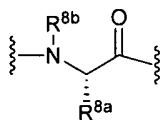
где R^{7a} выбран из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, C₃-C₇-циклоалкила, 2-тиенила и C₁-C₄-алкила, замещенного OH;

R^{7b} означает H и 2-тиенил;

R^{7c} выбран из группы, состоящей из H и метила;

и

Хаа₈ означает аминокислотный остаток формулы Ха:



(Xa)

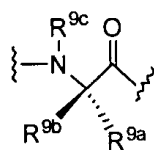
где R^{8a} означает $(CH_2)_{m^{8a}}-X^{8a}$;

$m^{8a} = 1-5$;

X^{8a} выбран из группы, состоящей из H, NH_2 и $-NHC(=NH)NH_2$;

R^{8b} выбран из группы, состоящей из H и метила; и

X_{aa_0} выбран из группы, состоящей из прямой связи и аминокислотного остатка формулы Xia:



(XIa)

где R^{9a} выбран из группы, состоящей из C_1-C_5 -алкила и C_4-C_7 -циклоалкила;

R^{9b} выбран из группы, состоящей из H и C_1-C_5 -алкила;

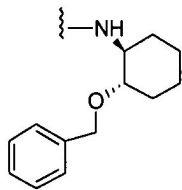
или R^{9a} и R^{9b} могут образовывать 5-7-членное циклоалкильное кольцо;

R^{9c} выбран из группы, состоящей из H и метила;

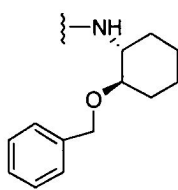
и

Z означает NHR^{11b} ;

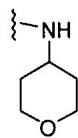
где R^{11b} выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_8 -алкила, C_4-C_8 -циклоалкила, C_7-C_{12} -бициклоалкила, C_7-C_{12} -циклоалкиларила, C_1-C_4 -алкил- C_4-C_8 -циклоалкила, остатка формулы XIIa, остатка формулы XIIb и остатка формулы XIIc:



(XIIa)



(XIIb)



(XIIc)

3. Соединение по п.1, в котором

V выбран из группы, состоящей из R^{b1} - и $R^{b2}-C(O)-$;

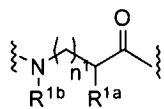
R^{b1} выбран из группы, состоящей из C_6-C_{10} -алкила и C_6-C_{10} -алкила, замещенного $NR^{b4}R^{b5}$;

R^{b2} выбран из группы, состоящей из C_6-C_{10} -алкила и C_6-C_{10} -алкила, замещенного $NR^{b4}R^{b5}$;

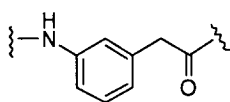
R^{b4} и R^{b5} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_1-C_4 -алкила, и

X_{aa_1} выбран из группы, состоящей из прямой связи, обычной α -аминокислоты; необычной α -аминокислоты; β -аминокислоты; остатка формулы IIa, остатка формулы

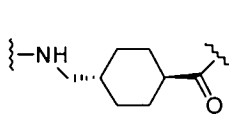
IIс, остатка формулы IIт, остатка формулы IIи и остатка формулы IIв:



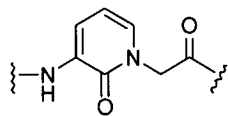
(IIa)



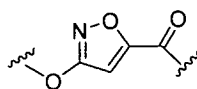
(IIс)



(IIт)



(IIи)



(IIв)

где R^{1a} выбран из H и C_1 - C_4 -алкила;

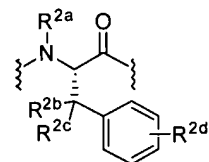
R^{1b} выбран из H, C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного OH, и гидроксид- C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного OH;

R^{1c} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила;

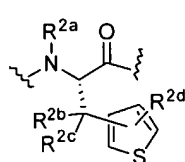
R^{1a} и R^{1b} вместе могут образовывать гетероциклическое кольцо;

n^1 равно 0, 1; и

Хаа₂ означает аминокислотный остаток формулы III:



(IIIa)



(IIIb)

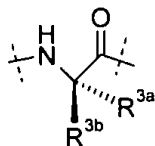
где R^{2a} выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_7 -циклоалкила и арил- C_1 - C_2 -алкила;

R^{2b} и R^{2c} независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила и изопропила, при условии, что, по меньшей мере, один из R^{2b} и R^{2c} означает H;

R^{2d} означает от 0 до 3 заместителей, при этом каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, CN, CF_3 , OH, OR^{2e} и C_1 - C_4 -алкила;

R^{2e} выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила и изопропила; и

Хаа₃ означает аминокислотный остаток формулы Va:



(Va)

где R^{3a} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 -алкила;

R^{3b} выбран из группы, состоящей из H и $-(CH_2)_{n3a}-X^{3a}$;

$n3a$ равно 1-5;

X^{3a} выбран из группы, состоящей из H и $NR^{3c}R^{3d}$;

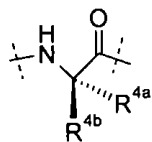
R^{3c} и R^{3d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 -алкила и $-(C=N)-NH_2$;

R^{3a} и R^{3b} могут быть связаны с образованием циклической структуры;

или R^{3a} и R^{3b} могут быть связаны с гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O и S, с образованием гетероциклической структуры;

и

$Хаа_4$ означает аминокислотный остаток формулы VIa:



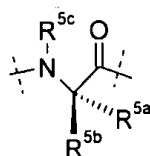
(VIa)

где R^{4a} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 -алкила, который может быть замещен остатком, выбранным из группы, состоящей из OH и CO_2R^{4c} ;

R^{4b} выбран из группы, состоящей из H и метила;

R^{4c} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 -алкила; и

$Хаа_5$ означает аминокислотный остаток формулы VII:



(VII)

где R^{5a} означает $(CH_2)_{n5a}-X^{5a}$;

$n5a$ равно 1-6;

X^{5a} выбран из группы, состоящей из H, NH_2 и аминосодержащего C_{4-7} -алифатического гетероциклического кольца;

R^{5b} выбран из группы, состоящей из H и метила;

R^{5c} выбран из группы, состоящей из H и метила;

и где R^{5c} и R^{5a} могут объединяться с образованием четырех-шестичленного гетероциклического кольца, при этом указанное гетероциклическое кольцо может иметь от 0 до 2 заместителей, при этом каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из OH, F, C_1 - C_4 -алкила, $-NHC(=NH)NH_2$, арила и $NR^{5e}R^{5f}$;

R^{5e} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 -алкила, $-C(=O)(CH_2)_{n5b}-X^{5b}$ и $-CH_2(CH_2)_{n5c}-X^{5b}$;

R^{5f} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 -алкила и $-CH_2(CH_2)_{n5d}-X^{5c}$;

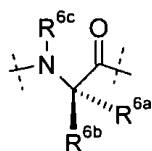
$n5b$ выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3 и 4;

$n5c$ и $n5d$ независимо выбраны из группы, состоящей из 2, 3 и 4;

X^{5b} и X^{5c} независимо выбраны из группы, состоящей из H и $NR^{5g}R^{5h}$;

R^{5g} и R^{5h} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 -алкила; и

Хаа₆ означает аминокислотный остаток формулы VIIIa:



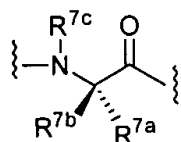
(VIIIa)

