



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 29 188 T2** 2006.08.17

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 082 128 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 29 188.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/03731**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 926 472.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1999/062539**

(86) PCT-Anmeldetag: **28.05.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **09.12.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.03.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **28.12.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.08.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 38/08** (2006.01)

C07K 7/06 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

89955 03.06.1998 US

(73) Patentinhaber:

Ardana Bioscience Ltd., Edinburgh, GB

(74) Vertreter:

Rehberg Hüppe + Partner, 37073 Göttingen

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

Romano DEGHENGHI, 1264 St. Cergue, CH

(54) Bezeichnung: **LYSIN ENTHALTENDE PEPTIDE ZUR BEHANDLUNG VON HERZKRANKHEITEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung bestimmter Lysin enthaltender Peptide, um den Herzdruck zu normalisieren und Herzkrankheiten zu behandeln.

[0002] Unter dem allgemeinen Begriff Herzkrankheit wird eine Vielzahl von Herzleiden, einschließlich myokardialer Ischämie, Herzinsuffizienz und hiermit verwandter Gefäßdysfunktion, mit Drogen behandelt, wie beispielsweise organischen Nitraten, Kalziumkanalblockierern, Antagonisten von β -adrenergen Rezeptoren, Antithrombozyten- und antithrombotischen Mitteln, Herzglykosiden, Angiotensin umwandelnden Enzyminhibitoren und Angiotensinrezeptorantagonisten. Eine allgemeine Übersicht über das Gebiet wird z. B. in Goodman & Gilman's "The Pharmacologic Basis of Therapeutics", IX Auflage, McGraw-Hill, New York, (1996), Kapitel 32 und 34 gefunden.

[0003] Kürzlich wurde die Schutzwirkung eines Peptids, das als Hexarelin (auch Examorelin genannt) bekannt ist und das die Struktur His-D-2-Methyl-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ aufweist, in einem Artikel von V. De Gennaro Colonna et al., European J. Pharmacology, 334, (1997), 201–207 beschrieben. Von Hexarelin wurde herausgefunden, dass es die Verschlechterung von Herzdysfunktion bei Ratten umkehrt, denen es an Wachstumshormon fehlt. Mindestens ein Teil seines nützlichen Effekts auf myokardiale Ischämie wurde den Wachstumshormon freisetzenden Eigenschaften des Peptids zugeordnet.

[0004] Herzkrankheit ist ein anwachsendes Gesundheitsproblem, da die Bevölkerung im Großen altert, so dass es ein Bedürfnis für zusätzliche Drogen oder Mitteln zur Behandlung dieser Zustände gibt.

[0005] Die vorliegende Erfindung stellt eine Anzahl von Peptiden bereit, die für diesen Zweck nützlich sind.

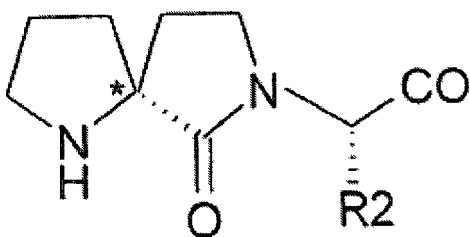
[0006] Die WO 98/22124 bezieht sich auf die Verwendung einer die Sekretion von Wachstumshormonen (Growth Hormone = GH) auslösenden Verbindung oder einer die Sekretion von GH und adrenocorticotropischem Hormon (ACTH) auslösenden Verbindung für die Herstellung eines Medikaments zum Behandeln von Herzinsuffizienz oder hiermit verwandter Gefäßdysfunktion. R. Deghenghi, Growth Hormone Secretagogues Clin. Pract. Int Symp GH Secretagogues, 2nd, 1997, Seiten 27–35 gibt eine Übersicht über die Entdeckung und Entwicklung von die Sekretion von Peptiden und Nichtpeptiden auflösenden synthetischen Mitteln und ihre biologischen Eigenschaften. Die EP 898 963 offenbart die Sekretion von Wachstumshormon auslösende synthetische Mittel und ihre Verwendung bei der Behandlung von kongestiver Herzinsuffizienz. Deghenghi et al., Life Sciences, Vol. 54, Nr. 18, 1994, Seiten 1321–1328 offenbaren das GHRP-Analogon Hexarelin, ein Hexapeptid, das bei der Stimulierung von GH-Sekretion aktiv ist. Die WO 97/22620 offenbart Oligopeptide, die D2-Alkyltryptophan enthalten, welches in der Lage ist, die Freisetzung von Wachstumshormon zu fördern, und die über die orale Route aktiv sind. Deghenghi et al., Acta Pediatrica, Beilage 423: 85–87 (1997) geben eine Übersicht über die Entdeckung und Entwicklung von die Sekretion von Wachstumshormon (GH) auslösenden Mitteln. Lihu Y et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 8, Nr. 1–6, S. 107–112 (1998), beschreiben SAR-Studien von Regioisomeren und Homologen von die Sekretion von Wachstumshormon auslösenden Mitteln L-162, 752. Colonna et al., European Journal of Pharmacology 334 (1997), 201–207, offenbaren die nützlichen Effekte von Hexarelin bei Herzdysfunktion, wie beispielsweise myokardialer Ischämie und Reperfusionsschäden.

