

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 -4297

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.06.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/137655**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.06.2002**
(Věstník č. 6/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/15396**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/75186**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 K 14/655

A 61 K 38/31

(71) Přihlašovatel:

**SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES SAS, Paris, FR;**

(72) Původce:

**Morgan Barry A., Franklin, MA, US;
Sadat-Aalae Dean, La Jolla, CA, US;**

(74) Zástupce:

**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;**

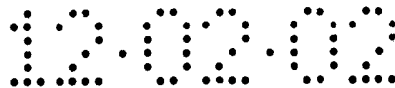
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sloučenina, způsob vyvolání účinku agonisty
receptoru pro neuromedin B a receptoru pro
somatostatin, farmaceutický prostředek a způsob
léčení**

(57) Anotace:

Byla připravena nová třída analogů, které vykazují jak vysokou afinitu, tak selektivitu pro receptory pro neuromedin B a somatostatin. Jedním z příkladů je sloučenina mající vzorec Nal-Tyr-cyklo-(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂.

CZ 2001 - 4297 A3



PV 2001-4297
11753

Sloučenina, způsob vyvolání účinku agonisty receptoru pro neuromedin B a receptoru pro somatostatin, farmaceutický prostředek a způsob léčení

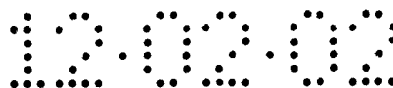
Oblast techniky

Peptidy příbuzné savčímu bombesinu, Bn-příbuzné peptidy, jako jsou gastrin uvolňující peptid (GRP) a neuromedin B (NMB), vykazují široké spektrum biologických a farmakologických účinků. Mezi tyto vlivy patří stimulace uvolňování četných gastrointestinálních hormonů a peptidů, stimulace chemotaxe žláz s vnější sekrecí, kontrakce hladkého svalstva, vlivy na centrální nervovou soustavu, jako je vliv na termoregulaci, behaviorální vlivy, udržování cirkadiálního rytmu, inhibice uvolňování TSH a ovlivnění pocitu sytosti. Bn-příbuzné peptidy působí také jako růstové faktory u četných normálních buněk (například u buněk průdušek, epiteliálních buněk trávicího traktu a 3T3 buněk), dále potom i u neoplastických buněk, jako jsou lidské rakovinné buňky plic, u krysích hepatocelulárních nádorových buněk, buněk adenokarcinomu prostaty a prsu.

Dosavadní stav techniky

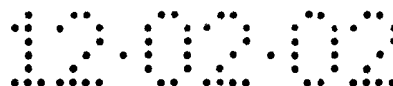
Studie provedené v poslední době týkající se struktury a funkce a dále pokusy s klonováním prokázaly, že funkci Bn-příbuzných peptidů zprostředkovávají nejméně dva typy receptorů. První skupina, označená jako subtyp upřednostňující GRP (GRP receptor nebo GRP-R), vykazuje vysokou aktivitu pro GRP a nízkou pro NMB, zatímco druhá skupina, označená jako subtyp upřednostňující NMB (NMB receptor nebo NMB-R), vykazuje vysokou afinitu pro NMB a nižší afinitu pro GRP. Obě třídy receptorů jsou široce zastoupeny jak v centrální nervové soustavě, tak v gastrointestinálním traktu. Až donedávna byla fyziologická důležitost Bn-příbuzných peptidů při zprostředkování různých pochodů nejasná, stejně tak úloha obou skupin receptorů zprostředkovávajících dané biologické vlivy způsobované Bn - příbuznými peptidy.

Bylo popsáno pět tříd antagonistů Bn-receptorů (Jensen, R.T. a další., *Trends Pharmacol. Sci.* 12:13 (1991)). Mnoho zástupců těchto tříd má velkou účinnost, dlouhodobý účinek a selektivitu pro GRP receptor a proto je lze využít dokonce i *in vivo* pro určení role GRP nebo GRP receptorů ve zprostředkování různých fyziologických pochodů. V poslední době bylo popsáno i několik antagonistů pro NMB receptor, které jsou dostatečně selektivní a účinné (Viz například, Coy, D., a Taylor, J., patent US 5 462 926). Co více,



NMB byl aplikován za účelem vyvolání inhibice rakoviny plic a nádorů v nervové soustavě (Cancer Res 1991 Oct 1 51:19 5205 až 11; J Cell Biochem Suppl 1996 24: 237 až 46, Peptides 1995 16:6 1133 až 40; J Pharmacol Exp Ther 1992 Oct 263:1 311 až 7), ke stimulaci chuti (Eur J Pharmacol 1994 Dec 12 271:1 R 7 až 9; Am J Physiol 1997 Jan 272:1 Pt 2 8433 až 7; Pharmacol Biochem Behav 1996 Aug 54: 4705 až 11), stimulaci TSH sekrece, (hypothyroidismu), (Regul Pept 1996 Nov 14 67: 147 až 53) a inhibici sekrece aldosteronu, (hyperaldosteronismu), (Histol Histopathol 1996 Oct 11: 4895 až 7). Proto jsou sloučeniny podle vynálezu využitelné ve výzkumu fyziologické role zprostředkované NMB a ve vývoji terapeutických sloučenin pro léčení indikací způsobených látkami příbuznými NMB.

Jak je známo z dosavadního stavu znalostí, agonisté a antagonisté somatostatinu jsou využívány pro léčbu různých medicínských příznaků a nemocí, jako je inhibice proliferace *H. pylori*, akromegalie, restenozy, Crohnovy nemoci, systémové sklerózy, vnějších a vnitřních pankreatických pseudocyst a ascites, VIPomu, nesidoblastosy, hyperinsulinismu, gastrinomu, Zollinger-Ellisonova syndromu, průjmů, AIDS způsobených průjmů, chemoterapií způsobených průjmů, sklerodermie, syndromu podráždění střev, pankreatitidy, ucpaní tenkého střeva, gastroesofagálního refluxu, dvanácterníko-žaludečního refluxu a při léčbě či příznacích endokrinologických nemocí jako je Cushingův syndrom, gonadotropinom, hyperparathyroidismus, Gravesova choroba, diabetická neuropatie, Pagetova choroba a polycystická choroba vaječníků; dále v léčbě různých typů rakoviny, jako je rakovina štítné žlázy, hepatom, leukemie, meningiom a příznaků spojovaných s rakovinou, jako je rakovinou způsobená sešlost; při léčbě takových příznaků, jako je nízký tlak, či ortostatický nízký tlak a při léčbě takových stavů, jako výskyt nízkého tlaku po jídle a při stavech paniky; GH sekretovaným adenomy (akromegalie) a TSH sekretovaným adenomy. Aktivace receptoru typu 2, ale nikoli subtypu receptoru 5, je spojována s léčbou adenomů sekretujících prolaktin. Další příznaky spojované s aktivací somatostatinových subtypů jsou inhibice insulinu a/nebo glukagonu a zvláště potom u diabetes mellitus, hyperlipidemie, necitlivost na insulin, syndrom X, angiopathie, proliferativní retinopathie, Dawnův syndrom a nefropathie; inhibice sekrece žaludeční kyseliny, zvláště potom u žaludečních vředů, enterokutánních a pankreokutánních fistulí, syndromu vyčerpanosti, syndromu vodnatého průjmu, u akutních či chronických pankreatitid a gastrointestinálních nádorů, kdy dochází k sekreci hormonů; při inhibici angiogeneze, léčení zánětlivých procesů, jako je arthritida; chronické odmítání cizích transplantátů; angioplastie; prevence při zavedení transplantátů a při gastrointestinálním krvácení. Agonisté somatostatinu se také užívají pro zvýšení váhy pacienta. Proto sloučeniny podle vynálezu jsou velmi dobře využitelné v následujících případech.



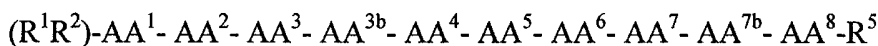
Již dříve bylo popsáno, že nativní somatostatin (SS) a somatostatin-14 (SS-14) inhibují křížovou reakci ^{125}I -GRP k proteinu o velikosti 120 kD v tritonových extraktech 3T3 buněk a lidských buněk rakoviny plic, které jsou známy tím, že nesou receptory pro bombesin. Studie z poslední doby také prokazují, že SS-14 může také slabě inhibovat vazbu k opiátovým receptorům. Následné studie struktury a funkce vedly k identifikaci různých aminokyselin, které se substituovaly D-formou aminokyselin a dále k cykloanalogům somatostatinu, které fungovaly jako účinní antagonisté mu opioidových receptorů.

Všechny patenty a publikace uvedené v předkládaném vynálezu jsou v celém rozsahu zahrnuty do citované literatury.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se vztahuje k sérii analogů majících jedinečné strukturní vlastnosti a ke způsobu selektivního ovlivnění biochemické aktivity buněk indukovanému somatostatinem a/nebo neuromedinem B.

Vynález je zaměřen na sloučeninu obecného vzorce I,

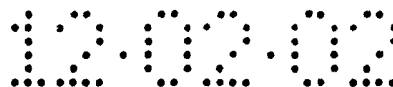


(I)

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, kdy α -dusík v AA^1 , AA^2 , AA^3 , AA^{3b} , AA^4 , AA^5 , AA^6 , AA^7 , AA^{7b} a AA^8 může být každý nezávisle substituovaný (C_{1-4})alkylem, (C_{3-4})alkenylem, (C_{3-4})alkinylem nebo (C_{1-6})alkyl-C(O)-;

AA^1 chybí, nebo je to D- nebo L-isomeru aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z R^{11} , Aac, Aic, Arg, Asn, Asp, Dip, Gln, Glu, Hca, Hyp, Lys, Mac, Macab, Orn, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua, Pyp a nezávisle substituované aromatické α -aminokyseliny;

kde zmíněná nezávisle substituovaná aromatická α -aminokyselina je nezávisle substituovaná jedním nebo více substituenty, které jsou jednotlivě vybrány ze skupiny obsahující halogen, NO_2 , OH, CN, (C_{1-6})alkyl, (C_{2-6})alkenyl, (C_{2-6})alkinyl, (C_{1-6})alkoxy, Bzl, O-Bzl a NR^9R^{10} ;



AA² může chybět nebo to může být D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z R¹¹, Aic, Arg, Hca, His, Hyp, Pal, F₅-Phe, Phe, Pro, Trp a X^o-Phe Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-Iqc, 3-Iqc, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α-Chpa, Cit, Nua a Pyp;

AA³ je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z Cys, hCys, Pen, Tpa, Tmpa, Mac, Macab a nezávisle substituované aromatické α-aminokyseliny, kde zmíněná nezávisle substituovaná aromatická α-aminokyselina je substituovaná jedním nebo více substituenty, které jsou vybrány ze skupiny obsahující halogen, NO₂, OH, CN, (C₁₋₄)alkyl, (C₂₋₄)alkenyl, (C₂₋₄)alkinyl, (C₁₋₄)alkoxy, Bzl, O-Bzl, NR⁹R¹⁰, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-Iqc, 3-Iqc, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α-Chpa, Cit, Nua a Pyp; AA^{3b} chybí, nebo obsahuje D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z Pal, 4-Pal, His, Arg, Nal, Trp, Bpa, F₅-Phe, Phe, X^o-Phe, R¹¹, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, a Pala;

AA⁴ je D- nebo L-isomer nezávisle substituované aminokyseliny nebo nezávisle substituované aromatické α-aminokyseliny, kde zmíněná nezávisle substituovaná aminokyselina je vybrána ze skupiny obsahující Trp, Lys, Orn, hLys, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, 4-Pip-Gly, N-Met-Trp, β-Met-Trp, His, hHis, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala a 4-Pip-Ala; kde aminoskupina v postranním řetězci nezávisle substituované aminokyseliny je volitelně substituovaná R³ a R⁴; a kde zmíněná nezávisle substituovaná aromatická α-aminokyselina je substituovaná jedním nebo více substituenty, které jsou vybrány ze skupiny obsahující halogen, NO₂, OH, CN, (C₁₋₄)alkyl, (C₂₋₄)alkenyl, (C₂₋₄)alkinyl, Bzl, O-Bzl, NR⁹R¹⁰;

AA⁵ chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybraný ze skupiny sestávající z R¹¹, Aic, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, β-Ala, Bpa, Cha, Deg, Gaba, Ile, Leu, Nal, Nle, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, Val, Pal, F₅-Phe, Phe, X^o-Phe nebo nezávisle substituovaný D- nebo L- isomer aminokyseliny vybraný ze skupiny 4-Pip-Gly, 4-PipAla, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, hLys, Lys, Orn, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala a Pala; kde aminoskupina v postranním řetězci nezávisle substituované aminokyseliny je nezávisle mono- nebo di-substituovaná R³ a R⁴;



AA⁶ chybí nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybraný ze skupiny sestávající z R¹¹ nezávisle substituované aromatické α -aminokyseliny, Cys, hCys, Pen, Tpa, Tmpa, Thr, Thr(Bzl), Ser, Ser(Bzl), hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala,

Aala, Thza, Thia, Bal, Fala a Pala;

AA⁷ chybí nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybraný ze skupiny sestávající z R¹¹, nezávisle substituované aromatické α -aminokyseliny, A3c, A4c, A5c, Afic, Abu, Aib, Aic, β -Ala, Arg, Cha, Deg, Gaba, Ile, Leu, Nle, Pip, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Val, Tic, Htic, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, hArg, Bip, Bpa, Dip, Pal, Sala a X^o-Phe;

AA^{7b} chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybraný ze skupiny sestávající z R¹¹, Bpa, Phe, F₅-Phe, X^o-Phe, Nal, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala a Pala;

AA⁸ chybí nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybraný ze skupiny sestávající z R¹¹, Maa, Maaab, Thr, Thr(Bzl), Ser, Ser(Bzl), Tyr, Phe(4-0-Bzl), F₅-Phe a XS-Phe a nezávisle substituované aromatické α -aminokyseliny;

R¹ a R² jsou nezávisle na sobě H, E-, E(O)₂S-, E(O)C-, EOO-, R¹³, nebo chybí;

R³ a R⁴ jsou nezávisle na sobě (C₁₋₁₂)alkyl, (C₂₋₁₂)alkenyl, (C₂₋₁₂)alkinyl,

Fenyl, naftyl, fenyl-(C₁₋₆)alkyl, fenyl-(C₂₋₆)alkenyl, fenyl-(C₂₋₆)alkinyl, naftyl-(C₁₋₆)alkyl, naftyl-(C₂₋₆)alkenyl, naftyl-(C₂₋₆)alkinyl, (cyklo(C₃₋₇)alkyl)-(C₁₋₆)alkyl, (cyklo(C₃₋₇)alkyl)-(C₂₋₆)alkenyl, (cyklo(C₃₋₇)alkyl)-(C₂₋₆)alkinyl, heterocyklyl-(C₁₋₄)alkyl, heterocyklyl-(C₂₋₄)alkenyl, (cyklo(C₃₋₇)alkyl)-(C₂₋₆)alkinyl, 1-adamantyl, 2-adamantyl, 9-fluorenylmethyl, dicyklopropylmethyl, dimethylcyklopropylmethyl nebo benzhydryl;

R⁵ je OR⁶, -NR⁷R⁸ nebo chybí; kde každý R⁶, R⁷ a R⁸ je nezávislý a může to být H,

(C₁₋₁₂)alkyl, (C₂₋₁₂)alkenyl, (C₂₋₁₂)alkinyl, fenyl, naftyl, fenyl-(C₁₋₆)alkyl,

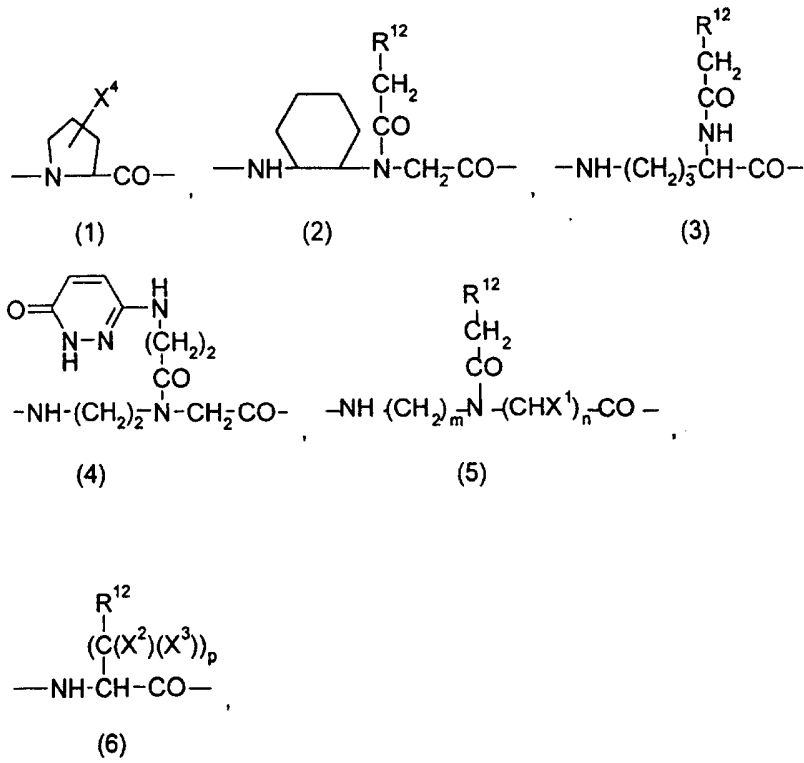
fenyl-(C₂₋₆)alkenyl, fenyl-(C₂₋₆)alkinyl, naftyl-(C₁₋₆)alkyl, naftyl-(C₂₋₆)alkenyl,

naftyl-(C₂₋₆)alkinyl, 1-adamantyl, 2-adamantyl,

9-fluorenylmethyl, dicyklopropylmethyl, dimethylcyklopropylmethyl nebo benzhydryl;