где R^{6a} выбран из группы, состоящей из C₁-C₈-алкила, арил-C₁-C₄-алкила, C₄-C₇-циклоалкил-C₁-C₄-алкила и C₄-C₇-циклоалкила, где указанные C₁-C₈-алкил и C₄-C₇-циклоалкил могут быть замещены остатком, выбранным из группы, состоящей из OH и O(C₁-C₄-алкила);

R^{6b} означает H;

R^{6c} выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₄-алкила; и

Хаа₇ означает аминокислотный остаток формулы IX:



(IXa)

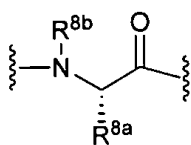
где R^{7a} выбран из группы, состоящей из C₁-C₄-алкила, C₃-C₇-циклоалкила, 2-тиенила и C₁-C₄-алкила, замещенного OH;

R^{7b} означает H и 2-тиенил;

R^{7c} выбран из группы, состоящей из H и метила;

и

Хаа₈ означает аминокислотный остаток формулы Xa:



(Xa)

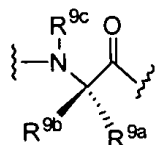
где R^{8a} означает (CH₂)_{m8a}-X^{8a};

m8a=1-5;

X^{8a} выбран из группы, состоящей из H, NH₂ и -NHC(=NH)NH₂;

R^{8b} выбран из группы, состоящей из H и метила; и

Хаа₉ выбран из группы, состоящей из прямой связи и аминокислотного остатка формулы XIa:



(XIa)

где R^{9a} выбран из группы, состоящей из C₁-C₅-алкила и C₄-C₇-циклоалкила;
R^{9b} выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₅-алкила;
и где R^{9a} и R^{9b} могут образовывать 5-7-членное циклоалкильное кольцо;
R^{9c} выбран из группы, состоящей из H и метила;
и
Z означает NHR^{11b},
где R^{11b} выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₈-алкила, C₄-C₈-циклоалкила,
C₇-C₁₂-бициклоалкила, C₇-C₁₂-циклоалкиларила и C₁-C₄-алкил-C₄-C₈-циклоалкила.

4. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

Occ-Sni-Phe-nle-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Pcf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-nle-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Pcf-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Nmf-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-pro-Phe-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-pip-Phe-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-orn-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-pip-Nmf-arg-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-pip-Phe-arg-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Nmf-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-pip-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Pbf-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Npg-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Tap-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Tap-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Tap-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-ser-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-orn-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-(SH-158)-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-(SH-158)-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-orn(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-orn(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
(AR-201-49)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Tbg-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-arg-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-orn-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;

RU 2012116531 A

RU 2012116531 A

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(G)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Bal)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Fhy-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Et)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Tbg-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Egz-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Dap(Me2)-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ae)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ap)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
(AR-201-68)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Sbt-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Apc(Me)-Met-glu--Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Apc(Et)-Glu-thr--Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Aml-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Deg-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Nmr-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Miy-Hgl-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Egz-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-dap(1464)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Pff-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Pcf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Pmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Eaa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-1860;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-(BB725)-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-(BB727)-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Nmi-NH ₂ ;
Occ-Sni-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Nmr-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Nmf-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile-NH ₂ ;

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Npg-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Eaa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;
1319-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
1320-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Mcf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Pbf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Thk-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Mtf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-ctb-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Nle-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Ile-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Cpg-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Eaz-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Nle-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;
5587-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-(AFL)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pca-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ae)-Nml-Asp-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Ser-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Che;
(AR-314-87)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
(AR-314-102)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-lys(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-lys(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dab(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-dab(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Adx-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-(AR-385-12)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-Egg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Che;
Lys-Pro-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ .

5. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-pro-Phe-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Nmf-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Nmf-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-ala-Nmf-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Eaa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-om(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ .

6. Способ снижения внутриглазного давления у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, содержащего аминокислотную последовательность формулы I:



где В выбран из группы, состоящей из Н, R^{b1}-, R^{b2}-C(O)-, R^{b2}-S(O₂)-, R^{b3}-Ваа-;

Ваа означает обычную α-аминокислоту, необычную α-аминокислоту или β-аминокислоту;

R^{b1} выбран из C₁-C₁₂-алкила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН, OR^{b6}, C₃-C₈-циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C₁-C₁₂-алкенила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН, OR^{b6}, C₃-C₈-циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C₁-C₁₂-алкиларила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН или OR^{b6}; C₁-C₁₂-алкинила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН, OR^{b6}, C₃-C₈-циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; арил-C₁-C₁₂-алкила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН, OR^{b6}, C₃-C₈-циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C₁-C₁₂-алкил-C₃-C₈-циклического алкила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН, OR^{b6}, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C₃-C₆-циклического алкил-C₁-C₁₂-алкила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН, OR^{b6}, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C₁-C₉-алкилтио-C₂-C₁₀-алкила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН, OR^{b6}, C₃-C₈-циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C₁-C₉-алкилсульфонил-C₁-C₄-алкила,

необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_1 - C_9 -алкилсульфоксил- C_1 - C_{10} -алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; $CH_3-(CH_2)_{qb}-O-[-CH_2-(CH_2)_{nb}O]_{mb}-CH_2-(CH_2)_{pb}$ -, 2-тиазоло-группы, необязательно замещенной C_{1-8} -алкилом;

$qb=0-3$,

$nb=1-3$,

$mb=1-3$,

$pb=1-3$;

R^{b2} выбран из C_1 - C_{12} -алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_1 - C_{12} -алкенила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; арил- C_1 - C_{12} -алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_1 - C_{12} -алкинила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_1 - C_{12} -алкиларила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH или OR^{b6} ; C_1 - C_{12} -алкил- C_3 - C_8 -циклического алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_3 - C_6 -циклического алкил- C_1 - C_{12} -алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_1 - C_9 -алкилтио- C_1 - C_{10} -алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_1 - C_9 -алкилсульфонил- C_1 - C_{10} -алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_1 - C_9 -алкилсульфоксил- C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом, $CH_3-(CH_2)_{qb}-O-[-CH_2-(CH_2)_{nb}O]_{mb}-CH_2-(CH_2)_{pb}$ -;

$qb=0-3$,

$nb=1-3$,

$mb=1-3$,

$pb=0-3$;

