СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1116698 A1

(51)5 C 07 K 7/12, A 61 K 37/02

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ ПРИ ГКНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

ВСЕСОЮЗНАЯ ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ БИБЛИОТЕКА

1

(21) 3561936/23-04
(22) 24.11.82
(46) 07.10.90. Бюл. № 37
(71) Институт органического синтеза АН ЛатвССР
(72) И.В. Боброва, Г.И.Чипенс, Н.А.Абиссова и В.Д.Григорьева
(53) 547.964.4.07(088.8)
(56) Hughes J. и др. Identification of tvo related pentapeptides from the bravi wittapotent opiate agonist activity Nature, 1975, 253, pp.577-579.

Buescher H. и др. Evidence for analgesil activity of enkephalin in the Nature. 1976, 261, pp.423-425.

Kubota M. и др. Enkephalin analogs containing the olipeptidi unit Tyr-Arg (Kyotorphin), Chem. Pharm. Bull., 1980, 28, 8, pp.2580-2586.

2

(54) АНАЛОГИ ЭНКЕФАЛИНА, ОБЛАДАЮЩИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Аналоги энкефалина общей формулы

Tyr-DOrn-Gly-Phe-y
X

	X	y
I^a	Pro	OH
где $I^б$	Leu	OH
$I^в$	Asn	OH
I^2	Pro	NH_2

обладающие анальгетической активностью.

Изобретение относится к новым биологически активным соединениям - аналогам энкефалина, обладающим анальгетической активностью, которые могут найти применение в медицине.

Энкефалин - природный антагонист опиатного рецептора в мозгу, был выделен и идентифицирован в виде смеси двух пентапептидов: H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH (метионинэнкефалин) и H-Tyr-Gly-Gly-Phe-LeuOH (лейцилэнкефалин). Оба пептида проявляют морфиноподобную активность в опытах на специфических моделях опиатного рецептора, а также подавляют стереоспецифическое связывание с рецептором опиатного антагониста налоксона в гомогенатах мозга.

Met- и Leu- энкефалины показывают анальгезию в течение 5-15 мин при внутрижелудочковом введении в мозг мыши.

Наиболее близким к описываемому соединению является аналог энкефалина ($D\text{-}Arg^2$) - энкефалин, содержащий во втором положении D-изомер аминокислоты с основными свойствами, проявляющий анальгетическую активность при внутримозговом введении и не обладающий анальгезией при внутривенном введении.

(19) SU (11) 1116698 A1

Цель изобретения - поиск новых пептидных производных аналогов энкефалина, обладающих более высокой анальгетической активностью, чем известные природные энкефалины или их синтетические аналоги.

Поставленная цель достигается описываемыми аналогами энкефалина общей формулы

Tyr-DOrn-Gly-Phe-y
X—

	X	y
где I^a	Pro	OH
$I^б$	Leu	OH
$I^в$	Asn	OH
I^2	Pro	NH_2

Описываемые соединения синтезируют известными методами пептидной химии в растворе согласно приведенной схемы с использованием активированных эфиров трет-бутилоксикарбонил-аминокислот.

Для синтеза аналогов энкефалина (I^a- I^2) используют аминокислоты и их производные фирмы "Reanal" (Венгрия). Все аминокислоты, кроме D-орнитина, имеют L-конфигурацию. Температуру плавления веществ определяли в капиллярах (без коррекции). Индивидуальность промежуточных соединений контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV_{254} (ЧССР).Для хроматографии аналогов энкефалина применяли стеклянные пластинки с закрепленным слоем силикагеля Silika Gel 60 F-254 фирмы "Merck" (ФРГ). Использовали следующие системы растворителей: хлороформ - этанол - уксусная кислота (AcOH) 85:10:5 (А); н-бутанол-пиридин-AcOH5-H_2O 15:10:3:6 (Б); н-бутанол -/AcOH - H_2O 4:1:1 (В); хлороформ-метанол-AcOH-H_2O 30:20:4:6 (В); 60:18:2:3 (Г); н-бутанол-пиридин-AcOH-H_2O 15:12:3:10 (D). Удельное оптическое вращение пептидов измеряют на поляриметре "Perkin Elmer 141M" (США). Кислотный гидролиз проводят при 120°C в течение 24 ч. Аминокислотный состав определяют на анализаторе Ieol-3.