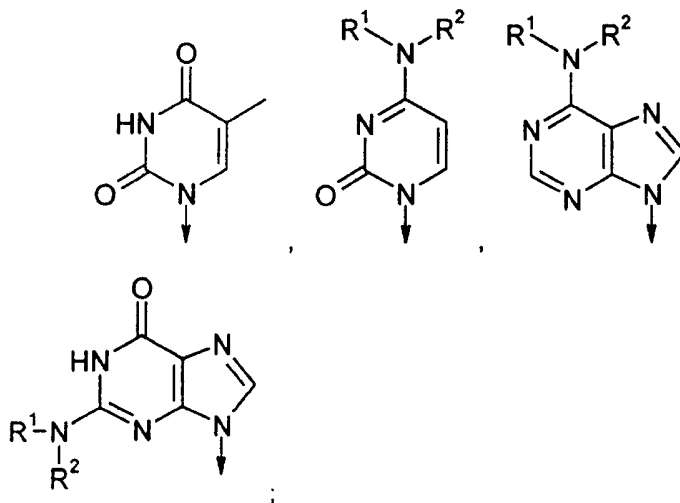
R⁹ a R¹⁰ jsou nezávislé a mohou být H, (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₄)alkenyl, (C₃₋₄)alkinyl, 1-adamantyl nebo 2-adamantyl;

R¹¹ je nezávisle pro každý výskyt, D-nebo L-aminokyselina obecného vzorce:

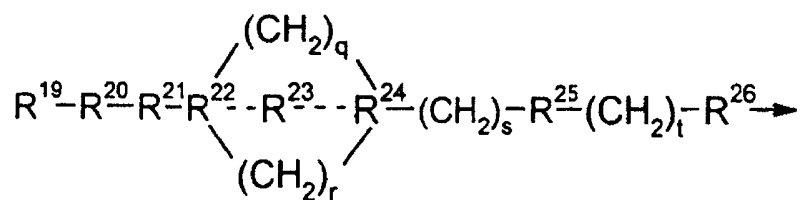


Kde m a n jsou volitelně 1, 2 nebo 3 a p je 0, 1 nebo 2;

R^{12} je nezávisle pro všechny výskyty volitelně substituovaná skupina obecného vzorce:



R^{13} je část obecného vzorce :



kde q, r, s a t jsou vzájemně nezávislé a dosahují hodnot 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5;

R^{19} chybí, nebo je H, NH_2 , OH, (C_{1-6}) hydroxyalkyl, $N(R^{27}R^{28})$, SO_3H nebo nezávisle substituovaná část vzorce, vybraná ze skupiny heterocyklus, fenyl a naftyl, kde nezávisle substituovatelná část definovaná pro R^{19} je volitelně substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, NO_2 , OH, (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl, (C_{2-6}) alkinyl, (C_{1-6}) alkoxy, NH_2 , mono- či di- (C_{1-6}) alkylamino, Bzl a O-Bzl;

R^{20} je O, nebo chybí

R^{21} je (C_{1-6}) alkyl, nebo chybí

R^{22} je N, O, C, nebo CH;

R^{23} je (C_{1-6}) alkyl, nebo chybí;

R^{24} je N, CH, nebo C;

R^{25} je NH, O nebo chybí;

R^{26} je SO_2 , CO, nebo CH;

R^{27} a R^{28} jsou nezávisle na sobě H nebo (C_{1-6}) alkyl

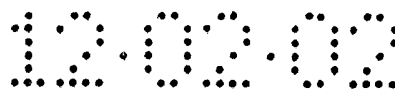
E je nezávisle na výskytu volitelně substituovaná skupina vybraná ze souboru obsahujícího (C_{1-12}) alkyl, (C_{2-12}) alkenyl, (C_{2-12}) alkinyl, fenyl, naftyl, fenyl- (C_{1-6}) alkyl, fenyl- (C_{1-6}) alkenyl, fenyl- (C_{2-6}) alkinyl, naftyl- (C_{1-6}) alkyl, naftyl- (C_{2-6}) alkenyl, fenyl- (C_{2-6}) alkinyl, (cyklo (C_{3-7}) alkyl)- (C_{1-6}) alkyl, (cyklo (C_{3-7}) alkyl)- (C_{2-6}) alkenyl, (cyklo (C_{3-7}) alkyl)- (C_{2-6}) alkinyl, (heterocyklyl- (C_{1-4}) alkyl, heterocyklyl- (C_{2-4}) alkenyl, heterocyklyl- (C_{2-4}) alkinyl, 1-adamantyl, 2-adamantyl, dicyklopropylmethyl, dimethylcyklopropylmethyl, 9-fluorenylmethyl a benzhydryl;

kde nezávisle substituovaná skupina definovaná pro E je volitelně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny obsahující

halogen, OH, Bzl, O-Bzl, NO_2 , CN, COOH, a SH;

X^o je halogen, NO_2 , OH, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkoxy, mono- nebo di- (C_{1-6}) alkylamino, Bzl,

O-Bzl, NR^9R^{10} , nebo CN;



X^1 je H, (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkenyl, -(C₂₋₆)alkinyl, indolyl, imidazolyl, 1-naftyl, 3-pyridyl, nezávisle na kruhu substituovaný benzyl, nebo skupina, která odpovídá skupině postranního řetězce u Arg, Leu, Gln, Lys, Tyr, His, Thr, Trp, Phe, Val, Ala, Lys nebo His;

Kde výše zmíněný na kruhu substituovaný benzyl je nezávisle substituován jedním, či více substituenty vybranými ze skupiny obsahující halogen, OH, (C₁₋₆)alkoxy, mono- nebo

di-(C₁₋₆)alkylamino, (C₁₋₄) alkyl, (C₂₋₄) alkenyl, (C₂₋₄) alkynyl a NR⁹R¹⁰;

X^2 a X^3 jsou nezávisle na sobě buď H, halogen, OH, =O, =S, (C₁₋₁₂)alkyl, (C₂₋₁₂)alkenyl,

(C₂₋₁₂)alkinyl, (C₂₋₁₂)alkinyl, fenyl, naftyl, fenyl-(C₁₋₆)alkyl, fenyl-(C₂₋₆)alkenyl,

fenyl-(C₂₋₆)alkinyl, naftyl-(C₁₋₆)alkyl, naftyl-(C₂₋₆)alkenyl, naftyl-(C₂₋₆)alkinyl,

cyklo(C₃₋₇)alkyl)-(C₁₋₆)alkyl, (cyklo(C₃₋₇)alkyl)-(C₂₋₆)alkenyl,

(cyklo(C₃₋₇)alkyl)-(C₂₋₆)alkinyl, heterocyklyl-(C₁₋₄)alkyl, heterocyklyl-(C₂₋₄)alkenyl,

(cyklo(C₃₋₇)alkyl)-(C₂₋₄)alkinyl, 1-adamantyl, 2-adamantyl, 9-fluorenylmethyl,

dicyklopropylmethyl, dimethylcyklopropylmethyl

X^4 je H, OH nebo NH₂; a

X^5 je halogen, NO₂, CH₃, OH, Bzl nebo O-Bzl; za předpokladu, že:

je přítomno alespoň šest aminokyselinových zbytků;

kdy AA³ je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Cys, hCys,

Pen, Tpa nebo Tmpa a AA⁶ je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny

obsahující Cys, hCys, Pen, Tpa nebo Tmpa, kdy AA³ a AA⁶ jsou spojeny disulfidovou

vazbou;

kdy jestliže AA¹ a AA³ jsou D- nebo L-isomery aminokyseliny vybrané ze skupiny

sestavající z Mac nebo Macab, potom AA⁸ je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze

skupiny obsahující Maa a Maaab a dále jestliže AA⁸ je D- nebo L-isomer aminokyseliny

vybrané ze skupiny obsahující Maa a Maaab, potom AA¹ nebo AA³ je D- nebo L-isomer

Mac nebo Macab a AA¹ nebo AA³ je spojen s AA⁸ pomocí disulfidové vazby.

AA² může potom být D- nebo L-Hca, ale jen v případě, že AA¹ chybí;

Jestliže jeden z R¹ nebo R² je E(O)₂S-, E(O)C-, EOO- nebo R¹³, ostatní musí být H;

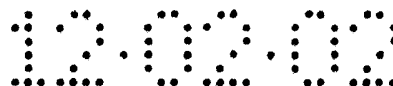
v případě, že R⁵ chybí, potom jeden z dvojice R¹ nebo R² také chybí a N-koncová

aminokyselina a C-koncová aminokyselina dohromady tvoří peptidovou vazbu; v případě, že

jeden z X² nebo X³ je C=O nebo C=S, ostatní chybí; řečená sloučenina podle obecného

vzorce I nemá vzorec:

D-Phe-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;



Ac-Phe-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;
 L-4-NO₂-Phe-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-The-NH₂;
 Ac-L-4-NO₂-Phe-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Tip-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;
 Hca-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;
 D-Dip-Tyr-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-Phe(4-O-BzI)-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)Cha-Nal-NH₂;
 nebo
 D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Phe(4-O-BzI)-D-Tip-Lys-Cys)-Val-Tyr-NH₂.

Ve výhodném provedení je dalším aspektem vynálezu farmaceutický přípravek obsahující jednu nebo více sloučenin podle obecného vzorce I, který byl definován výše a farmaceuticky přijatelný nosič.

V dalším výhodném provedení je vynález nasměrován k vybuzení agonistického vlivu, a to u jednoho nebo více somatostatinových a/nebo neoromedin B subtypových receptorů v subjektu, kde je tento vliv potřeba, což zahrnuje podávání sloučeniny podle obecného vzorce I, který je popsán výše, danému subjektu.

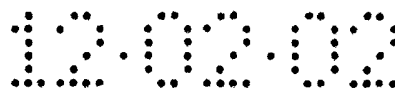
V ještě výhodnějším provedení je vynález zaměřen na vybuzení vlivu antagonisty u jednoho nebo více somatostatinových a/nebo neoromedin B subtypových receptorů v subjektu, kde je tento vliv potřeba, což zahrnuje podávání sloučeniny podle obecného vzorce I, který je popsán výše, danému subjektu.

V dalším výhodném provedení je vynález zaměřen na způsob vazby jednoho nebo více somatostatinových a/nebo neuromedin B subtypových receptorů u subjektu, kde je tato vazba potřeba, což zahrnuje podávání sloučeniny podle obecného vzorce I, který je popsán výše, danému subjektu.

V dalším výhodném provedení je vynález zaměřen na užití jedné nebo více sloučenin podle obecného vzorce I pro vazbu na receptor pro neuromedin B či na jeden či více receptorů pro somatostatin, což lze provést jednak za podmínek *in vitro*, jednak *in vivo*.

Odborníkům v daném oboru je jasné, že určité substituenty uvedené ve vynálezu mohou redukovat chemickou stabilitu, zvláště potom, jsou-li kombinovány mezi sebou, či s heteroatomy ve sloučenině. Sloučeniny, které mají takto sníženou chemickou stabilitu, však nejsou preferovány.

Obecně lze říci, že sloučeniny podle obecného vzorce I vznikají postupy, které jsou běžně používány v chemických laboratořích při přípravě podobných sloučenin. Přesný popis přípravy sloučenin podle obecného vzorce I je uveden dále a je součástí vynálezu. Celý proces je dokumentován reakčními schémata a příklady, které jsou také součástí vynálezu.



Ve výše uvedených strukturních vzorcích a dále také v popisu všech aplikací jsou používány následující termíny, které popisují užité postupy, aniž by už v textu byly potom vysvětlovány:

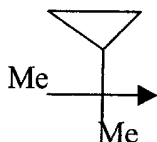
Termín alkyl je použit pro všechny alkylové skupiny o vyznačené délce, a to jak pro nevětvenou, tak pro rozvětvenou konfiguraci. Příklady takovýchto alkylových skupin jsou methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, terciární butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, isohexyl a tak podobně. Je-li při definování sloučeniny užit termín C_0 -alkyl, znamená to označení pro jednoduchou kovalentní vazbu.

Termín alkoxy je použit pro všechny alkoxy skupiny o vyznačené délce, a to jak pro nevětvenou, tak pro rozvětvenou konfiguraci. Příklady takovýchto alkoxy skupin jsou methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, terciární butoxy, pentoxy, isopentoxy, hexoxy, isohexoxy a tak podobně.

Termín halogen nebo halo je určen k označení všech halogenových atomů – fluoru, chloru, bromu a jodu.

Termín cykloalkyl je určen k označení mono-cykloalkylové skupiny nebo bicykloalkylové skupiny s vyznačeným počtem uhlíku, toto označení je v chemii běžně používáno.

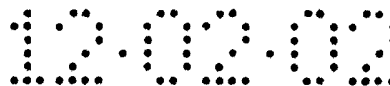
Termín dimethylcyklopropylmethyl označuje následující strukturu:



Termín aryl se používá k označení aromatických kruhů, jak je běžné v organické chemii, které mohou být monocyklické, bicyklické nebo tricyklické, dále také pro fenyl, naftyl a anthracyl.

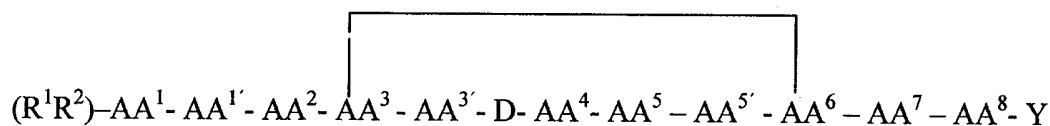
Termín heterocyklus zahrnuje mono a bicyklické systémy mající jeden nebo více heteroatomů, jako je například kyslík, dusík a/nebo síra. Kruhové systémy mohou být aromatické, například pyridin, indol, chinolinpyrimidin, thiofen (známý také pod označením thyenyl), furan, benzothiofen, tetrazoldihydroindol, indazol, N-formylindol, benzimidazol, thiazol a dithiazol. Systém kruhů může být nearomatický, například pyrolidin, piperidin, morfolin a tak podobně.

Odborníci v daném oboru mohou rozpoznat určité kombinace substituentů obsahujících heteroatomy, které jsou uvedeny ve sloučeninách popsaných ve vynálezu a které

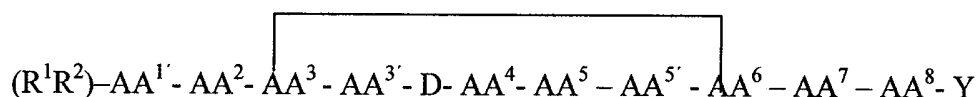


jsou za fyziologických podmínek méně stabilní. Takovéto sloučeniny jsou pro užití ve vynálezu méně vhodné.

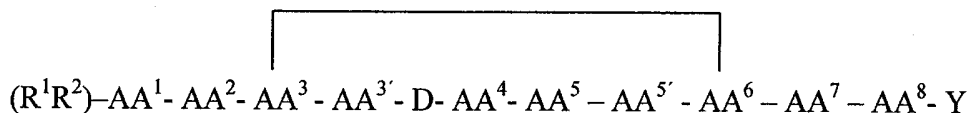
Tak jak již bylo řečeno, jisté zbytky nebo skupiny mohou být alternativně v určitých peptidech podle vynálezu vypuštěny. Jsou-li vazby, či vazba, k takovému zbytku, či skupině vyznačeny plnou čarou, rozumí se tím, že jestliže daný zbytek, či skupina chybí, vytvoří se vazba mezi zbývajícím N-koncovým zbytkem nebo skupinou (skupinami) a zbývajícím C-koncovým zbytkem, nebo skupinou (skupinami). Je-li vazba, nebo vazby k takovému zbytku či zbytkům vyznačena čárkovaně, rozumí se tím, že jestliže zbytek chybí, netvoří se žádná vazba mezi zbývajícím N-koncovým zbytkem nebo skupinou (skupinami) a zbývajícím C-koncovým zbytkem či skupinou (skupinami). Například, v následující obecné struktuře:



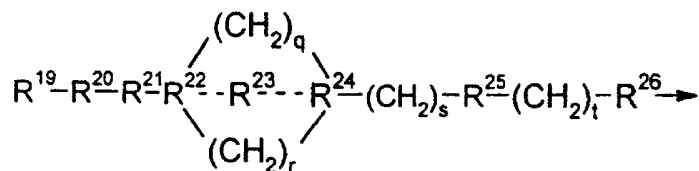
Absence AA^1 vyústí v:



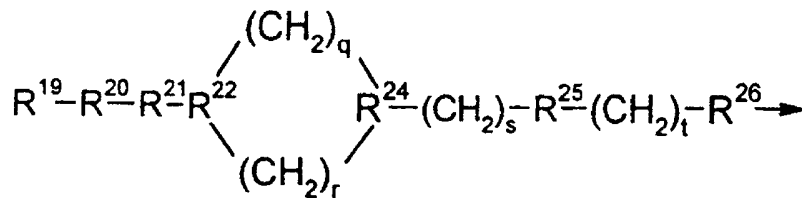
a absence $AA^{1'}$ vyústí v :



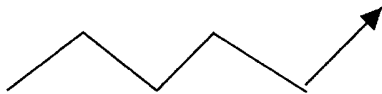
V následujícím obecném vzorci:



absence R^{23} vyústí v

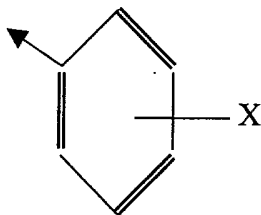


Jestliže jsou chemické struktury použité ve vynálezu vyznačeny čarami se šipkou, šipka značí místo připojení. Například struktura



je pentylová skupina. Jestliže čára prochází přes cyklický zbytek, čára naznačuje, že substituent může být navázán na cyklickou část v kterémkoli možném vazném místě.

Například



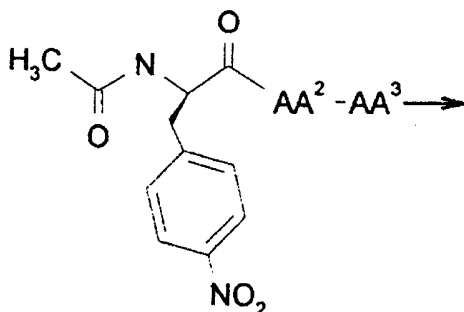
Znamená, že substituent „X” může být připojen vazbou v orto, meta i para poloze na kruhu. Podobně, prochází-li čára přes bicyklický nebo tricyklický zbytek, čára vyznačuje, že zbytek může být připojen vazbou k bicyklickému a tricyklickému kruhu ve všech možných místech vazebných místech kruhů.

Ve všech užitých vzorcích se rozumí umístění N-konce na levé straně vzorce a C-konce na pravé straně vzorce, je to v souladu s konvencí značení polypeptidových řetězců.

