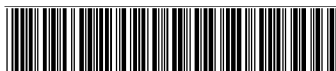




(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P950413 A2

HR P950413 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP⁶: **C 07 K 5/107**

(21) Broj prijave:

P950413A

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

19.07.1995.

(43) Datum objave prijave patenta:

31.10.1997.

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta:

(71) Podnositelj prijave:

Astra Aktiebolag, 151 85 Soedertaelje, SE

(72) Izumitelj:

William Brown, 756 St.Pierre Street, Ste-Dorothee, Lavel, Quebec H7X 3L8, CA

John Dimaio, 1204 Pierre Blanchet Montreal, Quebec H1E 4L9, CA

Peter Schiller, 3475 Mountain Street, App. 1212 Montreal, Quebec H3G 2A4, CA

Rene Martel, 1150 Cote Vertu, App. 301 Saint Laurent, Quebec H4L 1Y5, CA

(74) Zastupnik:

Odvjetnica Dina Korper Žemva, odv. društvo Korper i partneri, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **NOVI OPIOIDNIN PEPTIDI ZA LIJEČENJE BOLI I NJIHOVA PRIMJENA**

(57) Sažetak: Ovaj se izum odnosi na niz novih opioidnih peptida za liječenje boli i na farmaceutski prihvatljive preparate koji sadrže te peptide. Izum također daje postupke za suzbijanje boli kod pacijenata koji koriste preparate prema izumu. Peptidi prema ovom izumu imaju veliki stupanj selektivnosti za μ - opioidni receptor. Ovi peptidi su vrlo lipofilni. Usprkos njihovom lipofilnom karakteru, ne prolaze lako barijeru krv - mozak (blood brain barrier - BBB). Peptidi prema prikazanom izumu posebno su pogodni analgetički agensi koji u biti djeluju na periferne μ - opioidne receptore. Zbog toga što ovi peptidi djeluju periferno, oni u biti izbjegavaju izazivanje sporednih djelovanja normalno povezanih s centralnim analgetičkim djelovanjem.

HR P950413 A2

Mnogi endogeni peptidi porijeklom od sisavaca i amfibija vežu se za specifične opioidne receptore i izazivaju analgetičko reagiranje slično klasičnim narkotičkim opijatima. Pokazalo se da u višim životinjama istovremeno obitava veliki broj različitih opioidnih receptora. Vidjeti, na primjer, W. Martin i dr. *J. Pharmacol. exo. Ther.* 197, str. 517 (1975); i J. Lord i dr. *Nature (London)*, 257, str. 495 (1977). Identificirana su tri različita tipa opioidnih receptora. Prvi, δ , iskazuje različit afinitet za peptide slične enkefalinu. Drugi, μ , iskazuje povećanu selektivnost za morfin i druge policiklične alkalioide. Treći, κ , iskazuje jednak afinitet za obje grupe naprijed spomenutih liganada, a poseban afinitet za dinorfin. Općenito uzevši, čini se da su μ -receptori više povezani sa analgetičkim djelovanjem. Čini se da δ -receptori imaju veze sa utjecajem na ponašanje, iako i κ -receptori također mogu ostvariti analgeziju.

Svaki od opioidnih receptora, kada se spoji sa nekim opijatom, izaziva specifično biološko reagiranje jedinstveno za taj tip receptora. Kada jedan opijat aktivira više od jednog receptora, utječe na biološko reagiranje svakog od receptora, čime se izazivaju neželjena djelovanja. Što je jedan opijat manje specifičan i manje selektivan, veća je mogućnost izazivanja povećanih neželjenih djelovanja davanjem opijata.

Do sada poznati opijati, opioidni peptidi i njihovi analozi, ili uopće nisu iskazivali, ili su iskazivali ograničeni stupanj specifičnosti i selektivnosti za tip jednog, ili više receptora, za koje se vezuju.

Primarno mjesto djelovanja analgetičkih opioida je centralni živčani sustav (CNS). Konvencionalni narkotični analgetici su normalno potpuno hidrofobni pa su izuzetno dobro prilagođeni da prolaze kroz lipidne membrane, kao što je barijera krv - mozak. Zbog ove fizičke sposobnosti, analgetici se teže vežu sa opioidnim receptorima centralnog živčanog sustava u mozgu. Oni se, međutim, ne moraju vezati za neku homogenu podvrstu receptora. Takovo vezanje izaziva pojavu medicinski nepoželjnih sporednih djelovanja.

Opijati mogu izazivati ozbiljna i potencijalno fatalna sporedna djelovanja. Sporedna, neželjena djelovanja kao što je depresija disanja, tolerantnost, mogućnost fizičke ovisnosti, i sindrom naglog povlačenja, izazvana su nespecifičnim međudjelovanjem sa receptorima centralnog živčanog sistema. Vidjeti K. Budd, u *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, N. E. Williams i H. Wilkinson, urednici, Pergamon (Oxford), 112, str. 51 (1983). Zbog toga se ne očekuje da bi opioidni analgetici, koji prvenstveno djeluju preko opioidnih receptora u perifernom živčanom sustavu, izazvali slična neželjena sporedna djelovanja povezana sa opioidnim analgeticima koji djeluju na centralni živčani sustav. Opioidni peptidi prema ovom izumu u biti djeluju na periferni živčani sustav i tako nadilaze neke od nedostataka konvencionalnih opijata tako što u biti sprečavaju pojavu neželjenih sporednih djelovanja.

Do danas su jedna od svega nekoliko klasa agenasa za koje se zna da ispoljavaju periferno analgetičko djelovanje nesteroidni, protivzapaljivi agensi kao što je aspirin, ibuprofen i ketorolak. Ovi agensi ne djeluju međusobno sa opioidnim receptorima, ali se zna da inhibiraju ciklooksigenazu i prigušuju sintezu prostaglandina. Ovi slabi analgetici nemaju centralno posredovana sporedna djelovanja, ali mogu izazvati druga sporedna djelovanja kao što je pojava ulkusa u gastro - intestinalnom traktu. Cilj je ovog izuma da se ostvare peptidi slični opioidima, koji djeluju periferno, ali u biti izbjegavaju neželjena sporedna djelovanja povezana sa konvencionalnim analgeticima koji djeluju periferno.

Nedavno je ukazano kod poznatih spojeva da se kod opijatskih lijekova javlja značajno periferno analgetsko djelovanje. Vidjeti A. Barber i R. Gottschlich, *Med. Res. Rev.* 12, str. 525 (1992) i V. Stein, *Anesth. Analg.* 76, str. 182 (1993). Korištene su kvaternarne soli poznatih opioidnih alkaloida koji djeluju centralno kao farmakološka sredstva za razlikovanje između perifernih i centralnih analgetičkih reagiranja. Kvaternarne soli jakih opijata imaju trajni pozitivni naboj i iskazuju ograničeno prodiranje u barijeru krv - mozak. Vidjeti T. W. Smith i dr. *Life Sci.* str. 1205 (1982); T. W. Smith i dr. *Int. J. Tiss. React.* 7, str. 61 (1985); B. B. Lorenzetti i S. H. Ferreira, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 15, str. 285 (1982); D. R. Brown i L. I. Goldberg, *Neuropharmacol.* 24, str. 181 (1985); G. Bianchi i dr. *Life Sci.*, 30, str. 1875 (1982) i J. Russel i dr. *Eur. J. Pharmacol.* 78, str. 255 (1982). Pripremani su jako polarni analogni spojevi enkefalina i dermorfina koji su zadržavali veliku aktivnost protiv pojave boli, ali su iskazali ograničeno prodiranje u centralni živčani sistem. Vidjeti R. L. Follenfant i dr. *Br. J. Pharmacol.* 93, str. 85 (1988); G. W. Hardy i dr. *J. Med. Chem.* 32, str. 1108 (1989). Nasuprot tome, do sada se smatralo da lipofilnih opioidni peptidi lakše prodiru u barijeru krv - mozak. Neočekivano se pokazalo da su opioidni peptidi prema ovom izumu vrlo lipofilni ali da ne prodiru značajnije u barijeru krv - mozak.

Za razliku od konvencionalnih opijata, opioidni peptidi su hidrofobni. Njihova hidrofobičnost teži da ubrza njihovo odstranjivanje iz tijela sisavaca. Hidrofobičnost povećava sposobnost ovih peptida da prođu kroz epitalijalne barijere. Bez obzira na to, pokazalo se da unošenje opioidnih peptida u tijelo sisavaca utječe na centralni živčani sustav. Zbog toga je utrošeno puno rada da se poboljšaju svojstva apsorpiranja ovih spojeva. Naučnici su pokušali smanjiti prodiranje peptida u centralni živčani sustav, naročito ako duže izlaganje tijela tim kemikalijama može izazvati neželjena sporedna djelovanja, ili čak može biti otrovno.