[0007] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung einer Anzahl von unterschiedlichen Lysin enthaltenden Peptiden, um den Herzdruck zu stabilisieren, für die Behandlung von Herzkrankheitszuständen, wie beispielsweise myokardialer Ischämie. Die Peptidsequenzen umfassen eine bizyklische oder trizyklische peptidomimetische Spirolaktameinheit. Die hier offenbarten Peptide entwickeln eine Bindung an Herzgewebe, und es ist von ihnen herausgefunden worden, dass sie den Herzdruck normalisieren und dass sie eine Herzschutzaktivität entwickeln. Ein gemeinsames Merkmal aller Peptide ist, dass mindestens eine Lysin-Einheit vorliegt. Gemäß der Erfindung wird die Verwendung eines Peptids bereitgestellt, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus:

His-D-Trp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,
 His-D-Mrp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,
 His-Ala-D-Trp-Lys-Mrp-D-Phe-Lys-NH₂,
 His-D-Mrp-D-Lys-Mrp-D-Phe-Lys-NH₂,
 His-Ala-D-Trp-Ala-Mrp-D-Phe-Lys-NH₂,
 His-D-Trp-Ala-Mrp-D-Phe-Ala-Lys-NH₂,
 [S,S-Spiro(Pro-Leu)]-D-Mrp-D-Trp-Phe-Lys-NH₂,
 [S,S-Spiro(Pro-Leu)]-D-Mrp-Mrp-Lys-NH₂,

[S,S-Spiro(Pro-Leu)]-D-Mrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,
 [S,S-Spiro(Pro-Leu)]-D-Mrp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,
 Tyr-[S,S-Spiro(Pro-Leu)]-D-Mrp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,
 [S,S-Spiro(Pro-Ile)]-D-Mrp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,
 [S,S-Spiro(Pro-Leu)]-D-Mrp-D-NNH-(SO₂CH₃)-Lys-NH₂,
 HAIC-D-Mrp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,
 ATAB-D-Mrp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,

wobei: D das rechtsdrehende Enantiomer ist, Mrp 2-Alkyl-Trp ist, wobei die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, HAIC(2S, 5S)-5-Amino-1,2,4,5,6,7-Hexahydroazepino-[3,2,1-hi]-Indol-4-on-2-Karbonsäure ist, ATAB 2-R-(2β, 5β, 8β)-8-Amino-7-Oxo-4-Thia-1-Aza-Bizylo-[3.4.0]-Nonan-2-Karbonsäure ist, S,S-Spiro-(Pro-Leu) und S,S-Spiro(Pro-Ile)4-Methyl-2S-[6¹-Oxo-(5¹-S)-1¹,7¹-Diazaspiro-[4,4]-Nonan-7¹-yl]-Pentansäure der Formel



ist, wobei R2 die Leu- oder Ile-Seitenkette ist (siehe P. Ward et al., J. Med. Chem. 33, 1848 (1990), und wobei Ala, Lys, Phe, Trp, His, Thr, Cys, Tyr, Leu und Ile die Aminosäuren Alanin, Lysin, Phenylalanin, Tryptophan, Histidin, Threonin, Zystein, Tyrosin, Leucin und Isoleucin sind, für die Herstellung eines Medikaments zum Normalisieren des Herzdrucks und für die Behandlung einer Herzkrankheit.