Symboly AA¹, AA², či podobné, v peptidových sekvencích znamenají označení pro aminokyselinové zbytky, to znamená, = N-CH (R)-CO-, je-li aminokyselina na N-konci nebo -NH-CH (R) -CO, jestliže aminokyselina na N-konci není, kdy R značí postranní řetězec aminokyselinového zbytku. Potom R je -CH(CH₃)₂ pro Val. Dále také, je-li aminokyselinový zbytek opticky aktivní, jedná se o formu L-konfigurace, pokud ve vzorci není přímo vyznačena D-forma.



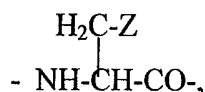
Pokud není opět jinak vyznačeno a je-li ve vzorci acetylová skupina na N-konci, rozumí se tomu tak, že je acetylová skupina připojena spíše na α - dusík, než k N-koncové aminoskupině postranního řetězce. Například, obecná struktura aminokyselinové sekvence Ac-4-NO₂-Phe-AA²-AA³-...je



Jestliže substituent Y je například -OR⁵, na C konci peptidu, rozumíme tomu tak, že -OR⁵ je připojen přímo k uhlíku karbonylu, kde nahradil -OH skupinu.

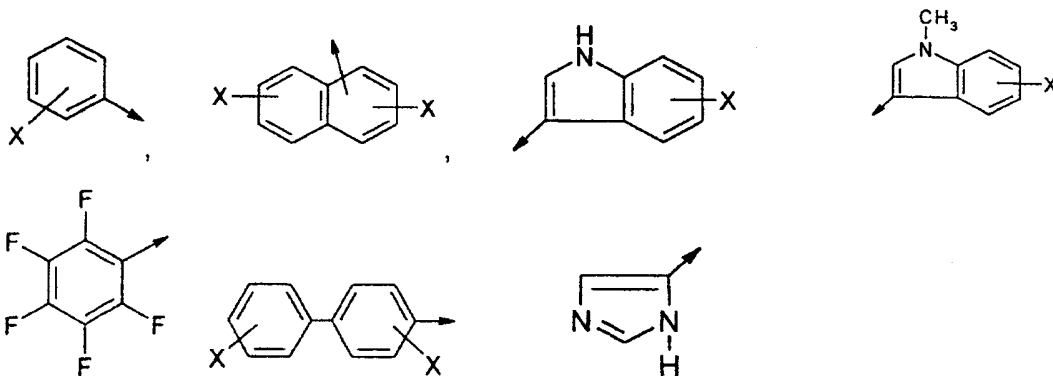
E(O)C- se rozumí označení pro $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{E} \end{array}$ a EOOC- znamená $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{O}-\text{E} \end{array}$.

„Aromatickou α -aminokyselinou“ se rozumí zbytek aminokyseliny, mající vzorec



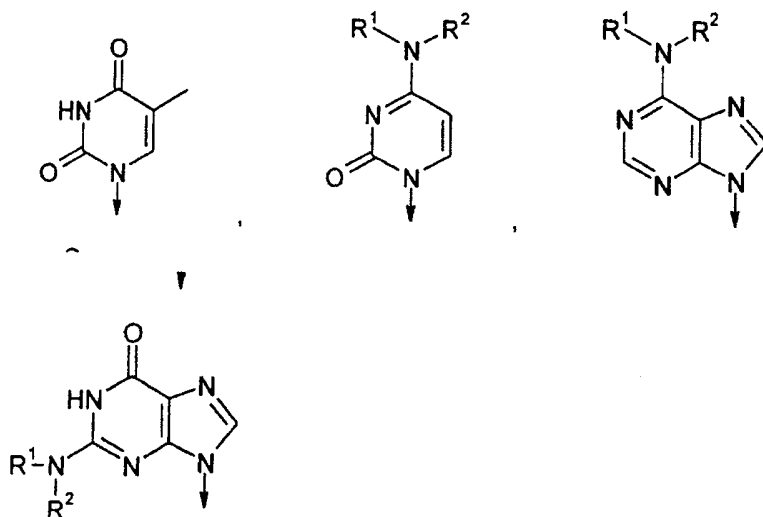
kde část označená Z obsahuje aromatický kruh. Příklady zahrnují, ale neomezují se pouze na, benzenový nebo pyridinový kruh a následující obecné struktury s nebo bez substituentu X na aromatickém kruhu

(kde X je, nezávisle pro každý případ, halogen, NO₂, CH₃, OH, Bzl nebo O-Bzl):



Dalšími příklady aromatických α -aminokyselin podle vynálezu jsou substituovaný His, jako je MeHis, His(τ -Me) nebo His(π -Me).

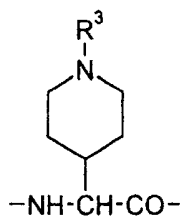
To, co je míněno bazí nukleových kyselin, je nezávisle substituovaná část nukleové kyseliny mající obecně vzorce:



Kde R^1 a R^2 mají význam takový, jak bylo již definováno v nárocích.

V určitých provedeních vynálezu jsou aminoskupiny postranního řetězce jedné nebo více aminokyselin nezávisle mono- či di-substituované pomocí R^3 a R^4 .

Například, substituováním R^3 na aminoskupině 4-Pip-Gly v postranním řetězci dá vzniknout následující obecné struktře:



Sloučeniny podle vynálezu mají alespoň jedno centrum asymetrie. Další centra asymetrie mohou však být v molekule přítomna také, záleží na vlastnostech jednotlivých substituentů v molekule. Každé takovéto centrum asymetrie dává vzniknout dvěma optickým izomerům a to má za následek, že každé dva takovéto optické izomery, čisté či částečně purifikované optické izomery, racemické směsi nebo směsi diastereoizomerů, jsou zahrnuty do okruhu vynálezu.



Sloučeniny, které jsou předmětem vynálezu, mohou být izolovány ve formě farmaceuticky přijatelných solí vzniklých adicí kyselin, jako jsou soli vzniklé odvozením od užití anorganických či organických kyselin. Příklady takovýchto kyselin jsou kyseliny: chlorovodíková, dusičná, sírová, forsoforečná, mravenčí, octová, trifluoroctová, propionová, jablečná, jantarová, D-vinná, L-vinná, malonová, methansulfonová a další. Kromě toho, tyto sloučeniny obsahující kyselou skupinu, jako je karboxy skupina, mohou být izolovány ve formě svých anorganických solí, ve kterých může být daný ion vybrán ze skupiny: sodík, draslík, lithium, vápník, hořčík a tak podobně, stejně tak však z okruhu organických bazí.

Farmaceuticky přijatelné soli jsou tvořeny pomocí sloučení přibližně jednoho ekvivalentu sloučeniny obecného vzorce I s přibližně jedním ekvivalentem vhodné kyseliny, jejíž sůl má vzniknout. Uskutečnění takovéto reakce a izolace vzniklých solí, jsou postupy obecně známé odborníkům daného oboru.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány perorálně, parenterálně (to znamená například intramuskulárně, intraperitoneálně, intravenosně nebo subkutánně ve formě injekcí), intranasálně, vaginálně, rektálně, sublingválně nebo dalšími aktuálními cestami vhodnými pro podávání. Vhodná forma může být tvořena pomocí farmaceuticky přijatelných nosičů, pomocí nichž se provádí podávání přesných dávek sloučeniny pro každý způsob administrace. Z tohoto důvodu předkládaný vynález zahrnuje jako aktivní součást - alespoň jednu sloučeninu podle obecného vzorce I ve spojení a farmaceuticky přijatelným nosičem.

Pevná forma určená pro dávkování pro orální administraci zahrnuje kapsle, tablety, pilulky, prášky a granule. V takovýchto pevných formách dávkování je aktivní sloučenina smíchána alespoň s jedním inertním farmaceuticky přijatelným nosičem, jako je sacharosa, laktosa nebo škrob. Takovéto formy pro dávkování a podávání mohou dále zahrnovat ještě další přídatné látky, tak jak je to běžné v normální praxi, které jsou odlišné od inertních ředících látek, jako je lubrikační činidlo stearan hořečnatý. V případě kapslí, tablet a pilulek obsahuje léková forma pufrční látku. Tablety a pilulky mohou být dále připraveny ve formě s vnějším potahem.

Pro dávkování v tekuté formě pro orální administraci mohou být použity farmaceuticky přijatelné emulze, roztoky, suspenze, sirupy a elixíry, obsahující inertní ředidla taková, jaká se běžně používají v oboru, jako je například voda. Vedle těchto inertních ředidel, kompozice mohou také zahrnovat adjuvans, stejně tak smáčedla, emulgátory a suspenzní činidla, dále sladidla, ochucovadla a parfémující látky.

Přípravky podle vynálezu pro parenterální administraci zahrnují sterilní vodné či nevodné roztoky, suspenze nebo emulze. Příkladem takových nevodných rozpuštědel nebo



kapalných nosičů mohou být propylenglykol, polyethylenglykol, rostlinné oleje, jako je olivový olej a kukuřičný olej, želatinu a injekčně aplikovatelné organické estery, jako je etyloleát. Takovéto dávkovací formy mohou také obsahovat adjuvans, jako jsou konzervační činidla, smáčedla, emulgátory a dispergující látky. Tyto mohou být sterilizovány například filtrací přes antibakteriální filtry, zabudováním sterilizačního činidla do sloučeniny, pomocí ozáření sloučenin, nebo pomocí zahřátí sloučenin. Tyto přípravky mohou být dále připraveny ve formě sterilní pevné kompozice, která může být těsně před použitím rozpuštěna ve sterilní vodě, či jiných dalších sterilních mediích vhodných pro injekční aplikaci.

Formy pro rektální či vaginální podávání jsou ve výhodném provedení ve formě čípků, které mohou obsahovat kromě aktivní substance inertní substanci k přenosu léčebné látky, jako je kakaové máslo nebo vosk.

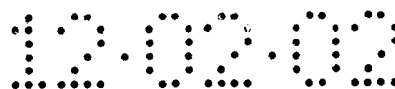
Kompozice pro nosní nebo podjazykovou aplikaci se také připravují pomocí standardních inertních substancí, tak jak je obvyklé v daném oboru.

Dále sloučenina podle vynálezu může být podávána ve formě podporující uvolňování látky, jak je popsáno v patentu US 5 672 659, uvádějícím takovouto sloučeninu podporující uvolňování, kde je obsažena bioaktivní sloučenina a polyester. Patent US 5 595 760 udává takovouto sloučeninu podporující uvolňování, kde je obsažena bioaktivní sloučenina v gelovité formě. US patentová přihláška č. 08/929 363, zapsaná 9. září 1997, udává látku usnadňující uvolňování kompozice, která obsahuje bioaktivní látku a chitosan. US patentová přihláška č. 08/740 778, zapsaná 1. listopadu 1996, udává látku usnadňující uvolňování kompozice, která obsahuje bioaktivní látku a cyklodextrin. US patentová přihláška č. 09/015 394, zapsaná 29. ledna 1998, udává absorpční látku usnadňující uvolňování bioaktivní kompozice. Poznatky uvedené v předešlých patentech a přihláškách jsou začleněny v referencích.

Obecně řečeno, efektivní dávka aktivní látky ve sloučeninách podle vynálezu může být různá; avšak je nutné zaručit, aby množství aktivní látky v podávané formě bylo dostatečné. Vhodné vybrané dávkování záleží na požadovaném terapeutickém efektu, na způsobu administrace a na době trvání léčby. Všechny tyto aspekty jsou obecně známy odborníkům daného oboru.

Obecně se podávají lidem a zvířatům, např. savcům, dávky v rozsahu mezi 0,0001 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti a den.

Ve výhodném provedení se rozsah podávané dávky pohybuje mezi 0,01 až 10,0 mg/kg tělesné hmotnosti a den. Toto množství lze podat v jedné dávce nebo rozdělené do více dávek, či je lze podat kontinuálně.



Sloučeniny podle vynálezu mohou být zkoumány pomocí následujících testů, kdy se zkoumá jejich schopnost vazby k somatostatinovému subtypovému receptoru.

Afinita sloučeniny pro lidské somatostatinové receptory subtypu 1 až 5 (označené sst_1 , sst_2 , sst_3 , sst_4 a sst_5) se určovala měřením inhibice vazby (125 I-Tyr 11)SRIF-14 na CHO-K1 buňky transfekované receptorem subtypu sst .

Gen pro lidský sst receptor byl klonován jako genomový fragment. Fragment *PstI-XmnI* o velikosti 1,5 Kb obsahující 100 bp z 5'-nepřekládané oblasti, 1,17 Kb z vlastní kódující oblasti a 230 bp z 3'-nepřekládané oblasti, byl modifikován přidáním linkeru BgII. Výsledný DNA fragment byl poté klonován do *BamHI* místa v pCMV-81, tím vznikl savčí expresní plazmid (připravený Dr. Graemem Bellem, Universita Chicago, Chicago, IL.). Klonální buněčná linie stabilně exprimující sst_1 receptor byla získána transfekcí do CHO-K1 buněk (American Type Culture Collection, Manassas, VA) ("ATCC"). Transfekce byla provedena pomocí koprecipitační metody za užití fosforečnanu vápenatého. Jako selekční marker byl použit plazmid pRSV-neo (ATCC). Buněčná linie pro klonování byla selektována v RPMI 1640 mediu (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) obsahujícím 0,5 mg/ml geneticinu (Gibco BRL, Grand Island, NY), byla poté překlonována a namnožena v kultuře.

Gen pro lidský somatostatinový receptor sst_2 byl izolován jako 1,7Kb *BamHI-HindIII* genomový DNA fragment a poté byl klonován do plazmidového vektoru pGEM3Z (Promega), který byl laskavě připraven Dr. G. Bellem (Universita Chicago, Chicago, IL.). Savčí expresní vektor byl konstruován inzercí fragmentu *BamHI-HindIII* o velikosti 1,7 Kb do kompatibilních restrikčních endonukleasových míst v plazmidu pCMV5. Klonální buněčná linie se získala transfekcí do CHO-K1 buněk. Transfekce byla provedena pomocí koprecipitační metody za užití fosforečnanu vápenatého. Jako selekční marker byl použit plazmid pRSV-neo.

Lidský sst_3 byl izolován jako fragment genomu a kompletní kódující sekvence obsahovala 2,4 Kb *BamHI-HindIII* genomový DNA fragment. Savčí expresní plazmid pCMV-h3 byl konstruován inzercí 2,0 Kb *NcoI-HindIII* fragmentu do EcoR1 místa v pCMV vektoru, po modifikaci konců a přidání EcoR1 linkerů. Klonální buněčná linie stabilně exprimující sst_3 receptor byla získána transfekcí do CHO-K1 buněk. Transfekce byla provedena pomocí precipitační metody za užití fosforečnanu vápenatého. Jako selekční marker byl použit plazmid pRSV-neo (ATCC). Klony buněčných linií byly selektovány v RPMI 1640 mediu (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) obsahujícím 0,5 mg/ml G418 (Gibco BRL, Grand Island, NY), byly poté překlonovány a namnoženy v kultuře.



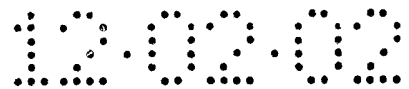
Lidský expresní plazmid pro receptor *sst*₄, pCMV-HX byl připraven Dr. Graemem Bellem (Universita Chicago, Chicago, IL). Vektor obsahuje 1,4 Kb *NheI*-*NheI* genomový fragment kódující lidský *sst*₄, 456 bp z 5'-nepřekládané oblasti a 200 bp z 3'-nepřekládané oblasti, který je klonovaný do *XbaI/EcoR1* míst v pCMV-HX. Klonální buněčná linie stabilně exprimující *sst*₄ receptor byla získána transfekcí do CHO-K1 buněk (American Type Culture Collection, Manassas, VA) ("ATCC"). Transfekce byla provedena pomocí precipitační metody za užití fosforečnanu vápenatého. Jako selekční marker byl použit plazmid pRSV-neo (ATCC). Klonální buněčná linie byla selektována v RPMI 1640 mediu (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) obsahujícím 0,5 mg/ml G418 (Gibco BRL, Grand Island, NY) a byla poté překlonována a namnožena v kultuře.

Gen pro lidský *sst*₅ byl získán pomocí PCR za užití λ genomového klonu jako templátu, který byl laskavě poskytnut Dr. Graemem Bellem (Universita Chicago, Chicago, IL). Vzniklý 1,2 Kb fragment obsahuje 21 parů bazí z 5-nepřekládané oblasti, celou kódující oblast a 55 bp z 3'-nepřekládané oblasti. Klon byl vložen do *EcoR1* místa plazmidu pBSSK(+). Inzert byl získán jako 1,2 Kb *HindIII/XbaI* fragment pro překlonování do pCVM5 savčího expresního vektoru. Klonální buněčná linie stabilně exprimující *sst*₄ receptor byla získána transfekcí do CHO-K1 buněk (American Type Culture Collection, Manassas, VA) ("ATCC"). Transfekce byla provedena pomocí precipitační metody za užití fosforečnanu vápenatého. Jako selekční marker byl použit plazmid pRSV-neo (ATCC). Klonální buněčná linie byla selektována v RPMI 1640 mediu (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) obsahujícím 0,5 mg/ml G418 (Gibco BRL, Grand Island, NY) a byla poté překlonována a namnožena v kultuře.

CHO-K1 buňky stabilně exprimující jeden z lidských *sst* receptorů byly kultivovány v RPMI 1640 obsahujícím 10% fetální telecí sérum a 0,4 mg/ml geneticinu. Buňky byly ošetřeny 0,5 mM EDTA a centrifugovány při 500 g po dobu 5 minut při teplotě 4 °C. Peleta byla resuspendována v 50 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethan hydrochloridu, pH 7,4 při 25 °C („Tris pufř“), potom následovala dvakrát centrifugace při 500g po dobu 5 minut při 4 °C.

Buňky byly lyzovány sonikací a centrifugovány při 39 000 g po dobu 10 minut při 4 °C. Peleta byla resuspendována v tomtéž pufřu a centrifugována při 50 000 g po dobu 10 minut při 4 °C a membrány ze vzniklé pelety byly uchovány při - 80 °C.

Kompetitivní inhibiční testy s vazbou (¹²⁵I-Tyr¹¹)SRIF-14 byly provedeny v duplikátech v polypropylenových 96 jamkových deskách. Buněčné membrány



(10 µg proteinu/jamka) se nechaly inkubovat s (125 I-Tyr 11)SRIF-14 (Dr. Tom Davis, Arizonská univerzita, Tuscon, AZ) (0,05 nM) po dobu 60 minut při teplotě 37 °C v 50 mM HEPES, 0,2% BSA, 2,5 mM MgCl $_2$.