Smatralo se da nepolarni peptidi lakše prolaze u centralni živčani sustav nego polarni peptidi prolazeći kroz barijeru krv mozak. Objavljeno je da TAPP (H - Tyr - D - Ala - Phe - Phe - NH₂) pokazuje svojstva protiv osjećanja boli i periferno i centralno (P. Schiller i dr, Proceedings of the 20th European Peptide Symposium, 1988). Nasuprot tome, autori ovog izuma su utvrdili da ovaj tetrapeptid TAPP (H - Tyr - D - Ala - Phe - Phe - NH₂) ne djeluje centralno. Ovaj rezultat je iskazan nedostatkom analgetičkog djelovanja čak i kod doza od 100 mg/kg kod ispitivanja miševa na vrućoj ploči . To ispitivanje je standardno i poznato stručnjacima. Ispitivanje otkriva kemikalije koje izazivaju centralno izazvano analgetičko reagiranje.

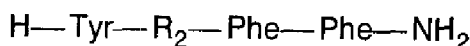
Izraz "specifičnost" kako se koristi u ovoj prijavi, odnosi se na posebno ili definitivno vezanje jednog opijata ili opioidnog peptida na jedan određeni opioidni receptor u odnosu na neki drugi opioidni receptor. Specifičnost jednog opioidnog peptida označena je konstantnom inhibiranja K_i . Izraz "selektivnost" odnosi se na sposobnost jednog opijata ili opioidnog peptida da radi razliku između nekoliko opioidnih receptora i da se veže samo za jedan određeni receptor. Selektivnost jednog opioidnog peptida za μ -receptor naznačena je odnosom konstanta inhibicije vezanja. Tako, na primjer, odnos konstanta inhibicije vezanja, K_i^μ / K_i^δ je vrijednost koja se može koristiti za mjerenje selektivnosti. Ovaj odnos predstavlja vezu afiniteta za vezivanje za μ i δ receptore. Veća vrijednost ovog odnosa ukazuje na veću težnju ligandada da se vežu za u receptor nego za δ receptor. Jedan konvencionalni opioidni peptidni anaiog, H - Tyr - D - Ala - Gly - Phe (NMe) - Gly - ol (DAGO), poznat je kao jedan od μ najselektivnijih analoga opioidnih peptida. Taj peptid ima K_i^μ / K_i^δ vrijednost od 1050. Leu - enkefalin, s druge strane ima K_i^μ / K_i^δ vrijednost 0,2. Ta decimalna vrijednost ukazuje na izražen afinitet za δ receptor u odnosu na μ receptor.

Peptid mora imati određena svojstva da bi bio farmakološki koristan. Prije svega, peptid mora biti otporan na proteolitičku degradaciju. Kao drugo, peptid treba izazvati pojačano biološko reagiranje. Treće, peptid mora biti siguran za primjenu kod ljudi. Četvrto, peptid se mora moći sintetizirati u količinama dovoljnim za klinička ispitivanja koja se odnose na njegovu otrovnost i kasnije za puštanje na tržište. U ovom slučaju, manja lipidna otopivost i veća vodena otopivost su također poželjna svojstva za peptide, kako bi se spriječilo prodiranje kroz barijeru krv - mozak i omogućilo brzo izlučivanje svake prekomjerno dane količine peptida i njegovih metabolita. Dalje je poželjno za peptid da iskazuje selektivnu i specifičnu aktivnost vezanja za receptor, kako bi se svela na minimum moguća sporedna djelovanja.

Postoji potreba za peptidima koji bi djeiovali na jedan specifični opioidni receptor , naročito na μ receptor . Bilo bi poželjno da se nađu peptidi manje lipidne otopivosti u odnosu na konvencionaine opijate, tako da ne dođe do proboja barijere krv - mozak. Pored toga, peptidi velike polarnosti bi normalno bili više otopivi u vodenim sredstvima fiziološkog pH, čime bi se povećalo njihovo izlučivanje kao i izlučivanje njihovih metabolita.

Prikazani izum daje nove spojeve koji su selektivni i specifični za u biti jedan opioidni receptor. Prikazani izum daje peptide koji iskazuju posebnu selektivnost i specifičnost za μ - opioidni receptor . Izum također daje peptide koji prvenstveno djeluju zajedno sa opioidnim receptorima na perifernim živčanim završetcima i ne prolaze u biti kroz barijeru krv - mozak. Zbog toga prikazani izum smanjuje ozbiljnost i broj sporednih djelovanja u usporedbi sa sporednim djelovanjima povezanim sa konvencionalnim opijatima i do danas objavljenim opioidnim peptidima.

Spojevi prema prikazanorn izumu predstavljeni su formulom



i njihovi derivati i analozi ,

pri čemu

X je biran iz grupe koja se sastoji od H i C₁₋₆ alkil,

Y i Z se neovisno biraju iz grupe koja se sastoji od H, cikličnog aralkila i C₁₋₆,

R₁ je tirosilni radikal, 2' ,6' - dimetiltirosilni radikal,

ili jedan njegov analog ili derivat,

R₃ je jedna aromatska amino kiselina,

R₄ je radikal jedne aromatske amino kiseline,

R₂ je jedna amino kiselina R - konfiguracije po uvjetom da ,

kada je R₁ jedan tirosilni radikal, R₂ je D - alanin,

X, Y, i Z su H, a R₄ nije fenilalanin nesupstituirani ili supstituirani 4NO₂,

kada je R₁ jedan tirosilni radikal, R₂ je F - alanin,

X, Y, i Z su H, a R₄ je fenilalanin, tada R₃ nije fenilalanin nesupstituiran ili supstituiran 4NO₂ ,

kada je R₁ jedan tirosilni radikal, R₂ je D - alanin,

X, Y i Z su ha, a R₄ je 1' - naftalin, tada R₃ nije 1' - naftilalanin ni 2' - naftilalanin, i

kada je R₁ jedan tirosilni radikal, R₂ je F - alanin,

X, Y i Z su H, tada ni R₃ ni R₄ nisu triptofan,a

Q je jedna amidna veza ili jedan umetnut mimetik amidne veze.

Izum također daje farmaceutski prihvatljive spojeve koji sadrže te peptide, za suzbijanje boli.

Izum također osigurava uporabu tih peptida za proizvodnju perifernih analgetika za liječenje boli.

Izum dalje osigurava primjenu jednog peptida formule H - Tyr - D - Ala - Phe - Ohe - NH₂ za proizvodnju jednog perifernog analgetika za liječenje boli.

TABLICE I SLIKE

Tablica 1 prikazuje aktivnost in vivo i in vitro tetrapeptida srodnih hidrofobnom dermorfinu.

Slika 1 prikazuje u funkciji vremena analgetičko djelovanje morfija (10 mg kg⁻¹) (Slika A) i ispitivanih spojeva (slika B: BCH2463; C: BCH2464; C: BCH2687).

Slika 2 prikazuje krivulje reagiranja na doze za BCH2463 kod ispitivanja sa grčevima izazvanim fenil hinonom (kod miša s. c.) ED₅₀ = 0,5 mg kg⁻¹ 20 minuta nakon davanja.

Slika 3 prikazuje usporedno analgetičko djelovanje u funkciji vremena za BCH1771 i BCH2463 kod ispitivanja sa grčevima izazvanim fenil hinonom (miš s. c.).

Slijedeće skraćenice se koriste u opisu i u zahtjevima:

Abu - aminobuterna kiselina

Ala - alanina

Arg - arginin

Cle - ciklroleucin

Gln - glutamin

Gly - glicin

His - histidin

Hph - homophenil alanin

Leu - leucin

Nle - norleucin

Phg - fenilglicin

Ser - serin

Trp - triptofan

Nal - 1' očo 2' - naftilalanin

PBQ - fenil - p - benzohinon

Tic - tetraizohinolin - 3 - karboksilna kiselina

TAPP - H - Tyr - D - Ala - Phe - Phe NH₂

TSPP - H - Tyr - D - Ser - Phe - Phe NH₂

Aib - aminoizobuterna kiselina

Chl - ciklohomoleucin

Cys (Bzl) - cistein (benzil)

Dmt - 2', 6' - dimetiltirosil

Glu - glutaminska kiselina

GPI - ileum zamorca

Ile - izoleucin

Met - metionin

MVD sjemenovod miša

Pro - prolin

Thr - treonin

Tyr - tirosin

Izraz "amino kiselina" i "aromska amino kiselina", kako se ovdje koriste, obuhvaća prirodne amino kiseline kao i umjetne amino kiseline, njihove derivate i analoage, koji obično koriste stručnjaci za kemijsku sintezu i kemiju peptida. Uključeni su i analogi TAPP gdje je fenil alanin para - supstituiran na položaju 4 nitro ili azido radikalom. Spisak umjetnih i neproteogenskih amino kiselina može se naći u "The peptide" , vol 5, 1983. Asademic Press, glava 6, do D.C. Roberts-a i F - Vellaccio-a, a što je ovdje uključeno kao literatura. Primjeri aromatskih amino kiselina obuhvaćaju tirosin, triptofan, fenilglicin, histidin, naftilalanin, tatrahidroiuohinilin - 3 - karboksilnu kiselinu i benzilcistein.

