

(19)



(10) **LT 3868 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3868**

(51) Int. Cl.⁵: **C07K 7/02**
A61K 37/02

(21) Paraiškos numeris: **IP1466**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 06 26**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 04 25**

(60) SU duomenys: **SU 4830756, 1990 08 13**

(31, 32, 33) Prioritetas: **39 26 822.5, 1989 08 14, DE**

(72) Išradėjas:

Stephan Henke, DE
Gerhard Breipohl, DE
Jochen Knolle, DE
Bernward Schoelkens, DE
Hermann Gerhards, DE

(73) Patent savininkas:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D-65926 Frankfurt am Main, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

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

(54) Pavadinimas:

Peptido gavimo būdas, jo pritaikymas ir farmacinės kompozicijos gavimo būdas

(57) Referatas:

Peptidai, kurių formulė I:

A - B - C - E - F - (D) - Phe - G - M - F' - I

(I),

kurioje A yra vandenilis, alkilas, alkanoilas, alkoksikarbonilas, alkilsulfonilas, cikloalkilas, arilas, ariloilas, arilsulfonilas, heteroarilas arba aminorūgštis, kuriuose, esant reikalui, gali būti pakaitai; B yra bazinė amino-

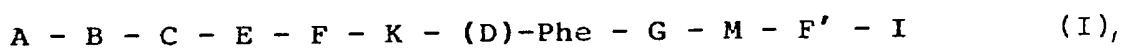
rūgštis; C yra di- arba tri-peptidas; E yra aromatinės aminorūgšties liekana, turinti pakaitus šoninėje grandinėje, arba jungtis; G yra aminorūgštis; F' yra toks pats, kaip ir F, gali būti -NH(CH₂)₂₋₈- arba, esant reikalui, jungtis; I yra OH, NH₂ arba NHC₂H₅, o K yra -NH-(CH₂)₁₋₄-CO- arba jungtis,

pasižymi antagonistiniu poveikiu bradikininui. Jų terapinis panaudojimas apima visas patologines būsenas, kurias perduoda, palaiko arba sukelia bradikininas arba bradikininą naudojančys peptidai. I formulės peptidai gaunami žinomais peptidų sintezės metodais.

Išradimas skirtas naujiems peptidams, kurie turi antagonistinį poveikį bradikininui, bei šių peptidų gavimo būdui.

Antagonistiniai bradikininui peptidai yra aprašyti WO 86/07263; šių peptidų atveju bradikinino peptidinio hormono arba kito bradikinino analogo 7-tos padėties L-Pro yra pakeistas D-aminorūgštimi, tokia kaip D-Phe, D-Thi, D-Pal, CDF, D-Nal, MDY, D-His, D-Tyr, D-Trp, D-hPhe, D-Val, D-Ala, d-His, D-Ile, D-Leu ir DOMT.

Pagrindinis išradimo uždavinys yra surasti naujus efektyvius peptidus, kurie turi antagonistinį poveikį bradikininui. Šį uždavinį išsprendžia peptidas, kurio formulė I:



kurioje:

A a_1) yra: vandenilis, (C_1-C_8) -alkilas, (C_1-C_8) -alkanoilas, (C_1-C_8) -alkoksikarbonilas arba (C_1-C_8) -alkilsulfonilas, kuriuose, esant reikalui, vienas, du arba trys vandenilio atomai gali būti pakeisti viena, dviem arba trimis vienos arba skirtingomis liekanomis, tokiomis kaip:

karboksilas, aminogrupė, (C_1-C_4) -alkilas, (C_1-C_4) -alkilamino grupė, hidroksilas, (C_1-C_4) -alkoksigrupė, halogenas, di- (C_1-C_4) -alkilaminogrupė, karbamoilas, sulfamoilas, (C_1-C_4) -alkoksikarbonilas, (C_6-C_{12}) -arilas ir (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_5) -alkilas;

arba kuriuose, esant reikalui, vienas vandenilio atomas gali būti pakeistas liekana, tokia kaip:

(C_3-C_8) -cikloalkilas, (C_1-C_4) -alkilsulfonilas, (C_1-C_4) -alkilsulfinilas, (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_4) -alkilsulfonilas, (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_4) -alkilsulfinilas, (C_6-C_{12}) -ariloksigrupė, (C_3-C_9) -heteroarilas ir (C_3-C_9) -heteroariloksigrupė

ir vienas arba du vandenilio atomai pakeisti viena arba dviem vienodomis arba skirtingomis liekanomis, tokiomis kaip:

karboksilas, aminogrupė, (C_1-C_4) -alkilaminogrupė, hidroksilas, (C_1-C_4) -alkoksigrupė, halogenas, di- (C_1-C_4) -alkilaminogrupė, karbamoilas, sulfamoilas, (C_1-C_4) -alkoksikarbonilas, (C_6-C_{12}) -arilas ir (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_5) -alkilas;

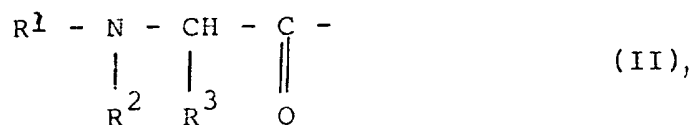
a₂) (C_3-C_8) -cikloalkilas; karbamoilas, kuriame, esant reikalui, prie azoto atomo gali būti (C_1-C_6) -alkilo arba (C_6-C_{12}) -arilo pakaitai; (C_6-C_{12}) -arilas, (C_7-C_{13}) -ariloilas, (C_6-C_{12}) -arilsulfonilas, (C_3-C_9) -heteroarilas arba (C_3-C_9) -heteroariloilas;

be to, p.p. a₁) ir a₂) pažymėtose liekanose, esant reikalui, tokiose kaip arilas, heteroarilas, ariloilas, arilsulfonilas ir heteroariloilas gali būti vienas, du, trys arba keturi vienodi arba skirtingi pakaitai, tokie kaip:

karboksilas, aminogrupė, nitrogrupė, (C₁-C₄)-alkilaminogrupė, hidroksilas, (C₁-C₄)-alkilas, (C₁-C₄)-alkoksigrupė, halogenas, cianogrupė, di-(C₁-C₄)-alkilaminogrupė, karbamoilas, sulfamoilas ir (C₁-C₄)-alkoksikarbonilas,

arba

a₃) yra liekana, kurios formulė (II):



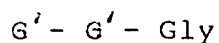
kur R¹ yra toks, kaip A pagal a₁) ir a₂) punktus,

R² yra vandenilis arba metilas,

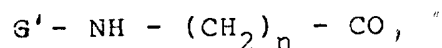
R³ yra vandenilis arba (C₁-C₆)-alkilas, geriausia (C₁-C₄)-alkilas, kuriame, esant reikalui, gali būti vienas pakaitas, toks kaip aminogrupė, pakeista aminogrupė, hidroksilas, karboksilo grupė, karbamoilas, guanidino grupė, pakeista guanidino grupė, ureido grupė, merkaptogrupė, metilmerkaptogrupė, fenilas, 4-chlorfenilas, 4-fluorfenilas, 4-nitrofenilas, 4-metoksi-fenilas, 4-oksifenilas, ftalimido grupė, 4-imidazolilas, 3-indolilas, 2-tienilas, 3-tienilas, 2-piridilas, 3-piridilas arba cikloheksilas, kur pakeista aminogrupė yra -NH-A, o pakeista guanidino grupė yra -NH-C(NH)-NH-A, kuriose A yra toks pat, kaip nurodyta a₁) arba a₂) punktuose;