Navázaná frakce se oddělila od volného (125 I-Tyr 11)SRIF-14 filtrací přes filtrační destičku - GF/C filtr ze skleněných vláken (Unifilter, Packard, Meriden, CT), který byl předtím namočen v 0,3% polyethyleniminu (P.E.I.), pomocí přístroje na sklízení buněk Filtermate 196 (Packard). Filtry byly promývány 50 mM Tris-HCl za teploty 0 až 4 °C po dobu 4 s a ihned byla proměřována radioaktivita na přístroji Packard Top Count. Hodnota odpovídající specifické vazbě se zjistila pomocí odečítání hodnot pro nespecifické vazby (určené v přítomnosti 0,1 µM SCRIF-14) od hodnot pro celkovou vazbu. Vazebná data byla analyzována pomocí počítačového zpracování nelineární regresní analýzy (Data Analysis Toolbox, v.1,0 Molecular Design Limited, San Leandro, CA) a byly určeny hodnoty pro inhibiční konstanty.

Zda je sloučenina podle vynálezu SST agonistou či antagonistou somatostatinu, lze určit pomocí následujícího testu.

Funkční test: Inhibice produkce intracelulárního cAMP

CHO-K1 buňky produkující subtypové receptory pro lidský somatostatin (SCRIF-14) byly vysety do 24-jamkové kultivační desky v RPMI 1640 mediu s 10% fetálním telecím sérem (FCS). Den před započítím pokusu se médium vyměnilo.

Buňky v koncentraci 10^5 se dvakrát promyly 0,5 ml RPMI 1640. Čerstvé médium RPMI 1640 bylo obohaceno o 0,5 mM 3-isobutyl-1-methylxanthin („IBMX“) a buňky se v něm inkubovaly po dobu 5 minut při teplotě 37 °C. Produkce cyklického AMP se stimulovala přidáním 1 mM forskolinu („FSK“) (Sigma Chemical Co., St.Louis, MO) po dobu 15 až 30 minut při teplotě 37 °C.

Účinek sloučeniny jako agonisty se měřil současným přidáním FSK (1 µM), SRIF-14 (Bachem, Torrence, CA), (10^{-12} M až 10^{-6} M) a testované sloučeniny (10^{-12} M až 10^{-5} M).

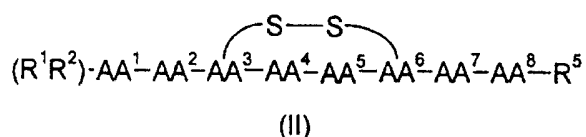
Reakční médium se odstranilo a přidalo se 200 µl 0,1 N HCl. cAMP se měřilo pomocí radioimunoeseje (Kit FlashPlate SMP001A, New England Nuclear, Boston).

Sloučeniny podle vynálezu mohly být a také byly proměřovány na jejich schopnost vázat se na receptor pro neuromedin B, a to pomocí následujícího testu.



Buněčná kultura: Balb 3T3 buňky, exprimující krysí NMB receptor, byly získány od Dr. R.T. Jensena (National Institutes of Health, Bethesda, MD) a byly kultivovány v Dulbecco's modifikovaném Eaglově médium ("DMEM") obsahujícím 10% fetalní telecí serum, 0,5 mg/ml G418 (Gibco). Buňky byly kultivovány při 37 °C ve vlhké atmosféře s 5% CO₂/95% vzduchu..

Vazba radioaktivního ligandu: Membrány pro studium vazby radioligandu byly připraveny homogenizací buněk ve 20 ml ledově chladného 50 mM Tris-HCl pomocí Brinkmanova polytronu (Westbury, NY) (stupeň 6, 15 s). Homogenáty se dvakrát promyly pomocí centrifugace (39 000g / 10 minut) a vzniklá peleta byla resuspendována v 50 mM Tris-HCl obsahujícím 5,0 mM MgCl₂ a 0,1 % BSA. Pro provedení vlastního testu byly odebrány alikvoty (0,4 ml), které byly inkubovány s 0,05 nM [¹²⁵I-Tyr⁴]bombesinem (2200 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA), s a bez 0,05 ml neznačených kompetitivních peptidů. Po inkubaci trvající 30 minut při 4 °C se oddělil vázaný [¹²⁵I-Tyr⁴]bombesin od volného bombesinu pomocí rychlé filtrace přes GF/C filtry (Brandel, Gaithersburg, MD), které byly předtím namočený v 0,3% polyethyleniminu. Filtry byly potom třikrát promyty pomocí 5-ml alikvotů ledově chladného 50 mM Tris-HCl a radioaktivita, která zůstala navázána na sloučeninách na filtrech byla určena pomocí gamma spektrometrie (Wallac LKB, Gaithersburg, MD). Specifická vazba se definovala jako celková vazba [¹²⁵I-Tyr⁴]bombesinu minus vazba v přítomnosti 1000 nM neuromedinu B (Bachem, Torrence, CA). Výhodné provedení postupu zahrnuje krok obsahující umožnění kontaktu buněk s peptidem podle obecného vzorce II:



nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí, kde AA¹ chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R¹¹, Aac, Aic, Arg, Asn, Asp, Dip, Gln, Glu, Hyp, Lys, Mac, Macab, Orn, Pip, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-Iqc, 3-Iqc, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α-Chpa, Cit, Nua, Pyp a nezávisle substituované aromatické α-aminokyseliny, kde výše zmíněné nezávisle substituované



aromatické α -aminokyseliny jsou substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny halogen, NO_2 , OH, CN, (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl, (C_{2-6}) alkinyl a NR^9R^{10} ;

AA^2 chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R^{11} , Aic, Arg, Hca, His, Hyp, Pal, F_5 -Phe, Phe, Pro, Trp, X° -Phe, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua a Pyp;

AA^3 je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Cys, hCys, Pen, Tpa a Tma.

AA^4 je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Trp, N-Met-Trp, β -Met-Trp, His, hHis, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, a volitelně substituovanou aromatickou α -aminokyselinu, kde nezávisle substituovaná aromatická α -aminokyselina je nezávisle substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, halogen, NO_2 , OH, CN, (C_{1-4}) alkyl, (C_{2-4}) alkenyl, , (C_{2-4}) alkinyl, Bzl, O-Bzl a NR^9R^{10} ;

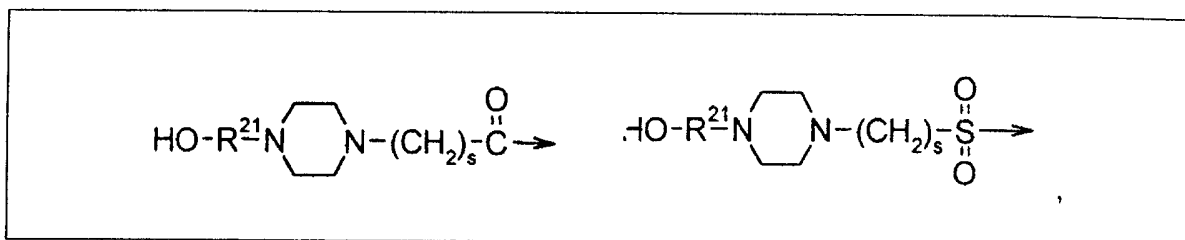
AA^5 je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující 4-Pip-Gly, 4-Pip-Ala, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, hLys, Lys, Orn, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala a Pala, kde aminoskupina v postranním řetězci je nezávisle mono- či di-substituovaná R^3 a R^4 .

AA^6 je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Cys, hCys, Pen, Tpa a Tmpa;

AA^7 chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R^{11} , Aic, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, β -Ala, Arg, Bpa, Cha, Deg, Gaba, His, Ile, Leu, Nal, Nle, Pal, Phe, F_5 -Phe, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, N-Me-Trp, Val, N-Me-Val, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala a X° -Phe ;

AA^8 chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R^{11} , nezávisle substituované aromatické α -aminokyseliny, Maa, Maaab, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Tyr, Phe(4-O-Bzl), F_5 -Phe a X^5 -Phe;

R^{13} je skupina podle obecného vzorce

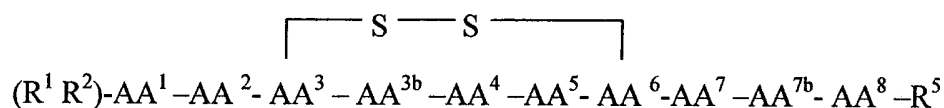


Kde R^{21} je (C_{1-4})alkyl a s je 1, 2, 3 nebo 4; a

X° je halogen, NO_2 , CH_3 , OH , Bzl , O-Bzl nebo CN ;

za předpokladu, že alespoň jeden z AA^7 nebo AA^8 je přítomný.

Další výhodné provedení vynálezu zahrnuje krok, kdy přijdou do kontaktu buňky s peptidem podle obecného vzorce III:



(III)

nebo jeho farmaceuticky přijatelnou solí;

kde AA^1 chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R^{11} , Aac, Aic, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Hca, His, Hyp, Lys, Mac, Macab, Orn, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-Iqc, 3-Iqc, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, a-Chpa, Cit, Nua, Pyp a nezávisle substituované aromatické α -aminokyseliny, kde nezávisle substituovaná aromatická α - aminokyselina je volitelně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, NO_2 , OH , CN , (C_{1-6})alkyl, (C_{2-6})alkenyl, (C_{2-6})alkinyl a NR^9R^{10} ;

AA^3 je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Cys, hCys, Pen, Tpa a Tma.

AA^{3b} je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R^{11} , Arg, Bpa, FS-Phe, His, Nal, Pal, 4-Pal, Phe, Trp, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala a X^5 -Phe;

AA^4 je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Trp, N-Met-Trp, β -Met-Trp, His, hHis, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, a nezávisle substituovanou aromatickou α - aminokyselinu, kde nezávisle substituovaná



aromatická α - aminokyselina je volitelně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, NO_2 , OH , CN , (C_{1-4}) alkyl, (C_{2-4}) alkenyl, (C_{2-4}) alkinyl, Bzl, O-Bzl a NR^9R^{10} ;

AA^5 je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující 4-Pip-Gly, 4-Pip-Ala, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, hLys, Lys, Orn, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala a Pala, kde aminoskupina v postranním řetězci je nezávisle mono- či di-substituovaná R^3 a R^4 .

AA^6 je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Cys, hCys, Pen, Tpa a Tmpa;

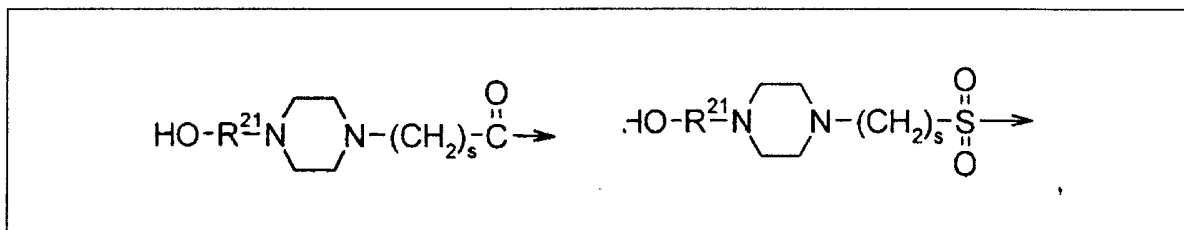
AA^7 chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R^{11} , Aic, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, β -Ala, Arg, Bpa, Cha, Deg, Gaba, His, Ile, Leu, Nal, Nle, Pal, Phe, F_5 -Phe, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, N-Me-Trp, Val, N-Me-Val, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala a X^0 -Phe ;

Kde X^0 je halogen, NO_2 , CH_3 , OH , CN , Bzl nebo O-Bzl;

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vybrány z H, E-, $\text{E}(\text{O})_2\text{S}$ -, $\text{E}(\text{O})\text{C}$ -, EOOC -, R^{13} nebo chybí;

R^5 je $-\text{OR}^6$ nebo $-\text{NR}^7\text{R}^8$;

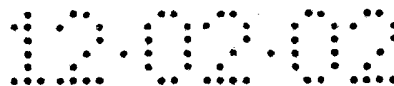
R^{13} je část molekuly obecného vzorce



Kde R^{21} je (C_{1-4}) alkyl a s je 1, 2, 3 nebo 4; za předpokladu, že:

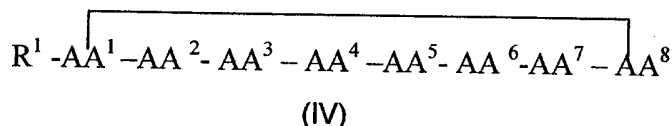
Alepoň jeden ze dvojice AA^1 nebo AA^2 je přítomný;

Kdy AA^1 je D- nebo L-isomer Pro, Hyp, Arg, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-Iqc, 3-Iqc, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4Mqc, Thn, a-Chpa, Cit, Nua, Pyp nebo His, AA^2 nemůže být D- nebo L-isomer Pro, Hyp, Arg, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-Iqc, 3-Iqc, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, a-Chpa, Cit, Nua, Pyp nebo His;



Kdy, jestliže AA^7 je D- nebo L-isomer Thr nebo Ser, AA^8 nemůže být D- nebo L- isomer Thr nebo Ser; a alespoň jeden z AA^1 , AA^2 , AA^{3b} , AA^7 , AA^{7b} nebo AA^8 je D- nebo L-isomer R^{11} ; a je-li jeden z X^2 nebo $X^3 = O$ nebo $=S$, druhý musí chybět; či farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

V dalším výhodném provedení vynálezu je zahrnut krok, kdy přijdou do kontaktu buňky s peptidem podle obecného vzorce IV:



kde AA^1 chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R^{11} , Aic, Hyp, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl) a nezávisle substituované aromatické α -aminokyseliny, kde nezávisle substituovaná aromatická α - aminokyselina je volitelně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, NO_2 , OH, CN, (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl, (C_{2-6}) alkinyl a NR^9R^{10} ;

AA^2 chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R^{11} , Arg, F₅-Phe, His, Pal, Phe, Trp a X^0 -Phe.

AA^3 je D- nebo L-isomer nezávisle substituované aromatické α - aminokyseliny, kde nezávisle substituovaná aromatická α - aminokyselina je volitelně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, NO_2 , OH, CN, (C_{1-4}) alkyl, (C_{2-4}) alkenyl, (C_{2-4}) alkinyl, Bzl, O-Bzl a NR^9R^{10} ;

AA^4 je D- nebo L-isomer nezávisle substituované aminokyseliny, vybrané ze skupiny obsahující Lys, Orn, hLys, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, 4-Pip-Gly a 4-Pip-Ala,

kde aminoskupina v postranním řetězci uvedené aminokyseliny je nezávisle substituovaná R^3 a R^4 ;

AA^5 chybí, nebo je to D- nebo L-isomer R^{11} , A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, Aic, β -Ala, Bpa, Cha, Deg, F₅-Phe, Gaba, Ile, Leu, Nal, Nle, Pal, Phe, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, N-Me-Trp, Val, N-Me-Val nebo X^0 -Phe;

AA^6 chybí, nebo je to D- nebo L-isomer R^{11} nebo aromatické α -aminokyseliny, F₅-Phe, Phe, Thr, Thr(Bzl), Ser, Ser(Bzl) nebo X^0 -Phe;

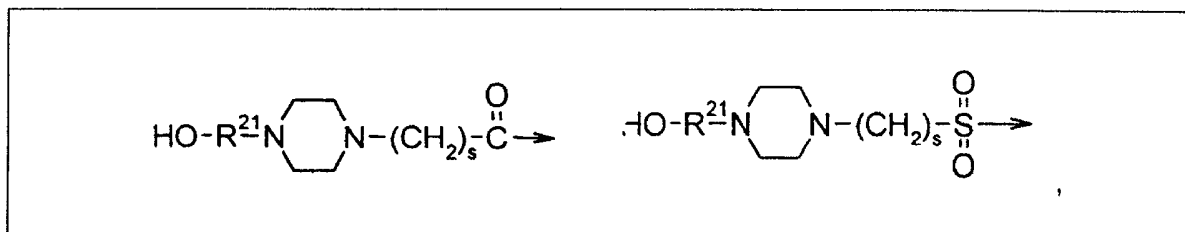


AA⁷ chybí, nebo je to D- nebo L-isomer R¹¹ nebo D- či L-isomer aromatické α -aminokyseliny

AA⁸ je to D- nebo L- isomer R¹¹;

R¹ je H, E-, E(O)₂S-, E(O(C- nebo R¹³);

R¹³ je část molekuly mající obecný vzorec:



Kde R²¹ je (C₁₋₄)alkyl a s je 1, 2, 3 nebo 4;

X⁰ je v definici AA² a AA⁵ halogen, NO₂, OH, CN, (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkoxy, mono či di-(C₁₋₆)alkylamino, Bzl, O-Bzl a NR⁹R¹⁰;

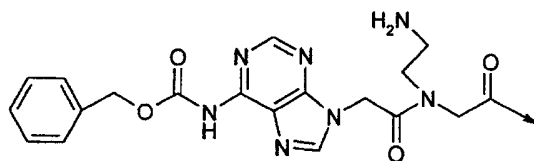
X⁰ je v definici AA⁶ halogen, NO₂, OH, CN, (C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkoxy, mono či di-(C₁₋₆)alkylamino, Bzl, O-Bzl a NR⁹R¹⁰;

za předpokladu, že je alespoň jeden ze dvojice AA¹ nebo AA² přítomný;

jestliže AA¹ chybí, potom AA² a AA⁸ tvoří dohromady vazbu; a to za podmínky, že jsou přítomni alespoň dva ze skupiny AA⁵, AA⁶ a AA⁷; či jejich farmaceuticky přijatelné soli..