Drugi primjeri aromatskih amino kiselina obuhvaćaju fenilalanin supstituiran na njegovom aromatskom prstenu, na primjer, CH₃, C₂H₅, F, Cl, Br, NO₂, OH, SH, CH₃, CN, COOH, i CH₂COOH. Ovi primjeri su samo namijenjeni kao primjeri i nisu namijenjeni da na bilo koji način ograniče izum.

5 Izraz "ED₅₀" kako je prikazan u Tablici 1, za ispitivanje grčenja izazvanih PBQ -om, definiran je kao doza lijeka koja izaziva 50 % smanjenje broja opaženih grčeva u usporedbi sa kontrolnim životinjama. Izraz "ED₅₀" korišten u ispitivanjima sa vrućom pločom definiran je kao doza lijeka potrebna da poveća latentnost reagiranja 2 puta u usporedbi sa kontrolnim životinjama i određena je usporednom probit analizom.

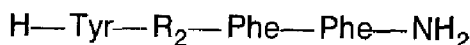
10 Izraz "umetnut mimetik amidne veze" označava vezu u kojoj su karbonilna grupa i NH grupa jedne amidne veze međusobno zamijenjene.

Izraz "K_i" označava konstantu inhibicije vezanja. Izraz "K^δ_i / K^μ_i" je veličina koja se može koristiti za mjerenje selektivnosti. Taj odnos predstavlja vezu afiniteta opioidnih peptida za vezanje za μ i μ - receptore.

15 Izraz "R - konfiguracija" odnosi se na trodimenzionalni raspored supstituenata oko jednog hiralnog elementa. Opći sustav za označavanje apsolutne konfiguracije zasniva se na jednom sustavu prioriteta koji je poznat stručnjacima i koji će biti ukratko objašnjen. Svako od grupa vezanih za hiralno središte dodjeljen je jedan broj prema prioritetu. Konfiguracija je naznačena "R" ako se pogled kreće u desnom smjeru polazeći od grupe najvišeg prioriteta prema grupi najnižeg prioriteta.

20 Izraz "radikal" kada se odnosi na amino kiselinu, označava radikal izveden od odgovarajuće amino kiseline odstranjivanjem hidroksila karboksilne grupe i jednog vodikovog atoma iz amino grupe.

25 Spojevi prema prikazanom izumu predstavljeni su formulom (I):



i njihovi derivati i analozi, pri čemu

30 X je biran iz grupe koja se sastoji od H i C₁₋₆ alkila,
Y i Z se neovisno biraju iz grupe koja se sastoji od H, cikličnog aralkila i C₁₋₆,
R₁ je tirosilni radikal, 2',6' - dimetiltirozil radikal, ili njegov analog ili derivat,
R₃ je radikal amino kiseline biran iz grupe koja se sastoji od aromatskih amino kiselina,
R₂ je jedna amino kiselina R - konfiguracije po uvjetom da,
35 kada je R₁ jedan tirosilni radikal, R₂ je D - alanin,
X, Y, i Z su H, a R₄ nije fenilalanin nesupstituirani ili supstituirani 4NO₂ ili 4N₃,
kada je R₁ jedan tirosilni radikal, R₂ je F - alanin,
X, Y, i Z su H, a R₄ je fenilalanin, tada R₃ nije fenilalanin nesupstituiran ili supstituiran 4NO₂,
kada je R₁ jedan tirosilni radikal, R₂ je D - alanin,
40 X, Y i Z su ha, a R₄ je 1' - naftalin, tada R₃ nije 1' - naftilalanin ni 2' - naftilalanin, i
kada je R₁ jedan tirosilni radikal, R₂ je F - alanin,
X, Y i Z su H, tada ni R₃ ni R₄ nisu triptofan, a
Q je jedna amidna veza ili jedan umetnut mimetik amidne veze.

45 Preporučljivi spojevi su predstavljeni formulom (I) kao i njihovi derivati i analozi, pri čemu je X jednako H.

Drugi preporučljivi spojevi su predstavljeni formulom (I) i njihovim derivatima i analogima, pri čemu

R₂ je jedan radikal amino kiseline koji ima R konfiguraciju, pod uvjetom da

kada je R₁ jedan tirosilni radikal, R₂ je D - alanin, a

50 X, Y i Z su H, tada su R₃ i R₄ različiti i biraju se iz grupe koja se sastoji od fenilalanina i triptofana.

Drugi preporučljivi spojevi su predstavljeni formulom (I) i njihovim derivatima i analogima pri čemu

Q je jedna amidna veza ili jedan umetnuti mimetik amidne veze formule Q₁-Q₂ gdje je Q₁ birano od grupe koja se sastoji od CH₂, CHOH, C = O, C = S i CH =, a Q₂ je birano iz grupe koja se sastoji od CH₂, NH, S, SO, SO₂, O i CH =, pod
55 uvjetom da kada je Q₁ jednako CH =, da je tada Q₂ jednako CH =.

Slijedeći preporučljivi spojevi su predstavljeni formulom (I) i njihovim derivatima i analogima, pri čemu Y i Z su H

R_3 i R_4 su neovisno jedna aromatska amino kiselina; a R_2 je jedna amino kiselina koja ima R - konfiguraciju pod uvjetom da kada je R_1 jedan tirosilni radikal, a R_2 je D - alanin, tada su R_3 i R_4 različiti i birani iz grupe koja se sastoji od fenilalanina i triptofana.

- 5 Slijedeći preporučljivi spojevi su predstavljeni formulom (1) i njihovim derivatima i analogima, pri čemu R_2 je jedna amino kiselina koja ima R - konfiguraciju pod uvjetom da R_2 nije D - alanin, a R_3 i R_4 su fenilalanilni radikali.

Slijedeći preporučljivi spojevi su predstavljeni formulom (1) i njihovim derivatima

- 10 R_1 je jedan tirosilni radikal
 R_2 je biran iz grupe koja se sastoji od D - norvalina, D - serina i D - arginina,
 R_3 i R_4 su fenilni radikali, a Q je jedna peptidna veza.

Više preporučljivih spojeva su predstavljeni formulom (1) i njihovim derivatima i analogima pri čemu

- 15 X je H,
Y i Z su neovisno birani iz grupe koja se sastoji od H, aralkila, i C^{1-6} alkila,
 R^1 je tirosilni radikal, 2',6' - dimetiltirosilni radikal ili jedan njegov analog ili derivat,
 R^3 je jedna aromatska kiselina,
 R^4 je neovisno biran od grupe koja se sastoji od aromatskih i alifatskih amino kiselina, a
20 R^2 je jedan radikal amino kiseline koja ima R konfiguraciju, pod uvjetom da kada je R^2 D - alanin, R^1 je jedan tirosilni radikal, a Y i Z su H, tada su R^3 i R^4 neovisno birani iz grupe koja se sastoji od fenilalanina i triptofana, ali nisu isti, Q je jedna amidna veza ili jedan umetnuti mimetik amidne veze formule $Q^1 - Q^2$ pri čemu se Q^1 bira iz grupe koja se sastoji od CH^2 , $CHOH$, $C = O$, $C = S$ i $CH =$, a Q^2 se bira iz grupe koja se sastoji od CH^2 , NH , S , SO , SO^2 , O i $CH =$, pod uvjetom da kada je $Q^1 CH =$.