B yra L- arba D-konfigūracijos aminorūgštis, kuri šoninėje grandinėje gali turėti pakaitus;

C yra grupės, kurių formulės IIIa arba IIIb:



(IIIa)



(IIIb)

kur G', nepriklausomai vienas nuo kito reiškia grupę, kurios

formulė IV:



kur

R^4 ir R^5 kartu su atomais, prie kurio jie yra prijungti, sudaro heterociklinę mono-, bi- ir triciklinę sistemą su 2-15 C-atomų ir $n = 2-8$;

E yra aromatinės aminorūgšties liekana;

F yra nepriklausomai viena nuo kitos neutralios, rūgšties arba bazinės, alifatinės arba aromatinės aminorūgšties liekana, kuri šoninėje grandinėje gali turėti pakaitus; arba yra jungtis;

(D)-Phe - yra D-fenilalaninas, kuris, esant reikalui, fenilo dalyje gali turėti pakaitus;

G yra toks pats, kaip ir G', kurio reikšmės nurodytos aukščiau, arba yra jungtis;

F' yra toks pats, kaip ir F, yra $\text{-NH(CH}_2)_n\text{-}$ liekana, kurioje $n = 2-8$, arba, jeigu G nėra jungtis, tai gali būti jungtis;

I yra -OH , -NH_2 arba $\text{-HNC}_2\text{H}_5$;

K yra $\text{-NH-(CH}_2)_x\text{-CO-}$ liekana, kurioje $x = 1-4$, arba yra jungtis ir

M turi tas pačias reikšmes, kaip ir F;

bei šių junginių fiziologiškai suderinamos druskos.

Jeigu kitaip nepažymėta, tai aminorūgšties sutrumpinimas, nenurodant stereo-ženkluko, reiškia L-formos aminorūgšties liekaną (žr. Schrödes, Lübke, The Peptides, Vol.1, New-York, 1965, XXII-XXIII; Huben-Weil, Methoden der Organische Chemie, Bd.XV/I und 2, Studgard, 1974), pavyzdžiui:

Aad, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, Ala, β Ala, Δ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp,

LT 3868 B

Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, β Lys, Δ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Δ Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val.

Kaip heterociklinės sistemos liekana, nurodyta aprašant IV formulę, ypatingai turima galvoje tokios grupės heterociklų liekanos:

- pirolidin-2-karboninė rūgštis, piperidin-2-karboninė rūgštis;
- 1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-3-karboninė rūgštis;
- dekahidroizochinolin-3-karboninė rūgštis;
- oktahidroindol-2-karboninė rūgštis;
- dekahidrochinolin-2-karboninė rūgštis; oktahidrociklopenta(b)-pirol-2-karboninė rūgštis; 2-aza-biciklo(2.2.2)-oktan-3-karboninė rūgštis;
- 2-azabiciklo(2.2.1)-heptan-3-karboninė rūgštis;
- 2-azabiciklo(3.1.0)-heksan-3-karboninė rūgštis;
- 2-azaspiro-(4.4)-nonan-3-karboninė rūgštis;
- 2-azaspiro-(4.5)-dekan-3-karboninė rūgštis;
- spiro//biciklo(2.2.1)-heptan/-2,3-pirolidin-5-karboninė rūgštis/;
- spiro//biciklo(2.2.2.)oktan/-2,3-pirolidin-5-karboninė rūgštis/;
- 2-azatriciklo(4.3.0.1^{6,9})dekan-3-karboninė rūgštis;
- dekahidrociklohepta(b)pirol-2-karboninė rūgštis;
- dekahidrociklookta(b)pirol-2-karboninė rūgštis;

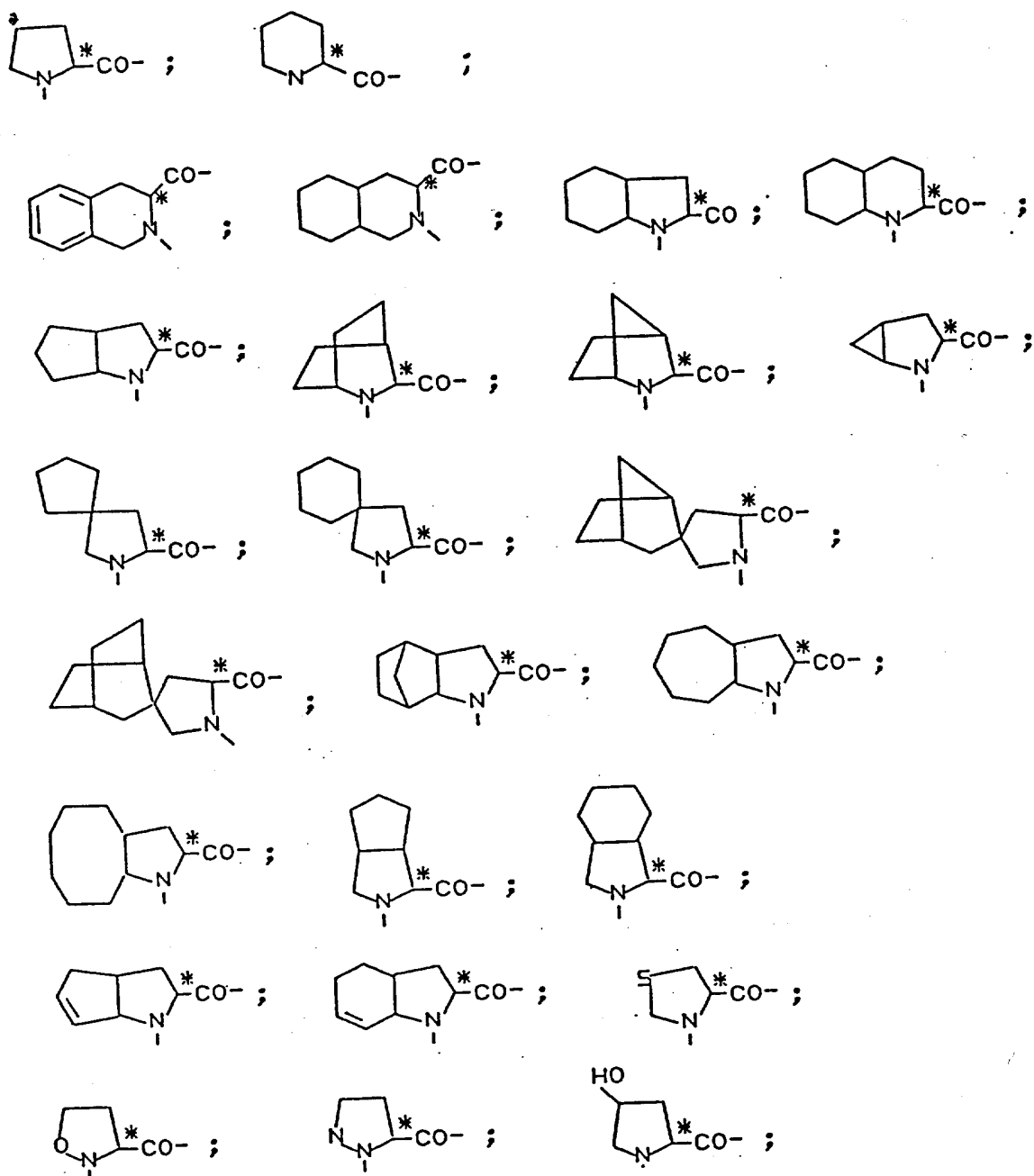
oktahidroizoindol-1-karboninė rūgštis; 2,3,3a,4,6a-heksahidro-
ciklopenta(b)pirol-2-karboninė rūgštis;