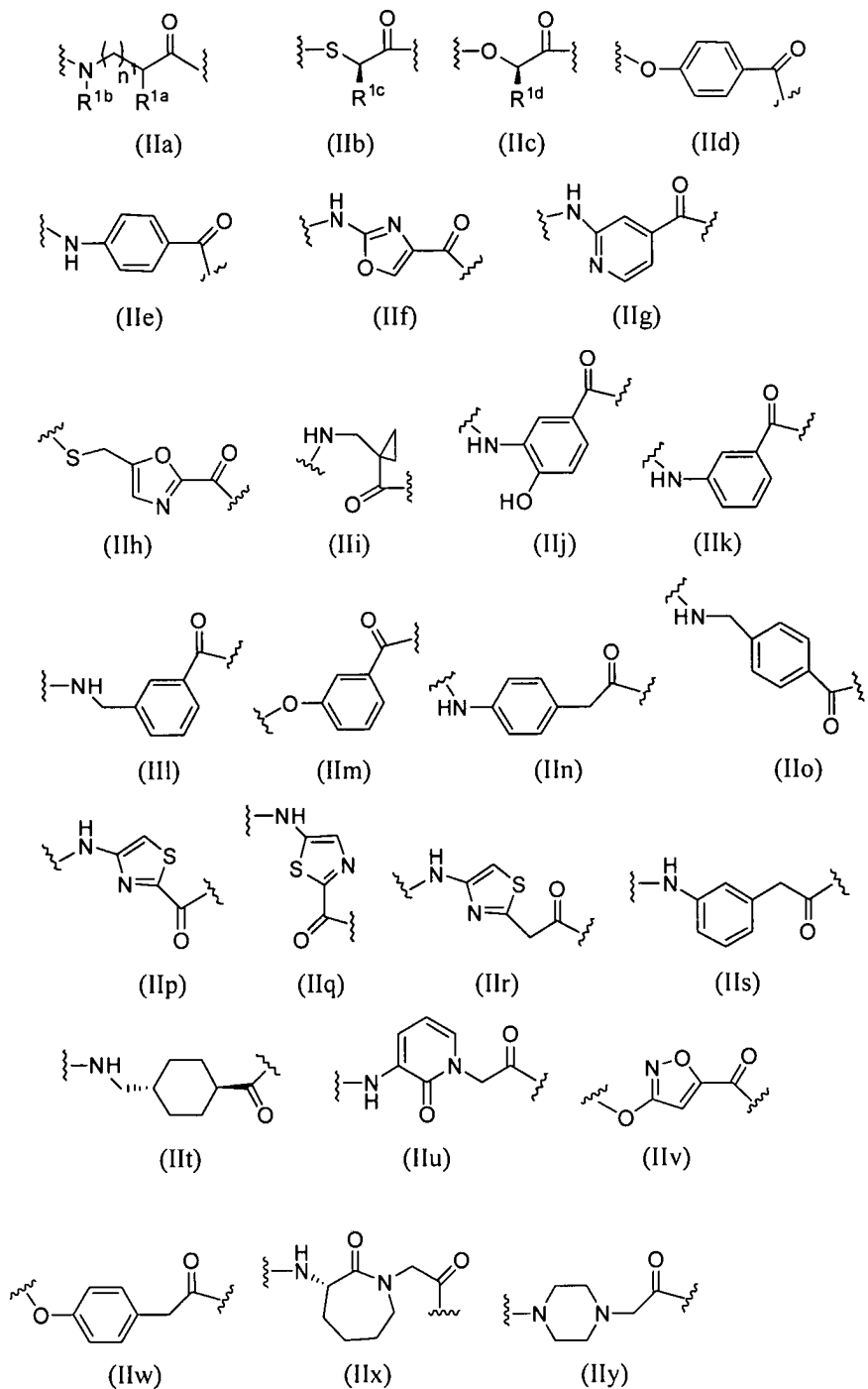
R^{b3} выбран из H , R^{b1} -, R^{b2} - $C(O)$ - или R^{b2} - $S(O_2)$ -;

R^{b4} , R^{b5} и R^{b6} независимо выбраны из группы, состоящей из H или C_1 - C_4 -алкила, и

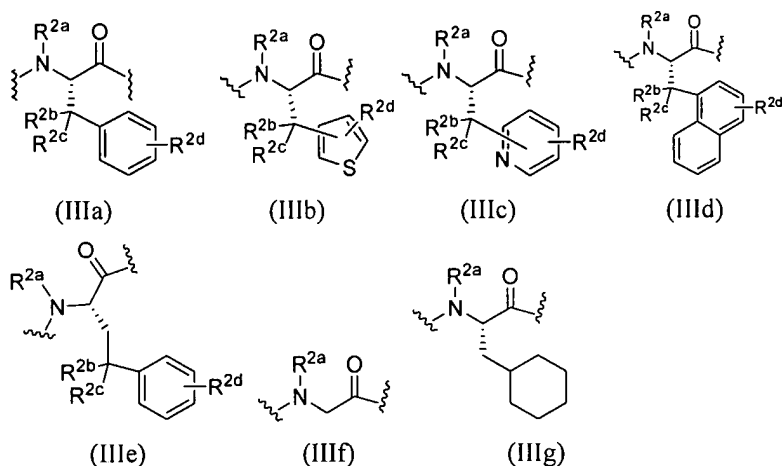
Xaa_1 выбран из группы, состоящей из прямой связи, обычной α -аминокислоты; необычной α -аминокислоты; β -аминокислоты; γ -аминокислоты; или остатка формулы Па-у:

А
1
5
3
1
9
1
1
2
1
1
2
0
2
R
U

RU
2012116531
A



R^{1a} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила;
 R^{1b} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного OH, гидроксид-
 C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного OH;
 R^{1c} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила;
 R^{1d} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила;
 R^{1a} и R^{1b} вместе могут образовывать гетероциклическое кольцо;
 n^1 равно 0-3;
 Xaa_2 означает аминокислотный остаток формулы IIIa-g:



где R^{2a} выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_7 -циклоалкила и арил- C_1 - C_2 -алкила;

R^{2b} и R^{2c} независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила и изопропила, при условии, что, по меньшей мере, один из R^{2b} и R^{2c} означает H;

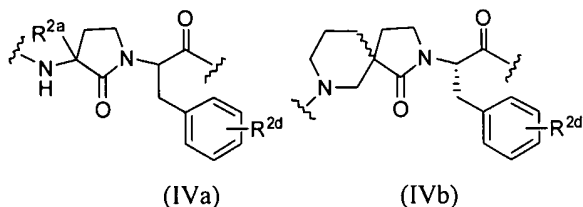
R^{2d} означает от 0 до 3 заместителей, при этом каждый такой заместитель независимо выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , OH, OR^{2e} и C_1 - C_4 -алкила;

R^{2a} и R^{2b} или R^{2a} и R^{2c} вместе могут образовывать гетероциклическое кольцо;

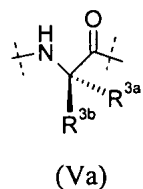
R^{2e} выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила и изопропила; или

X_{aa1} и X_{aa2} вместе могут быть выбраны из аминокислотного остатка формулы IVa-

b:



X_{aa3} выбран из группы, состоящей из Gly, Ala, обычной D- α -аминокислоты, необычной D- α -аминокислоты и аминокислотного остатка формулы Va:



где R^{3a} выбран из группы, состоящей из H или C_1 - C_4 -алкила;

R^{3b} выбран из группы, состоящей из H, $-(CH_2)_{n3a}-X^{3a}$;

n_{3a} равно 1-5;

X^{3a} выбран из группы, состоящей из H, $NR^{3c}R^{3d}$;

R^{3c} и R^{3d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 -алкила, $-(C=N)-NH_2$ и $-(CH_2)_{n3b}X^{3b}$;

n^{3b} равно 1-4;

X^{3b} выбран из группы, состоящей из $NR^{3e}R^{3f}$, C_5 - C_6 -гетероарила, C_4 - C_7 -гетероциклила, $-NHC(=N)NH_2$;

R^{3e} и R^{3f} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 -алкила,

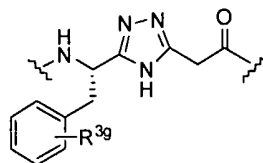
где R^{3e} и R^{3f} могут образовывать циклическую структуру;

R^{3a} и R^{3b} могут быть связаны с образованием циклической структуры;

или R^{3a} и R^{3b} могут быть связаны с гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O и S, с образованием гетероциклической структуры;

или

Xaa_2 и Xaa_3 вместе могут быть выбраны из аминокислотного остатка формулы Vb:

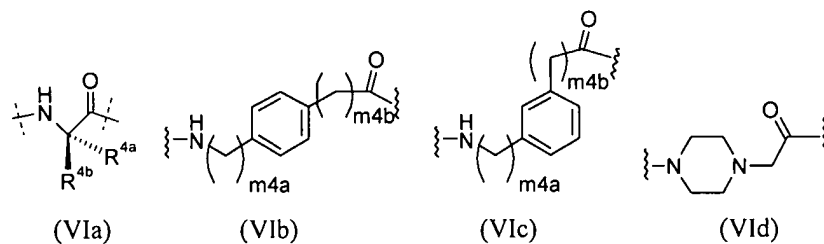


(Vb)

где R^{3g} означает от 0 до 3 заместителей, при этом каждый такой заместитель независимо выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , OH, OR^{3h} и C_1 - C_4 -алкила;

R^{3h} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила;

Xaa_4 означает аминокислотный остаток формулы VIa-h:

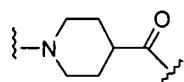


(VIa)

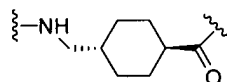
(VIb)

(VIc)

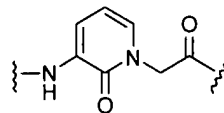
(VIe)



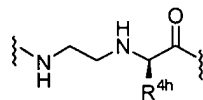
(VIe)



(VIg)



(VIg)



(VIh)

где R^{4a} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 -алкила, который может быть замещен остатком, выбранным из группы, состоящей из OH, CO_2R^{4c} , $C(=O)-NH_2$, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_{10} -алкила, C_5 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_{10} -алкила и C_5 - C_8 -циклоалкила, $-(CH_2)_{n^{4a}}-X^{4a}$;

n^{4a} равно 1 или 2;

R^{4b} выбран из группы, состоящей из H и метила;

R^{4c} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 -алкила; и

X^{4a} означает OH , CO_2R^{4d} , $NR^{4e}R^{4f}$, SR^{4g} , 4-имидазоил, 4-гидроксифенил;

R^{4d} , R^{4e} и R^{4f} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 -алкила;

R^{4g} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 -алкила;

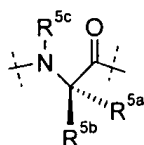
m_{4a} и m_{4b} независимо выбраны из 0 или 1;

R^{4h} означает C_2 - C_6 -алкил;

или

$Хаа_3$ и $Хаа_4$ вместе могут быть выбраны из аминокислотных остатков формулы VIb-h;

$Хаа_5$ означает аминокислотный остаток формулы VII:



(VII)

где R^{5a} означает $(CH_2)_{n_{5a}}-X^{5a}$;

n_{5a} равно 1-6;

X^{5a} выбран из группы, состоящей из H, NH_2 и аминосодержащего C_{4-7} -алифатического гетероциклического кольца;

R^{5b} выбран из группы, состоящей из H и метила;

R^{5c} выбран из группы, состоящей из H и метила;

и где R^{5c} и R^{5a} могут объединяться с образованием четырех-шестичленного гетероциклического кольца или могут быть связаны с гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O и S, с образованием моноциклической или бициклической гетероциклической структуры; при этом указанное гетероциклическое кольцо может иметь от 0 до 3 заместителей, при этом каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из OH , OR^{5d} , F, C_1 - C_4 -алкила, $-NHC(=NH)NH_2$, арила и $NR^{5e}R^{5f}$;

R^{5d} выбран из C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкиларила;

R^{5e} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 -алкила, $-C(=O)(CH_2)_{n_{5b}}-X^{5b}$, $-CH_2(CH_2)_{n_{5c}}-X^{5b}$;

R^{5f} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 -алкила, $-CH_2(CH_2)_{n_{5d}}-X^{5c}$;

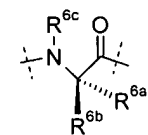
n_{5b} выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3 и 4;

n_{5c} и n_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из 2, 3 и 4;

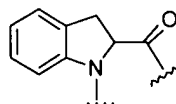
X^{5b} и X^{5c} независимо выбраны из группы, состоящей из H, $NR^{5g}R^{5h}$;

R^{5g} и R^{5h} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1 - C_4 -алкила;

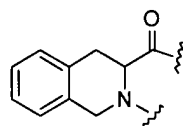
$Хаа_6$ означает аминокислотный остаток формулы VIIIa-d:



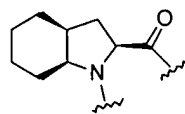
(VIIIa)



(VIIIb)



(VIIIc)



(VIIId)

где R^{6a} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 -алкила, арил- C_1 - C_4 -алкила, C_4 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкил- $S(C_1$ - C_4 -алкила) и C_4 - C_7 -циклоалкила, где указанный C_1 - C_8 -алкил и C_4 - C_7 -циклоалкил могут быть замещены остатком, выбранным из группы, состоящей из OH, $O(C_1$ - C_4 -алкила), $S(C_1$ - C_4 -алкила) и $NR^{6d}R^{6e}$;

R^{6b} означает H;

R^{6c} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 -алкила;

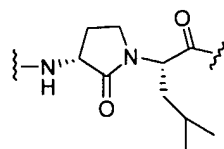
R^{6d} и R^{6e} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 -алкила;

где R^{6a} и R^{6c} могут образовывать циклическую структуру, которая может быть замещена остатком, выбранным из группы, состоящей из OH, C_1 - C_4 -алкила, NH_2 и F;

или R^{6a} и R^{6c} могут быть связаны с гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O и S, с образованием гетероциклической структуры;

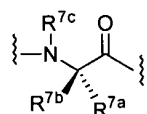
или

X_{aa5} и X_{aa6} вместе могут означать аминокислотный остаток формулы VIIIe:

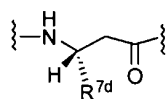


(VIIIe);

X_{aa7} означает аминокислотный остаток формулы IXa-b:



(IXa)



(IXb)

где R^{7a} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, 2-тиенила, $(CH_2)_{n7a}-X^{7a}$ и C_1 - C_4 -алкила, замещенного OH;

R^{7b} означает H и 2-тиенил;

R^{7c} выбран из группы, состоящей из H и метила;

R^{7d} означает C_1 - C_4 -алкил;

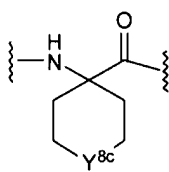
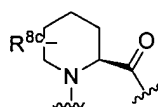
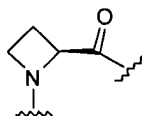
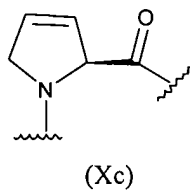
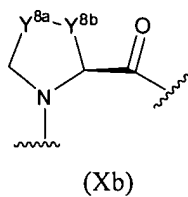
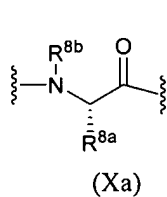
n^{7a} выбран из группы, состоящей из 1 и 2;

X^{7a} выбран из группы, состоящей из 2-тиенила, $C(=O)OR^{7e}$, $C(=O)NH_2$, $S(=O)_2OH$, OS

$(=O)_2OH$, $V(OH)_2$, $P(=O)(OH)_2$ и $OP(=O)(OH)_2$;

где R^{7e} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 -алкила;