- 25 Više preporučljivi spojevi su predstavljeni formulom (1) i njihovim derivatima i analogima, pri čemu X je H
Y i Z su H,
 R^1 je jedan tirosilni radikal, jedan 2',6' dimetiltirosilni radikali ili njegov analog ili derivat,
 R^3 i R^4 su neovisno jedna aromatska kiselina,
30 R^2 je jedna amino kiselina sa R - konfiguracijom, pod uvjetom da kad je R^2 D - alanin, a R^1 je jedan tiroslini radikal, tada su i R^3 i R^4 neovisno birani iz grupe koja se sastoji od fenilalanina i triptofana, ali nisu isti,
 R^3 i R^4 su neovisno jedna aromatska kiselina, Q je jedna amidna veza ili jedan umetnuti mimetik amidne veze formule $Q^1 - Q^2$ pri čemu se Q^1 bira iz grupe koja se sastoji od CH^2 , $CHOH$, $C = O$, $C = S$ i $CH =$, a Q^2 se bira iz grupe koja se sastoji od CH^2 , NH , S , SO , SO^2 , O i $CH =$, pod uvjetom da kada je $Q^1 CH =$, tada je $Q^2 CH =$.

- 35 Više preporučljivi spojevi su predstavljeni formulom (1) i njihovim derivatima i analogima, pri čemu X je H
Y i Z su H,
 R^1 je jedan tirosilni radikal, jedan 2',6' dimetiltirosilni radikali ili njegov analog ili derivat,
 R^2 je jedna amino kiselina sa R - konfiguracijom, pod uvjetom da R^2 nije D - alanin,
40 R^3 i R^4 su fenilni radikali,
Q je jedna amidna veza ili jedan umetnuti mimetik amidne veze formule $Q^1 - Q^2$ pri čemu se Q^1 bira iz grupe koja se sastoji od CH^2 , $CHOH$, $C=O$, $C=S$ i $CH=$, a Q^2 se bira iz grupe koja se sastoji od CH^2 , NH , S , SO , SO^2 , O i $CH =$, pod uvjetom da kada je $Q^1 CH =$, tada je $Q^2 CH=$.

- 45 Najviše preporučljivi spojevi su predstavljeni formulom (1) i njihovim derivatima i analogima, pri čemu

X je H,

Y i Z su H,

R_1 je jedan tirosilni radikal,

- 50 R_2 je birano iz grupe koja se sastoji od D - norvalina, D - serina i D - arginiba,

R_3 i R_4 su fenilalanilni radikali, a

Q je jedna peptidna veza.

Preporučljivi spojevi prema ovom izumu su slijedeći:

- 55 H - Tyr - D - Phe - Phe - NH_2
H - Tyr - Aib - Phe - Phe - NH_2
H - Tyr - D - Nle - Phe - Phe - NH_2
H - Tyr - Pro - Phe - Phe - NH_2
60 H - Tyr - D - Ala - Phe - 2' - Nal - NH_2
H - Tyr - D - Ala - Phe - Phe - NH_2
H - Tyr - D - Ala - Phe(4NO₂) - Phe(4NO₂) - NH_2

- H - Tyr - Ala - Pje - Tic - NH₂
H - Tyr - D - Ala - Phe - Phe(NMe) - NH₂
H - Tyr - D - Ala - Phe - 1'Nal - NH₂
H - Tyr - D - Ala - Trp - Phe - NH₂
5 H - Tyr - D - Ala - Phe - Trp - NH₂
H - Tyr - VAla - Phe - Phe - NH₂
VCH₂ - Tyr - D - Ala - Phe - Phe - NH₂
H - Tyr - D - Nle - Phe - Trp - NH₂
H - Tyr - D - Nle - Phe - 2' - Nal - NH₂
10 H - Tyr - D - Nle - Trp - Phe - NH₂
H - Tyr - D - Ala - Trp - 2' - Nal - NH₂
H - Tyr - D - Nle - Trp - 2' - Nal - NH₂
H - Tyr - D - Nle - Trp - Trp - NH₂
H - Tyr - D - Nva - Phe - Phe - NH₂
15 H - Tyr - D - Ser - Phe - Phe - NH₂
H - Tyr - d - Val - Phe - Phe - NH₂
H - Tyr - D - Leu - Phe - Phe - NH₂
H - Tyr - D - Ile - Phe - Phe - NH₂
H - Tyr - D - Abu - Phe - Phe - NH₂
20 H - Tyr - Chl - Phe - Phe - NH₂
H - Tyr - Cle - Phe - Phe - NH₂
H - Tyr - D - Arg - Phe - Phe - NH₂
H - Tyr - D - Cys - Phe - Phe - NH₂
H - Tyr - D - Thr - Phe - Phe - NH₂
25 H - DMT - D - Ser - Phe - Phe - NH₂
H - Tyr - d - Ala - Phe - Phe - OH trifluoracetat
sol H - Tyr - D - Ala - Phe - Phg - NH₂ trifluorooctene kiseline
H - DMT - D - Ala - Phe - Phe - NH₂ bis - trifluorooctena kiselina
H - DMT - D - Ala - Phe - Phe - NH₂ trifluorooctena kiselina
30 sol H - D - DMT - D - Ala - Phe - Phe - NH₂ trifluorooctena kiselina
sol H - Tyr - D - Ala - Phe - Hph - NH₂ trifluorooctena kiselina
sol H - Tyr - D - Ala - Phe - Cys (Bzl) - NH₂ trifluorooctena kiselina
sol H - Tyr - D - Arg - Hph - Phe - NH₂ bis - trifluorooctena kiselina
sol H - Tyr - D - Arg - Phg - Phe - NH₂ bis - trifluorooctena kiselina
35 sol Tyr - D - Ala - Phe - Phe - CH₂OH kloridhidrata
sol H - Tyr - D - Ala - Hph - Phe - NH₂ trifluorooctena kiselina
sol H - Tyr - D - Met - Phe - Phe - NH₂ bis - trifluorooctena kiselina
sol H - Tyr - D - Arg - Phe - D - Phe - NH₂ bis - trifluorooctena kiselina
sol H - Tyr - D - Ala - Phg - Phe - NH₂ trifluorooctena kiselina
40 sol H - Tyr - (d) - Ala - (D) - Phg - Phe - NH₂ trifluorooctena kiselina
sol H - Tyr - D - Arg - Phe - Phe (pf) - NH₂ bis - trifluorooctena kiselina
sol H - Tyr - D - Arg - Phe - D - Phe(pf) - NH₂ ditrifluorooctena kiselina
sol H - Tyr - D - Ala - Phe - Phe (pf) - NH₂ trifluorooctena kiselina
sol H - Tyr - D - Ala - Phe - D - Phe(pf) - NH₂ trifluorooctena kiselina

Više preporučljivi spojevi prema ovom izumu su slijedeći:

- H - Tyr - D - Nva - Phe - Phe - NH₂
H - Tyr - D - Ser - Phe - Phe - NH₂
50 H - Tyr - D - Arg - Phe - Phe - NH₂.

Najbolji način izvođenja izuma, koji je momentalno poznat, jest da se koristi spoj H - Tyr - D - Arg - Phe -Phe - NH₂ .
Izum također obuhvaća primjenu spoja TAPP H - Tyr - D -Ala - Phe - Phe - NH₂.

- 55 Određeni broj tatrapeptida koji se zasnivaju na općoj formuli 1 bio je pripremljen i ocijenjen kao ligandi opioidnih receptora i kao shematski djelotvorni analgetički agensi. Ovi su spojevi navedeni u tablici 1 zajedno sa njihovim konstantama inhibiranja vezanja i odnosima receptorske selektivnosti.

- 2,6' - dimetiltirosinom (Dmt) može se supstituirati tirosin u opioidnim peptidnim spojevima. Ispitivanja su pokazala da
60 uvođenjem Dmt umjesto tiroslina u R₁ položaj, radikal prve amino kiseline u općoj formuli 1 povećava snagu opioidnog peptida na μ - receptoru do 2 reda veličine.

Selektivnost za μ - receptor povećava se kada spoj sadrži Dmt na R₁ položaju. Ova supstitucija izaziva odgovarajući pomak u odnosu konstanta inhibicije vezanja da bi se odrazila povećana μ - receptorska selektivnost.

Mnogi od spojeva navedenih u Tablici 1 iskazuju dobro μ - receptorsko vezanje ali i slabo analgetičko djelovanje kod ispitivanja grčenja miševa. Ova anomalija može biti uzrokovana naglom proteolizom, naglim izlučivanjem, ili i jednim i drugim. Tako, na primjer, kada je prototip jednog lipofilnog dermorfinskog peptida TAPP (BCH1774) bio izložen graničnim opnama (čahurama) bubrega, zapaženo je da se naglo razlaže u tijeku 15 do 30 minuta. Od peptida navedenih u Tablici 1, preporučljivi spojevi osim samog TAPP iskazuju povećano analgetičko djelovanje in vivo. Ta su tri spoja H - Tyr - D - Nva - Phe - Phe - NH₂ (BCH2462), H - Tyr - D - Ser - Phe - Phe - NH₂ (BCH2463) i H - Tyr - D - Arg - Phe - Phe - NH₂ (BCH2687). Pokazalo se da BCH2462, BCH2463 i BCH2687 iskazuju perifernu analgeziju. Pri korištenju ovih peptida nije opaženo centralno analgetičko djelovanje, čak ni kod doza od 100 mg/kg kod ispitivanja miševa vrućom pločom.