Для всех соединений данные элементного анализа удовлетворительно совпадают с вычисленным содержанием C, H и др.

Пример 1. N-трет-бутилоксикарбонилглицилфенилаланин (4).

6,6 г (40 ммоль) L-фенилаланина (2) растворяют в 40 мл 1 н.раствора гидроокиси натрия, добавляют 3,34 г бикарбоната натрия, 50 мл диметилформамида (ДМФА) и 16,94 г (40 ммоль) пентахлорфенилового эфира трет-бутилоксикарбонилглицина (3), растворенного в 20 мл ДМФА. Смесь перемешивают в течение нескольких часов. После завершения реакции (хроматографический контроль) реакционную массу разбавляют этилацетатом и водой (до разделения слоев), охлаждают до 0°C и подкисляют 0,5 н. соляной кислотой до pH 3. Этилацетатный слой отделяют, водную фазу экстрагируют повторно. Объединенный этилацетатный слой промывают водой, насыщенной раствором хлористого натрия, и сушат над безводным сульфатом натрия.

Кристаллический осадок, полученный после отгонки растворителя, перекристаллизовывают из этилацетата с небольшой добавкой петролейного эфира. Выход дипептида (4) - 11,4 г (88%); т.пл. 133-135°C; $[\alpha]_D^{24}$ + 15,7°(с. 1 ДМФА); Rf 0,73 (А); 0,80 (В).

N-трет-бутилоксикарбонил; N^{δ}-бензилоксикарбонил-D-орнитилглицилфенилаланин (7).

10,9 г (33,8 ммоль) дипептида (4) растворяют в 50 мл 70%-ного раствора трифторуксусной кислоты (TFA) в дихлорметане и выдерживают 30 мин. Растворитель отгоняют, остаток растирают с эфиром, отфильтровывают, промывают эфиром на фильтре и сушат в вакууме над гидроокисью калия. Получают 10,4 г (91%) трифторацетата дипептида (5), Rf 0,63 (В).

5,2 г (15,5 ммоль) трифторацетата (5) растворяют в 50 мл ДМФА, охлаждают до 0°C и при охлаждении добавляют 2,65 мл (15,5 ммоль) диизопропилэтиламина в 5 мл ДМФА и 8,2 г (15,5 моль) пентафторфенилового эфира N^{α}-трет-бутилоксикарбонил, N^{δ}-бензилоксикарбонил-D-орнитина (6), растворенного в 15 мл ДМФА. Реакционную массу перемешивают несколько часов и после завершения реакции обрабатывают аналогично соединению 4. Продукт, полученный после отгонки растворителя, очищают на колонке с силикагелем фирмы "Merck". Элюирование проводят в системе хлороформ-этанол-этилацетат-AcOH-H_2O 285:5:8:2:0,25.

Соответствующие фракции собирают, упаривают и сушат в вакууме.

Получают 5,9 г (67%) масла защищенного трипептида (7) с Rf 0,65 (А), 0,72 (Б).

N,O-ди-трет-бутилоксикарбонилтирозил-N^{δ}-бензилокси-карбонил-D-орнитилглицилфенилаланин (10).

20,0 г (35 ммоль) трипептида (7) растворяют в 100 мл 50% раствора трифторуксусной кислоты в дихлорметане и выдерживают в течение 20 мин. Растворитель отгоняют, остаток растирают с эфиром. Образовавшийся осадок отфильтровывают, вновь промывают эфиром и высушивают в вакууме над гидроокисью калия.

Получают 19,2 г (94%) трифторацетата трипептида (8) с Rf 0,62 (Д).

18,1 г (31 ммоль) трифторацетата трипептида (8) растворяют в 100 мл ДМФА, охлаждают до 0°С добавляют при перемешивании 5,3 мл (31 ммоль) диизопропилэтиламина в 10 мл ДМФА и 16,6 г (31 ммоль) пентафторфенилового эфира N,O-ди-Boc-L-тирозина (9). Реакционную массу перемешивают 1,5-2 часа (хроматографический контроль) и после завершения реакции обрабатывают аналогично соединению 4. Продукт, полученный после отгона этилацетата, размешивают с эфиром и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат в эксикаторе. Выход 16,0 г (62%) защищенного тетрапептида (10); Rf 0,75 (А), 0,55 (Б Merck); $[\alpha]_D^{22}$ + + 5,6° (с.1, ДМФА).