[0008] Pharmazeutisch akzeptable Salze der Peptide der vorliegenden Erfindung können verwendet werden, falls dies erwünscht ist. Solche Salze würden organische und anorganische Zusatzsalze umfassen, einschließlich Hydrochlorid-, Hydrobromid-, Phosphat-, Sulphat-, Azetat-, Sukzinat-, Ascorbat-, Tartrat-, Glukonat-, Benzoat-, Malat-, Fumarat-, Stearat- und Pamoatsalzen.

[0009] All diese Peptide können bequemer Weise gemäß den üblichen Verfahren der Peptidchemie synthetisiert werden, wie beispielsweise durch Festphasenpeptidsynthese, wie durch E. Atherton und R. C. Sheppard in "Solid Phase Peptide Synthesis" IRL Press at Oxford University Press 1989 beschrieben ist, durch Lösungsphasensynthese, wie durch J. Jones in "The Chemical Synthesis of Peptides", Clarendon Press, Oxford 1994 beschrieben ist, oder sowohl durch Fest- als auch Lösungsphasenverfahren, wie sie im Stand der Technik bekannt ist.

[0010] Festphasensynthese beginnt an dem C-terminalen Ende eines Peptids. Ein geeignetes Ausgangsmaterial kann z. B. präpariert werden, indem die erforderliche geschützte alpha-Aminosäure an ein chlormethylisiertes Harz, ein hydroxymethylisiertes Harz, ein Benzhydrylaminharz (BHA) oder ein Paramethylbenzhydrylaminharz (p-Me-BHA) angehängt wird. Z. B. ist ein verfügbares chlormethylisiertes Harz BIOBEADS® SX 1 von BioRad Laboratories, Richmond, Kalifornien. Die Präparation des Hydroxymethylharzes ist durch Bodansky et al., Chem. Ind. (London) 38,15997 (1966) beschrieben. Das BHA-Harz ist durch Pietta und Marshall, Chem. Comm., 650 (1970) beschrieben und ist von Peninsula Laboratories Inc., Belmont, Kalifornien, kommerziell erhältlich.

[0011] Nach dem anfänglichen Anhängen kann die Schutzgruppe der alpha-Aminosäure mit Hilfe unterschiedlicher Säurereagenzien entfernt werden, die Trifluoressigsäure (Trifluoroacetic Acid = TFA) oder Salzsäure (HCl) aufgelöst in organischen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur aufweisen. Nach der Entfernung der Schutzgruppe der alpha-Aminosäure können die verbleibenden geschützten Aminosäuren Schritt für Schritt in der gewünschten Reihenfolge angehängt werden. Jede geschützte Aminosäure kann allgemein in einem ungefähr 3-fachen Überschuss reagiert werden unter Verwendung einer geeigneten Carboxylaktivierungsgruppe, wie beispielsweise Dizyklohexylcarbodiimid (DCC) oder Diisopropylcarbodiimid (DIC) aufgelöst z. B. in Methylenchlorid (CH₂Cl₂), Dimethylformamid (DMF) oder ihren Mischungen. Nachdem die gewünschte Aminosäuresequenz vervollständigt ist, kann das gewünschte Peptid durch Behandlung mit einem Reagenz wie beispielsweise nur Fluorwasserstoff (HF), das nicht nur das Peptid von dem Harz abspaltet, sondern auch die Schutzgruppen von Seitenketten, von dem Trägerharz abgespalten werden. Wenn ein chlormethylisiertes Harz oder ein hydroxymethylisiertes Harz verwendet wird, führt die Behandlung mit HF zur Bildung des Peptids mit terminaler Säure in freier Form. Wenn ein BHA- oder p-Me-BHA-Harz verwendet wird, führt die Behandlung mit HF direkt zur Bildung des Peptids mit terminalem Amid in freier Form.