Kao što je prikazano u Tablici 1, vrijednost ED₅₀ za TAPP (BCH1774) je 1,4. Odgovarajuće vrijednosti za H - Tyr - D - Nva - Phe - Phe - NH₂ (BCH2462), H - Tyr - D - Ser - Phe - Phe - NH₂ (BCH2463) i H - Tyr - D - Arg - Phe - Phe - NH₂ (BCH2687) su 2,7, 0,5 i 0,5. Vrijednost ED₅₀ za ostale spojeve u Tablici 1 su veće od ovih navedenih. Tako je vrijednost ED₅₀ za BCH2813 bila samo 0,15, utvrđeno je da djeluje centralno kao doza od oko 40 mg/kg kod ispitivanja vrućom pločom.

Ovi rezultati ukazuju da se spojevi BCH1774, BCH2462 i BCH2463 ipak podložni proteolizi, ali da imaju dužu poluperiodu pa su zato djelotvorni kao analgetička sredstva. Na slici 6 su uspoređena trajanja in vivo analgetičkog djelovanja izazvanog BCH1774 (TAPP) i BCH2463 (TSPP). Kod korištenja 30 mg/kg s. c. (s. c. - potkožno) BSC2463 i 20 mg/kg/s. c. BCH1774. Slika 3 ukazuje da je analgetičko djelovanje BCH1774 trajalo dulje nego kod BCH2463, što možda ukazuje na nešto malo ubranu proteolizu in vivo za BCH2463 u odnosu na BCH1774.

Slike 1A - D prikazuju djelovanje morfija, BCH2463 (TSPP), BCH2462 (TNPP) i BCH2687 kod miševa procijenjeno reagiranjem miševa kod ispitivanja vrućom pločom. Kako je prikazano na slici 1A, vrijeme reagiranja miševa obrađeno sa 10 mg/kg morfija iznosi približno 17 sekundi. Vrijeme reagiranja miševa obrađenih sa 100 mg/kg BCH2463 (slika 1B) iznosi oko 9 sekundi u usporedbi sa kontrolnom vrijednost i od približno 7 sekundi. Ovi rezultati ukazuju da dok morfij inhibira termički stimulans osjećanja boli, to BCH2463 ne čini, ali je BCH2463 moćan analgetički agens, što je prikazano inhibiranjem kemijski izazvanih grčenja (slika 2). Vrijeme reagiranja miševa obrađenih sa BCH2462 i sa BCH2687 (slike 10, 1D) iznosi približno 8 sekundi, što ukazuje na slične rezultate kao i za BCH2463.

Utjecaji inhibicije proteolitičkog metabolizma BCH2463 od strane inhibitora DL - Tiorfana bilo je proučavano kao metabolitičko razlaganje BCH2463 posredovano granitnim opnama bubrega. Dobiveni podaci ukazuju da bubreg može biti glavno mjesto izlučivanja i metabolizma spoja BCH2463. Iz slike 2 izgleda da je endopeptidazni enzim EC24 - 11, koji inhibira DL - tiorfanom, preliminarni posrednik proteolize BCH2463 ekstraktima graničnih membrana bubrega.

I BCH1774 (TAPP) i BCH2462 (TNPP) djelovali su smrtonosno na miševe kada su im dani intravenozno (i. v.) u dozama od 1 - 6 mg kg⁻¹ lijeka. Nasuprot tome BCH2463 (TSPP) neočekivano nije pokazao smrtonosno djelovanje kod doze od 20 mg kg⁻¹ i.v. Pored toga, peptidi su bili sigurni kad su davani potkožno (s. c.) u dozama većim od 100 mg kg⁻¹. Zbog toga je poželjan put davanja za ove spojeve potkožno davanje. Na taj se način strukturalna paradigma koju predstavlja BCH1774 može modificirati održavajući pri tome izdvojenost od centralnog živčanog sustava, čak i pri dozama od 100 mg kg⁻¹ s.c. a i.v. škodljiva otrovnost se može svesti na minimum. Tako da BCH2463 nije smrtonosan za miševe u dozama koje su najmanje 20 mg kg⁻¹ (i. v.).

Farmaceutski prihvatljive soli peptida prema ovom izumu mogu se na uobičajen način oblikovati reagiranjem nekom odgovarajućom kiselinom. Pogodne aditivne soli kiselina mogu se oblikovati dodavanjem kiselina kao što je klorovodična, bromovodična, fosforna, octena, fumarna, salicilna, limunova, mliječna, bademova, vinska, oksalna, metansulfo -kiselina, kao i druge pogodne kiseline poznate stručnjacima.

Prikazani izum također osigurava i farmaceutske preparate. Pogodni preparati imaju farmaceutske djelotvornu količinu peptida prema izumu, ili njegovih farmaceutske prihvatljivih soli, i neki farmaceutske prihvatljivi nosač ili aditiv.

Prikazani izum također osigurava postupak za liječenje boli kod životinja kao što su sisavci, uključujući ljude. Postupak obuhvaća stupnjeve davanja pacijentu jedne farmaceutske djelotvorne količine jednog peptida formule 1 ili neke njegove farmaceutske prihvatljive soli. Također se može koristiti neki farmaceutske preparat kako je naprijed opisan.

Slijedeći primjeri se koriste da bi se bolje opisao izum. Ovi primjeri služe samo u svrhu prikaza, i nije im namjena ograničiti izum u bilo kojem obliku.

Primjeri

Opioidno djelovanje peptida ispitivani je in vitro koristeći preparat uzdužnih mišića ileuma zamorca (GPI - guinea pig ileum), a njihovo djelovanje protiv osjećaja boli određeno je in vivo PBQ izazvanim modelima grčenja (periferno djelovanje) i kod ispitivanja vrućom pločom (centralno djelovanje) kod glodavaca. Antagonizam neosjećanja boli kod perifernog opioidnog antagonista N - metilnalorfinu i usporedbe djelovanja kod ispitivanja grčenja i ispitivanja vrućom pločom, pokazali su da su analgetička djelovanja kod ispitivanja grčenja i ispitivanja vrućom pločom, pokazala da su analgetička djelovanja pretežito ostvarivana na periferiji. Periferna analgezija izazvana velikom moći kod ispitivanja sa grčenjem povezano sa malom moći kod ispitivanja vrućom pločom.

Grčenje kod miševa, izazvano PBQ (fenil benzohinon), jest jedna procjena i centralne i periferne analgezije. Za protokol eksperimenata vidjeti Sigmund i dr. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 95, str. 729 (1957), što je ovdje uključeno kao literatura. Centralna analgezija je određena inhibicijom reagiranja miševa kod ispitivanja vrućom pločom. Za protokol eksperimenata vidjeti G. Woolf i A. Macdonald, J. Pharmacol. Exp. Ther. 80, str. 300 (1944), što je ovdje uključeno kao literatura. Ispitivanja za mjerenje afiniteta vezanja opioidnih receptora za μ i δ receptore, kao i GPI i MVD ispitivanja izvedena su pomoću protokola eksperimenata koji su dali Schiller i dr. Biophys. Res. Commun., 85, p. 1322 (1975), što je ovdje uključeno kao literatura.

Spojevi prema prikazanom izumu pripremani su koristeći sintezu čvrste faze, koja će biti kasnije ukratko opisana, a koja je opće poznata stručnjacima iz ovog područja.

Primjer 1

Sinteza peptida čvrste faze primijenjena na opioidne peptide

Sinetski peptidi su pripremljeni koristeći Rink *1 smol, 4- (2' 4' - dimetoksi - fenil - Fmoc - aminometil) fenoksi Smolu (Novabiochem ili Advanced Chemtech) i odgovarajući C - završni radikal N - Fmoc - L - amino kiseline svakog peptida koje je trebalo sintetizirati.

Svim L- i D - amino kiselinama (Novabiochem ili Advanced Chemtech) su alfa grupe zaštićene pomoću Fmoc (9 - flourenil - metiloksikarbonil), a slijedeći bočni nizovi zaštitnim grupama: t - butil etar (tBu) za serin, treonin i tirozin; t - butil etar (OtBu) za asparaginsku i glutaminsku kiselinu; t - butil - oksikarbonil (tBoc) za lizin 2,2, 5,7, 8-pentametilkroman - 6 - sulfonil (pmc) za arginin a tritil (trt) za cistein.