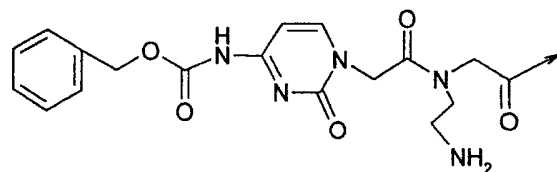
Zkratky:

(A(z))aeg (A)aeg, kde aminoskupina adeninové části je chráněna karbobenzyloxy, to znamená



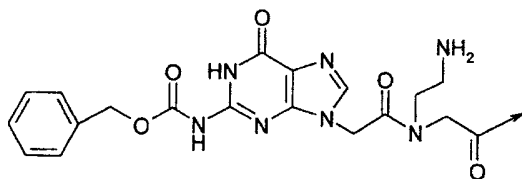
(A)aeg N-(2-aminoethyl)-N-(2-adeninyl-1-oxo-ethyl)-glycin

(C(z))aeg (C)aeg, kde je aminoskupina cytosinové části chráněna karbobenzyloxy



(C)aeg N-(2-aminoethyl)-N-(2-cytosinyl-1-oxo-ethyl)-glycin

(G(z))aeg (G)aeg, kde je aminoskupina guaninové části chráněna karbobenzyloxy



(G)aeg N-(2-aminoethyl)-N-(2-guaninyl-1-oxo-ethyl)-glycin

(T)aeg N-(2-aminoethyl)-N-(2-thyminyl-1-oxo-ethyl)-glycin

A3c 1-amino-1-cyklopropan-1-karboxylová kyselina

A4c 1-amino-1-cyklobutan-1-karboxylová kyselina

A5c 1-amino-1-cyklopentan-1-karboxylová kyselina

A6c 1-amino-1-cyklohexan-1-karboxylová kyselina

Aaa 2-aminoanthrachinon

Aac Aminoalkylkarboxylová kyselina vzorce $H_2N-(CH_2)_n-COOH$, kde n je 2 - 6

Aala Anthrylalanin

Aba A- (4-aminobenzoyl)- β -alanin

Abp 4-amino-1 -benzylpiperidin

Abu 2-aminomáselná kyselina

Ac Acetyl, to znamená $CH_3-C(O)-$;

Ach Trans-1, 4-diaminocyklohexan

4-Acha 3-(4-aminocyklohexyl)alanin

Ads 1-amino-deoxy-D-sorbitol

Aeg Aminoethylglycin

Agly Allylglycin

Ahep 1-amino-4- (2-hydroxyethyl) piperazin

Aib 2-aminoisomáselná kyselina

Aic 2-aminoindan-2-karboxylová kyselina

5Aiq 5-aminoisochinolin

Alla Allantoinová kyselina

4-Amcha 3-((4-aminomethyl)cyklohexyl)alanin

Amp	1-amino-4-methylpiperazin
Apa	2,3-diaminopropionová kyselina
Api	1-(3-aminopropyl) imidazol
Bal	3-benzothienylalanin
Bip	4,4'-bifenylalanin
BOC	terciární butyloxykarbonyl
Bpa	3-(4-bifenyl)-alanin
Bzl	Benzylový radikál
Bzop	4-benzoylfenylalanin
C4c	Chinolin-4-karboxylová kyselina
Car	Karnosin
Cbz	Karbobenzyloxy radikál
Cha	3-cyklohexylalanin
α -Chpa	alfa-cyklohexylfenyloctová kyselina
Cit	Citrinin
Cmp	4-karboxymethylpiperidin
Cmpi	4-karboxymethylpiperazin
Cpa	2-, 3-, nebo 4-chlorofenylalanin, není-li označeno jinak
Dap	2, 3-diaminopropionová kyselina
Dapy	2,6-diaminopyridindichloromethan
DCM	Dichlormethan
Deg	Diethylglycin
D-Ga	D-glukosamin
Dip	3,3-difenylalanin
DiPa	3,5-dijodo-4-pyridon-1-octová kyselina
DIPEA	Diisopropylethylenamin
DMF	Dimethylformamid
Edp	4,4'-ethylendipiperidin
Edt	4,4'-ethylendi-m-toluidin



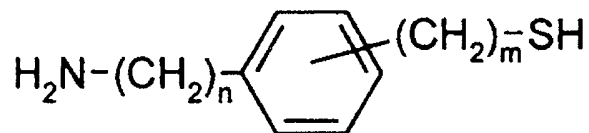
F ₅ -Phe	3-(pentafluorofenyl)alanin
Fala	2-furylalanin
FMOC	9-fluorenylmethoxykarbonyl
Fpp	1-(4-fluorofenyl)piperazin
Gaba	4-aminomáselná kyselina
Gba	4-guanidinbenzoová kyselina
HATU	O-(azabenzotriazolyl)-1,1,3,3- -tetramethyluroniumhexafluorofosfát
HBTU	O-(berzotriazol-1-yl)-1,1,3,3- -tetramethyluroniumhexafluorofosfát
Hca	Hydroskořicová kyselina (3-fenylpropionová kyselina)
hCys	Homocystein
Hep	1-(2-hydroxyethyl)piperazin
hLys	Homolysin
HOAT	1-hydroxy-7-azabenzotriazol
Htic	1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-7-hydroxy-3-karboxylová kyselina
Htqa	4-hydroxy-7-trifluormethyl-3-chinolinkarboxylová kyselina
Hyd	Hydralazin
Hyp	4-hydroxyprolin
laa	N- (3-indolylacetyl)-L-alanin
lia	2-imino-1-imidazolidin octová kyselina

Ina	N- (3-indolylacetyl)-L-fenylalanin
Inc	indoline-2-karboxylová kyselina
Inic	Isonikotinová kyselina
Inip	Isonipekotinová kyselina
Ipa	3-indolpropionová kyselina
1-Iqc	1-isochinolinkarboxylová kyselina
3-Iqc	3- isochinolinkarboxylová kyselina
5-Iqs	5- isochinolinkarboxylová kyselina



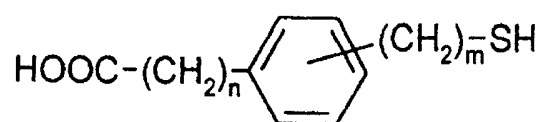
Lys, jehož aminoskupina je substituovaná R^3 a R^4

Lys(diEt)	Lys, jehož aminoskupina je disubstituovaná dvěma ethylovými skupinami
Lys(iPr)	Lys, jehož aminoskupina je monosubstituovaná isopropylou skupinou
Maa	merkptoalkylamin vzorce $\text{HS}-(\text{CH}_2)_a-\text{NH}_2$, kde a je 2 až 6;
Maaab	o-, m-, nebo p-(merkptoalkyl)(aminoalkyl)benzen vzorce



kde m a n nezávisle na sobě mohou dosahovat 0, 1 nebo 2.

Mac	merkptoalkylkarboxylová kyselina vzorce $\text{HS}-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, kde a je 2 až 6;
Macab	o-, m-, nebo p-(merkptoalkyl)(karboxyalkyl)benzen mající vzorec:



kde m a n nezávisle na sobě mohou dosahovat 0, 1 nebo 2.

MBHA	4-methylbenzhydrolamin
Me-Trp	Trp s indolylovým dusíkem substituovaným methylem
Mim	Mimosin
Mnf	5-(4-methyl-2-nitrofenyl)-2-furoová kyselina
Mpip	1-methylpiperazin
4-Mqc	4-methoxy-2-chinolinkarboxylová kyselina
Nal	3-(2-naftyl)-alanin, není-li značeno jinak
Nip	Nipekotová kyselina
Me	Norleucin
Nua	Nikotinuřová kyselina
O-Bzl	Benzyloxylový radikál
Orn	Oornithin
Pal	3-(3-pyridyl)-alanin, není-li značeno jinak
2-Pala	2-pyridylalanin
3-Pala	3-pyridylalanin
4-Pala	4-pyridylalanin
Pap	4'-piperazinoacetofenon
Pen	Penicilamin
Pgly	Propargylglycin
Phg	Fenylglycin
Pip	Pipekolinová kyselina
4-Pip-Ala	3-(4-piperidyl)alanin



4-Pip-Gly	(4-piperidyl)glycin
Pnf	para-nitrofenylalanin (to znamená 4-nitrofenylalanin)
Ppc	4-fenylpiperidin-4-karboxylová kyselina
5 Pyp	3-pyridinpropionová kyselina
Sala	Styrylalanin
Sar	sarcosin (to znamená N-methylglycin)
Thi	Thioprolin
2-Thia	2-thienylalanin
3-Thia	3-thienylalanin
Thn	1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-napfťylová kyselina
Thnc	1,2,3,4-tetrahydronorbarman-3-karboxylová kyselina
Thza	4-thiazolylalanin
Tic	1,2,3,4-tetrahydro-3-isochinolinkarboxylová kyselina
Tmpa	3-(p-thiomethylfenyl)alanin
Tpa	3-(p-thiofeenyl)alanin
Tpr	Thioprolin
Tra	Tranexaová kyselina
TrPa	Tryptamin
X-Phe	Fenylalanin s p-, o- nebo m-substituenty X na benzenovém jádře to znamená 3-(4-chlorofenyl)alanin
z	Karbobenzyloxy

Ve vynálezu je také zahrnuto podávání farmaceuticky přijatelné soli sloučeniny vyjádřené obecným vzorcem I pacientovi, který trpí příznaky vyvolanými biochemickou aktivitou indukovanou NMB nebo somatostatinem. Jinými slovy řečeno, peptidy jsou produkovány ve formě farmaceuticky přijatelných solí, to znamená solí vzniklých adicí na kyseliny, nebo ve formě komplexů kovů, například se zinkem, železem a tak podobně. Příkladem takovýchto solí mohou být sole vzniklé adicí organických kyselin, jako je kyselina octová, mléčná, pamoová, maleinová, citronová, jablečná, askorbová, jantarová, benzoová, palmitová, suberinová, salicylová, vinná, methansulfonová či toluensulfonová kyselina, či



pomocí polymerních kyselin jako jsou kyselina tříslová (tanin) nebo karboxymethylcelulosa a těch, vzniklých pomocí adice anorganických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová či fosforečná.

Další rysy a výhody předkládaného vynálezu jsou zjevné z následujícího popisu výhodných provedení vynálezu a samozřejmě také z patentových nároků.

Je samozřejmé, že odborníci daného oboru budou moci využít vynález v celé jeho šíři, rozsahu. Z toho důvodu jsou následující výhodná provedení uvedena pouze pro ilustraci a v žádném ohledu neomezují platnost vynálezu. Všechny použité literární prameny jsou řádně citovány v literárních odkazech.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1:

Ve výhodném provedení vynálezu je nutno uvést na předním místě sloučeninu podle obecného vzorce II, kde

AA¹ chybí, nebo je to Ac-D-Phe, nebo D- nebo L- izomer R¹¹, Pip, nebo Ser, nebo je to α -aromatická aminokyselina vybraná ze skupiny obsahující Cpa, Dip, Nal, Pal a Phe;

AA² je Aic, Pal, Phe, F₅-Phe, 4-NO₂-Phe, Trp, Tyr, Phe(4-O-Bzl) nebo chybí;

AA³ je D- nebo L- izomer aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z Pen, Cys, hCys a Tmpa;

AA⁴ je D- nebo L- izomer Trp nebo His;

AA⁵ je Lys, hLys, N-Me-Lys, Orn, *cis*-4-Acha nebo 4-Pip-Ala;

AA⁶ je D- nebo L- izomer aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z Cys, hCys, pen a Tmpa;

AA⁷ je A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic, β -Ala, Gaba, Nle, F₅-Phe, Phe, Pro, Sar, Ser, Thr, Thr(Bzl), Tyr, Val, nebo chybí; a

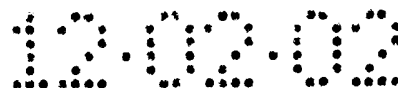
AA⁸ je R¹¹, Nal, Thr, Thr(Bzl), Tyr, Phe(4-O-Bzl), nebo chybí;

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

Příklad 2:

V ještě výhodnějším provedení vynálezu je nutné především uvést sloučeninu podle vzorce, který byl uveden v předchozím paragrafu, kde

AA¹ chybí, nebo je to D- nebo L- isomer R¹¹, Pip nebo Pro, nebo aromatické aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Cpa, Dip, Nal, Pal, Phe a Ac-Phe;



AA² je Tyr, Pal, Phe, 4-NO₂-Phe, Trp nebo chybí;

AA³ je D- nebo L-isomer Cys nebo Pen;

AA⁴ je D-Trp;

AA⁵ je Lys, Orn nebo *cis*-4-Acha;

AA⁶ je D- nebo L-isomer Cys nebo Pen;

AA⁷ je A3c, A4c, A5c, Aft, Abu, Aic, p-Ala, Gaba, Nle, Phe, Pro, Sar, Thr, Thr(Bzl), Tyr, Val nebo chybí; a

AA⁸ je R¹¹, Thr, Tyr, Nal nebo chybí;

nebo farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny.

Příklad 3:

V dalším výhodném provedení vynálezu je nutné především uvést sloučeninu podle obecného vzorce III, kde

AA¹ je R¹¹, Aic, Hca, Pro, Ser, Ser(Bzl), Trp, Tyr nebo D- nebo L-isomer α -aromatické aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Cpa, Nal, Ac, Nal, Phe, Ac-Phe, 4-NO₂-Phe, a Ac-4-NO₂-Phe;

AA² je Pal, Phe, F₅-Phe, Tyr nebo chybí;

AA³ je D- nebo L-isomer Cys, hCys, Pen nebo Tmpa;

AA^{3b} je Pal, 4-Pal, His, Trp, Tyr, Phe(4-O-Bzl), Phe nebo R¹¹;

AA⁴ je D- nebo L-isomer Trp nebo His;

AA⁵ je Lys, N-Me-Lys, Orn, hLys, *cis*-4-Acha nebo 4-Pip-Ala;

AA⁶ je D- nebo L-isomer Cys, hCys, Pen nebo Tmpa;

AA⁷ je R¹¹, A4c, A5c, Abu, 13-Ala, Gaba, Phe, F5 Phe, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Phe(4-O-Bzl), nebo chybí;

AA^{7b} je R¹¹, Nal, F₅-Phe, X^o-Phe nebo chybí, kde X^o je halogen, NO₂, CH₃, OH, Bzl nebo O-Bzl; a

AA⁸ je R¹¹, Nal, Tyr, Phe(4-O-Bzl) nebo chybí;

nebo farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny.



Příklad 4:

V dalším výhodném provedení vynálezu je nutné především uvést sloučeninu podle předchozího vzorce, kde

AA¹ je R¹¹, Aic, Hca, Pro, Ser(Bzl) nebo D-nebo L-isomer aromatické aminokyseliny vybrané ze skupiny Cpa, Nal, Ac-Nal, Phe, AcPhe, 4-NO₂-Phe a Ac-4-NO₂-Phe;

AA² je Pal, Tyr nebo chybí

AA³ je D- nebo L-isomer Cys nebo Pen;

AA^{3b} je R¹¹, Pal, 4-Pal, Trp, Tyr, Phe(4-O-Bzl) nebo Phe, kde R¹¹ je (T)aeg;

AA⁴ je D-Trp;

AA⁵ je Lys, N-Me-Lys, Orn nebo cis-4-Acha;

AA⁶ je D- nebo L-isomer Cys nebo Pen;

AA⁷ R¹¹, A5c, Abu, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Phe(4-O-Bzl), Gaba, nebo chybí;

AA^{7b} je Nal, X^o-Phe nebo chybí; a

AA⁸ je Tyr nebo chybí;

nebo farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny.

Příklad 5:

V ještě dalším výhodném provedení vynálezu je nutné především uvést sloučeninu podle obecného vzorce IV, kde

AA¹ je Aic, Hyp, Cpa, D-Cpa, Nal, Pal, Phe, Pro, R¹¹, Tyr nebo chybí

AA² je Phe, Trp, F₅-Phe, His, Tyr, Phe(4-O-Bzl), nebo R¹¹;

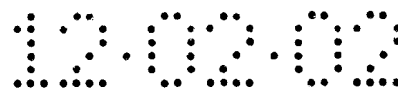
AA³ je D- isomer Trp, His nebo Pal;

AA⁴ je Lys, N-Me-Lys, Orn, hLys, cis-4-Acha nebo 4-Pip-Ala;

AA⁵ je Pal, Phe(4-O-Bzl), Thr(Bzl), Thr, Sar, Gaba, β-Ala, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic nebo chybí;

AA⁶ je Thr, Tyr, Ser, F₅-Phe, Cpa, Nal nebo D- nebo L-Phe;

AA⁷ je Nal, Pal nebo chybí; a



AA⁸ je R¹¹;

nebo farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny.

Příklad 6:

V dalším výhodném provedení vynálezu je nutné především uvést sloučeninu podle předchozího vzorce, kde

AA¹ je Cpa, Nal, Pal, Phe, Tyr nebo chybí;

AA² je Phe, Tyr, Trp nebo R¹¹;

AA³ je D-Trp;

AA⁴ je Lys, N-Me-Lys nebo cis-4-Acha;

AA⁵ je Pal, Phe(4-O-Bzl), Aic, Gaba, A5c nebo chybí ;

AA⁶ je Thr, Nal, nebo D- nebo L-Phe;

AA⁷ chybí; a

AA⁸ je R¹¹; nebo farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny.

Příklad 7:

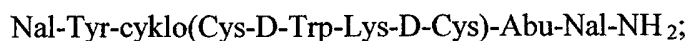
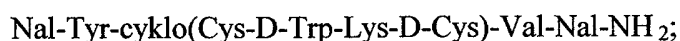
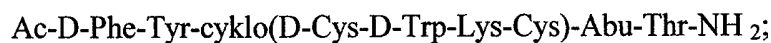
V ještě dalším výhodném provedení vynálezu je nutné především uvést sloučeninu podle obecného vzorce II, kde R¹ a R⁵ chybí a N-koncová aminokyselina s C-koncovou aminokyselinou tvoří dohromady peptidovou vazbu; nebo farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny

Příklad 8:

V dalším výhodném provedení vynálezu je nutné především uvést sloučeninu podle obecného vzorce III, kde R¹ a R⁵ chybí a N-koncová aminokyselina s C-koncovou aminokyselinou tvoří dohromady peptidovou vazbu; nebo farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny

Příklad 9:

V nejvýhodnějším provedení vynálezu je nutné především uvést sloučeninu podle obecného vzorce II, kde uvedená sloučenina má vzorec:





D-Dip-Tyr-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Dip-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Di p-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 cyklo(D-Phe-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr);
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH₂;
 (G(z))aeg-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-(3-Ala-Nal-NH₂);
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH₂; nebo
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH₂;
 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

Příklad 10:

V ještě dalším nejuvhodnějším provedení vynálezu je nutné především uvést sloučeninu podle obecného vzorce II, kde uvedená sloučenina má vzorec:

Phe-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂;
 Phe-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;
 Ac-D-Phe-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;
 Nal-Tyr-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Dip-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Dip-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH₂;
 (G(z))aeg-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 D-Cpa-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;



Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-13-Ala-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Aic-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-(A)aeg-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A4c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 Pro-Phe-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-NH₂;
 Pro-Phe-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Val-NH₂;
 Pip-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nle-NH₂;
 (G)aeg-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-(C)aeg-NH₂;
 (C)aeg-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-(G)aeg-NH₂;
 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nle-Pe-NH₂;
 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-Nle-NH₂;
 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-Phe-NH₂;
 Cpa-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-NH₂;
 Cpa-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Tyr-NH₂;
 Pip-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-NH₂;
 Pip-Phe-c(Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Gaba-NH₂; nebo
 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-NH₂;
 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.