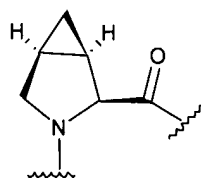
Хаа₈ означает аминокислотный остаток формулы Ха-g:



(Xd)

(Xe)

(Xf)



(Xg)

где R^{8a} выбран из группы, состоящей из $(CH_2)_{m8a}-X^{8a}$ и азотсодержащего C_4 - C_7 -алифатического гетероциклического кольца;

$m8a=1-5$;

X^{8a} выбран из группы, состоящей из H, NH_2 и $-NHC(=NH)NH_2$;

R^{8b} выбран из группы, состоящей из H и метила;

R^{8c} выбран из группы, состоящей из H, NH_2 и OH;

Y^{8a} выбран из группы, состоящей из $CH(R^{8d})$ и S;

R^{8d} выбран из группы, состоящей из H, арила и OH;

Y^{8b} выбран из группы, состоящей из $CH(R^{8e})$ и NH;

R^{8e} выбран из группы, состоящей из H, NH_2 и OH;

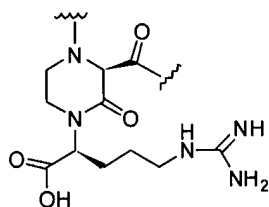
Y^{8c} выбран из группы, состоящей из CH_2 и NR^{8f} ;

R^{8f} выбран из группы, состоящей из H, $-C(=NH)NH_2$ и $-C(=O)CH_2NH_2$;

Хаа₇ и Хаа₈ вместе могут означать аминокислотный остаток формулы Хh:

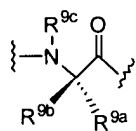
A 1 5 9 1 1 2 1 0 2 R U

R U 2 0 1 2 1 1 6 5 3 1 A

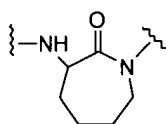


(Xh);

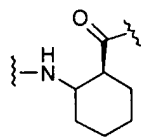
Хаа₉ выбран из группы, состоящей из прямой связи и аминокислотного остатка формулы XIa-c,



(XIa)



(XIb)



(XIc)

где R^{9a} выбран из группы, состоящей из C₁-C₅-алкила и C₄-C₇-циклоалкила;

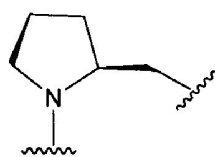
R^{9b} выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₅-алкила;

и где R^{9a} и R^{9b} могут образовывать 5-7-членное циклоалкильное кольцо;

R^{9c} выбран из группы, состоящей из H, метила;

или

Хаа₈ и Хаа₉ вместе могут означать остаток формулы XIId:

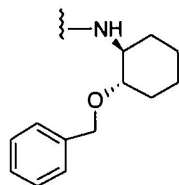


(XIId)

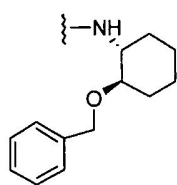
и

Z выбран из группы, состоящей из H, OR^{11a}, NHR^{11b}, обычной α-аминокислоты, необычной α-аминокислоты, β-аминокислоты; и пептида, состоящего из 2-30 аминокислот, выбранных из группы, состоящей из обычных α-аминокислот, необычных α-аминокислот и β-аминокислот;

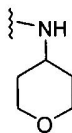
где R^{11a} и R^{11b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₈-алкила, C₄-C₈-циклоалкила, C₇-C₁₂-бициклоалкила, C₇-C₁₂-циклоалкиларила, C₁-C₄-алкил-C₄-C₈-циклоалкила или остатка формулы XIIa-c:



(XIIa)



(XIIb)



(XIIc)

7. Способ по п.6, в котором соединение выбрано из группы, состоящей из

Occ-ala-ala-Phe-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Lle-NH ₂ ;
Occ-pro-Phe-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Nmf-Gly-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Nmf-Gly-Leu-Pro-Leu-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-ala-Nmf-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Eaa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-om(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile- NH ₂ .

8. Способ лечения нарушения, опосредованного натрийуретическим пептидом С-типа (CNP), у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, содержащего аминокислотную последовательность формулы I:



где В выбран из группы, состоящей из Н, R^{b1}-, R^{b2}-C(O)-, R^{b2}-S(O₂)-, R^{b3}-Ваа-;

Ваа означает обычную α-аминокислоту, необычную α-аминокислоту или β-аминокислоту;

R^{b1} выбран из C₁-C₁₂-алкила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН, OR^{b6}, C₃-C₈-циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C₁-C₁₂-алкенила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН, OR^{b6}, C₃-C₈-циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C₁-C₁₂-алкиларила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН или OR^{b6}; C₁-C₁₂-алкинила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН, OR^{b6}, C₃-C₈-циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; арил-C₁-C₁₂-алкила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН, OR^{b6}, C₃-C₈-циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C₁-C₁₂-алкил-C₃-C₈-циклического алкила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН, OR^{b6}, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C₃-C₆-циклического алкил-C₁-C₁₂-алкила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН, OR^{b6}, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C₁-C₉-алкилтио-C₂-C₁₀-алкила, необязательно замещенного NR^{b4}R^{b5}, ОН, OR^{b6}, C₃-C₈-циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C₁-C₉-алкилсульфонил-C₁-C₄-алкила,

необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_1 - C_9 -алкилсульфоксил- C_1 - C_{10} -алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; $CH_3-(CH_2)_{qb}-O-[-CH_2-(CH_2)_{nb}O]_{mb}-CH_2-(CH_2)_{pb}$ -, 2-тиазоло-группы, необязательно замещенной C_{1-8} -алкилом;

$qb=0-3$,

$nb=1-3$,

$mb=1-3$,

$pb=1-3$;

R^{b2} выбран из C_1 - C_{12} -алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_1 - C_{12} -алкенила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; арил- C_1 - C_{12} -алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_1 - C_{12} -алкинила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_1 - C_{12} -алкиларила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH или OR^{b6} ; C_1 - C_{12} -алкил- C_3 - C_8 -циклического алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_3 - C_6 -циклического алкил- C_1 - C_{12} -алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_1 - C_9 -алкилтио- C_1 - C_{10} -алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_1 - C_9 -алкилсульфонил- C_1 - C_{10} -алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом; C_1 - C_9 -алкилсульфоксил- C_1 - C_4 -алкила, необязательно замещенного $NR^{b4}R^{b5}$, OH , OR^{b6} , C_3 - C_8 -циклическим алкилом, арилом, гетероарилом или гетероциклилом, $CH_3-(CH_2)_{qb}-O-[-CH_2-(CH_2)_{nb}O]_{mb}-CH_2-(CH_2)_{pb}$ -;

$qb=0-3$,

$nb=1-3$,

$mb=1-3$,

$pb=0-3$;