Dimetilformamid (Anachemia) čistoće bez dimetilamina, obrađen je aktiviranim 4 A molekularnim sitom. Piperidin (Advanced Chemtech) korištenje bez daljnjeg pročišćavanja.

DCC (dicikloheksilkarbodiimid) i HOBt (hidroksibenzotriazol) dobavljani su od poduzeća Fluka i Advanced Chemtech.

Sinteza peptida čvrste faze izvedena je ručno na Rink *2 smoli. Punjenje je približno 0,6 mmol/g. Kondenziranje peptida je izvedeno koristeći: 1) Spajanje: po 2 ekvivalenta Fmoc - amino kiseline, HOBt i DCC u DMF u tijeku 1-4 sata na sobnoj temperaturi. 2) Ponovno spajanje Č od 1 ekvivalent Fmoc - amino kiseline, HOBt, i DCC. 3) Acetilacija: 20 % (zapr.) $(CH_3CO)_2O/DCM$ u tijeku 1 sata na sobnoj temperaturi. 4) Odstranjivanje N - α - Fmoc zaštite: 20 % (zapr.) piperidina u DMF u trajanju od 25 minuta.

Odstranjivanje zaštitnih grupa (tBut, Boc, Trt, Pmc) bočnih nizova i odvajanje peptida sa smole izvedeno je pomoću TFA koji je sadržavao koktel (zapr.) 55/5/40 TFA/anisol/DCM u trajanju od 90 minuta na sobnoj temperaturi i u atmosferi N_2 . Peptid je istaložen iz dietil etra filtriran i sušen. Sirov peptid je pročišćen i analiziran HPLC - om na stupu povratne faze gradijentnom otopinom za ispiranje, koristeći 0,06 % TFA/ H_2O i 0,06 % TFA acetonitril.

Primjer 2

Ispitivanje vrućom pločom

Mjerenje analgetičkog djelovanja

Za ovo ispitivanje su korišteni mužjaci miševa vrste CD#1, mase između 20 i 25 g. Miševi su mjereni, označeni i podijeljeni u grupe od po 10.

Miševima je obično dana potkožna injekcija spoja (ili standarda ili sredstva) zapremnine ubrizgavanja ekvivalentne 0,1 ml '10 g p.c. (10 ml/kg). Ako je korišten neki antagonist kao što je Nalaksone ili N - metil - Levalorfan, davan je intra -

peritonealno 20 minuta prije no što je dan spoj (ili standard ili sredstvo). Zapremina ubrizgavanja je opet bila 0,1 ml/10 g p.c. Doza antagonista je bila 10 mg /kg .

Kod miševa je pojedinačno procjenjivano vrijeme reagiranja na vrućoj ploči. Temperatura vruće ploče (Sorel, model DS37) podešena je na 55°C. Kod miševa su promatrani znakovi neugodnosti, kao što je lizanje ili trešenje šapa, pokušaj bježanja (skakanje sa ploče) ili drhtanje. Vrijeme reagiranja je brojano od pojave jednog od ovih znakova i bilježeno je u "sekundama". Svaki od miševa je promatran za maksimalni period od 30 sekundi, kako bi se spriječilo oštećenje tkiva šapa. Miševi su mogli biti promatrani u različitim vremenskim razmacima nakon davanja spoja (ili sredstva, ili standarda). Vremenski razmaci su mogli biti 30, 60 ili 120 minuta (ili neki drugi).

Kod svakog očitovanja vremena, prosječno vrijeme reagiranja kontrolne grupe bilo je pomnoženo sa 1,5. Vrijeme reagiranja svakog od obrađivanih miševa uspoređeno je sa "kontrolnim prosjekom x 1,5". Ako je vrijeme reagiranja bilo kraće od "kontrolnog prosjeka x 1,5", smatralo se da kod miša nije bilo analgetičkog djelovanja. Ako je vrijeme reagiranja bilo veće od "kontrolnog prosjeka x 1,5" tada se smatralo da je kod miša bilo analgetičkog djelovanja. Broj miševa sa izraženim analgetičkim djelovanjem u jednoj grupi odredio je analgetički postotak spoja za to očitovanje. Ako je analgetički postotak bio manji od 30 %, smatralo se da je taj spoj neaktivan.

Primjer 3

Ispitivanje na grčenje

Mjerenje broja grčeva

Ispitivanje je vršeno na mužjacima miševima vrste CD#1 , mase između 18 i 22 g. Miševi su mjereni i označeni. Njima je ubrizgan, intraperitonealno, 0,3 ml/20 g mas. otopina fenilhinona koncentracije 0,02 %. Brojani su grčevi koji su se pojavili u tijeku vremenskog razmaka od 15 minuta nakon davanja injekcije. Fenilhinon je ubrizgavan u vremenskim razmacima od 5, 20 ili 60 minuta nakon davanja spoja (ili sredstva ili standarda) potkožnim putem. Ubrizgavano je u vremenskim razmacima od 60 minuta nakon davanja spoja (ili sredstva, ili standarda) oralnim putem.

0,02 % otopina fenilhinona * * pripremljena je na slijedeći način. 20 mg fenilhinona otopljeno je u 5 ml etanola 90 % (sigma, reagens, alkohol). Otopljeni fenilhinon lagano je dodan u 95 ml destilirane vode, kontinuirano protresan i predgrijan (bez vrenja). Otopina fenilhinona je sve vrijeme zaklanjana od svjetlosti a svaki je dan pripremana nova otopina za ispitivanja. Preporučeno je da se čeka 2 sata prije korištenja fenilhinonske otopine.

Ispitivanje se može obavljati istovremeno sa 5 miševa. Svaka je grupa obično obuhvaćala 10 miševa. Ako je korišten neki antagonist, kao što je nalokson, dan je 20 minuta prije spoja (ili sredstva, ili standarda) intraperitonealnim putem.

* označava zaštićeni naziv

** 2 - fenil - 1,4 - benzohinon (Sigma)

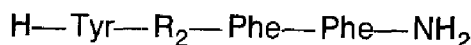
Tabela I

BCH#	SEKVENCA	Ki ^u [nM]	Ki ⁸ /Ki ^u	GPI(IC ₅₀) [nM]	ED ₅₀ (PBQ) mg/kg(20min)	Vrela ploča mg/kg
1774	H-Tyr-D-Ala-Phe-Phe-NH ₂	1.53	409	3	1.4	>100
753	H-Tyr-D-Phe-Phe-Phe-NH ₂	3.63	37.7	247	>20	
754	H-Tyr-Aib-Phe-Phe-NH ₂			73	>20	
755	H-Tyr-D-Nle-Phe-Phe-NH ₂	0.968	373	15	2.5 (5 min.)	
756	H-Tyr-Pro-Phe-Phe-NH ₂	4.10	182	15	>20	
757	H-Tyr-D-Ala-Phe-Phe-NH ₂	0.655	119	2	1.1 (5 min.)	
758	H-Tyr-D-Ala-2'-Nal-1'-Nal-NH ₂	5.61	102	-	>20	
1775	H-Tyr-D-Ala-D-Phe-Phe-NH ₂	26.0	82.7	925		
1776	H-Tyr-D-Ala-Phe-Phe(4-NO ₂)-NH ₂	0.509	129	8	4	
1777	H-Tyr-D-Ala-Phe(4-NO ₂)-Phe(4-NO ₂)-NH ₂	0.826	570	6	>20	
1778	H-Tyr-D-Ala-Phe-Phe(4-N ₃)-NH ₂	1.49	107	50		
1779	H-Tyr-D-Ala-Phe(4-NO ₂)-Phe-NH ₂	56.8	24.3	77		
1780	H-Tyr-D-Ala-Phe-Tic-NH ₂	12.7	279	-		
1781	H-Tyr-D-Ala-Phe-Phe(NMe)-NH ₂	22.6	215	241		
1782	H-Tyr-D-Ala-Phe-1'-Nal-NH ₂	0.981	174	2	>20	
1783	H-Tyr-D-Ala-1'-Nal-1'-Nal-NH ₂	2.88	410	-	>20	