[0012] Diese Medikamente, die nützlich für die Behandlung von Herzkrankheiten bei einem Tier, einschließlich eines Menschen, sind, können ein Peptid der vorliegenden Erfindung oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon oder Kombinationen von Peptiden der vorliegenden Erfindung oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon, optional in einer Mischung mit einem Träger, einem Streckungsmittel, einem Vehikel, einem Verdünnungsmittel, einer Matrix oder einer Beschichtung für die verzögerte Freisetzung aufweisen. Beispiele solcher Träger, Streckungsmittel, Vehikel und Verdünnungsmittel können in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Auflage, A. R. Gennaro, Herausgeber, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990 gefunden werden. Diese Medikamente können an Tiere einschließlich Menschen in einer therapeutisch effektiven Dosis verabreicht werden, welche von einem Fachmann leicht bestimmt werden kann und welche nach der Art, dem Alter, dem Geschlecht und dem Gewicht des behandelten Patienten oder Subjekts variieren kann. Z. B. fällt bei Menschen, wenn intravenös verabreicht wird, die bevorzugte Dosis in den Bereich von ungefähr 1 µg bis ungefähr 25 µg Gesamtpeptid pro kg Körpergewicht. Wenn oral verabreicht wird, sind typischerweise größere Mengen erforderlich. Z. B. beträgt das Dosierungsniveau bei Menschen für die orale Verabreichung typischerweise von ungefähr 30 µg bis etwa 1000 µg Polypeptid pro kg Körpergewicht. Das exakte Niveau kann aufgrund der obigen Offenbarung leicht empirisch bestimmt werden.

[0013] Jedes der Peptide der vorliegenden Erfindungen kann durch den Fachmann formuliert werden, um Medikamente bereitzustellen, die für die parenteralen, bukkalen, rektalen, vaginalen, transdermalen, pulmonaren und oralen Routen geeignet sind, indem die Dosis wie notwendig abgestimmt wird, wobei solche Dosierungen in dem Bereich von ungefähr 1 µg/kg bis 1 mg/kg des Körpergewichts liegen, wie oben angegeben ist.

[0014] Diese Peptide werden typischerweise an Säugetiere verabreicht, die Herzkrankheiten erleiden, bei welchen der Herzdruck reduziert ist. Reduzierter Herzdruck tritt z. B. nach Infarkten auf sowie bei anderen Herzproblemen und -zuständen. Diese Peptide wirken direkt auf das Herz, um den Herzdruck dazu zu bringen, dass er auf im Wesentlichen normale Niveaus zurückgeführt wird. Der Formulierungstyp von Medikamenten, die diese Peptide enthalten, kann so ausgewählt werden, dass diese Peptide schnell ausgetragen werden, z. B. über eine nasale oder intravenöse Route, falls dies erforderlich ist.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0015] [Fig. 1](#) ist eine graphische Illustration der Fähigkeit von bestimmten Peptiden, an Herzgewebe anzu-
binden.

BEISPIELE

[0016] In den folgenden Beispielen werden Daten für die am meisten bevorzugten Lysin enthaltenden Peptide der Erfindung angegeben. Der Herzschutz der vorliegenden Peptide ist im Wesentlichen gemessen worden wie in der Publikation von V. De Gennaro Colonna et al., Europ. J. Pharmacol. 334: 201–207 (1997) beschrieben ist.

Beispiel 1

[0017] Die Effekte von koronarem Perfusionsdruck (Coronary Perfusion Pressure = "CPP") in isolierten Rattenherzen sind unter Verwendung von Hexarelin (His-D-Mrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂) als Referenzverbindung gemessen und mit dem für den GH-Antagonisten His-D-Mrp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ verglichen worden. Für Hexarelin wurde gegenüber einer Behandlung mit Salzlösung (d. h. kein Peptid) ein Anstieg beim CPP von 110±10% gefunden, aber für den Antagonisten wurde ein Anstieg von 160±25% gefunden. Dies ist eine total unerwartete und überraschende Erkenntnis, da der Antagonist kein GH freisetzt.