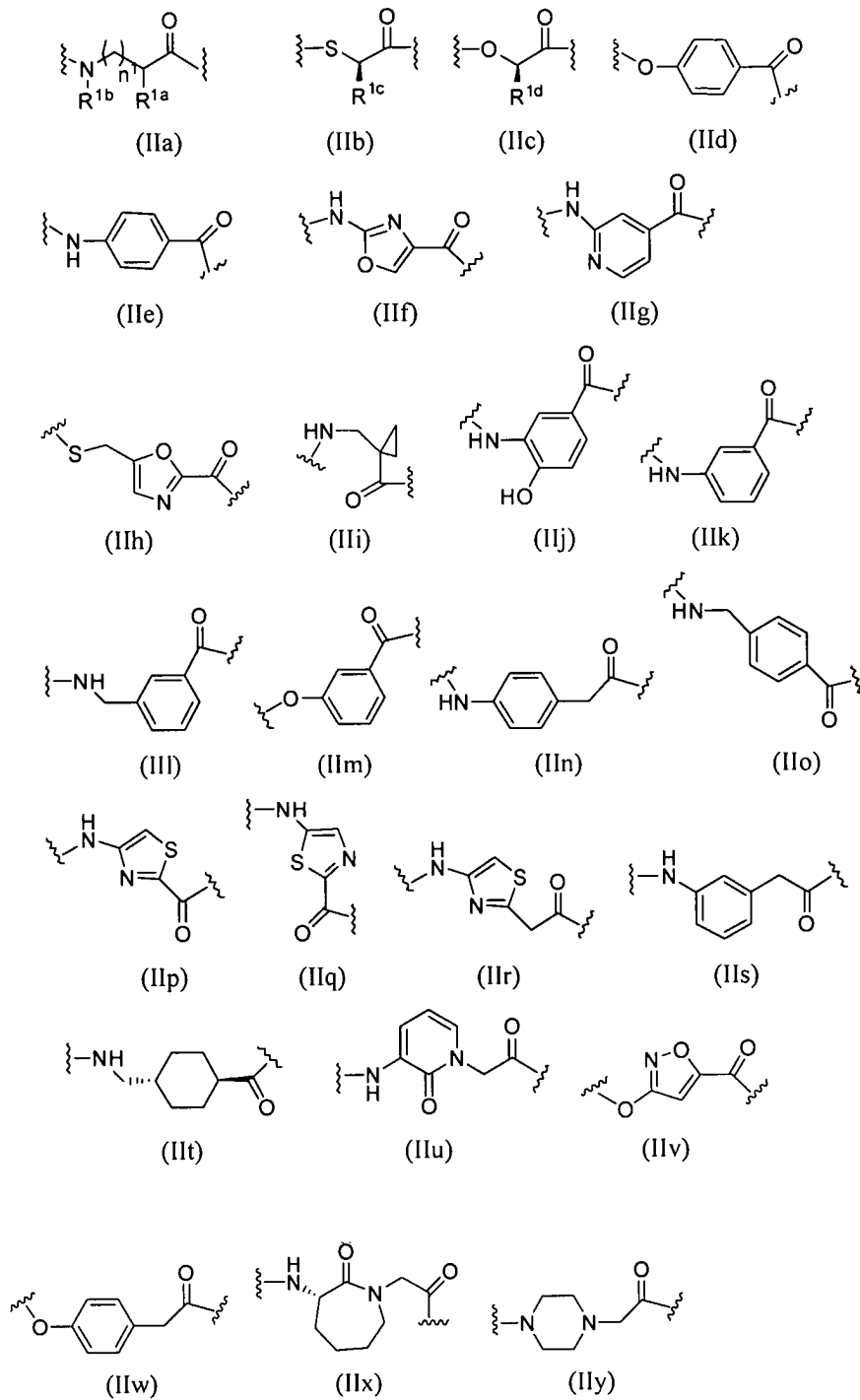
R^{b3} выбран из H , R^{b1} -, R^{b2} - $C(O)$ - или R^{b2} - $S(O_2)$ -;

R^{b4} , R^{b5} и R^{b6} независимо выбраны из группы, состоящей из H или C_1 - C_4 -алкила, и

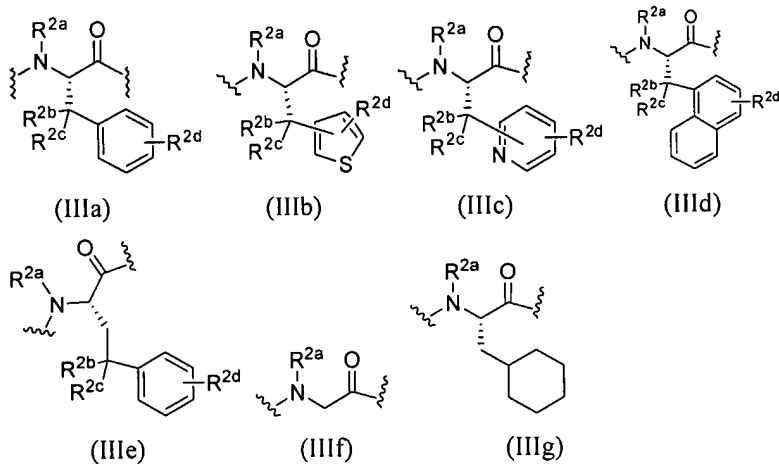
X_{aa1} выбран из группы, состоящей из прямой связи, обычной α -аминокислоты; необычной α -аминокислоты; β -аминокислоты; γ -аминокислоты; или остатка формулы Па-у:

А
1
5
3
1
9
1
1
2
1
1
2
0
2
У
R

RU
2012116531
A



R^{1a} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила;
 R^{1b} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного OH, гидроксид-
 C_1 - C_6 -алкила, необязательно замещенного OH;
 R^{1c} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила;
 R^{1d} выбран из H, C_1 - C_6 -алкила;
 R^{1a} и R^{1b} вместе могут образовывать гетероциклическое кольцо;
 n^1 равно 0-3;
 Xaa_2 означает аминокислотный остаток формулы Ша-g:



где R^{2a} выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила, изопропила, C_1 - C_2 -алкил- C_3 - C_7 -циклоалкила и арил- C_1 - C_2 -алкила;

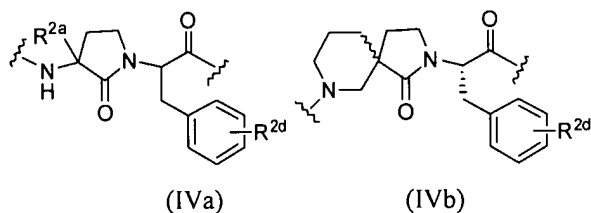
R^{2b} и R^{2c} независимо выбраны из группы, состоящей из H, метила, этила, пропила и изопропила, при условии, что, по меньшей мере, один из R^{2b} и R^{2c} означает H;

R^{2d} означает от 0 до 3 заместителей, при этом каждый такой заместитель независимо выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , OH, OR^{2e} и C_1 - C_4 -алкила;

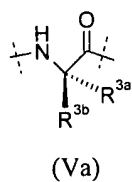
R^{2a} и R^{2b} или R^{2a} и R^{2c} вместе могут образовывать гетероциклическое кольцо;

R^{2e} выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила и изопропила; или

X_{aa1} и X_{aa2} вместе могут быть выбраны из аминокислотного остатка формулы IVa-
b:



X_{aa3} выбран из группы, состоящей из Gly, Ala, обычной D- α -аминокислоты, необычной D- α -аминокислоты и аминокислотного остатка формулы Va:



где R^{3a} выбран из группы, состоящей из H или C_1 - C_4 -алкила;

R^{3b} выбран из группы, состоящей из H, $-(CH_2)_{n3a}-X^{3a}$;

$n3a$ равно 1-5;

X^{3a} выбран из группы, состоящей из H, $NR^{3c}R^{3d}$;

R^{3c} и R^{3d} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 -алкила, $-(C=N)-NH_2$ и $-(CH_2)_{n3b}X^{3b}$;

$n3b$ равно 1-4;