Příklad 11:

V dalším nejvýhodnějším provedení vynálezu je nutné především uvést sloučeninu podle obecného vzorce III, kde uvedená sloučenina má vzorec:

- Nal-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- D-Nal-cyklo(C-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- D-Phe-cyklo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂;
- D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- Ac-D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- D-4-NO₂-Phe-Pal-cyklo(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Tyr-NH₂;
- Cpa-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
- D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-NH₂;
- D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- 4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- D-Nal-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- Pro-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- Cpa-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Nal-NH₂;
- Ser(Bz)-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (A)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (G)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-A5c-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Tyr-NH₂;
- D-Cpa-cyklo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;



(C)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(Pen-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Trp-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Orn-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-hLys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-lamp-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Cha(4-am)-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-D-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Trp-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Pen)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (C)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Ina-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Mnf-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Inp-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Nua-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Pyp-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Tyr(Bzl)-Thr-NH₂;
 (C)aeg-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-D-Trp-c(D-Cys-Pal-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Leu-NH₂;
 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

Příklad 12:

V dalším výhodnějším provedení vynálezu je nutné především uvést sloučeninu podle obecného vzorce III, kde uvedená sloučenina má vzorec:

Hca-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;

Ac-Nal-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;



Ac-D-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Ac-D-Nal-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Nal-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Nal-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Phe-cyklo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Ac-D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-Pal-cyklo(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Cpa-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-Nal-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Pro-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Cpa-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Nal-NH₂;
 Ser(Bzl)-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (C)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Aic-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (C(z))aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (A(z))aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (A)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (G)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(3zl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-A5c-Tyr-NH₂;



(T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Tyr-NH₂;
 D-Cpa-cyklo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-p-Me-Phe-NH₂;
 Ac-(T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Cpa-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 (A)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂; nebo
 (C)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

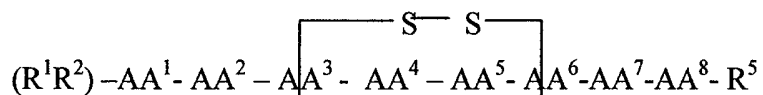
Příklad 13:

V dalším z nejvýhodnějších provedení vynálezu je nutné především uvést sloučeninu podle obecného vzorce IV, kde uvedená sloučenina má vzorec:

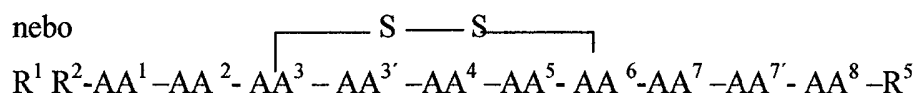
cyklo(Trp-D-Trp-Lys-Phe(4-O-Bzl)-Phe-(T)aeg);
 cyklo(Trp-D-Trp-Lys-Pal-Phe-(T)aeg); nebo
 cyklo(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-(T)aeg);
 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

Příklad 14 : Příprava peptidů

Peptidy se syntetizovaly na Rink Amide MBHA pryskyřici, (4-(2',4'-dimethoxyfenyl-Fmoc-aminoethyl)fenoxyacetamidonorleucyl-MBHA pryskyřici) pomocí standardních postupů podle protokolu Fmoc chemie a byly odštěpovány směsí TFA/fenol/H₂O/triisopropylsilan (83 ml/5 g/10 ml/2 ml). Peptidy se cyklizovaly v CH₃CN/H₂O (5 ml/5 ml) pomocí EKATHIOX pryskyřice (EKAGEN Corporation, San Carlos, CA) a purifikovaly se na C₁₈ silika pryskyřici (Rainin Instruments Co., Woburn, MA, nyní Varian Analytical, Walnut Creek, CA), za užití acetonitrilu /0,1% v pufrech trifluoroctové kyseliny. Homogenita vzorků se určovala pomocí analytického HPLC a hmotnostní spektrometrie a byla pro každý peptid určena tak, že dosahovala > 95 %. Peptidy mají obecný vzorec



(II)



(III)

což znamená, že mají cyklickou tetra- nebo pentapeptidovou kostru, jsou syntetizovány na Rink Amide MBHA pryskyřici,

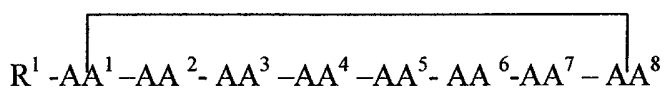
(4-(2',4'-dimethoxyfenyl-Fmoc -aminoethyl)fenoxyacetamidonorleucyl-MBHA pryskyřici) pomocí standardních postupů protokolu Fmoc chemie pro syntézu peptidů na pevné fázi, dokud nejsou po jednotlivých krocích dosyntetizovány. Konečné odštěpení/odstranění chránících skupin se provádí působením směsi TFA/fenol/H₂O/triisopropylsilan (85 : 5 : 10 : 2; ml/g/ml/ml) na peptid vázaný na pryskyřici.

Cyklizace (tvorba S-S vazby) se provádí, není-li to vyznačeno jinak, rozpuštěním lineárního peptidu v 50% směsi CH₃CN/H₂O, poté následuje přidání 2,5 ekvivalentu EKATHIOX pryskyřice; směs se nechá míchat přes noc.

Peptidy se čistí na C₁₈ silika sloupci pomocí acetonitril/0,1% TFA pufru. Homogenita vzorků se určuje pomocí HPLCa MAS spektroskopie a musí být pro každý peptid vždy vyšší než 95 %, není-li označeno jinak.

Peptidy mající karboxylovou skupinu na svém C-konci se syntetizovaly na Wang pryskyřici (p-benzyloxybenzylalkoholová pryskyřice), poté byly odštěpeny od pryskyřice pomocí směsi B (TFA: fenol:voda: triisopropylsilan v poměru 88 : 5 : 5 : 2).

Peptidy vzniklé spojením obou svých konců mající obecný vzorec



(IV)

se syntetizují nejprve jako cele chráněné lineární peptidy na 2-chlorotrylchloridové pryskyřici.

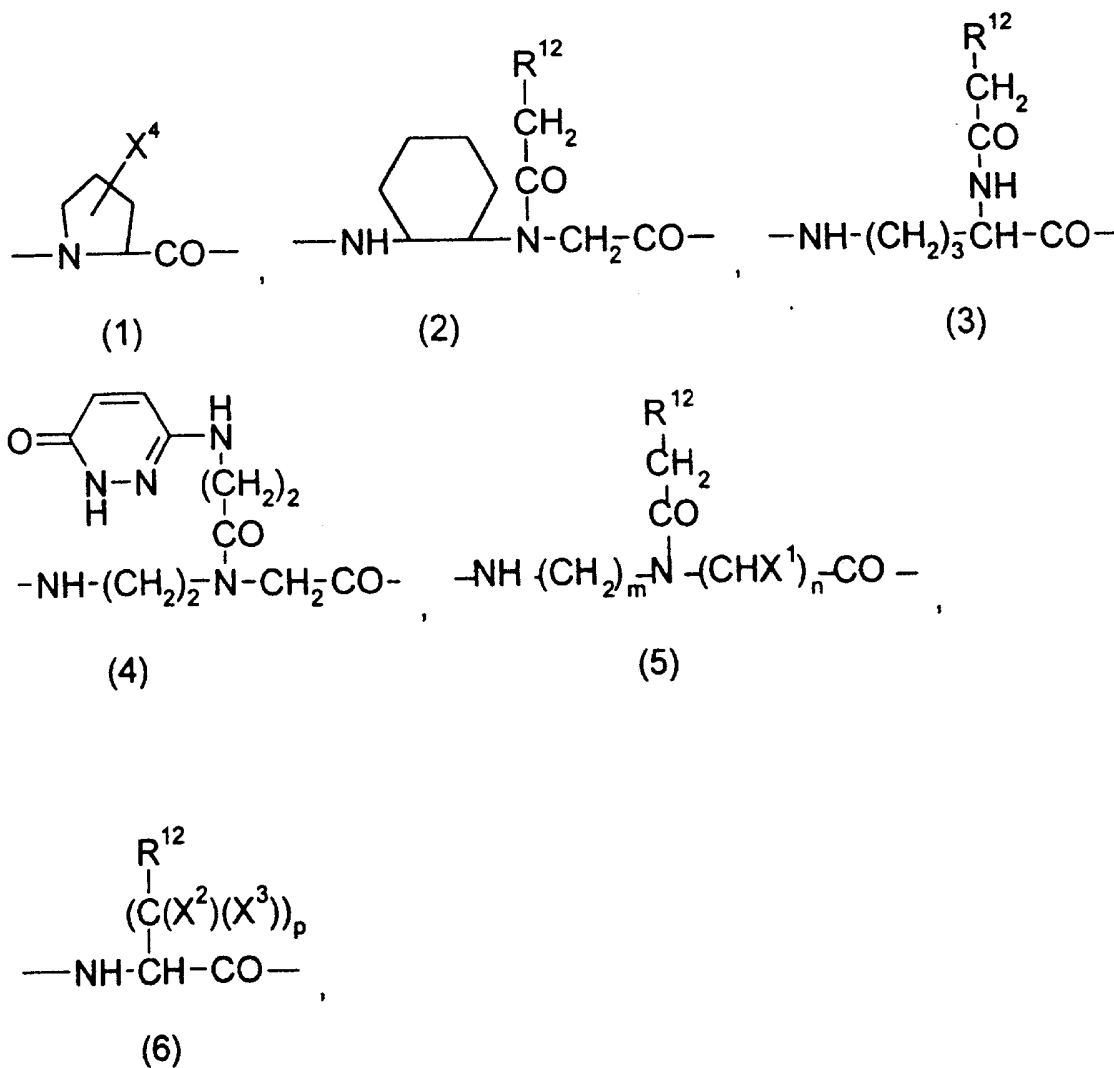
První odstranění Fmoc chránících skupin se provádí pomocí 5% piperidinu v DMF/DCM (1:1) po dobu deseti minut, potom následuje 25% piperidin v DMF po dobu asi 15 minut. Všechny další reakce odstraňující chránící skupiny se provádějí podle standardního postupu známého z Fmoc chemie.

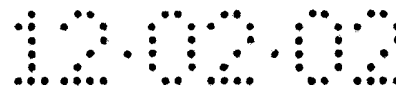
Chráněné lineární peptidy se odvážou z pryskyřice působením kyseliny octové/TFE/DCM (1 : 1 : 8 obj.) po dobu asi 60 minut při pokojové teplotě.

Cyklizace hlava-pata se provádí pomocí HATU/HOAT/DIPEA jako vazného/cyklizačního činidla. Celý chráněný cyklický peptid se podrobí působení směsi TFA/fenol/H₂O/triisopropylsilan (85 : 5 : 10 : 2 ml/g/ml/ml) po dobu 2,5 hodiny, tím se dosáhne konečné deprotektce.

Peptidy se purifikovaly se na sloupci C₁₈ silika pryskyřice za užití acetonitrilu /0,1% TFA pufru. Homogenita vzorků se určovala pomocí analytického HPLC a hmotnostní spektrometrie a byla pro každý peptid určena tak, že dosahovala > 97 %.

Jak již bylo uvedeno, jisté sloučeniny podle vynálezu zahrnují jeden nebo více zbytků aminokyselin R¹¹ majících obecný vzorec





Kde R^{12} , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 m, n, a p je každý takový, jak je definováno v nárocích. Jak je zřejmé každému odborníkovi na chemické syntézy, různé R^{11} aminokyseliny lze syntetizovat pomocí vhodného výchozího materiálu a známých běžných postupů. Příklady týkající se těchto postupů lze nalézt v následujících literárních odkazech : aminoethylglycin: Tetrahedron, vol. 51, str. 6179 (1995); Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol 5, No. 11, str.1159 (1995); Tetrahedron, vol. 53, no. 43, str. 14671 (1997); Nucleosides, Nucleotides, vol. 16 (10 & 11), str. 1893 (1997); α,α -dialkylované aminokyseliny s nukleobázovými postranními řetězci, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vo. 92, str. 12013 (1995); aminocyklohexylglycin, Chem. Eur. J. vol. 3. No. 6, str. 912 (1997); α -N-Boc- α -N-(thymin-1-ylacetyl)ornithin, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 6, no. 7, str. 793 (1996); substitutovaný prolin, J. Chem. Soc. Perkin. Trans., vol 1, str. 539, 547, 555 (1997); N-(aminomethyl)- β -alanin, Tetrahedron Lett. vol. 36, No. 38, str. 6941 (1995); substitutovaný ornithin, Nucleosides & Nucleotides, vol 17 (1-3), str. 219, 339 (1998); struktura vi., Tetrahedron Lett., Vol. 36, no 10, str.1713 (1995); Tetrahedron Lett, Vol. 38, no 48, str. 8363 (1997); struktura v., Tetrahedron Lett., Vol 39, p. 4707 (1998); sloučenina iv., J. Amer. Chem. Soc., vol. 119, str. 11116 (1997); aminoprolin, Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett., vol. 7, no. 6, str. 681 (1997); chirální polynukleové kyseliny acid, Tetrahedron Lett., vol. 35, no. 29, str. 5173 (1994); Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett., vol. 4, no. 8, str. 1077 (1994).

Příklad 15: Syntéza analogu #1.

Další peptidy podle vynálezu lze připravit provedením vhodných modifikací, které jsou schopné provést odborníci na syntézu peptidů.

Krok 1: Příprava Fmoc-Nal-O-terc-Butyl-Tyr-S-trityl-D-Cys-N-in-t-Boc-D-Trp-N- ϵ -t-

-Boc-Lys-S-trityl-D-Cys-Abu-Nal-4-(2',4'-

- dimethoxfenylaminomethyl)fenoxyacetamido-norluacyl-4-

-methylbenzhydrlaminové pryskyřice.

Do reakční nádoby #1 (RV-1) Modelu 90 peptidového syntetizátoru, (Advanced ChemTech, Louisville, KY) byla vložena Rink amide MBHA pryskyřice (Novabiochem,



Inc., San Diego, CA), 1 g, (0,53 mmol). Peptidový syntetizátor byl naprogramován na plnění následujícího reakčního cyklu:

- a. Dimethylformamid;
- b. 25% piperidin v n dimethylformamidu (2 krát, každý cyklus po 15 minutách, s jedním promývacím cyklem pomocí DMF mezi);
- c. promývání DMF (3 x 10 ml, 1 minutu každý);

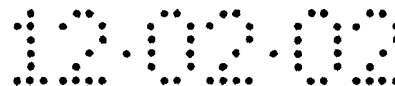
Pryskyřice se míchala s FMOC-Nal (2,12 mmol), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1, 1, 3, 3-tetramethyluroniumhexafluorfosfátem (HBUT) (2,01 mmol) a diisopropylethylamino (4,24 mmol) v dimethylformamidu po dobu asi 1,5 hodiny a vzniklá pryskyřice s navázanou aminokyselinou se potom podrobila promývacím cyklům (a) až (c) tak, jak bylo popsáno výše.

Nal-pryskyřice byla podrobena reakci s Fmoc-Abu, potom opět proběhly promývací cykly, jak bylo popsáno výše. Poté byla pryskyřice sušena pod vakuem.

Stejným způsobem byly na peptidovou pryskyřici (0,35 mmol), navázány postupně následující aminokyseliny (1,4 mmol): Fmoc-S-Trityl-D- Cys, Fmoc-N-ε -t-Boc-Lys, Fmoc-N-in-t-Boc-D-Trp. Peptidová pryskyřice se po usušení rozdělila za vakua na dvě části, na jednu část se navázal Fmoc-S-Trityl-D-Cys, Fmoc-O-t-butyl-Tyr. Zreagovaná část se poté znovu rozdělila a na jednu část se navázal Fmoc-Nal. Po promytí DMF (3 x 10 ml, každý promývací cyklus trval 1 minutu) a následném usušení za vakua, se vzniklá pryskyřice zvažila a byla zjištěna hmotnost 0,242 g.

Krok 2: Příprava H-Nal-Tyr-D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys-Abu-Nal-NH₂

Pryskyřice s navázaným peptidem získaná v kroku 1 (0,24 g, 0,087 mmol) se za pokojové teploty smíchala s čerstvě připraveným roztokem TFA (8,8 ml), fenolem (0,5 g), H₂O (0,5 ml) a triisopropylsilanem (0,2 ml) při pokojové teplotě a nechala se míchat asi 2,5 hodiny. Nadbytek TFA se odpařil za sníženého tlaku až k olejovitému zbytku. Potom se k olejovitému zbytku přidal ether a volný lineární peptid se vysrážel, přefiltroval a potom promyl sušeným etherem. Hrubý peptid se potom rozpustil v 11 ml CH₃CN/H₂O/0,1 N HOAc (5 ml/5 ml/1 ml), a následovalo přidání 200 mg EKATHIOX® pryskyřice. Směs se míchala přes noc a potom se přefiltrovala. Filtrát se odpařil až na malý objem a aplikoval se na sloupec (22-250 mm) obsahující mikrosorbční oktadecylsilan silika (5 μm), poté následovala eluce lineárním gradientem (30% až 80%, 30 minut) acetonitrilem ve vodě.



V obou rozpouštědlech byla obsažena 0,1% trifluoroctová kyselina. Frakce byly prozkoumány pomocí analytické vysokotlaké kapalinové chromatografie (HPLC) a byly shromážděny frakce dosahující nejvyšší čistoty. Lyofilizací se zbavily roztoky vody a bylo získáno 10 mg produktu v podobě bílého kyprého prášku. Pomocí HPLC C18 silika a stejného eluentu jak bylo popsáno výše, byl produkt shledán jako homogenní ($t_R = 16,646$ minut). Infuzní hmotnostní spektroskopii se potvrdilo, že sloučenina obsahuje cyklický oktapeptid; (MW 1178,45).