Beispiel 2

[0018] Die Bindungsfähigkeiten von Lysin enthaltenden Peptiden verglichen mit kein Lysin enthaltenden Peptiden an humane Herzmembranen sind in [Fig. 1](#) gezeigt. Diese Daten sind gemäß dem Verfahren von G. Muccioli et. al., J. Endocrinology, 156, 90 (1998) erhalten worden. Die Daten für die verwendeten Peptide sind in der Graphik unter der Verwendung der folgenden Identifikationen gezeigt.

Nummer	Peptid
A	His-D-Mrp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH ₂
B	[Spiro(S,S)-(Pro-Leu)]-D-Mrp-D-Trp-Phe-Lys-NH ₂
C	D-Mrp-D-Mrp-Phe-NH ₂
D	GAB-D-Mrp-D-Mrp-NH ₂
E	D-Mrp-Mrp-NH ₂
G	AIB-D-Mrp-Mrp-NH ₂
F	AIB-D-Mrp-D-Mrp-NH ₂

[0019] Die Peptide A–B entsprechen der Erfindung, während die Peptide C–D dem Vergleich dienen. Wie in der Figur gezeigt ist, stellen Lysin enthaltende Peptide eine Inhibierung (d. h. Verlagerung) von ¹²⁵I-Tyr-Ala-His-D-Mrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ in Anteilen von über 60 bis über 100% bereit, wobei die kein Lysin enthaltende Peptide G–K nur ungefähr 5 bis weniger als 35% bereitstellten. Die größeren Bindungsaffinitäten für die Lysin enthaltenden Peptide der Erfindung illustrieren, dass diese Peptide direkt auf spezifische Rezeptoren von Herzgewebe einwirken, um die Normalisierung des Herzdrucks zu erreichen.

Beispiele 3–4

[0020] Diese Beispiele illustrieren bevorzugte Formulierungen für die Verabreichung der Lysin enthaltenden Peptide der Erfindung.

Beispiel 3

[0021] Das Peptid His-D-Mrp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂ wird in sterilen Phiolen lyophilisiert, die 100 mg des Peptids und 10 mg Mannitol als Streckungsmittel enthalten. Wasser für die Injektion wird dann verwendet, um das Peptid in eine Formulierung aufzulösen, die intravenös in Säugetiere mit verschlechterter Herzfunktion in einer Dosierung von 1 µg/kg Körpergewicht injiziert werden kann.

Beispiel 4

[0022] Das Peptid des Beispiels 3 wird in sterilem Wasser aufgelöst, das 0,05 % Chlorkresol als Konservierungsmittel enthält. Diese Lösung kann zwei- oder dreimal täglich intranasal in Dosierungen von 20–60 µg/kg an Säugetiere mit verschlechterter Herzfunktion verabreicht werden, so dass die Peptide schnell absorbiert werden können.

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Deghenghi, Romano

<120> Lysine containing peptides for treatment of heart
disease

<130> deghenghi

<140>

<141>

<160> 39

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is D-TRP

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Phe is D-Phe

<400> 1

His Trp Ala Trp Phe Lys

1

5

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is D-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Phe Is D-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Trp Is 2-alkyl-Trp

<400> 2

His Trp Ala Trp Phe Lys

1

5

<210> 3

<211> 7

<212> PRT *

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Thr is D-Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Trp is D- 2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)

<223> Phe is D-Phe

<400> 3

Thr His Trp Ala Trp Phe Lys

1

5

<210> 4

<211> 6

<212> FRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is D- 2-alkyl- Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Phe is D-Phe

<400> 4

Thr Trp Ala Trp Phe Lys

1

5

<210> 5

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Trp is IMA-D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is D-Trp

<400> 5

Trp Trp Phe Lys

1

<210> 6

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Trp is IMA-D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Ala is D-Naphthyl-Ala

<400> 6

Trp Ala Phe Lys

1

<210> 7

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Trp is GAB-D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (3)