X^{3b} выбран из группы, состоящей из $NR^{3e}R^{3f}$, C_5 - C_6 -гетероарила, C_4 - C_7 -гетероциклила, $-NHC(=N)NH_2$;

R^{3e} и R^{3f} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 -алкила,

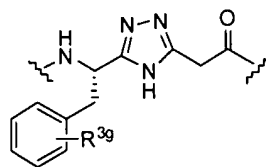
где R^{3e} и R^{3f} могут образовывать циклическую структуру;

R^{3a} и R^{3b} могут быть связаны с образованием циклической структуры;

или R^{3a} и R^{3b} могут быть связаны с гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O и S, с образованием гетероциклической структуры;

или

X_{aa2} и X_{aa3} вместе могут быть выбраны из аминокислотного остатка формулы Vb:

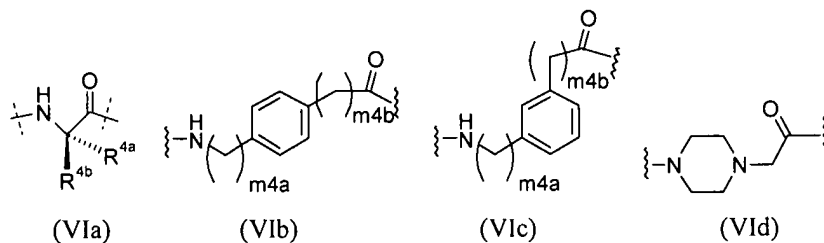


(Vb)

где R^{3g} означает от 0 до 3 заместителей, при этом каждый такой заместитель независимо выбран из группы, состоящей из H, Cl, F, Br, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , OH, OR^{3h} и C_1 - C_4 -алкила;

R^{3h} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила;

X_{aa4} означает аминокислотный остаток формулы VIa-h:

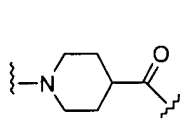


(VIa)

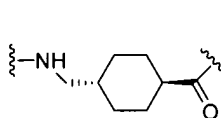
(VIb)

(VIc)

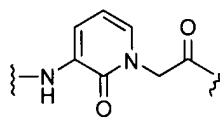
(VIc)



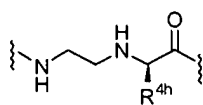
(VIe)



(VIe)



(VIg)



(VIh)

где R^{4a} выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_8 -алкила, который может быть замещен остатком, выбранным из группы, состоящей из OH, CO_2R^{4c} , $C(=O)-NH_2$, 5-6-членного гетероарила, C_1 - C_{10} -алкила, C_5 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_{10} -алкила и C_5 - C_8 -циклоалкила, $-(CH_2)_{n4a}-X^{4a}$;

n_{4a} равно 1 или 2;

R^{4b} выбран из группы, состоящей из H и метила;

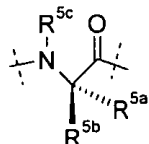
R^{4c} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_3 -алкила; и

X^{4a} означает OH , CO_2R^{4d} , $\text{NR}^{4e}\text{R}^{4f}$, SR^{4g} , 4-имидазоил, 4-гидроксифенил;
 R^{4d} , R^{4e} и R^{4f} независимо выбраны из группы, состоящей из H и $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкила;
 R^{4g} выбран из группы, состоящей из $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкила;
 m_{4a} и m_{4b} независимо выбраны из 0 или 1;
 R^{4h} означает $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкил;

или

Xaa_3 и Xaa_4 вместе могут быть выбраны из аминокислотных остатков формулы VIb-
h;

Xaa_5 означает аминокислотный остаток формулы VII:



(VII)

где R^{5a} означает $(\text{CH}_2)_{n_{5a}}\text{-X}^{5a}$;

n_{5a} равно 1-6;

X^{5a} выбран из группы, состоящей из H , NH_2 и аминосодержащего C_{4-7} -алифатического гетероциклического кольца;

R^{5b} выбран из группы, состоящей из H и метила;

R^{5c} выбран из группы, состоящей из H и метила;

и где R^{5c} и R^{5a} могут объединяться с образованием четырех-шестичленного гетероциклического кольца или могут быть связаны с гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N , O и S , с образованием моноциклической или бициклической гетероциклической структуры; при этом указанное гетероциклическое кольцо может иметь от 0 до 3 заместителей, при этом каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из OH , OR^{5d} , F , $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, арила и $\text{NR}^{5e}\text{R}^{5f}$;

R^{5d} выбран из $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкиларила;

R^{5e} выбран из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{n_{5b}}\text{-X}^{5b}$, $-\text{CH}_2$
 $(\text{CH}_2)_{n_{5c}}\text{-X}^{5b}$;

R^{5f} выбран из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{n_{5d}}\text{-X}^{5c}$;

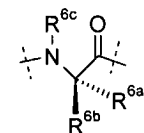
n_{5b} выбран из группы, состоящей из 1, 2, 3 и 4;

n_{5c} и n_{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из 2, 3 и 4;

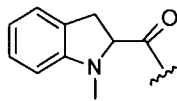
X^{5b} и X^{5c} независимо выбраны из группы, состоящей из H , $\text{NR}^{5g}\text{R}^{5h}$;

R^{5g} и R^{5h} независимо выбраны из группы, состоящей из H , $\text{C}_1\text{-C}_4$ -алкила;

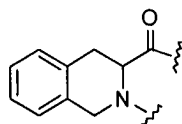
Xaa_6 означает аминокислотный остаток формулы VIIa-d:



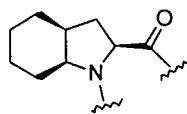
(VIIIa)



(VIIIb)



(VIIIc)



(VIIId)

где R^{6a} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_8 -алкила, арил- C_1 - C_4 -алкила, C_4 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкил- $S(C_1$ - C_4 -алкила) и C_4 - C_7 -циклоалкила, где указанный C_1 - C_8 -алкил и C_4 - C_7 -циклоалкил могут быть замещены остатком, выбранным из группы, состоящей из OH, $O(C_1$ - C_4 -алкила), $S(C_1$ - C_4 -алкила) и $NR^{6d}R^{6e}$;

R^{6b} означает H;

R^{6c} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 -алкила;

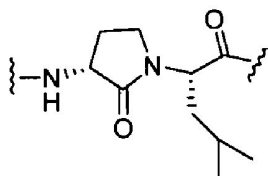
R^{6d} и R^{6e} независимо выбраны из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 -алкила;

где R^{6a} и R^{6c} могут образовывать циклическую структуру, которая может быть замещена остатком, выбранным из группы, состоящей из OH, C_1 - C_4 -алкила, NH_2 и F;

или R^{6a} и R^{6c} могут быть связаны с гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из N, O и S, с образованием гетероциклической структуры;

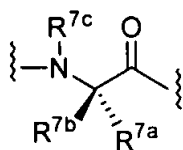
или

Xaa_5 и Xaa_6 вместе могут означать аминокислотный остаток формулы VIIIe:

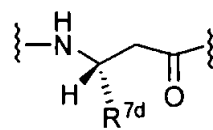


(VIIIe)

Xaa_7 означает аминокислотный остаток формулы IXa-b:



(IXa)



(IXb)

где R^{7a} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_7 -циклоалкила, 2-тиенила, $(CH_2)_n X^{7a}$ и C_1 - C_4 -алкила, замещенного OH;

R^{7b} означает H и 2-тиенил;

R^{7c} выбран из группы, состоящей из H и метила;