2,3,3a,4,5,7a-heksahidroindol-2-karboninė rūgštis;

tetrahidrotiazol-4-karboninė rūgštis; izoksazolidin-3-karbo-
ninė rūgštis;

pirazolidin-3-karboninė rūgštis; oksiprolin-2-karboninė
rūgštis;

kurios, esant reikalui, gali turėti pakaitus:



LT 3868 B

Heterociklai, kurie yra aukščiau minėtų liekanų pagrindas, yra žinomi, pavyzdžiui, iš JAV patento A 4 344 949, JAV patento A 4 374 847, JAV patento A 4 350 704, Europos patentų Nr. A 50 800, A 31 741, A 51 020, A 49 658, A 49 605, A 29 488, A 46 553, A 52 870, A 271 865, Vokietijos patentų Nr. A 32 26 768, A 31 51 690, A 32 10 496, A 32 11 397, A 32 11 676, A 32 27 055, A 32 42 151, A 32 46 503 ir A 32 46 757.

Be to, kai kurie iš šių heterociklų aprašyti Vokietijos patente A 38 18 850.3.

Jeigu atskiru atveju kitaip nenurodyta, tai alkilas gali būti linijinės arba šakotos grandinės. Tas pats tinka ir alkilo darinių liekanoms, tokioms kaip alkoksigrupė, aralkilas arba alkanoilas.

(C₆-C₁₂)-arilas reiškia geriausia fenilą, naftilą arba bifenilą. Tą patį galima pasakyti ir apie jo darinių liekanas, tokias kaip ariloksigrupė, aralkilas arba aroilas.

"Halo" reiškia fluorą, chlorą, bromą arba jodą, geriausia chlorą.

Priimtinos dėmesin druskos yra ypač šarminių arba žemės šarminių metalų druskos, fiziologiškai priimtinių aminių druskos ir neorganinių arba organinių rūgščių, tokių kaip, pavyzdžiui, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, maleino, fumaro, citrinos, vyno, acto rūgščių druskos.

Tinkamiausi yra I formulės peptidai, kuriuose:

B = Arg, Lys, Orn, 2,4-diaminobutanoilo arba L-homoarginino liekana, be to, esant reikalui, amino-, arba atitinkamai guanidino grupė šoninėje grandinėje gali būti pakeista A, kaip aprašyta a₁) arba a₂) punktuose;

LT 3868 B

E = L- arba D-konfigūracijos aromatinės aminorūgštys, kurios arilo dalyje yra 6-14 žiedo C-atomų, liekana, tokia kaip fenilalanino, kurio 2, 3 arba 4-je padėtyje, reikalui esant, gali būti halogeno pakaitai, O-metiltirozino, 2-tienilalanino, tirozino, 2-piridilalanino arba naftilalanino liekana;

F' = L- arba D-konfigūracijos bazinės aminorūgštys, tokios kaip Arg arba Lys, liekana, kur šoninės grandinės guanidino grupė arba aminogrupė gali būti pakeista A, kaip aprašyta a₁) ir a₂) punktuose, arba -NH-(CH₂)_n-, kur n = 2-8, liekana;

K = -NH-(CH₂)_x-CO-, kur x = 2-4, liekana arba jungtis;

(D)-Phe yra D-fenilalaninas, kuris, esant reikalui, fenilo dalyje gali turėti halogeno arba (C₁-C₄)-alkoksilo pakaitus.

Ypatingai tinkami yra I formulės peptidai, kuriuose:

B = Arg, Orn arba Lys, kur guanidino, arba atitinkamai amino grupės, esančios šoninėje grandinėje yra nepakeistos, arba gali turėti pakaitus, tokius kaip (C₁-C₈)-alkanoilas, (C₇-C₁₃)-ariloilas, (C₃-C₉)-heteroariloilas, (C₁-C₈)-alkilsulfonilas arba (C₆-C₁₂)-arilsulfonilas, kur arilo, heteroarilo, ariloilo, arilsulfonilo ir heteroariloilo liekanose, kaip aprašyta a) punktuose, esant reikalui, gali būti 1, 2,3 arba 4 vienodi arba skirtingi pakaitai;

E = fenilalaninas, 2-chlorfenilalaninas, 3-chlorfenilalaninas, 4-chlorfenilalaninas, 2-fluorfenilalaninas, 3-fluorfenilalaninas, 4-fluorfenilalaninas, tirozinas, O-metiltirozinas arba -(2-tienil)-alaninas;

K = jungtis;

M = jungtis ir

(D)-Phe yra D-fenilalaninas, kuriame, esant reikalui, gali

būti fluoro, chloro, bromo arba metoksigrupė, kaip pakaitai.

Ypatingai tinkami yra peptidai, kurių formulė I, kurioje:

A = vandenilis, (D)- arba (L)-H-Arg, (D)- arba (L)-H-Lys
arba (D)- arba (L)-H-Orn;

B = Arg, Orn arba Lys, kur šoninės grandinės guanidino arba aminogrupėje gali būti pakaitai, tokie kaip vandenilis, (C₁-C₈)-alkanoilas, (C₇-C₁₃)-ariloilas, (C₃-C₉)-heteroariloilas, (C₁-C₈)-alkilsulfonilas arba (C₆-C₁₂)-arilsulfonilas, kurių arilo, heteroarilo, ariloilo, arilsulfonilo ir heteroariloilo liekanose, esant reikalui, gali būti 1, 2, 3 arba 4 vienodi arba skirtingi pakaitai, tokie kaip metilas, metoksigrupė ir halogenas;

C = Pro-Pro-Gly, Hyp-Pro-Gly arba Pro-Hyp-Gly;

E = Phe arba Thia;

F = Ser, Hser, Lys, Leu, Val, Nle, Ile arba Thr;

K = jungtis;

M = jungtis;

G = IV formulės heterociklinės sistemos liekana, kur tinkamiausios liekanos yra šios: piroolidin-2-karboninės rūgšties; piperidin-2-karboninės rūgšties; 1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-karboninės rūgšties; cis- ir trans-dekahidroizochinolin-3-karboninės rūgšties; cis-endo-, cis-egzo-, trans-oktahidrodol-2-karboninės rūgšties; cis-endo-, cis-egzo-, trans-oktahidrociklopentano(b)pirol-2-karboninės rūgšties arba oksiprolin-2-karboninės rūgšties;

F' = Arg;

I = OH ir

(D)-Phe = D-fenilalaninas.

Be to, išradimas skirtas ir I formulės peptidų gavimo būdui, kuris skiriasi tuo, kad

a) fragmentas su laisva C-galine karboksilo grupe arba jos aktyvuotu dariniu veikiamas atitinkamu fragmentu su N-galine aminogrupe arba

b) peptidas sintezuojamas laipsniškai, po to iš gauto pagal a) arba b) punktus junginio, esant reikalui, atskeliama viena arba daugiau laikinai įvestų apsauginių grupių, ir taip gauti I formulės junginiai, jeigu reikia, paverčiami į jų fiziologiškai tinkamas druskas.