1784	H-Tyr-D-Ala-Trp-Phe-NH ₂	3.57	238	20	>20	
1785	H-Tyr-D-Ala-Phe-Trp-NH ₂	2.21	214	16	>20	
1786	H-Tyr-D-Ala-Trp-Trp-NH ₂	0.833	783		10	
1787	H-Tyr-∇Ala-Phe-Phe-NH ₂				10	
2202	∇CH ₂ Tyr-D-Ala-Phe-Phe-NH ₂				>10	
2208	H-Tyr-D-Nle-Phe-Trp-NH ₂				>3	
2211	H-Tyr-D-nle-Phe-2'-Nal-NH ₂				>10	
2212	H-Tyr-D-Nle-Trp-Phe-NH ₂				>10	
2213	H-Tyr-D-Ala-Trp-2'-Nal-NH ₂				>5	
2214	H-Tyr-D-Nle-Trp-2'-Nal-NH ₂				15	
2217	H-Tyr-D-Nle-Trp-Trp-NH ₂				>5	
2462	H-Tyr-D-Nva-Phe-Phe-NH ₂				2.7	>100
2463	H-Tyr-D-Ser-Phe-Phe-NH ₂	2.2		13	0.5	>100
2464	H-Tyr-D-Val-Phe-Phe-NH ₂				>10	
2465	H-Tyr-D-Leu-Phe-Phe-NH ₂				>10	
2473	H-Tyr-D-Ile-Phe-Phe-NH ₂				>10	
2557	H-Tyr-D-Abu-Phe-Phe-NH ₂				>10	
2578	H-Tyr-Chl-Phe-Phe-NH ₂				>10	
2579	H-Tyr-Cle-Phe-Phe-NH ₂				>10	
2687	H-Tyr-D-Arg-Phe-Phe-NH ₂	0.88	2480	8.71	0.5	>100
2690	H-Tyr-D-Cys-Phe-Phe-NH ₂				6.2	>100
2811	H-Tyr-D-Thr-Phe-Phe-NH ₂				12	
2813	H-Dmt-D-Ser-Phe-Phe-NH ₂				0.15	-40
3237	H-Dmt-D-Ala-Phe-Phe-NH ₂	0.16	26.4	0.34		
3238	H-Dmt-D-Ala-Phe-Phe-NH ₂	71.8	3.1			
3240	H-Tyr-D-Ala-Phe-Cys(Bzl)NH ₂	5.3	57.3	9.16		
3241	H-Tyr-D-Arg-Phe-Cys(Bzl)NH ₂	6.95	46.8	33.05		

PATENTNI ZAHTEJEVI

- 5 1. Spoj formule (1):



i njihovi derivati i analogi,

pr i čemu

- 10 X je biran iz grupe koja se sastoji od H i C₁₋₆ alkila,
Y i Z se neovisno biraju iz grupe koja se sastoji od H, cikličnog aralkila i C₁₋₆,
R₁ je tirosilni radikal, 2',6' - dimetil tirozil radikal, ili njegov analog ili derivat,
R₃ je jedna aromatska amino kiselina,
R₂ je jedna amino kiselina R - konf iguracije po uvjetom da kada je R₁ jedan tirosilni radikal, R₂ je D - alanin,
15 X, Y, i Z su H, R₃ je fenilalanin, tada R₄ nije feni lalanin nesupstituirani ili supstutuirani 4NO₂ ili 4N₃,
kada je R₁ jedan tirosilni radikal, R₂ je F - alanin, X, Y, i Z su H, a R₄ je fenilalanin, tada R₃ nije fenil alanin
nesupstitniran ili supstituiran 4NO₂,
kada je R₁ jedan tirosilni radikal, R₂ je D - alanin, X, Y i Z su ha, a R₄ je 1' - naftalin, tada R₃ nije 1' -naftilalanin ni
2' - naftilalanin, i
20 kada je R₁ jedan tirosilni radikal, R₂ je F - alanin, X, Y i Z su H, tada ni R₃ ni R₄ nisu triptofan,a
Q je jedna amidna veza ili jedan umetnut mimetik amidne veze.
2. Spoj formule (1) prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što je X jednak H.
3. 3 . Spoj formule (1) prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, što R₂ je jedan radikal amino kiseline koji ima R-
konfiguraciju, pod uvjetom da kada je R₁ jedan tirosilni radikal, R₂ je D - alanin, a X, Y z su H, tada su R₃ i R₄
25 različiti i biraju se iz grupe koja se sastoji od fenilalanina i triptofana.
4. Spoj formule (1) prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time**, što je Q jedna amidna veza ili jedan umetnuti mimetik
amidne veze formule Q₁ - Q₂, gdje je Q₁ birano od grupe koja se sastoji od CH₂, CHOH, C=O, C=S i CH=, a Q₂ je
birano iz grupe koja se sastoji od CH₂, NH, S, SO, SO₂ O i CH=, pod uvjetom da kada je Q₁ jednako CH=, da je
tada Q₂ jednako CH=.
- 30 5. Spoj formule (1) prema zahtjevu 3, **naznačen time**, što je Q jedna amidna veza ili jedan umetnuti mimetik amidne
veze formule Q₁ - Q₂, gdje je Q₁ birano od grupe koja se sastoji od CH₂, CHOH, C=O, C=S i CH=, a Q₂ je birano

iz grupe koja se sastoji od CH₂, NH, S, SO, SO₂, O i CH = , pod uvjetom da kada je Q₁ jednako CH = , da je tada Q₂ jednako CH=.

6. Spoj formule (1) prema zahtjevu 1, 2 il i 5, **naznačen time**, što Y i Z su H R₃ i R₄ su neovisno jedna aromatska amino kiselina; a R₂ je jedna amino kiselina koja ima R - konfiguraciju pod uvjetom da kada je R₁ jedan tirosilni radikal, a R₂ je D -alanin, tada su R₃ i R₄ različiti i birani iz grupe koja se sastoji od fenilalanina i triptofana.
7. Spoj formule (1) prema zahtjevu 4, **naznačen time**, što Y i Z su H R₃ i R₄ su neovisno jedna aromatska amino kiselina; a R₂ je jedna amino kiselina koja ima R - konfiguraciju pod uvjetom da kada je R₁ jedan tirosilni radikal, a R₂ je D -alanin, tada su R₃ i R₄ različiti i birani iz grupe koja se sastoji od fenilalanina i triptofana.
8. Spoj formule (1) prema zahtjevu 6, **naznačen time**, što R₂ je jedna amino kiselina koja ima R - konfiguraciju pod uvjetom da R₂ nije D - alanin, a R₃ i R₄ su fenilni radikali.
9. Spoj formule (1) prema zahtjevu 7, **naznačen time**, što R₂ je jedna amino kiselina koja ima R - konfiguraciju pod uvjetom da R₂ nije D - alanin, a R₃ i R₄ su fenilni radikali.
10. Spoj prema zahtjevu 6, **naznačen time**, što R₁ je jedan tirosilni radikal, R₂ je biran iz grupe koja se sastoji od D - norvalina, D -serina i D - arginina, R₃ i R₄ su fenilni radikali, a Q je jedna amidna veza.
11. Spoj prema zahtjevu 7, **naznačen time**, što R₁ je jedan tirosilni radikal, R₂ je biran iz grupe koja se sastoji od D - norvalina, D -serina i D - arginina, R₃ i R₄ su fenilni radikali, a Q je jedna amidna veza.
12. Spoj prema zahtjevu 1, birano iz grupe koja se sastoji od:
 - H - Tyr - D - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - Aib - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - D - Nle - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - Pro - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - D - Ala - Phe - 2' - Nal - NH₂
 - H - Tyr - D - Ala - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - D - Ala - Phe(4NO₂) - Phe(4NO₂) - NH₂
 - H - Tyr - Ala - Pje - Tic - NH₂
 - H - Tyr - D - Ala - Phe - Phe(NMe) - NH₂
 - H - Tyr - D - Ala - Phe - 1'Nal - NH₂
 - H - Tyr - D - Ala - Trp - Phe - NH₂
 - H - Tyr - D - Ala - Phe - Trp - NH₂
 - H - Tyr - VAla - Phe - Phe - NH₂
 - VCH₂ - Tyr - D - Ala - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - D - Nle - Phe - Trp - NH₂
 - H - Tyr - D - Nle - Phe - 2' - Nal - NH₂
 - H - Tyr - D - Nle - Trp - Phe - NH₂
 - H - Tyr - D - Ala - Trp - 2' - Nal - NH₂
 - H - Tyr - D - Nle - Trp - 2' - Nal - NH₂
 - H - Tyr - D - Nle - Trp - Trp - NH₂
 - H - Tyr - D - Nva - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - D - Ser - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - D - Val - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - D - Leu - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - D - Ile - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - D - Abu - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - Chl - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - Cle - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - D - Arg - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - D - Cys - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - D - Thr - Phe - Phe - NH₂
 - H - DMT - D - Ser - Phe - Phe - NH₂
 - H - Tyr - D - Ala - Phe - Phe - OH trifluoroacetat
 - sol H - Tyr - D - Ala - Phe - Phg - NH₂ trifluorooctene kiseline
 - H - DMT - D - Ala - Phe - Phe - NH₂ bis - trifluorooctena kiselina
 - H - DMT - D - Ala - Phe - Phe - NH₂ trifluorooctena kiselina
 - sol H - D - DMT - D - Ala - Phe - Phe - NH₂ trifluorooctena kiselina
 - sol H - Tyr - D - Ala - Phe - Hph - NH₂ trifluorooctena kiselina
 - sol H - Tyr - D - Ala - Phe - Cys (Bzl) - NH₂ trifluorooctena kiselina
 - sol H - Tyr - D - arg - Hph - Ph - NH₂ bis trifluorooctena kiselina
 - sol h - Tyr - D - Arg - Phg - Phe - NH₂ bis trifluorooctena kiselina
 - sol Tyr -D- Ala - Phe - Phe - CH₂OH kloridhidrata
 - sol H - Tyr - D - Ala - Hph - Phe - NH₂ trifluorooctena kiselina
 - sol H - Tyr - D - Met - Phe - Phe - NH₂ bis trifluorooctena kiselina
 - sol H - Tyr - D - Arg - Phe - D - Phe - NH₂ bis trifluorooctena kiselina