N-O-ди-трет-бутилоксикарбонилтирозил-[N^{δ}-(N^{α}-бензилоксикарбонил-пролин)]D-орнитилглицилфенилаланин (12).

К 18 г (2,2 моль) защищенного тетрапептида (10) в 150 мл метанола, 15 мл АсОН и 20 мл воды добавляют палладиевую чернь и гидрируют в течение нескольких часов. Катализатор отфильтровывают, фильтрат упаривают. Остаток растирают с эфиром и фильтруют, затем дважды переосаждают из спирта эфиром, вновь промывают эфиром и сушат в вакууме над гидроокисью калия.

Получают 13,8 г (91%) тетрапептида (11) с Rf 0,15 (А); Rf 0,72 (В, "Merck").

5,1 г (6,8 ммоль) тетрапептида (11) растворяют в 100 мл ДМФА и при перемешивании и охлаждении добавляют 1,16 мл (6,8 ммоль) диизопропилэтиламина в 3 мл ДМФА и 2,8 г (6,8 ммоль) пентафторфенилового эфира N-бензилоксикарбонил-L-пролина, растворенного в 15 мл ДМФА. Через 2-3 ч реакционную массу обрабатывают аналогично соединению 9. Продукт, полученный после отгонки растворителя, очищают на колонке с силикагелем фирмы "Merck". Элюирование проводят в системе хлороформ-этанол-этилацетат-АсОН-H_2O 185:5:8=2:0,25. Соответствующие фракции собирают, упаривают и сушат в вакууме. Получают 4,3 г (68%) защищенного пентапептида (12) с $[\alpha]_D^{22}$ - 17° (с.1, ДМФА); Rf 0,79 (В. "Merck"); 0,65 (Г. "Merck").

N,O-ди-трет-бутилоксикарбонилтирозил-[N^{δ}-(N^{α}-бензилоксикарбонил-лейцил)] D-орнитилглицилфенилаланин (13).

Из 5,1 г (6,8 ммоль) тетрапептида (11) и 3,5 г (6,8 ммоль) пентахлорфенилового эфира N-бензилоксикарбонил-L-лейцина получают пентапептид (13) аналогично соединению 12.

Выход 4,8 г (74%) белого порошка защищенного пентапептида (13); $[\alpha]_D^{24}$ -5° (с. 1, ДМФА); Rf 0,80 (А); 0,84 (В).

N-O-ди-трет-бутилоксикарбонилтирозил-[N^{δ}-(N^{α}-бензилоксикарбонил-аспарагинил)]-D-орнитилглицилфенилаланин (14).

Из 5,1 г (6,8 ммоль) тетрапептида (11) и 3,3 г (6,8 ммоль) нитрофенилового эфира N-бензилоксикарбонил-α аспарагина получают пентапептид (14) аналогично соединению 12. Выход 4,7 г (70%) белого порошка защищенного пентапептида (14); $[\alpha]_D^{24}$ + + 8,2° (с.1, ДМФА); Rf 0,72 (А); 0,83 (Б).

Тирозил-(N^{δ}-пропил)-D-орнитилглицилфенилаланин (I^{a}).

К 300 мг (0,32 ммоль) защищенного пентапептида 12 в 20 мл метанола, 2 мл АсОН и 0,5 мл воды добавляют палладиевую чернь и гидрируют в течение 2-3 ч. Катализатор отфильтровывают, фильтрат упаривают. Остаток растирают с эфиром и сушат в вакууме над гидроокисью калия. Полученный продукт растворяют в 5 мл 70%-ного раствора TFA в хлористом метилене и выдерживают в течение 30 мин. Растворитель отгоняют и остаток растирают с эфиром. Образовавшийся осадок отфильтровывают, повторно промывают эфиром и сушат в вакууме. Полученный продукт очи-

щают высокоэффективной жидкостной хроматографией на хроматографе Du Pont-830. Элюирование осуществляют смесью этанол - 0,1 н.раствора ацетата аммония 20:80. Соответствующие фракции собирают и лиофилизуют. Выход 70 г (37%) разветвленного пентапептида аналога энкефалина (I^a); $[\alpha]_D^{22}$ + 41° (с, 1; 0,2 и AcOH); Rf 0,30 (Б) 0,74 (В), аминокислотый состав: Gly 1,00; Tyr 0,93; Phe 1,10; Oru 0,93; Pro 1,03.