Šio išradimo peptidai gaunami žinomais peptidų chemijos metodais (žr. pvz. Houben-Weil, Organinės chemijos metodai, 15/2 t), geriausia panaudojant sintezę kietoje fazėje, kaip, pvz., aprašyta B. Merrfield, J. Amer. Chem. Soc., 85, 2149 (1963), arba B.C. Sheppard, Int. J. Peptide and Protein Res., 21, 118 (1983), arba panašiais žinomais metodais. α -Aminogrupei apsaugoti naudojamos uretaninės apsauginės grupės, tokios kaip, pavyzdžiui, tret.-butiloksikarbonilo (Boc) arba fluorenilmetiloksikarbonilo (Fmoc) apsauginės grupės. Jeigu reikia išvengti pašalinių reakcijų arba specialių peptidų sintezės atveju, aminorūgščių šoninės grandinės funkcinės grupės blokuojamos papildomai, panaudojant tinkamas apsaugines grupes (žr. pvz., T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis,); dažniausia naudojama:

Arg(Tos), Arg(Mts), Arg(Mtr), Arg(Pmc), Asp(OBzl), Asp(Obut), Cys(4-MeBzl), Cys(Amc), Cys(SBut), Glu(OBzl), Glu(Obut), His(Tos), His(Fmoc), His(Dnp), His(Trt), Lys(Cl-Z), Lys(Boc), Met(O), Ser(Bzl), Ser(But), Thr(Bzl), Thr(But), Trp(Mts), Trp(CHO), Tyr(Br-Z), Tyr(Bzl) arba Tyr(But).

Kietafazinė sintezė prasideda nuo peptido terminalinio anglies atomo sąveikos su sujungta su atitinkama derva blokuotos aminorūgšties. Tokio tipo pradinės medžiagos gali būti gautos, sujungiant blokuotą aminorūgštį su modifikuota chlormetilo, oksimetilo, benzhidrilamino (BHA), metilbenzhidrilamino (MBHA) grupėmis polistirolo arba poliakrilamido derva, sudarant esterinę arba amidinę jungtį. Medžiagos-nešėjo rolę vaidinančios dervos yra parduodamos. BHA ir MBHA-dervos paprastai naudojamos tada, kai sintezuojamas peptidas C-gale turi turėti laisvą amido grupę. Jeigu peptidas turi turėti antrinę amido grupę prie galinio anglies atomo, naudojama chlormetilo arba oksimetilo derva, o atskėlimas vykdomas atitinkamais aminais. Jeigu pavyzdžiui, gaminamas etilamidas, tai peptidą nuo dervos galima atskelti etilaminu; šoninių grandinių apsauginės grupės atskeliamos kitais tinkamais reagentais. Jeigu peptide turi išlikti aminorūgšties šoninės grandinės apsauginės tret.-butilo grupės, tai aminorūgšties α -aminogrupės blokavimui panaudojama Fmoc grupė ir sintezė vykdoma pagal metodiką, aprašytą, pavyzdžiui, R.C. Sheppard, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1982, 587, o arginino guanidino grupė apsaugoma, protonuojant piridinio perchloratu; kitos aminorūgščių šoninės grandinės funkcinės grupės blokuojamos, panaudojant benzilines grupes, kurios paskui atskeliamos katalitiniu transfer-hidrinimo būdu (A. Felix et al., J. Org. Chem., 13, 4194 (1978) arba panaudojant natrių skystame amoniake (W. Roberts, J. Amer. Chem. Soc., 76, 6203 (1954)).

Atskėlus apsauginę grupę, blokuojančią su derva sujungtos aminorūgšties aminogrupę, tinkamu reagentu, pavyzdžiui, trifluoracto rūgštimi metileno chloride Boc apsauginės grupės atveju, arba 20 %-niu piperidino tirpalu dimetilformamide Fmoc apsauginės grupės atveju, kitos blokuotos aminorūgštys laipsniš-

kai jungiamos norima seka. Susidariusios tarpinės N-blokuotos peptidinės dervos, prieš jungiant jas su sekančiais aminorūgščių dariniais, deblokuojamos, panaudojant aukščiau minėtus reagentus.

Sujungiančiu reagentu galima naudoti visi įmanomi, peptidų sintezėje naudojami aktyvuojančios reagentai (žr. pvz. Houben-Weyl, Organinės chemijos metodai, t. 15/2), tačiau ypatinai tinkami yra karbodiimidai, tokie kaip, pavyzdžiui, N,N'-dicikloheksilkarbodiimidas, N,N'-diizopropilkarbodiimidas arba N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)karbodiimidas. Sujungimą galima vykdyti tiesiogiai, jungiant aminorūgšties darinį su aktyvuojančiu reagentu ir, esant reikalui, priedu, kuris stabdo racemizaciją, tokiu kaip, pavyzdžiui, 1-oksibenzotriazolas (HOBt) (W. König, R. Geiger, Chem. Ber., 103, 708 (1970)) arba 3-oksi-4-okso-3,4-dihidrobenzotriazinas (HOOBt) (W. König, R. Geiger, Chem. Ber., 103, 2054 (1970)), prie dervos, arba galima atskirai atlikti pirminį aktyvavimą aminorūgšties darinio, paverčiant jį į simetrinį anhidridą arba HOBt arba HOOBt esterį, ir aktyvuoto darinio tirpalą tinkamame tirpiklyje perleisti per peptidinę dervą, galinčią susijungti su šiuo dariniu.

Sujungimą arba aminorūgščių darinių aktyvavimą vienu iš aukščiau minėtų aktyvuojančių reagentų galima atlikti dimetilformamide, N-metilpirolidone arba metileno chloride, arba aukščiau minėtų tirpiklių mišinyje. Paprastai naudojamas 1,5-4 kartų aktyvuoto aminorūgšties darinio perteklius. Tais atvejais, kai įvyksta nepilnas susijungimas, sujungimo reakcija kartojama, nedeblokuojant peptidinės dervos α -aminogrupės, ko paprastai reikia, norint prijungti tolimesnę aminorūgštį.

Susijungimo reakcijos eigos sėkmę galima patogiai kontroliuoti ninhidrinine reakcija, kaip aprašyta E. Kaiser et. al. Anal. Biochem., 34, 595 (1970). Sintezę galima atlikti automatizuotai, pavyzdžiui, panaudojant peptidų sintezatorių (firma Applied Biosystems, 430A modelis); šiuo atveju gali būti naudojamos arba prietaiso gamintojo pateikiamos sintezės programos, arba paties naudotojo sukurtos programos. Ypatingai naudojamos pastarosios programos, jeigu aminorūgščių dariniai yra blokuoti Fmoc-grupėmis.