<223> Trp is D-Trp

<400> 7

Trp Trp Trp Lys

1

<210> 8

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Ala is D-Ala

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Ala is D-naphthyl-Ala

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Phe is D-Phe

<400> 8

Ala Ala Ala Trp Phe Lys

1

5

<210> 9

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Ala is INIP-D-Naphthyl-Ala

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Ala is D-naphthyl-Ala

<400> 9

Ala Ala Phe Lys

1

<210> 10

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Ala is INIP- D-naphthyl-Ala

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is D-Trp

<400> 10

Ala Trp Phe Lys

1

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Trp is IMA-D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Phe is D-Phe

<400> 11

Trp Ala Trp Phe Lys

1 5

<210> 12

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Trp is INIP-D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is D-Trp

<400> 12

Trp Trp Phe Lys

1

<210> 13

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial
Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Trp is INIP-D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Ala is D-naphthyl-Ala

<400> 13

Trp Ala Phe Lys

1

<210> 14

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Trp is GAB-D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is D-Trp

<400> 14

Trp Trp Phe Lys

1

<210> 15

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Trp is TXM-D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is D-Trp

<400> 15

Trp Trp Phe Lys

1

<210> 16

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Trp is GAB-D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is 2-alkyl-Trp

<400> 16

Trp Trp Phe Lys

1

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Trp is D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)

<223> Phe is D-Phe

<400> 17

Ala His Trp Ala Trp Phe Lys

1

5

<210> 18

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is D-2-alkyl-trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Phe is D-Phe

<400> 18

His Trp Ala Trp Phe Lys Thr

1

5

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> trp is D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Phe is D-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)

<223> Thr is D-Thr

<400> 19

His Trp Ala Trp Phe Lys Thr

1

5

<210> 20

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Thr is D-Thr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Phe is D-Phe

<400> 20

Thr Trp Ala Trp Phe Lys

1

5

<210> 21

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Trp is GAB-D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Ala is D-naphthyl-Ala

<400> 21

Trp Ala Phe Lys

1

<210> 22

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Trp is GAB-D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Trp is 2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Trp is 2-alkyl-Trp

<400> 22

Trp Trp Trp Lys

1

<210> 23

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Trp is GAB-D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Trp is D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Trp is 2-alkyl-Trp

<400> 23

Cys Tyr Trp Trp Trp Lys

1

5

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Trp is D- 2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)

<223> Phe is D-Phe

<400> 24

Tyr Ala His Trp Ala Trp Phe Lys

1

5

<210> 25

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Ala is D-Ala

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Phe is D-Phe

<400> 25

Ala Trp Ala Trp Phe Lys

1

5

<210> 26

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Lys is D-Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Phe is D-Phe

<400> 26

His Trp Lys Trp Phe Lys

1

5

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic

peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Trp is D-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Trp is 2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)

<223> Phe is D-Phe

<400> 27

His Ala Trp Lys Trp Phe Lys

1

5

<210> 28

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Lys is D-Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Trp is 2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Phe is D-Phe

<400> 28

His Trp Lys Trp Phe Lys

1

5

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Trp is D-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Trp is 2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)

<223> Phe is D-Phe

<400> 29

His Ala Trp Ala Trp Phe Lys

1

5

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Trp is D-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Trp is 2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Phe is D-Phe

<400> 30

His Trp Ala Trp Phe Ala Lys

1

5

<210> 31

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (2)

<223> Pro-Leu is S,S-spiro(Pro-leu)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Trp is D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Trp is D-Trp

<400> 31

Pro Leu Trp Trp Phe Lys

1

5

<210> 32

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (2)

<223> Pro-Leu is S,S-spiro(Pro-Leu)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Trp is d-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Trp is 2-alkyl-Trp

<400> 32

Pro Leu Trp Trp Lys

1

5

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Pro-Leu is S,S-spiro(Pro-Leu)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Trp is D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)

<223> Phe is D-Phe

<400> 33

Pro Leu Trp Ala Trp Phe Lys

1

5

<210> 34

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (2)

<223> Pro-Leu is S,S-spiro-(Pro-Leu)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Trp is D-2-alkyl-trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Lys is D-Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)

<223> Phe is D-Phe

<400> 34

Pro Leu Trp Lys Trp Phe Lys

1

5

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2) .. (3)