Пример 2. Тирозил-(N^{δ}-лейцил)-D-орнитилглицилфенилаланин (I^{δ}).

700 мг (0,73 ммоль) защищенного пентапептида (13) обрабатывают аналогично соединению Ia. Получают 205 мг (46%) разветвленного пентапептида аналога энкефалина (I^{δ}); $[\alpha]_D^{22}$ + 52° (с. 1; 0,2н. AcOH); Rf 0,60 (Б), 0,50 (В), аминокислотный состав: Gly 1,00, Tyr 0,95, Phe 1,26, Orn 0,98, Leu 1,05.

Пример 3. Тирозил-(N^{δ}-аспарагинил)-D-орнитилглицилфенилаланин (I^{β}).

700 мг (0,73 ммоль) защищенного пентапептида (14) обрабатывают аналогично соединению I^a. Получают 270 мг (60%) разветвленного пентапептида аналога энкефалина (I^{β}); $[\alpha]_D^{22}$ + 37°(с.1; 0,2 н AcOH); Rf 0,42 (В); Rf 0,18 (Д), аминокислотный состав: Gly 1,00; Tyr 0,89; Phe 1,13; Orn 0,97; Asn 1,09.

Пример 4. О-ди-трет-бутилоксикарбонил-тирозил-N^{δ}-(N-бензилоксикарбонил-пролил)-D-орнитил-глицил-фенилаланинамид (15).

К раствору 0,50 г (0,54 ммоль) соединения (12) в 3 мл ДМФА добавляют 0,08 г (0,54 ммоль) аммониевой соли L-окси бензотриазола и 0,11 г (0,54 ммоль) дициклогексилкарбодиимида. Реакционную смесь оставляют на ночь, отфильтровывают и обрабатывают аналогично соединению 4. Получают 0,46 г (91%) защищенного амида пентапептида 15 с Rg 0,48 (А."Мерк").

Тирозил-(N^{δ}-пролил)-D-орнитилглицилфенилаланинамид (I^{ϵ}).

К 0,28 г (0,30 ммоль) защищенного пептапептида (15) в 20 мл метанола, 2 мл AcOH и 0,5 мол воды добавляют палладиевую чернь и гидрируют в течение 2-3 ч. Катализатор отфильтровывают, фильтрат упаривают. Остаток растирают с эфиром и сушат в вакууме над гидроокисью калия. Полученный продукт растворяют в 5 мл 70% раствора TFA в хлористом метилене и выдерживают в течение 30 мин. Растворитель отгоняют и остаток растирают в с эфиром. Образовавшийся осадок отфильтровывают, повторно промывают эфиром и сушат в вакууме. Полученный продукт очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией на колонке Zorbax C_8. Элюирование осуществляют смесью этанола и 0,1 М раствора ацетата аммония 5:95. Соответствующие фракции собирают и лиофилизуют. Выход 90 мг (50%) разветвленного амида пентапептида (I^{ϵ}); $[\alpha]_D^{22}$ +20°(с.1; 0,2 н AcOH); Rf 0,53 (В), 0,22 (В, "Мерк"), аминокислотный состав,%: Tyr 0,86; Gly 1,00; Phe 0,91; Orn 0,92; Pro 1,08.

Проведены испытания биологической активности описываемых соединений (I^a-I^{ϵ}).

Анальгетическую активность определяли по методу H.Ueda et. al.