Aukščiau aprašytu būdu susintetinus peptidus, juos galima atskelti nuo dervos reagentais, tokiais kaip, pavyzdžiui, skystas fluoro vandenilis (geriausia tinka Boc-metodu gautų peptidų atveju) arba trifluoracto rūgštis (geriausia tinka Fmoc-metodu gautų peptidų atveju). Šie reagentai ne tik atskelia peptidą nuo dervos, bet taip pat ir kitas aminorūgščių darinių šoninių grandinių apsaugines grupes. Tuo būdu naudojant BHA ir MBHA dervas, yra gaunamas laisvos rūgšties formos peptidas. Atskeliant fluoro vandeniliu arba trifluormetansulfurūgštimi, BHA ir MBHA dervų atveju gaunamas amido formos peptidas. Kiti peptidamidų gavimo būdai aprašyti Vokietijos paraiškose patentams P 37 11 866.8 ir P 37 43 620.1 Čia peptidai atskeliami nuo dervos, veikiant paprastai peptidų sintezėje naudojamomis vidutinio stiprumo rūgštimis (pavyzdžiui, trifluoracto rūgštimi); katijonų sugaudymui pridedamos medžiagos, tokios kaip fenolis, krezolis, tiokrezolis, anizolas, tioanizolas, etanditiolis, dimetilsulfidas, etilmetilsulfidas arba panašios, t.y. įprasti kietafazinės sintezės katijonų gaudytojai, tiek atskiri, tiek mišiniai iš dviejų arba daugiau šių pagalbinių medžiagų. Be to, trifluoracto rūgštis gali būti naudojama ir praskiesta kitais tinkamais tirpikliais, kaip, pavyzdžiui, metileno chloridu.

Jeigu reikia, kad išliktų peptidų šoninių grandinių apsauginės tret.-butilo arba benzilo grupės, tai atskėlimas nuo ypatingu būdu modifikuotos dervos-nešėjo atliekamas 1 %-ne trifluoracto rūgštimi metileno chloride, pavyzdžiui, pagal R.C. Sheppard J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1982, 587 aprašytą metodiką. Jeigu reikia, kad išliktų atskiros tret.-butilo arba benzilo grupės šoninių grandinių apsaugai, naudojama tinkama sintezės ir atskėlimo būdų kombinacija.

Peptidų su C-galine amido grupe arba amino-, atitinkamai ω -guanidinoalkilo grupuote, sintezei taip pat naudojama modifikuota derva-nešėja, kurią aprašė Sheppard. Susintetintas peptidas, kurio šoninės grandinės yra pilnai blokuotos, atskeliamas nuo dervos ir po to pagal klasikinę sintezę tirpaluose veikiamas atitinkamu aminu, ω -aminoalkilaminu arba ω -guanidinoalkilaminu; be to, esant reikalui, kitos funkcinės grupės gali būti blokuojamos žinomais būdais.

Kitas peptidų su ω -aminoalkilo grupuote gavimo būdas yra aprašytas Europos patente A 264 802.

Šio išradimo peptidus geriausia sintezuoti kietafazės sintezės būdu, panaudojant dvi universalias taktikas apsauginių grupių atžvilgiu:

Sintezė atliekama automatinio peptidų sintezatoriumi firmos Applied Biosystems 430 A modelio, α -aminogrupės laikinai apsaugai naudojant Boc- (atitinkamai Fmoc-) apsaugines grupes.

Naudojant Boc-apsauginę grupę, sintezė atliekama pagal prietaiso gamintojo užprogramuotus sintezės ciklus.

Peptidų su laisva karboksilo grupe C-gale sintezė atliekama, naudojant funkcionalizuotą atitinkama Boc-aminorūgštimi 4-(oksimetil)-fenilacetamidometilpolistirolo dervą (R.B. Merrifield, J. Org. Chem., 43, 2845 (1978), kurią gamina Applied Biosystems firma. Peptidamido gavimui naudojama tos pačios firmos MBHA-derva.

Aktyvuojančiais reagentais naudojami N,N'-dicikloheksilkarbodiimidais arba N,N'-diizopropilkarbodiimidais. Aktyvuojama gaunant simetrinę anhidridą, HOBt-esterį arba HOObt-esterį metileno chloride, CH_2Cl_2 -DMF mišinyje arba NMP. Sujungimui naudojama 2-4 ekvivalentai aktyvuoto aminorūgšties darinio. Tais atvejais, kai susijungimas nepilnai įvyksta, reakcija pakartojama.

Jeigu laikinai α -aminogrupės apsaugai naudojama Fmoc-apsauginė grupė, sintezuojant Applied Biosystems firmos 430 A modelio automatiniu peptidų sintezatoriumi naudojama savo sukurta programa. Sintezė atliekama, naudojant p-benziloksibenzilo alkoholio tipo dervą (S.Wang, J. Am. Chem. Soc., 95, 1328 (1973)), gaminamą Bachem firmos; ši derva esterinama atitinkama aminorūgštimi pagal žinomą būdą (E. Atherton ir kt., J. Chem. Soc., Chem.Comm., 1981, 336). Aminorūgščių darinių aktyvavimas, gaunant HOBt- arba HOObt-esterį, atliekamas tiesiogiai prie prietaiso pridedamame aminorūgščių patrone, pridedant diizopropilkarbodiimido tirpalo DMF-de į pasvertą aminorūgšties darinio ir HOBt arba HOObt mišinį. Taip pat galima naudoti kaip medžiagą pagamintus Fmoc-aminorūgštis-OObt-esterius, aprašytus Europos patente A 247 573. Fmoc-apsauginės grupės atskėlimas vykdomas, naudojant 20 %-nį piperidino tirpalą DMF, reakcijos inde. Reaktingo aminorūgšties darinio naudojamas perteklius sudaro 1,5-2,5 ekvivalentus. Jeigu sujungimas įvyko nepilnai, jis kartojamas, kaip ir Boc-metode.

Išradime siūlomi peptidai (atskiri arba kombinacijoje) pasižymi antagonistiniu bradikininui poveikiu, kuris gali būti išbandytas, naudojant įvairius modelius (žr. Handbook of Exp. Pharmacol., 25 t. Springer 1-la, 1970, P. 53-55), pavyzdžiui, izoliuotą žiurkės gimdą, jūrų kiaulytės klubinę žarną arba jūrų kiaulytės izoliuotą plaučių arteriją.

Išradime siūlomų peptidų išbandymui, panaudojant izoliuotą Arteria pulmonalis, 400-450 g svorio jūrų kiaulytės (Dunkin Hartley) užmušamos smūgiu į pakaušį, atveriamą krūtinės ląsta ir atsargiai išimama Arteria pulmonalis. Atsargiai pašalinamas aplinkinis audinys, o arteria pulmonalis spirališkai supjaustoma 45^o kampu.

Kraujagyslių, kurių ilgis 2,5 cm ir plotis 3-4 mm, gabaliukai fiksuojami 10 ml talpos vonelėje organams, užpildytoje Ringerio tirpalu.

Tirpalo sudėtis (mmol/l):

NaCl	154
KCl	5,6
CaCl ₂	1,9
NaHCO ₃	2,4
gliukozė	5,0

Tirpalas prapučiamas 95 % O₂ ir 5 % CO₂ ir pašildomas iki 37 °C. pH yra 7,4, pirminė apkrova ant kraujagyslių juostelių - 1g. Izotoniniai susitraukimo pokyčiai matuojami svirties tipo priedu ir HF-Modem (ilgio matuoklis) (Hugo Sachs firma) ir registruojami kompensaciniu saviraščiu (BEC, Goerz Metrawatt SE 460).

Palaikius 1 valandą, kad nusistovėtų pusiausvyra, pradedamas bandymas. Po to, kai kraujagyslių juostelės pasiekia maksimalų jautrumą 2×10^{-7} mol/l bradikinino atžvilgiu (bradikininas susiaurina kraujagyslių juosteles), galima pridėti peptidų 5×10^{-8} - 1×10^{-5} mol/l dozėmis, palaikyti 10 minučių ir vėl pridėjus bradikinino, palyginamas bradikinino poveikio sumažėjimas, lyginant su kontrole.