Příklad 16: Další výhodná provedení vynálezu

Z výše uvedeného popisu jsou odborníkům daného oboru jasné nejdůležitější charakteristiky předloženého vynálezu. Aniž by odbočili od uvedeného tématu, náplně a myšlenky vynálezu, mohou uskutečnit různé změny a modifikace, čímž lze vynález přizpůsobit pro různé účely a podmínky. Tudiž i všechny tyto modifikace jsou předmětem nároků vynálezu.



PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina podle obecného vzorce I



(I)

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde

α -dusík v AA^1 , AA^2 , AA^3 , AA^{3b} , AA^4 , AA^5 , AA^6 , AA^7 , AA^{7b} a AA^8 je nezávisle substituovaný (C_{1-4})alkylem, (C_{3-4})alkenylem, (C_{3-4})alkinylem nebo (C_{1-6})alkyl-C(O)-;

AA^1 chybí, nebo to je D- nebo L-isomeru aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z R^{11} , Aac, Aic, Arg, Asn, Asp, Dip, Gln, Glu, Hca, Hyp, Lys, Mac, Macab, Orn, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua, Pyp a jakékoli nezávisle substituované aromatické α -aminokyseliny; kde nezávisle substituovaná aromatická α -aminokyselina je substituovaná jedním nebo více substituenty, které jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny sestávající z halogenu, NO_2 , OH, CN, (C_{1-6})alkyl, (C_{2-6})alkenyl, (C_{2-6})alkinyl, (C_{1-6})alkoxy, Bzl, O-Bzl a NR^9R^{10} ;

AA^2 chybí nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z R^{11} , Aic, Arg, Hca, His, Hyp, Pal, F_5 -Phe, Phe, Pro, Trp a X^0 -Phe Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-Iqc, 3-Iqc, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua a Pyp;

AA^3 je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z Cys, hCys, Pen, Tpa, Tmpa, Mac, Macab a nezávisle substituované aromatické α -aminokyseliny, kde zmíněná nezávisle substituovaná aromatická α -aminokyselina je substituovaná jedním nebo více substituenty, které jsou vybrány ze skupiny obsahující halogen, NO_2 , OH, CN,

(C_{1-4})alkyl, (C_{2-4})alkenyl, (C_{2-4})alkinyl, (C_{1-4})alkoxy, Bzl, O-Bzl, NR^9R^{10} , Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-Iqc, 3-Iqc, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua a Pyp; AA^{3b} chybí, nebo obsahuje D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z Pal, 4-Pal,



His, Arg, Nal, Trp, Bpa, F₅-Phe, Phe, X^o-Phe, R¹¹, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, a Pala;

AA⁴ je D- nebo L-isomer nezávisle substituované aminokyseliny nebo nezávisle substituované aromatické α -aminokyseliny; kde zmíněná nezávisle substituovaná aminokyselina je vybrána ze skupiny obsahující Trp, Lys, Orn, hLys, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, 4-Pip-Gly, N-Met-Trp, β -Met-Trp, His, hHis, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala a 4-Pip-Ala; kde aminoskupina v postranním řetězci nezávisle substituované aminokyseliny je volitelně substituovaná R³ a R⁴; a kde zmíněná nezávisle substituovaná aromatická α -aminokyselina je volitelně substituovaná jedním nebo více substituenty, které jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny obsahující halogen, NO₂, OH, CN, (C₁₋₄)alkyl, (C₂₋₄)alkenyl, (C₂₋₄)alkinyl, Bzl, O-Bzl, NR⁹R¹⁰;

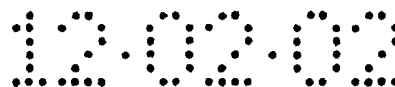
AA⁵ chybí, nebo je to R¹¹, Aic, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, β -Ala, Bpa, Cha, Deg, Gaba, Ile, Leu, Nal, Nle, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, Val, Pal, F₅-Phe, Phe, X^o-Phe nebo nezávisle substituovaný D- nebo L- isomer aminokyseliny vybraný ze skupiny 4-Pip-Gly, 4-PipAla, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, hLys, Lys, Orn, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala a Pala; kde aminoskupina v postranním řetězci nezávisle substituované aminokyseliny je mono- nebo di-substituovaná R³ a R⁴;

AA⁶ chybí nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybraný ze skupiny sestávající z R¹¹, nezávisle substituované aromatické α -aminokyseliny, Cys, hCys, Pen, Tpa, Tmpa, Thr, Thr(Bzl), Ser, Ser(Bzl), hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, a Pala;

AA⁷ chybí nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybraný ze skupiny sestávající z R¹¹, nezávisle substituované aromatické α -aminokyseliny, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, Aic, β -Ala, Arg, Cha, Deg, Gaba, Ile, Leu, Nle, Pip, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Val, Tic, Htic, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, hArg, Bip, Bpa, Dip, Pal, Sala a X^o-Phe;

AA^{7b} chybí nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybraný ze skupiny sestávající z R¹¹, Bpa, Phe, F₅-Phe, X^o-Phe, Nal, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala a Pala;

AA⁸ chybí nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybraný ze skupiny sestávající z R¹¹, Maa, Maaab, Thr, Thr(Bzl), Ser, Ser(Bzl), Tyr, Phe(4-0-Bzl), F₅-Phe a XS-Phe a nezávisle substituované aromatické α -aminokyseliny;



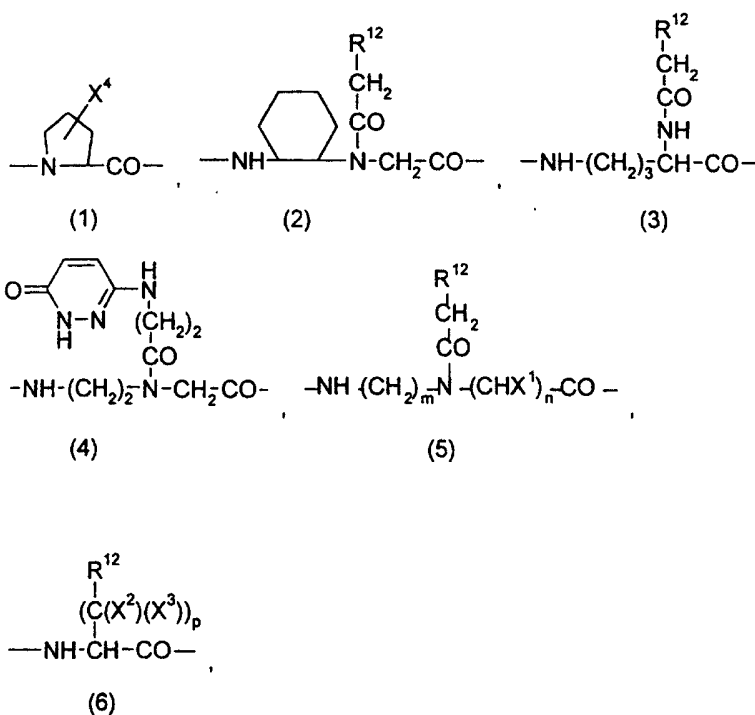
R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě H, E-, $E(O)_2S$ -, $E(O)C$ -, $EOOC$ -, R^{13} , nebo chybí;
 R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě (C_{1-12}) alkyl, (C_{2-12}) alkenyl, (C_{2-12}) alkinyl, fenyl, naftyl,
 fenyl (C_{1-6}) alkyl, fenyl- (C_{2-6}) alkenyl, fenyl- (C_{2-6}) alkinyl, naftyl- (C_{1-6}) alkyl,
 naftyl- (C_{2-6}) alkenyl, naftyl- (C_{2-6}) alkinyl, (cyklo (C_{3-7}) alkyl)- (C_{1-6}) alkyl, (cyklo (C_{3-7}) alkyl)-
 (C_{2-6}) alkenyl, (cyklo (C_{3-7}) alkyl)- (C_{2-6}) alkinyl, heterocyklyl- (C_{1-4}) alkyl, heterocyklyl-
 (C_{2-4}) alkenyl, (cyklo (C_{3-7}) alkyl)- (C_{2-6}) alkinyl, 1-adamantyl, 2-adamantyl, 9-fluorenylmethyl,
 dicyklopropylmethyl, dimethylcyklopropylmethyl nebo benzhydryl;

R^5 je - OR^6 , - NR^7R^8 nebo chybí;

kde každý R^6 , R^7 a R^8 je nezávislý a může to být H, (C_{1-12}) alkyl, (C_{2-12}) alkenyl,
 (C_{2-12}) alkinyl, fenyl, naftyl, fenyl- (C_{1-6}) alkyl, fenyl- (C_{2-6}) alkenyl, fenyl- (C_{2-6}) alkinyl,
 naftyl- (C_{1-6}) alkyl, naftyl- (C_{2-6}) alkenyl, naftyl- (C_{2-6}) alkinyl, 1-adamantyl, 2-adamantyl,
 9-fluorenylmethyl, dicyklopropylmethyl, dimethylcyklopropylmethyl nebo benzhydryl;

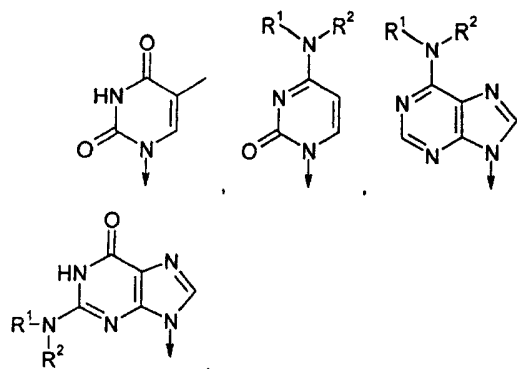
R^9 a R^{10} jsou nezávislé a mohou být H, (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-4}) alkenyl, (C_{3-4}) alkinyl, 1-adamantyl
 nebo 2-adamantyl;

R^{11} je, nezávisle pro každé užití, D- nebo L-aminokyselina obecného vzorce:

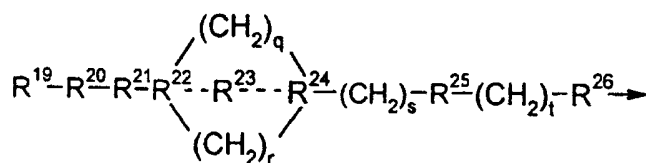


Kde m a n je nezávisle 1, 2 nebo 3 a p je 0, 1 nebo 2;

R^{12} je nezávisle pro všechna užití volitelně substituovaná skupina obecného vzorce:



R^{13} je skupina mající obecný vzorec:



kde q , r , s a t jsou vzájemně nezávislé a dosahují hodnot 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5;

R^{19} chybí, nebo je to H, NH_2 , OH, (C_{1-6}) hydroxyalkyl, $N(R^{27}R^{28})$, SO_3H nebo nezávisle substituovaná část vzorce vybraná ze skupiny obsahující heterocyklus, fenyl a naftyl, kde nezávisle substituovatelná skupina definovaná pro R^{19} je nezávisle substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými, nezávisle na výskytu, ze skupiny sestávající z halogenu, NO_2 , OH, (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl, (C_{2-6}) alkinyl, (C_{1-6}) alkoxy, NH_2 , mono - či di- (C_{1-6}) alkylamino, Bzl a O-Bzl;

R^{20} je O, nebo chybí

R^{21} je (C_{1-6}) alkyl, nebo chybí

R^{22} je N, O, C, nebo CH;

R^{23} je (C_{1-6}) alkyl, nebo chybí

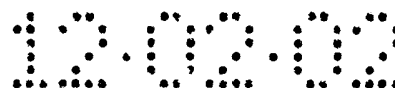
R^{24} je N, CH, nebo C;

R^{25} je NH, O nebo chybí;

R^{26} je SO_2 , CO nebo CH;

R^{27} a R^{28} jsou, nezávisle na sobě, H nebo (C_{1-6}) alkyl;

E, je nezávisle na užití, volitelně substituovaná skupina vybraná ze skupiny obsahující (C_{1-12}) alkyl, (C_{2-12}) alkenyl, (C_{2-12}) alkinyl, fenyl, naftyl, fenyl- (C_{1-6}) alkyl, fenyl- (C_{1-6}) alkenyl, fenyl- (C_{2-6}) alkinyl, naftyl- (C_{1-6}) alkyl, naftyl- (C_{2-6}) alkenyl, fenyl- (C_{2-6}) alkinyl, (cyklo (C_{3-7}) alkyl)- (C_{1-6}) alkyl, (cyklo (C_{3-7}) alkyl)- (C_{2-6}) alkenyl, (cyklo (C_{3-7}) alkyl)-



-(C₂₋₆)alkynyl, (heterocyklyl-(C₁₋₄)alkyl, heterocyklyl-(C₂₋₄)alkenyl, heterocyklyl-(C₂₋₄)alkynyl, 1-adamantyl, 2-adamantyl, dicyklopropylmethyl, dimethylcyklopropylmethyl, 9-fluorenylmethyl a benzhydryl;

kde nezávisle substituovaná skupina definovaná pro E je substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny obsahující halogen, OH, Bzl,

O-Bzl, NO₂, CN, COOH, a SH;

X^o je halogen, NO₂, OH, -(C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkoxy, mono- nebo di-(C₁₋₆)alkylamino, Bzl,

O-Bzl, NR⁹R¹⁰, nebo CN;

X¹ je H, (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₂₋₆)alkynyl, indolyl, imidazolyl, 1-naftyl, 3-pyridyl, nezávisle na kruhu substituovaný benzyl, nebo skupina, která odpovídá skupině postranního řetězce u Arg, Leu, Gln, Lys, Tyr, His, Thr, Trp, Phe, Val, Ala, Lys nebo His;

kde výše zmíněný na kruhu substituovaný benzyl je nezávisle substituován jedním, či více substituenty vybranými ze skupiny obsahující halogen, OH, (C₁₋₆)alkoxy, mono- nebo

di-(C₁₋₆)alkylamino, (C₁₋₄)alkyl, (C₂₋₄)alkenyl, (C₂₋₄)alkynyl a NR⁹R¹⁰;

X² a X³ jsou nezávisle na sobě buď H, halogen, OH, =O, =S, (C₁₋₁₂)alkyl, (C₂₋₁₂)alkenyl,

(C₂₋₁₂)alkynyl, (C₂₋₁₂)alkynyl, fenyl, naftyl, fenyl-(C₁₋₆)alkyl, fenyl-(C₂₋₆)alkenyl,

fenyl-(C₂₋₆)alkynyl, naftyl-(C₁₋₆)alkyl, naftyl-(C₂₋₆)alkenyl, naftyl-(C₂₋₆)alkynyl,

cyklo(C₃₋₇)alkyl)-(C₁₋₆)alkyl, (cyklo(C₃₋₇)alkyl)-(C₂₋₆)alkenyl,

(cyklo(C₃₋₇)alkyl)-(C₂₋₆)alkynyl, heterocyklyl-(C₁₋₄)alkyl, heterocyklyl-(C₂₋₄)alkenyl,

(cyklo(C₃₋₇)alkyl)-(C₂₋₄)alkynyl, 1-adamantyl, 2-adamantyl, 9-fluorenylmethyl,

dicyklopropylmethyl, dimethylcyklopropylmethyl;

X⁴ je H, OH nebo NH₂; a

X⁵ je halogen, NO₂, CH₃, OH, Bzl nebo O-Bzl; za předpokladu, že:

je přítomno alespoň šest aminokyselinových zbytků;

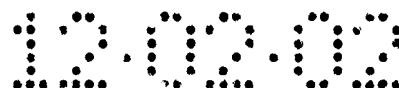
kde, je-li AA³ D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Cys, hCys,

Pen, Tpa nebo Tmpa a AA⁶ je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny

obsahující Cys, hCys, Pen, Tpa nebo Tmpa, potom jsou AA³ a AA⁶ spojeny disulfidovou vazbou;

kde, jestliže AA¹ a AA³ jsou D- nebo L-isomery aminokyseliny vybrané ze skupiny

sestavující z Mac nebo Macab, potom AA⁸ je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze



skupiny obsahující Maa a Maaab a dále jestliže AA⁸ je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Maa a Maaab, potom AA¹ nebo AA³ je D- nebo L-isomer Mac nebo Macab a AA¹ nebo AA³ jsou spojeny s AA⁸ pomocí disulfidové vazby.

AA² může potom být D- nebo L-Hca, ale jen v případě, že AA¹ chybí;

jestliže jeden z R¹ nebo R² je E(O)₂S-, E(O)C-, EOO- nebo R¹³, druhý musí být H;

v případě, že R⁵ chybí, potom jeden z dvojice R¹ nebo R² také chybí a N-koncová

aminokyselina a C-koncová aminokyselina dohromady tvoří peptidovou vazbu; v případě, že

jeden z X² nebo X³ je C=O nebo C=S, ostatní chybí; potom uvedená sloučenina podle

obecného vzorce I nemá vzorec:

D-Phe-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

Ac-Phe-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

L-4-NO₂-Phe-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-The-NH₂;

Ac-L-4-NO₂-Phe-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Tip-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

Hca-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

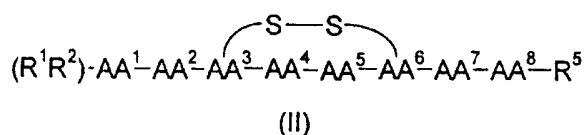
D-Dip-Tyr-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;

D-4-NO₂-Phe-Phe(4-O-Bzl)-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)Cha-Nal-NH₂;

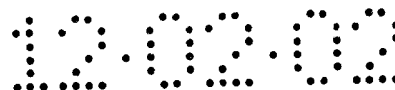
nebo

D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Tip-Lys-Cys)-Val-Tyr-NH₂.

2. Sloučenina podle nároku 1, kdy sloučenina má obecný vzorec II



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde AA¹ chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R¹¹, Aac, Aic, Arg, Asn, Asp, Dip, Gln, Glu, Hyp, Lys, Mac, Macab, Orn, Pip, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-Iqc, 3-Iqc, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α-Chpa, Cit, Nua, Pyp a nezávisle substituované aromatické α-aminokyseliny, kde výše zmíněná nezávisle substituovaná aromatická α-aminokyselina je substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny halogen, NO₂, OH, CN, (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₂₋₆)alkinyl a NR⁹R¹⁰;



AA² chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R¹¹, Aic, Arg, Hca, His, Hyp, Pal, F₅-Phe, Phe, Pro, Trp, X^o-Phe, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-Iqc, 3-Iqc, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua a Pyp;

AA³ je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Cys, hCys, Pen, Tpa a Tmpa.