В работе были использованы беспородные мыши-самцы массой 18-22 г. Исследуемое вещество, растворенное в стерильном физиологическом растворе, вводили при помощи У-образной иглы в cisterna magne мозга неанестезированным мышам в количестве 10 мкл. Исследовался диапазон доз от 0,25 до 10 мкг/животное для (I^a), от 0,25 до 100 мкг/животное для аналогов энкефалина (I^{δ}) и (I^{β}) и от 0,05 до 0,5 мкг/животное для (I^{ϵ}). Контрольным животным вводили 10 мкл стерильного физиологического раствора. При внутривенном введении препарат вводился в хвостовую вену мышей в диапазоне доз от 10 до 100 мг/кг(для соединения I^{ϵ} от 15 до 25 мкг/кг). Каждая экспериментальная группа состояла из 8-10 мышей. Анальгетическую активность оценивали по методу Buescher при помощи артериального зажима, накладываемого на основание хвоста. Определение болевой реакции проводилось через 5,15,30,60 и 90 мин после введения и затем каждые 30 мин до исчезновения анальгетической реакции.

Результаты выражены альтернативным методом (процент мышей, показавших анальгетическую реакцию). При вычислении $КД_{50}$ (эффективная доза исследуемого вещества, которая вызы-

вает анальгетический эффект у 50% подопытных животных) использован метод Литчфилда и Уилкоксона.

Анальгетическая активность исследуемых соединений приведена в табл.1 и 2.

Синтезированные аналоги энкефалина с разветвленной пептидной цепью (I^{α}-I^{2}) обладают выраженной анальгетической активностью. Максимальный эффект наблюдается на 5-15 (I^{δ},I^{β}), либо на 5-30 мин (I^{α},I^{2}) после введения. Анальгетическая активность аналогов (I^{α}-3^{2}) значительно превышает активность природных энкефалинов (соединения 6,7 в таблице 1) активность (D-Arg^{2})-Leu-энкефалина (соединение 5, табл.1). Анальгетический эффект новых аналогов энкефалина (I^{α}-I^{β}) в 1,5-2 раза и (I^{2}) в 6 раз выше анальгетического эффекта морфина в молярных соотношениях при интрацистернальном введении мышам (см.табл.1). По продолжительности анальгетического действия соединение I^{β} превосходит морфин в 3 раза, соединение I^{2}- в 1,5 раза.

В отличие от природных энкефалинов и от соединения, взятого для сравнения, эти аналоги активны при внутривенном введении (см.табл.2). Аналоги энкефалина обладают анальгетической активностью в интервале от 18 до 69% анальгетического эффекта морфина при внутривенном введении мышам.

Сравнение терапевтических индексов и широты терапевтического действия описываемых соединений (таблицы 3 и 4) с теми же параметрами их ближайшего структурного аналога. Tyr-DArg-Gly--Phe-Leu показывает, что описываемые соединения малотоксичны и превосходят известное соединение по широте терапевтического действия и терапевтическому индексу при интрацистернальном введении мышам.

Описываемые соединения проявляют высокую активность при внутривенном введении мышам, известное соединение, взятое для сравнения, при таком способе введения неактивно.

Проведенные исследования показали, что описываемые соединения малотоксичны и превосходят по анальгетической активности известные соединения, при этом их активность сохраняется и при внутривенном введении.

Таблица 1

Анальгетическая активность энкефалинов при интрацистернальном введении мышам (метод "tail pirch")

Соединения	$ЕД_{50}$, ммоль/животное	Время максимального эффекта, мин	Продолжительность анальгезии, мин	Относительная анальгетическая активность морфина 1
(I^{α}) Tyr-DOrn-Gly-Phe-Pro	0,8(0,5-1,3)	5-30	60	1,5
(I^{δ}) Tyr-DOrn-Gly-Phe-Leu	0,6(0,4-1,0)	5-15	30	2,0
(I^{β}) Tyr-DOrn-Gly-Phe-Asn	0,6(0,3-1,8)	5-15	180	2,0
(I^{2}) Tyr-DOrn-Gly-$PheNH_2$-Pro	0,2(0,09-0,4)	5-30	90	6,0
Tyr-DArg-Gly-Phe-Leu	5,2(2,9-9,2)[2]	-	-	0,23
Leu-энкефалин	174(102-281)	5	15	0,007
Met-энкефалин	154(90-261)	5	15	0,008
Морфин	1,2(0,6-2,2)	5-15	60	1

[1] при $ЕД_{60-80}$

[2] Данные по активности ($ЕД_{50}$) приведены из литературного источника (3).