- sol H - Tyr - D - Ala - Phg - Phe - NH₂ trifluorooctena kiselina
 sol H - Tyr - (D) - Ala - (D) - Phg - Phe - NH₂ trifluorooctena kiselina
 sol H - Tyr - D - Arg - Phe - Phe(pf) - NH₂ bis trifluorooctena kiselina
 sol H - Tyr - D - Arg - Phe - D - Phe(pf) - NH₂ ditrifluorooctena kiselina
 5 sol H - Tyr - D - Ala - Phe - Phe(pf) - NH₂ trifluorooctena kiselina
 sol H - Tyr - D - Ala - Phe - D - Phe(pf) - NH₂ trifluorooctena kiselina.
13. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što je H -Tyr- D - Nva - Phe - Phe - NH₂.
 14. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što je H -Tyr- D - Ser - Phe - Phe - NH₂.
 15. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što je H -Tyr- D - Arg - Phe - Phe - NH₂.
- 10 16. Farmaceutski preparat koji ima analgetičko djelovanje, **naznačen time**, što sadrži jednu djelotvornu količinu najmanje jednog spoja prema jednom od zahtjeva 1, 12, 13, 14 ili 15, pomiješanog sa jednim farmaceutski prihvatljivim nosačem.
17. Farmaceutski preparat koji ima periferno analgetičko djelovanje, **naznačen time**, što sadrži jednu djelotvornu količinu najmanje jednog spoja prema zahtjevu 3, pomiješanog sa jednim farmaceutski prihvatljivim nosačem.
- 15 18. Farmaceutski preparat koji ima periferno analgetičko djelovanje, **naznačen time**, što sadrži jednu djelotvornu količinu najmanje jednog spoja prema zahtjevu 4, pomiješanog sa jednim farmaceutski prihvatljivim nosačem.
19. Farmaceutski preparat koji ima periferno analgetičko djelovanje, **naznačen time**, što sadrži jednu djelotvornu količinu najmanje jednog spoja prema zahtjevu 6, pomiješanog sa jednim farmaceutski prihvatljivim nosačem.
- 20 20. Farmaceutski preparat prema zahtjevu 16, **naznačen time**, što dalje obuhvaća jednu djelotvornu količinu najmanje još jednog terapijski aktivnog sredstva.
21. Farmaceutski preparat prema zahtjevu 11, 18 ili 19 **naznačen time**, što dalje obuhvaća jednu djelotvornu količinu najmanje još jednog terapijski aktivnog sredstva.
22. Primjena spoja H - Tyr - D - Ala - Phe - Phe - NH₂ ili njegovih analoga ili farmaceutskih derivata, za pro izvodnju jednog perifernog analgetika za liječenje boli.
- 25 23. Primjena spoja prema jednom od zahtjeva 1, 12, 13, 14 ili 15, i njegovih farmaceutskih derivata, za proizvodnju jednog perifernog analgetika za liječenje boli.
24. Primjena spoja prema zahtjevu 3 i njegovih farmaceutskih derivata, za proizvodnju jednog perifernog analgetika za liječenje boli.
25. Primjena spoja prema zahtjevu 4 i njegovih farmaceutskih derivata, za proizvodnju jednog perifernog analgetika za liječenje boli.
- 30 26. Primjena spoja prema zahtjevu 6 i njegovih farmaceutskih derivata, za proizvodnju jednog perifernog analgetika za liječenje boli.
27. Postupak za liječenje boli, **naznačen time**, što obuhvaća davanje sisavcu koji ima potrebu za takovim liječenjem jedne farmaceutski djelotvorne količine bar jednog spoja formule (1) prema jednom od zahtjeva 1, 12, 13, 14 ili 15, ili njegovih farmaceutski prihvatljivih derivata.
- 35 28. Postupak za liječenje boli, **naznačen time**, što obuhvaća davanje sisavcu koji ima potrebu za takovim liječenjem jedne farmaceutski djelotvorne količine bar jednog spoja formule (1) prema zahtjevu 3 ili njegovih farmaceutski prihvatljivih derivata.
29. Postupak za liječenje boli, **naznačen time**, što obuhvaća davanje sisavcu koji ima potrebu za takovim liječenjem jedne farmaceutski djelotvorne količine bar jednog spoja formule (1) prema zahtjevu 4 ili njegovih farmaceutski prihvatljivih derivata.
- 40 30. Postupak za liječenje boli, **naznačen time**, što obuhvaća davanje sisavcu koji ima potrebu za takovim liječenjem jedne farmaceutski djelotvorne količine bar jednog spoja formule (1) prema zahtjevu 6 ili njegovih farmaceutski prihvatljivih derivata.
31. Postupak za liječenje boli, **naznačen time**, što obuhvaća davanje sisavcu koji ima potrebu za takovim liječenjem jedne farmaceutski djelotvorne količine jednog spoja prema zahtjevu 16 ili njegovih farmaceutski prihvatljivih derivata.
- 45 32. Postupak za liječenje boli, **naznačen time**, što obuhvaća davanje sisavcu koji ima potrebu za takovim liječenjem jedne farmaceutski djelotvorne količine jednog spoja prema jednom od zahtjeva 17, 18, 19 ili 20, ili njegovih farmaceutski prihvatljivih derivata.
- 50 33. Postupak za liječenje boli, **naznačen time**, što obuhvaća davanje sisavcu koji ima potrebu za takovim liječenjem jedne farmaceutski djelotvorne količine bar jednog spoja prema zahtjevu 21 ili njegovih farmaceutski prihvatljivih derivata.
34. Postupak za liječenje boli, **naznačen time**, što obuhvaća davanje sisavcu koji ima potrebu za takovim liječenjem jedne farmaceutski djelotvorne količine bar spoja N - Tyr-D - Ala - Phe - NH₂ ili njegovih analoga ili njegovih farmaceutski prihvatljivih derivata.
- 55 35. Primjena prema zahtjevu 22, **naznačen time**, što se spomenut i analog bira između: H - Tyr - D - Ala - Phe - Phe(4 - NO₂) - NH₂, i H - Tyr - D - Ala - Phe - Phe(4 - NO₃) - NH₂.
36. Postupak prema zahtjevu 34, **naznačen time**, što se spomenut i analog bira između:
 60 H-Tyr- D-Ala-Phe-Phe(4 - NO₂) -NH₂, i
 H - Tyr - D - Ala - Phe - Phe(4 - NO₃) - NH₂.

SAŽETAK

- 5 Ovaj se izum odnosi na niz novih opioidnih peptida za liječenje boli i na farmaceutski prihvatljive preparate koji sadrže te peptide. Izum također daje postupke za suzbijanje boli kod pacijenata koji koriste preparate prema izumu. Peptidi prema ovom izumu imaju veliki stupanj selektivnosti za μ - opioidni receptor . Ovi peptidi su vrlo lipofilni. Usprkos njihovom lipofilnom karakteru, ne prolaze lako barijeru krv - mozak (blood brain barrier - BBB). Peptidi prema prikazanom izumu posebno su pogodni analgetički agensi koji u biti djeluju na periferne μ - opioidne receptore. Zbog
- 10 toga što ovi peptidi djeluju periferno. Oni u biti izbjegavaju izazivanje sporednih djelovanja normalno povezanih sa centralnim analgetičkim djelovanjem.