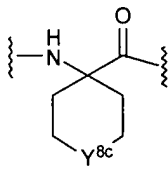
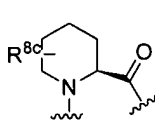
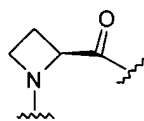
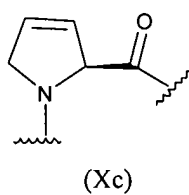
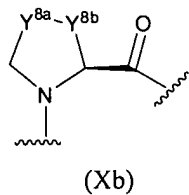
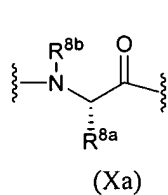
R^{7d} означает C_1 - C_4 -алкил;

n^{7a} выбран из группы, состоящей из 1 и 2;

X^{7a} выбран из группы, состоящей из 2-тиенила, $C(=O)OR^{7e}$, $C(=O)NH_2$, $S(=O)_2OH$, $OS(=O)_2OH$, $B(OH)_2$, $P(=O)(OH)_2$ и $OP(=O)(OH)_2$;

где R^{7e} выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_4 -алкила;

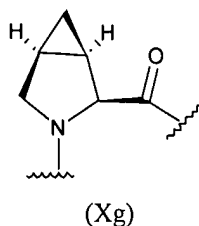
Хааg означает аминокислотный остаток формулы Ха-g:



(Xd)

(Xe)

(Xf)



где R^{8a} выбран из группы, состоящей из $(CH_2)_{m8a}-X^{8a}$ и азотсодержащего C_4 - C_7 -алифатического гетероциклического кольца;
 $m8a=1-5$;

X^{8a} выбран из группы, состоящей из H, NH_2 и $-NHC(=NH)NH_2$;

R^{8b} выбран из группы, состоящей из H и метила;

R^{8c} выбран из группы, состоящей из H, NH_2 и OH;

Y^{8a} выбран из группы, состоящей из $CH(R^{8d})$ и S;

R^{8d} выбран из группы, состоящей из H, арила и OH;

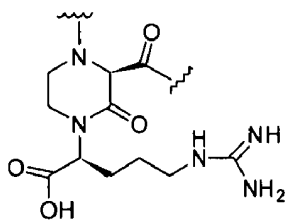
Y^{8b} выбран из группы, состоящей из $CH(R^{8e})$ и NH;

R^{8e} выбран из группы, состоящей из H, NH_2 и OH;

Y^{8c} выбран из группы, состоящей из CH_2 и NR^{8f} ;

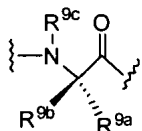
R^{8f} выбран из группы, состоящей из H, $-C(=NH)NH_2$ и $-C(=O)CH_2NH_2$;

Хаа7 и Хааg вместе могут означать аминокислотный остаток формулы Хh:

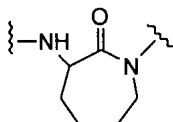


(Xh)

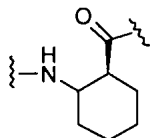
Хаа₉ выбран из группы, состоящей из прямой связи и аминокислотного остатка формулы XIa-с:



(XIa)



(XIb)



(XIc)

где R^{9a} выбран из группы, состоящей из C₁-C₅-алкила и C₄-C₇-циклоалкила;

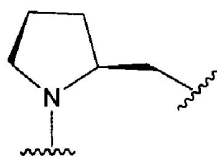
R^{9b} выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₅-алкила;

и где R^{9a} и R^{9b} могут образовывать 5-7-членное циклоалкильное кольцо;

R^{9c} выбран из группы, состоящей из H, метила;

или

Хаа₈ и Хаа₉ вместе могут означать остаток формулы XIId:

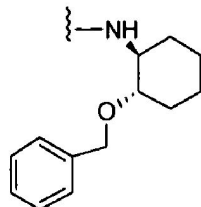


(XIId)

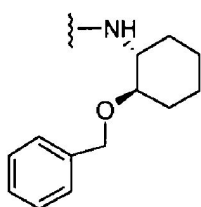
и

Z выбран из группы, состоящей из H, OR^{11a}, NHR^{11b}, обычной α-аминокислоты, необычной α-аминокислоты, β-аминокислоты; и пептида, состоящего из 2-30 аминокислот, выбранных из группы, состоящей из обычных α-аминокислот, необычных α-аминокислот и β-аминокислот;

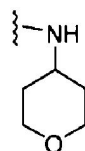
где R^{11a} и R^{11b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, C₁-C₈-алкила, C₄-C₈-циклоалкила, C₇-C₁₂-бициклоалкила, C₇-C₁₂-циклоалкиларила, C₁-C₄-алкил-C₄-C₈-циклоалкила или остатка формулы XIIa-с:



(XIIa)



(XIIb)



(XIIc)

9. Способ по п.8, в котором соединение выбрано из группы, состоящей из

Occ-Sni-Phe-nle-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Pcf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-nle-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;

Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Pcf-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Nmf-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-pro-Phe-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-pip-Phe-leu-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-orn-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-pip-Nmf-arg-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-pip-Phe-arg-Leu-Pro-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Nmf-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-pip-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Pbf-arg-Leu-Hyp-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Npg-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Gly-Leu-Tap-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Tap-Leu-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Tap-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-ser-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-lys-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-orn-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-(SH-158)-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-(SH-158)-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-orn(Me2)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
(AR-201-49)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Tbg-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-arg-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-orn-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-Gly-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(G)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Bal)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Fhy-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Et)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Tbg-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Egz-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Dap(Me2)-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-dap(Me2)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ae)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;

A
1
3
5
9
1
1
2
1
0
2
R
U

R
U
2
0
1
2
1
1
6
5
3
1
A

A
1
3
5
9
1
1
2
1
0
2
R
U

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ap)-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
(AR-201-68)-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Sbt-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Apc(Me)-Met-glu--Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Apc(Et)-Glu-thr--Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Aml-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Deg-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Nmr-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Miy-Hgl-ala-Phe-arg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-Egz-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-dap(1464)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Pff-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Pcf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Pmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Eaa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-1860;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-(BB725)-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-ala-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-(BB727)-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Nmi-NH ₂ ;
Occ-Sni-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Nmr-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Nmf-dap(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Npg-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Nmf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Eaa-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-Apc-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Tap-Nml-Asp-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-dap(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;
1319-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
1320-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Mcf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Pbf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Thk-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Mtf-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-ctb-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Nle-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Ile-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Cpg-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;

R
U
2
0
1
2
1
1
6
5
3
1
A

A
1
3
5
9
1
1
2
1
0
2
R
U

Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Eaz-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Pro-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Nle-Hyp-Nml-Asp-Pro-Che;
5587-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-(AFL)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Pca-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap(Ae)-Nml-Asp-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Ser-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Che;
(AR-314-87)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
(AR-314-102)-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-orm(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-lys(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-lys(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-orm(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-dab(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Val-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-dab(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Adx-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Oct-Sni-Phe-leu-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-orm(Me ₂)-Leu-Tap-Nml-Val-Arg-Che;
Occ-Sni-Phe-(AR-385-12)-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-Egg-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-orm(Me ₂)-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Che;
Lys-Pro-Hgl-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-leu-Leu-Hyp-Nml-Thr-Arg-Ile-NH ₂ ;
Occ-Sni-Phe-orm(Me ₂)-Leu-Tap-Nml-Asp-Arg-Ile-NH ₂ .

R
U
2
0
1
2
1
1
6
5
3
1
A