<223> Pro-Leu is S,S-spiro-(Pro-Leu)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Trp is D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)

<223> Lys is D-Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)

<223> Phe is D-Phe

<400> 35

Tyr Pro Leu Trp Lys Trp Phe Lys

1

5

<210> 36

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (2)

<223> Pro-Ile is S,S-spiro-(Pro-Ile)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Trp is D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Lys is D-Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)

<223> Phe is D-Phe

<400> 36

Pro Ile Trp Lys Trp Phe Lys

1

5

<210> 37

<211> 4

<212> FRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1) .. (2)

<223> Pro-leu is S,S-spiro-(Pro-Leu)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)

<223> Trp is D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Lys is D-HNH-(SO₂CH₃)-Lys

<400> 37

Pro Leu Trp Lys

1

<210> 38

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> Trp is HAIC-D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Lys is D-Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Phe is D-Phe

<400> 38

Trp Lys Trp Phe Lys

1

5

<210> 39

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:synthetic
peptides

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)

<223> trp is ATAB-D-2-alkyl-Trp

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)

<223> Lys is D-Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)

<223> Phe is D-Phe

<400> 39

Trp Lys Trp Phe Lys

1

5

Patentansprüche

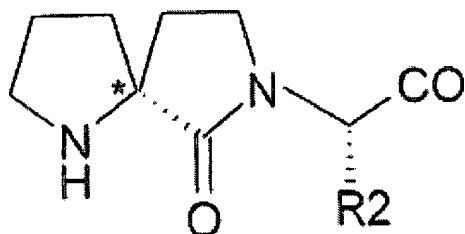
1. Verwendung eines Peptids, das aus der Gruppe ausgewählt ist, welche besteht aus:

His-D-Trp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,
 His-D-Mrp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,
 His-Ala-D-Trp-Lys-Mrp-D-Phe-Lys-NH₂,
 His-D-Mrp-D-Lys-Mrp-D-Phe-Lys-NH₂,
 His-Ala-D-Trp-Ala-Mrp-D-Phe-Lys-NH₂,
 His-D-Trp-Ala-Mrp-D-Phe-Ala-Lys-NH₂,
 [S,S-Spiro(Pro-Leu)]-D-Mrp-D-Trp-Phe-Lys-NH₂,
 [S,S-Spiro(Pro-Leu)]-D-Mrp-Mrp-Lys-NH₂,
 [S,S-Spiro(Pro-Leu)]-D-Mrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,
 [S,S-Spiro(Pro-Leu)]-D-Mrp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,
 Tyr-[S,S-Spiro(Pro-Leu)]-D-Mrp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,
 [S,S-Spiro(Pro-Ile)]-D-Mrp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,
 [S,S-Spiro(Pro-Leu)]-D-Mrp-D-HNN-(SO₂CH₃)-Lys-NH₂,

HAIC-D-Mrp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,

ATAB-D-Mrp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys-NH₂,

wobei: D das rechtsdrehende Enantiomer ist, Mrp 2-Alkyl-Trp ist, wobei die Alkylgruppe 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, HAIC(2S, 5S)-5-Amino-1,2,4,5,6,7-Hexahydroazepino-[3,2,1-hi]-Indol-4-on-2-Karbonsäure ist, ATAB 2-R-(2β, 5β, 8β)-8-Amino-7-Oxo-4-Thia-1-Aza-Bizylo-[3.4.0]-Nonan-2-Karbonsäure ist, S,S-Spiro-(Pro-Leu) und S,S-Spiro(Pro-Ile)4-Methyl-2S-[6¹-Oxo-(5¹-S)-1¹,7¹-Diazaspiro-[4,4]-Nonn-7¹-yl]-Pentansäure der Formel



ist, wobei R2 die Leu- oder Ile-Seitenkette ist,

für die Herstellung eines Medikaments zum Normalisieren des Herzdrucks und für die Behandlung einer Herzkrankheit.

2. Verwendung eines Peptids nach Anspruch 1, wobei die Herzkrankheit myokardiale Ischämie, unzureichende Herzfunktion oder Herzinfarkt ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Medikament injizierbare Form hat.