Dalinio antagonistinio efekto nustatymui naudojamos 1×10^{-5} - 1×10^{-3} mol/l peptidų dozės.

Išskaičiuotos iš dozė-poveikis kreivių išradime siūlomų peptidų IC_{50} -reikšmės duotos 1-je lentelėje.

1 lentelė

Junginys	IC_{50} (M)
H-(D)-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-(D)-Phe-Oic-ArgOH	$1,4 \times 10^{-8}$

Terapinis išradime siūlomų peptidų panaudojimas apima visokias patologines būsenas, kurias sukelia, palaiko arba padeda bradikininas ir giminingi bradikininui peptidai. Tokios būsenos, šalia kitų, yra traumos, kaip žaizdos, nudegimai, išbėrimai, eritemos, edemos, anginos, artritai, astma, alergijos, rinitai, šokas, uždegimai, žemas kraujospūdis, skausmas, niežėjimas ir spermos motorikos pakitimai.

Todėl išradimas skirtas ir I formulės peptidų panaudojimui vaistams ir farmaciniams preparatams, į kuriuos įeina šie junginiai.

Farmaciniuose preparatuose yra I formulės biologiškai aktyvios medžiagos efektyvus kiekis - vienos medžiagos arba kombinacijoje - kartu su neorganiniu arba organiniu, farmaciškai tinkamu nešėju (pagrindu).

Junginius galima naudoti įvedant į skrandį, parenteriniu būdu, pavyzdžiui, po oda, į raumenis, į veną, po liežuviu, ant odos, į nosį, rektaliniu būdu, į makštį arba inhaliacijoms. Biologiškai aktyvios medžiagos dozė priklauso nuo šiltakraujo rūšies, kūno svorio ir amžiaus, bei panaudojimo būdo.

Šio išradimo farmacinius preparatus galima gauti gerai žinomais būdais - tirpinimu, sumaišymu, granuliavimu arba dražė gaminimu.

Gaminant oralinio vartojimo formą, arba formą, skirtą dėti ant gleivinės, veiklieji junginiai sumaišomi su šiam tikslui tinkamais priedais, tokiais kaip nešėjai, stabilizatoriai arba inertiniai skiedikliai, ir įprastais būdais paverčiami į tinkamas vartojimo formas, tokias kaip tabletės, dražė, išardomos kapsulės; suspensijos vandenyje, alkoholyje, aliejuje arba tirpalai vandenyje, alkoholyje arba aliejuje. Inertiniais nešėjais (pagrindu) galima naudoti, pavyzdžiui, gumiarabiką, magneziją, magnio karbonatą, kalio fosfatą, pieno cukrų, gliukozę, magnio stearilfumaratą arba krakmolus, ypač kukurūzų krakmolą. Paruošti galima tiek sauso, tiek ir drėgno granuliavimo būdu. Aliejaus tipo nešėjais arba tirpikliais priimtini dėmesin yra, pavyzdžiui, augaliniai arba gyvuliniai aliejai, tokie kaip saulėgrąžų aliejus ir žuvų taukai.

Preparatas, skirtas vietiniam vartojimui, gali būti tirpalas vandenyje arba aliejuje, losjonas, emulsija arba želė, tepalas arba riebus tepalas, arba, jeigu galima, aerosolis, o prilipimui pagerinti galima pridėti polimero.

Forma, skirta vartoti per nosį, gali būti gaminama sumaišant su įprastais šiam tikslui priedais, tokiais kaip stabilizatoriai arba inertiniai skiedikliai, ir įprastais būdais pagaminamos tinkamos vartojimui formos, tokios kaip suspensijos vandenyje, alkoholyje arba aliejuje, arba tirpalai vandenyje, alkoholyje arba aliejuje. Vandeninės kompozicijos, skirtos naudojimui į nosį, kaip priedus gali turėti ir komponentes, sudarančias chelatus, pvz., etilendiamin-N,N,N',N'-tetraacto rūgštį, citrinos rūgštį, vyno rūgštį arba jų druskas. Tirpalus, skirtus lašinimui į nosį, galima įlašinti pipete; lašai į nosį gali būti ir padidinto klampumo arba gelio, bei kremo pavidalais.

Inhaliacijai gali būti naudojami purkštukai arba suspaustų dujų įtaisai, kuriuose naudojamos inertinės dujos-nešėjai.

Intraveniniam, poodiniam, intraderminiam vartojimui arba dėjimui ant odos skirtos vaistinės formos gaunamos tirpinant, suspenduojant arba emulguojant veikliuosius junginius arba jų fiziologiškai tinkamas druskas, esant reikalui, kartu su kitomis įprastomis farmacijoje pagalbinėmis medžiagomis, kaip pavyzdžiui, medžiagomis tirpalo izotoniškumui arba pH sureguliuoti, o taip pat tirpikliais, emulgatoriais arba kitomis pagalbinėmis medžiagomis.

Kadangi kai kurių aprašytų vaistinių medžiagų skilimo pusperiodžiai organizmo skysčiuose yra trumpi, nėra prasmės naudoti prolonguotas injekcijoms skirtas kompozicijas. Tokiomis vaistinėmis formomis gali būti, pavyzdžiui, kristalų suspensijos aliejuje, mikrokapsulės, strypeliai arba implantantai; pastarieji turi būti pagaminti iš su audiniu suderinamų polimerų, ypatin-
gai bioskaidomų polimerų, tokių kaip, pavyzdžiui, polipieno rūgšties ir poliglikolio rūgšties kopolimerų arba polipieno rūgšties ir žmogaus albumino kopolimerų.

Vaistinių formų, skirtų vietiniam ir inhaliaciniam vartojimui, atveju tinkami tirpalai, kurių koncentracija 0,01-5 mg/ml, sisteminių vaistinių formų atveju - 0,01-10 mg/kg.

Sutrumpinimų sąrašas:

Naudojami aminorūgščių sutrumpinimai atitinka peptidų chemijoje priimtą trijų raidžių kodą, aprašytą Eur. J. Biochem., 138, 9 (1984). Kiti naudojami sutrumpinimai duodami žemiau:

ACm - acetamidometilas

ε-Ahx - ε-aminoheksanoilas

Aoc - cis,endo-2-azabiciklo(3.3.0)-oktan-3-S-karbonilas

Boc - tret.-butiloksikarbonilas
But - tret.-butilas
Bzl - benzilas
CDF - chlor-(D)-fenilalanilas
Cha - cikloheksilalanilas
Chg - cikloheksilglicilas
Cl-Z - 4-chlor-benziloksikarbonilas
DMF - dimetilformamidas
DMT - O-metil-(D)-treonilas
Dnp - 2,4-dinitrofenilas
Fmoc - 9-fluorenilmetiloksikarbonilas
MDV - O-metil-(D)-tirozilas
Me - metilas
4-Mebzl -4-metilbenzilas
Mtr - 4-metoksi-2,3,6-trimetilfenilsulfonilas
Mts - mezitilen-2-sulfonilas
Naß - naftalanilas
NMP - N-metilpirolidinas
Npg - neopentilglicilas
Oic - cis-endo-oktahidroindol-2-karbonilas
Opr - izoksazolidin-3-ilkarbonilas
Pal - piridilalanilas
Pmc - 2,2,5,7,8-pentametilchroman-6-sulfonilas
Tbg - tret.-butilglicilas
TFA - trifluoracto rūgštis
Tos - 4-metilfenilsulfonilas
Thia - 2-tienilalanilas
Tic - 1,2,3,4-tetrahidroizochinolin-3-il-karbonilas
Trt - tritilas

Toliau duodami pavyzdžiai paaiškina tinkamiausius išradime siūlomų peptidų kietafazinės sintezės būdus; išradimo apsaugos apimtis jais neapsiriboja.