Таблица 2

Анальгетическая активность энкефалинов и его разветвленных аналогов при внутривенном введении мышам (метод "tail pirch")

Соединение	$ЕД_{50}$, ммоль/кг	Относительная анальгетическая активность морфин 100%	Продолжительность анальгезии при $ЕД_{60-80}$, мин
I^{a} Tyr-DOrn-Gly-Phe-Pro	73(58-91)	25	60
$I^{б}$ Tyr-DOrn-Gly-Phe-Leu	101(60-173)	18	30
$I^{в}$ Tyr-DOrn-Gly-Phe-Asn	32(21-49)	57	30
I^{2} Tyr-DOrn-Gly-PheNH_2-Pro	26(17-40)	69	60
8 Морфин	18(15-22)	100	60

Таблица 3

Терапевтический индекс описываемых аналогов энкефалина

Соединение	Формула соединения	$ЕД_{50}$ при интрацистернальном введении мышам		Терапевтический индекс	$ЕД_{50}$ при внутривенном введении мышам		Терапевтический индекс
		ммоль/жив.	мкг/жив.		мкмоль/кг	мг/кг	
I^{a}	Tyr-DOrn-Gly-Phe-Pro	0,8	0,6	>16,6($\frac{10}{0,6}$)[1]	73	55	>10,9($\frac{600}{55}$)[3]
$I^{б}$	Tyr-DOrn-Gly-Phe-Leu	0,6	0,5	>200 ($\frac{100}{0,5}$)[1]	101	78	>10,2($\frac{800}{78}$)[4]
$I^{в}$	Tyr-DOrn-Gly-Phe-Asn	0,6	0,5	>200 ($\frac{100}{0,5}$)[1]	32	25	>16($\frac{400}{25}$)[3]
I^{2}	Tyr-DOrn-Gly-Phe-NH_2-Pro	0,2	0,15	>16,6($\frac{2,5}{0,15}$)[1]	26	20	= 12,5($\frac{250}{20}$)[5]
5	Соединение для сравнения Tyr-DArg-Gly-Phe-Leu	5,2	3,4	>5,8 ($\frac{20}{3,4}$)[2]	Не действует	-	

[1] Доза пептида (мкг/животное), которая еще не вызывает токсических эффектов и смерти животных, следовательно, терапевтический индекс (ТИ) составляет величину большую, чем приведенное в таблице отношение, что достаточно для создания терапевтического средства.

[2] Доза пептида, вызывающая смерть 20% животных

[3] Доза пептида, еще не вызывающая токсических эффектов, следовательно ТИ больше, чем приведенное соотношение

[4] Доза пептида, вызывающая смерть 40% животных, следовательно ТИ больше 10,2.

[5] Доза пептида, вызывающая смерть 50% животных, следовательно ТИ составляет 12,5.

Таблица 4

Терапевтическая широта действия описываемых аналогов энкефалина

Соединение	Минимальная доза вызывающая анальгетический эффект при интрацистернальном введении мышам /мкг/животн.	Терапевтическая широта	Минимальная доза, вызывающая анальгетический эффект, при внутривенном введении мышам, мг/кг	Терапевтическая широта
I[а]	0,25	$>40(\frac{10}{0,25})$ [1]	50	$>12(\frac{600}{50})$ [3]
I[б]	0,25	$>400(\frac{100}{0,25})$ [1]	60	$=10(\frac{600}{60})$ [4]
I[в]	0,1	$>1000(\frac{100}{0,1})$ [1]	15	$>26(\frac{400}{15})$ [3]
I[г]	0,05	$>50(\frac{2,5}{0,05})$ [4]	15	$=16,6(\frac{250}{15})$ [5]
5	0,5	$=40(\frac{20}{0,5})$ [2]		