4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Medikament für die bukkale, rektale, vaginale, transdermale, pulmonare, nasale oder orale Verabreichung vorgesehen ist.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

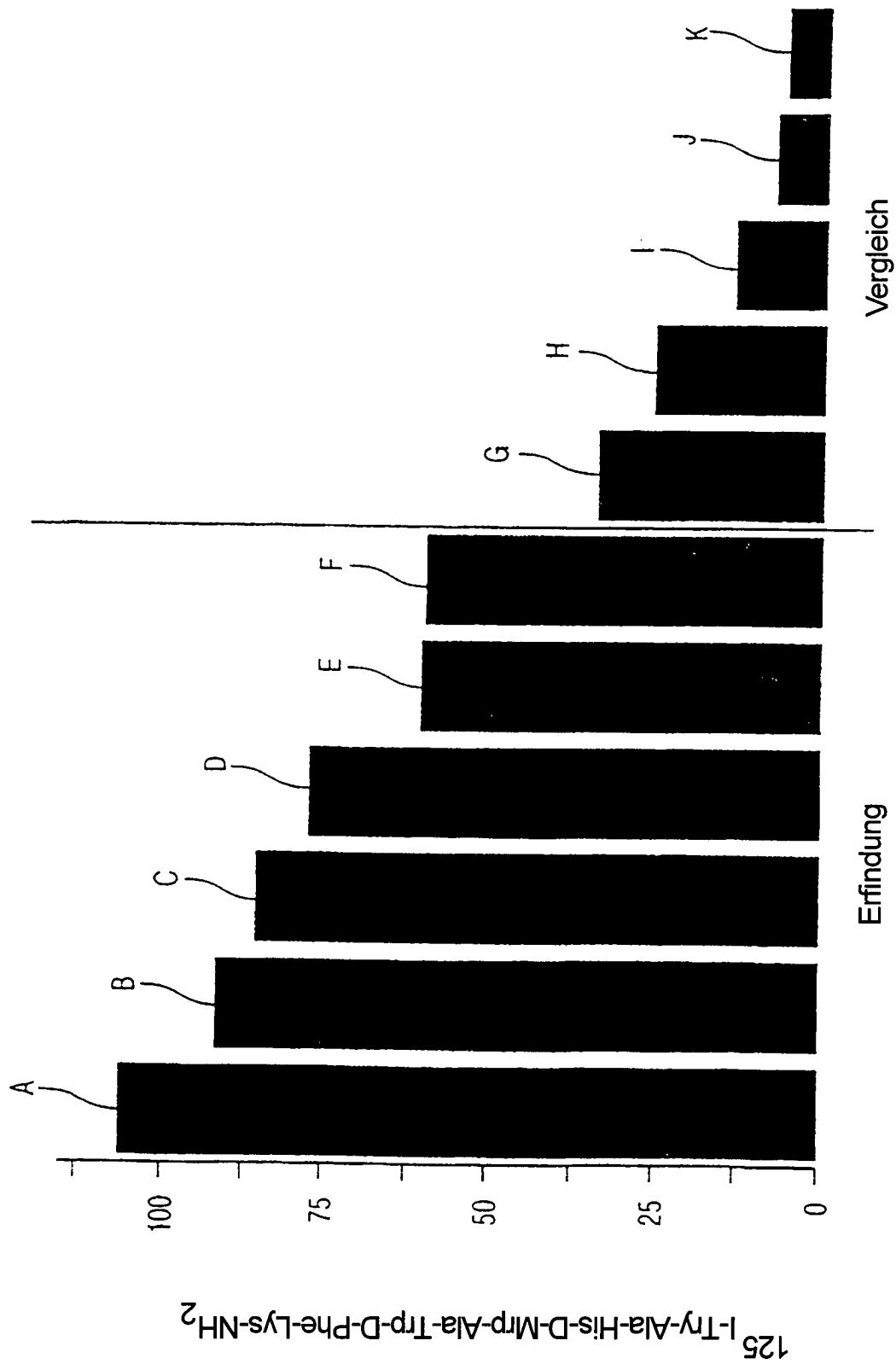


FIG. 1