Naudojami šie aminorūgščių dariniai:

Fmoc-Arg(Mtr)-OH, Boc-(D)-Arg-OH, Fmoc-Arg(Pmc)-OH,
Fmoc-Hyp-OH, Fmoc-Pro-OObt, Fmoc-Gly-OObt, Fmoc-Phe-OObt,
Fmoc-Ser(tBu)-OObt, Fmoc-(D)-Phe-OH, Fmoc-Gln-OH, Fmoc-Aoc-OH,
Fmoc-Thia-OH, Fmoc-Opr-OH, Fmoc-(D)-Asn-OH, Fmoc-β-Ala-OH,
Fmoc-Oic-OH.

l p a v y z d y s

H-(D)-Arg-Arg-Prp-Hyp-Gly-Phe-Ser-(D)-Phe-Oic-Arg-OH gaminamas

Applied Biosystems firmos 430 A modelio peptidų sintezatoriumi Fmoc-metodu, naudojant Novabiochem firmos p-benziloksibenzilo alkoholio pagrindu gaminamą dervą, esterintą Fmoc-Arg(Mtr)-OH (įkrova apie 0,5 mmol/g dervos). Naudojama 1 g dervos, ir sintezė atliekama pagal modifikuotą Fmoc-metodo sintezės programą.

Į sintezatoriaus patroną įdedama, pagal aplinkybes, 1 mmol aminorūgšties darinio su laisva karboksilo grupe kartu su 0,95 mmol HOOBt. Šių aminorūgščių išankstinis aktyvavimas atliekamas tiesiog patrone, ištirpinant 4-se ml DMF ir pridėdant 2 ml 0,55 M diizopropilkarbodiimido tirpalo DMF.

Kitų aminorūgščių HOOBt-esteriai tirpinami 6 ml NMP ir po to visos iš anksto in situ aktyvuotos aminorūgštys sujungiamos su 20 %-niu piperidino tirpalu DMF-de deblokuota derva. Pabaigus sintezę, panaudojant trifluoracto rūgštį, bei tioanizolą ir etantiolį, kaip katijonų gaudytojus, atskeliamas peptidas ir kartu atskeliamos apsauginės grupės nuo šoninių grandinių. Pašalinus trifluoracto rūgštį, liekana daug kartų trinama su acto rūgš-

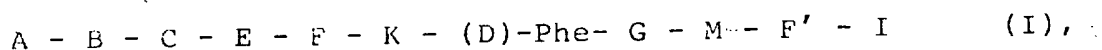
ties esteriu ir centrifūguojama. Likusi liekana chromatografuojama per [Ⓡ]Sefadeks LH 20, eliuentu naudojant 10 % acto rūgštį.

Frakcijos su grynu peptidu sumaišomos ir išdžiovinamos šaldant.

MS (FAB): 1292,4 (M+H).

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Peptido, kurio formulė I:



kurioje

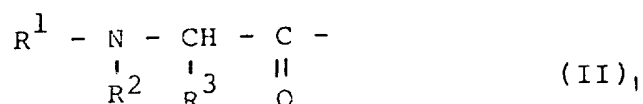
A a_1): vandenilis, (C_1-C_8) -alkilas, (C_1-C_8) -alkanoilas, (C_1-C_8) -alkoksikarbonilas arba (C_1-C_8) -alkilsulfonilas, kuriuose, esant reikalui, vienas, du arba trys vandenilio atomai gali būti pakeisti viena, dviem arba trimis vienodomis arba skirtingomis liekanomis, tokiomis kaip: karboksilas, aminogrupė, (C_1-C_4) -alkilas, (C_1-C_4) -alkilaminogrupė, hidroksilas, (C_1-C_4) -alkoksigrupė, halogenas, di- (C_1-C_4) -alkilaminogrupė, karbamoilas, sulfamoilas, (C_1-C_4) -alkoksikarbonilas, (C_6-C_{12}) -arilas ir (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_5) -alkilas; arba kuriuose, esant reikalui, vienas vandenilio atomas gali būti pakeistas liekana, tokia kaip: (C_3-C_8) -cikloalkilas, (C_1-C_4) -alkilsulfonilas, (C_1-C_4) -alkilsulfinilas, (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_4) -alkilsulfonilas, (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_4) -alkilsulfinilas, (C_6-C_{12}) -ariloksigrupė, (C_3-C_9) -heteroarilas ir (C_3-C_9) -heteroariloksigrupė; ir vienas arba du vandenilio atomai pakeisti viena arba dviem vienodomis arba skirtingomis liekanomis, tokiomis kaip: karboksilas, aminogrupė, (C_1-C_4) -alkilaminogrupė, hidroksilas, (C_1-C_4) -alkoksigrupė, halogenas, di- (C_1-C_4) -alkilaminogrupė, karbamoilas, sulfamoilas, (C_1-C_4) -alkoksikarbonilas, (C_6-C_{12}) -arilas ir (C_6-C_{12}) -aril- (C_1-C_5) -alkilas;

a_2): (C_3-C_8) -cikloalkilas; karbamoilas, kuriame, esant rei-

LT 3868 B

kalui, prie azoto atomo gali būti (C_1-C_6) -alkilo arba (C_6-C_{12}) -arilo pakaitai; (C_6-C_{12}) -arilas, (C_1-C_{13}) -ariloilas, (C_6-C_{12}) -arilsulfonilas, (C_3-C_9) -heteroarilas arba (C_3-C_9) -heteroariloilas; be to a_1) ir a_2) p.p. nurodytose liekanose, tokiose kaip arilas, heteroarilas, ariloilas, arilsulfonilas ir heteroariloilas, esant reikalui, gali būti vienas, du, trys arba keturi vienodi arba skirtingi pakaitai, tokie kaip: karboksilas, aminogrupė, nitrogrupė, (C_1-C_4) -alkilaminogrupė, hidroksilas, (C_1-C_4) -alkilas, (C_1-C_4) -alkoksigrupė, halogenas, cianogrupė, di- (C_1-C_4) -alkilaminogrupė, karbamoilas, sulfamoilas ir (C_1-C_4) -alkoksikarbonilas, arba

a_3): liekana, kurios formulė II:



kurioje R^1 yra toks kaip A pagal a_1) ir a_2) punktus,

R^2 yra vandenilis arba metilas,

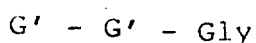
R^3 yra vandenilis arba (C_1-C_6) -alkilas, geriausia (C_1-C_4) -alkilas, kuriame, esant reikalui, gali būti vienas pakaitas, toks kaip aminogrupė, pakeista aminogrupė, hidroksilas, karboksilo grupė, karbamoilas, guanidino grupė, pakeista guanidino grupė, ureido grupė, merkaptogrupė, metilmerkaptogrupė, fenilas, 4-chlorfenilas, 4-fluorfenilas, 4-nitrofenilas, 4-metoksifenilas, 4-oksi-fenilas, ftalimido grupė, 4-imidazolilas, 3-indolilas, 2-tienilas, 3-tienilas, 2-piridilas, 3-piridilas arba cikloheksilas, kur

pakeista aminogrupė yra $-NH-A$, o pakeista guanidino grupė yra $-NH-C(NH)-NH-A$, kuriose