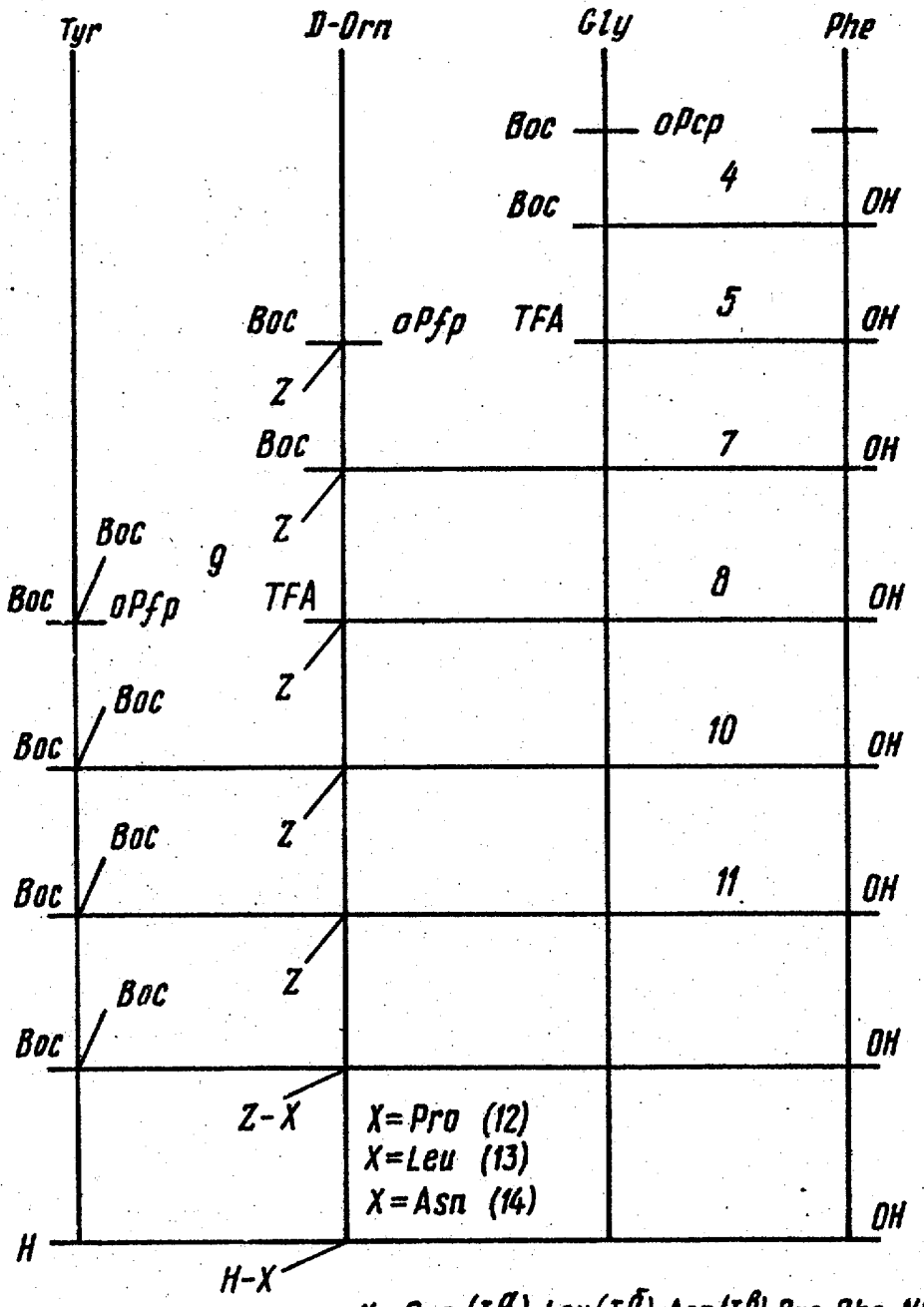
[1] Доза пептидов (мкг/животное), которые еще не вызывают признаков токсичности, следовательно, терапевтическая широта (ТШ) превышает приведенные в таблице отношения.

[2] Доза соединения 11, вызывающая смерть 20% животных.

[3] Максимальные исследованные дозы, которые еще не вызывали токсических эффектов, следовательно, ТШ превышает приведенные отношения.

[4] Доза соединения, вызывающая смерть 30% животных.

[5] Доза соединения 1 г, вызывающая смерть 50% животных.



12 + { аммониевая соль / дициклогексилкарбодиимид } L-оксибензтриазола →

→ Boc Tyr — D-Orn — Gly — Phe NH_2 → I^2

Boc / Z Pro

Схема синтеза аналогов энкефалина (I^a–I^2)

Редактор С.Титова Техред Л.Олийнык Корректор М.Максимишинец

Заказ 4358 Тираж 318 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина,101