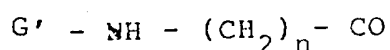
A yra toks pats, kaip nurodyta a_1) ir a_2) punktuose;

B yra L- arba D-konfigūracijos aminorūgštis, kuri šoninėje grandinėje gali turėti pakaitus;

C yra grupės, kurių formulės IIIa arba IIIb:



(IIIa)



(IIIb)

kur G', nepriklausomai vienas nuo kito, reiškia grupę, kurios formulė IV:



kur

R⁴ ir R⁵ kartu su atomais, prie kurių jie yra prijungti, sudaro heterociklinę mono-, bi- arba triciklinę sistemą su 2-15 C-atomų ir n = 2-8;

E yra aromatinės aminorūgšties liekana;

F yra, nepriklausomai viena nuo kitos, neutralios, rūgšties arba bazinės, alifatinės arba aromatinės aminorūgšties liekana, kuri šoninėje grandinėje gali turėti pakaitus; arba yra jungtis; (D)-Phe yra (D)-fenilalaninas, kuris, esant reikalui, fenilo dalyje gali turėti pakaitus;

G yra jungtis, arba turi tas pačias reikšmes, kaip ir G';

F' yra toks pats kaip ir F, yra -NH(CH₂)_n- liekana, kurioje n = 2-8, arba, jeigu C nėra jungtis, tai gali būti ir jungtis;

I yra -OH, -NH₂ arba -NHC₂H₅;

K yra -NH-(CH₂)_x-CO- liekana, kurioje x = 1-4, arba yra jungtis ir

M turi tas pačias reikšmes, kaip ir F;

bei šių junginių fiziologiškai tinkamų druskų gavimo būdas, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad

a) fragmentą su laisva karboksilo grupe C-gale arba jo aktyvuotą darinį veikia fragmentu su laisva aminogrupe N-gale, arba

b) peptidą sintezuoja laipsniškai, iš gauto pagal a) arba b) punktus junginio, esant reikalui, atskelia vieną arba keletą kitų funkcinių grupių apsaugai įvestų apsauginių grupių

ir taip gautus formulės junginius, esant reikalui, paverčia jų fiziologiškai tinkamomis druskomis.

2. Būdas pagal 1 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gauna I formulės peptidą, kuriame

B = Arg, Lys, Orn, 2,4-diaminobutiroilo arba l-homoarginino liekana, be to, esant reikalui, šoninės grandinės amino arba guanidino grupės gali turėti A grupę, kaip pakaitą, kurios reikšmės aprašytos apibrėžties 1 p. a_1 ir a_2) dalyse;

E = L- arba D-konfigūracijos aromatinės aminorūgšties liekana, kurios arilo dalis sudaryta iš 6-14 C-atomų, esančių žiede, kaip fenilalaninas, kurio 2-, 3- arba 4-je padėtyje, esant reikalui, gali būti halogenų pakaitai; tirozinas, O-metiltirozinas, 2-tienilalaninas, 2-piridilalaninas arba naftalaninas;

F' = L- arba D- konfigūracijos bazinės aminorūgšties liekana, tokia kaip Arg arba Lys, kur guanidino grupėje, arba atitinkamai aminogrupėje gali būti pakaitas A, aprašytas apibrėžties 1 p. a_1) arba a_2) dalyse, arba $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ liekana, kurioje $n = 2-8$;

K = $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_x\text{-CO-}$ liekana, kurioje $x = 2-4$, arba jungtis;

(D)-Phe yra D-fenilalaninas, kurio fenilo dalyje, esant reikalui, gali būti halogenai arba $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-alkoksigrupė}$.

3. Būdas pagal 1 arba 2 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gauna I formulės peptidą, kuriame:

B = Arg, Orn arba Lys, kur guanidino grupėje arba šoninės grandinės aminogrupėje nėra pakaitų arba gali būti pakaitai, tokie kaip $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-alkanoilas}$, $(\text{C}_7\text{-C}_{13})\text{-ariloilas}$, $(\text{C}_3\text{-C}_9)\text{-heteroariloilas}$, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-alkilsulfonilas}$ arba $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-arilsulfonilas}$, kur arilo, heteroarilo, ariloilo, arilsulfonilo ir heteroariloilo liekanose, kaip aprašyta a_2) punkte, esant reikalui, gali būti vienas, du, trys ir keturi vienodi arba skirtingi pakaitai;

E = fenilalaninas, 2-chlorfenilalaninas, 3-chlorfenilalaninas, 4-chlorfenilalaninas, 2-fluorfenilalaninas, 3-fluorfenilalaninas, 4-fluorfenilalaninas, tirozinas, O-metiltirozinas arba β -(2-tienil)-alaninas;

K = jungtis;

M = jungtis ir

(D)-Phe = D-fenilalaninas, kuriame, esant reikalui, gali būti pakaitai, tokie kaip chloras, bromas arba metoksigrupė.

4. Būdas pagal bet kurį iš 1-3 p. arba keletą iš 1-3 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gauna I formulės peptidą, kuriame:

A = vandenilis, (D)- arba (L)-H-Arg, (D)- arba (L)-H-Lys arba (D)- arba (L)-H-Orn;

B = Arg, Orn arba Lys, kur guanidino grupėje, arba atitinkamai šoninės grandinės aminogrupėje gali būti pakaitai, tokie kaip vandenilis, (C_1-C_8) -alkanoilas, (C_7-C_{13}) -ariloilas, (C_3-C_9) -heteroariloilas, (C_1-C_8) -alkilsulfonilas arba (C_6-C_{12}) -arilsulfonilas, kur arilo, heteroarilo, ariloilo, arilsulfonilo ir heteroariloilo liekanose gali būti vienas, du, trys arba keturi vienodi arba skirtingi pakaitai, tokie kaip metilas, metoksigrupė ir halogenas;

C = Pro-Pro-Gly; Hyp-Pro-Gly arba Pro-Hyp-Gly;

E = Phe arba Thia;

F = Ser, Hser, Lys, Leu, Val, Nle, Ile ir Thr;

K = jungtis;

M = jungtis;

G = IV formulės heterociklinės sistemos liekana, kur tinkamiausios yra šių heterociklų liekanos: pirolidin-2-karboninės rūgštys; piperidin-2-karboninės rūgštys; 1,2,3,4-tetrahidro-

izochinolin-3-karboninės rūgšties, cis- ir trans-dekahidroizo-chinolin-3-karboninės rūgšties; cis-endo-, cis-egzo-, trans-oktahidrociklopentan(b)-piril-2-karboninės rūgšties arba oksiprolin-2-karboninės rūgšties;

F = Arg;

I = OH ir

(D)-Phe = D-fenilalaninas.

5. I formulės peptidas pagal bet kurį arba keletą iš 1-4 punktų, skirtas panaudoti kaip vaistas.

6. I formulės peptidas pagal bet kurį arba keletą iš 1-4 punktų, skirtas panaudoti patologinių būsenų, kurias perduoda, palaiko arba sukelia bradikininas ir bradikininą naudojančys peptidai, gydymui.

7. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina I formulės peptidas, gautas pagal 1-4 punktus, kartu su fiziologiškai suderinamu nešikliu ir, esant reikalui, kitomis pagalbinėmis medžiagomis ir priedais.