AA⁴ je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Trp, N-Met-Trp, β-Met-Trp, His, hHis, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, a nezávisle substituované aromatické α - aminokyseliny, kde nezávisle substituovaná aromatická α - aminokyselina je volitelně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, NO₂, OH, CN, (C₁₋₄)alkyl, (C₂₋₄)alkenyl, (C₂₋₄)alkinyl, Bzl, O-Bzl a NR⁹R¹⁰;

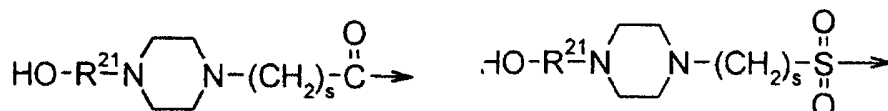
AA⁵ je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující 4-Pip-Gly, 4-Pip-Ala, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, hLys, Lys, Orn, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala a Pala, kde aminoskupina v postranním řetězci aminokyseliny je nezávisle mono- či di-substituovaná R³ a R⁴.

AA⁶ je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Cys, hCys, Pen, Tpa a Tmpa;

AA⁷ chybí, nebo to je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R¹¹, Aic, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, β-Ala, Arg, Bpa, Cha, Deg, Gaba, His, Ile, Leu, Nal, Nle, Pal, Phe, F₅-Phe, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, N-Me-Trp, Val, N-Me-Val, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala a X^o-Phe ;

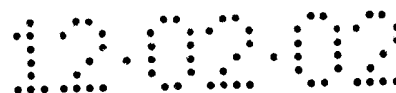
AA⁸ chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R¹¹, nezávisle substituované aromatické α-aminokyseliny, Maa, Maaab, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Tyr, Phe(4-O-Bzl), F₅-Phe a X⁵-Phe;

R¹³ je skupina obecného vzorce



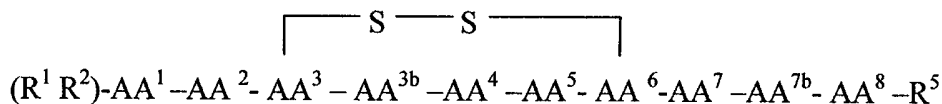
kde R²¹ je (C₁₋₄)alkyl a s je 1, 2, 3 nebo 4; a

X^o je halogen, NO₂, CH₃, OH, Bzl, O-Bzl nebo CN;



za předpokladu, že alespoň jeden z AA⁷ nebo AA⁸ je přítomný.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde sloučenina má obecný vzorec III



(III)

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl;

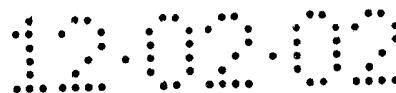
kde AA¹ chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R¹, Aac, Aic, Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, Hca, His, Hyp, Lys, Mac, Macab, Orn, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-Iqc, 3-Iqc, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, a-Chpa, Cit, Nua, Pyp a nezávisle substituované aromatické α-aminokyseliny, kde nezávisle substituovaná aromatická α - aminokyselina je volitelně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, NO₂, OH, CN, (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₂₋₆)alkinyl a NR⁹R¹⁰;

AA³ je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Cys, hCys, Pen, Tpa a Tma.

AA^{3b} je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R¹¹, Arg, Bpa, FS-Phe, His, Nal, Pal, 4-Pal, Phe, Trp, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala a X⁵-Phe;

AA⁴ je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Trp, N-Met-Trp, β-Met-Trp, His, hHis, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, a nezávisle substituované aminokyseliny, kde nezávisle substituovaná aminokyselina je volitelně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, NO₂, OH, CN, (C₁₋₄)alkyl, (C₂₋₄)alkenyl, (C₂₋₄)alkinyl, Bzl, O-Bzl a NR⁹R¹⁰;

AA⁵ je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující 4-Pip-Gly, 4-Pip-Ala, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, hLys, Lys, Orn, hArg, Bip, Tic, , Htic, Dip,



Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala a Pala, kde aminoskupina v postranním řetězci je nezávisle mono- či di-substituovaná R^3 a R^4 .

AA^6 je D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující Cys, hCys, Pen, Tpa a Tmpa;

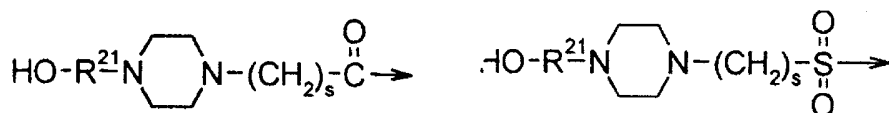
AA^7 chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R^{11} , Aic, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, β -Ala, Arg, Bpa, Cha, Deg, Gaba, His, Ile, Leu, Nal, Nle, Pal, Phe, F₅-Phe, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, N-Me-Trp, Val, N-Me-Val, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala a X^o-Phe ;

kde X⁰ je halogen, NO₂, CH₃, OH, CN, Bzl nebo O-Bzl;

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vybrány z H, E-, E(O)₂S-, E(O)C-, EOC-, R^{13} nebo chybí;

R^5 je -OR⁶ nebo -NR⁷R⁸;

R^{13} je skupina obecného vzorce

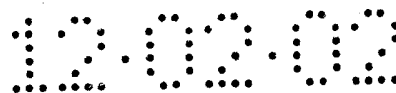


kde R^{21} je (C₁₋₄)alkyl a s je 1, 2, 3 nebo 4; za předpokladu, že:

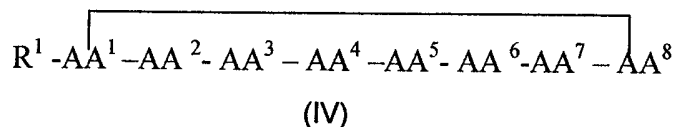
alespoň jeden ze dvojice AA^1 nebo AA^2 je přítomný;

kde AA^1 je D- nebo L-isomer Pro, Hyp, Arg, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-Iqc, 3-Iqc, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4Mqc, Thn, a-Chpa, Cit, Nua, Pyp nebo His, AA^2 nemůže být D- nebo L-isomer Pro, Hyp, Arg, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, , Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, , lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, laa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-Iqc, 3-Iqc, C4c, 5-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, a-Chpa, Cit, Nua, Pyp nebo His;

kde je-li AA^7 D- nebo L-isomer Thr nebo Ser, AA^8 nemůže být D- nebo L-isomer Thr nebo Ser; potom alespoň jeden z AA^1 , AA^2 , AA^{3b} , AA^7 , AA^{7b} nebo AA^8 je D- nebo L-isomer R^{11} ; a je-li jeden z X² nebo X³ =O nebo =S, druhý musí chybět; či farmaceuticky přijatelná sůl těchto sloučenin.



4. Sloučenina podle nároku 1, kde sloučenina má obecný vzorec IV



kde AA¹ chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R¹¹, Aic, Hyp, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl) a nezávisle substituované aromatické α-aminokyseliny, kde nezávisle substituovaná aromatická α-aminokyselina je volitelně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, NO₂, OH, CN, (C₁₋₆)alkyl, (C₂₋₆)alkenyl, (C₂₋₆)alkinyl a NR⁹R¹⁰;

AA² chybí, nebo je to D- nebo L-isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny obsahující R¹¹, Arg, F₅-Phe, His, Pal, Phe, Trp a X^o-Phe.

AA³ je D- nebo L-isomer nezávisle substituované aromatické α-aminokyseliny, kde nezávisle substituovaná aromatická α-aminokyselina je volitelně substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z halogenu, NO₂, OH, CN, (C₁₋₄)alkyl, (C₂₋₄)alkenyl, (C₂₋₄)alkinyl, Bzl, O-Bzl a NR⁹R¹⁰;

AA⁴ je D- nebo L-isomer nezávisle substituované aminokyseliny, vybrané ze skupiny obsahující Trp, N-Met-Trp, β-Me-Trp, Lys, Orn, hLys, *cis*-4-Acha, *trans*-4-Acha, *trans*-4-Amcha, 4-Pip-Gly a 4-Pip-Ala, kde aminoskupina v postranním řetězci uvedené aminokyseliny je nezávisle substituovaná R³ a R⁴;

AA⁵ chybí, nebo je to D- nebo L-isomer R¹¹, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, Aic, β-Ala, Bpa, Cha, Deg, F₅-Phe, Gaba, Ile, Leu, Nal, Nle, Pal, Phe, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, N-Me-Trp, Val, N-Me-Val nebo X^o-Phe;

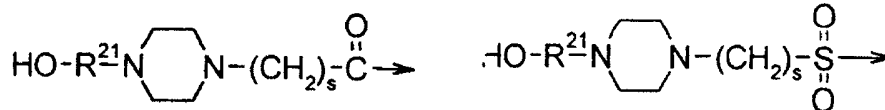
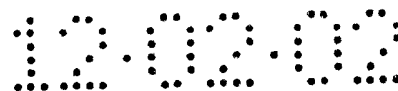
AA⁶ chybí, nebo je to D- nebo L-isomer R¹¹ nebo aromatické α-aminokyseliny, F₅-Phe, Phe, Thr, Thr(Bzl), Ser, Ser(Bzl) nebo X^o-Phe;

AA⁷ chybí, nebo je to D- nebo L-isomer R¹¹ nebo D- či L-isomer aromatické α-aminokyseliny;

AA⁸ je to D- nebo L-isomer R¹¹;

R¹ je H, E-, E(O)₂S-, E(O(C- nebo R¹³);

R¹³ je skupina mající obecný vzorec:



Kde R^{21} je (C_{1-4}) alkyl a s je 1, 2, 3 nebo 4;

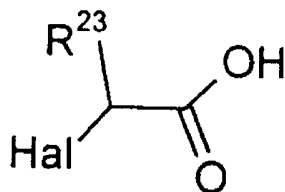
X^0 je v definici AA^2 a AA^5 halogen, NO_2 , OH , CN , (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkoxy, mono či di- (C_{1-6}) alkylamino, Bzl, O-Bzl a NR^9R^{10} ;

X^0 je v definici AA^6 halogen, NO_2 , OH , CN , (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkoxy, mono či di- (C_{1-6}) alkylamino, Bzl, O-Bzl a NR^9R^{10} ;

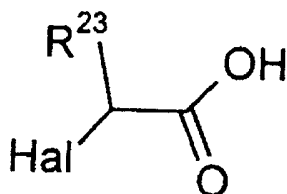
za předpokladu, že je alespoň jeden ze dvojice AA^1 nebo AA^2 přítomný;

jestliže AA^1 chybí, potom AA^2 a AA^8 tvoří dohromady vazbu; a to za podmínky, že jsou přítomny alespoň dva ze skupiny AA^5 , AA^6 a AA^7 ; či jejich farmaceuticky přijatelné soli..

5. Sloučenina podle nároku 2, kde AA^1 chybí, nebo je to Ac-D-Phe, nebo je to D- nebo L-isomer R^{11} , Pip, Pro nebo Ser, nebo aromatické α -aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z Cpa, Dip, Nal, Pal a Phe.



AA^2 chybí, nebo je to Aic, Pal, Phe, F_5 -Phe, 4- NO_2 -Phe, Trp, Tyr, Phe(4-O-Bzl)





AA³ je D- nebo L- isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z Pen, Cys, hCys a Tmpa;

AA⁴ je D- nebo L-isomer Trp, His, N-Me-Trp, β-Me-Trp, hTrp nebo hHis;

AA⁵ je Lys, hLys, N-Me-Lys, Orn, *cis*-4-Acha nebo 4-Pip-Ala;

AA⁶ je D- nebo L- isomer aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z Cys, hCys, Pen a Tmpa;

AA⁷ je A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic, β-Ala, Gaba, Nle, F₅-Phe, Phe, Pro, Sar, Ser, Thr, Thr(Bzl), Tyr, Val nebo chybí; a

AA⁸ je R¹¹, Nal, Thr, Thr(Bzl), Tyr, Phe(4-O-Bzl), nebo chybí; nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

6. Sloučenina podle nároku 5, kde

AA¹ chybí, nebo je to D- nebo L-isomer R¹¹, Pip, nebo Pro nebo aromatické α-aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z Cpa, Dip, Nal, Pal a Phe a Ac-Phe;

AA² je Tyr, Pal, Phe, 4-NO₂-Phe, Trp, nebo chybí;

AA³ je D- nebo L-isomer Cys nebo Pen;

AA⁴ je D-Trp;

AA⁵ je Lys, Orn nebo *cis*-4-Acha;

AA⁶ je D- nebo L-isomer Cys nebo Pen;

AA⁷ je A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic, p-Ala, Gaba, Nle, Phe, Pro, Sar, Thr, Thr(Bzl), Tyr, Val nebo chybí; a

AA⁸ je R¹¹, Thr, Tyr, Nal nebo chybí; nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

7. Sloučenina podle nároku 3, kde

AA¹ je R¹¹, Aic, Hca, Pro, Ser, Ser(Bzl), Trp, Tyr nebo D- nebo L-isomer aromatické α-aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z Cpa, Nal, AcNal, Phe, Ac-Phe, 4-NO₂-Phe a Ac-4-NO₂-Phe;

AA² je Pal, Phe, F₅-Phe, Tyr nebo chybí;

AA³ je D- nebo L-isomer Cys, hCys, Pen nebo Tmpa;



AA^{3b} je Pal, 4-Pal, His, Trp, Tyr, Phe(4-O-Bzl), Phe nebo R¹¹;

AA⁴ je D- nebo L-isomer Trp nebo His;

AA⁵ je Lys, N-Me-Lys, Orn, hLys, *cis*-4-Acha nebo 4-Pip-Ala;

AA⁶ je D- nebo L-isomer Cys, hCys, Pen nebo Tmpa;

AA⁷ je R¹¹, A4c, A5c, Abu, 13-Ala, Gaba, Phe, FS-Phe, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Phe(4-O-Bzl) nebo chybí;

AA^{7b} je R¹¹, Nal, F₅-Phe, X^o-Phe nebo chybí, kde X^o je halogen, NO₂, CH₃, OH, Bzl nebo O-Bzl; a

AA⁸ je R¹¹, Nal, Tyr, Phe(4-O-Bzl) nebo chybí; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde AA¹ je R¹¹, Aic, Hca, Pro, Ser(Bzl) nebo D- nebo L-isomer aromatické α -aminokyseliny vybrané ze skupiny sestávající z Cpa, Nal, Ac-Nal, Phe, AcPhe, 4-NO₂-Phe a Ac-4-NO₂-Phe;

AA² je Pal, Tyr nebo chybí;

AA³ je D- nebo L-isomer Cys nebo Pen;

AA^{3b} je R¹¹, Pal, 4-Pal, Trp, Tyr, Phe(4-O-Bzl) nebo Phe, kde R¹¹ je (T)æg;

AA⁴ je D-Trp;

AA⁵ je Lys, N-Me-Lys, Orn nebo *cis*-4-Acha;

AA⁶ je D- nebo L-isomer Cys nebo Pen;

AA⁷ je R¹¹, A5c, Abu, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Phe(4-O-Bzl), Gaba nebo chybí;

AA^{7b} je Nal, X^o-Phe nebo chybí; a

AA⁸ je Tyr nebo chybí; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

9. Sloučenina podle nároku 4, kde

AA¹ je Aic, Hyp, Cpa, D-Cpa, Nal, Pal, Phe, Pro, R¹¹, Tyr nebo chybí;

AA² je Phe, Trp, F₅-Phe, His, Tyr, Phe(4-O-Bzl), nebo R¹¹,

AA³ je D-isomer Trp, His nebo Pal;

AA⁴ je Lys, N-Me-Lys, Orn, hLys, *cis*-4-Acha nebo 4-Pip-Ala;



AA⁵ je Pal, Phe(4-O-Bzl), Thr(Bzl), Thr, Sar, Gaba, 13-Ala, A4c, A5c, Aft,
Abu, Aic nebo chybí;

AA⁶ je Thr, Tyr, Ser, F₅-Phe, Cpa, Nal nebo D- nebo L-Phe;

AA⁷ je Nal, Pal nebo chybí; a

AA⁸ je R¹¹; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

10. Sloučenina podle nároku 9, kde

AA¹ je Cpa, Nal, Pal, Phe, Tyr nebo chybí;

AA² je Phe, Tyr, Trp nebo R¹¹;

AA³ je D-Trp;

AA⁴ je Lys, N-Me-Lys nebo *cis*-4-Acha;

AA⁵ je Pal, Phe(4-O-Bzl), Aic, Gaba, A5c nebo chybí;

AA⁶ je Thr, Nal nebo D- nebo L-Phe;

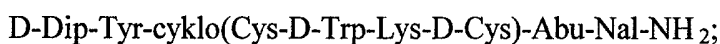
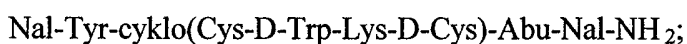
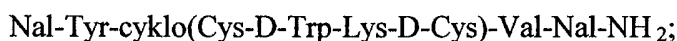
AA⁷ chybí; a

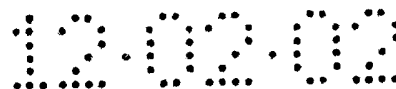
AA⁸ je R¹¹; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

11. Sloučenina podle nároku 2, kde R¹ a R⁵ chybí a N-koncová aminokyselina spolu s C-koncovou aminokyselinou tvoří dohromady peptidovou vazbu; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

12. Sloučenina podle nároku 3, kde R¹ a R⁵ chybí a N-koncová aminokyselina spolu s C-koncovou aminokyselinou tvoří dohromady peptidovou vazbu; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

13. Sloučenina podle nároku 6, kde sloučenina má vzorec:



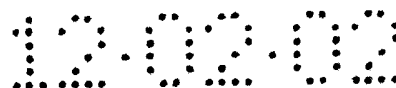


Dip-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Dip-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 cyklo(D-Phe-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr);
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH₂;
 (G(z))aeg-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Pa l-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-β-Ala-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH₂;
 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nle-Phe-NH₂;
 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-Nle-NH₂;
 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-Phe-NH₂;
 Cpa-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-NH₂;
 Cpa-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Tyr-NH₂;
 Pip-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-NH₂;
 Pip-Phe-c(Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Gaba-NH₂, nebo
 Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-NH₂; nebo její
 farmaceuticky přijatelná sůl.

14. Sloučenina podle nároku 6, kde sloučenina má vzorec:

Phe-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂;

Phe-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂



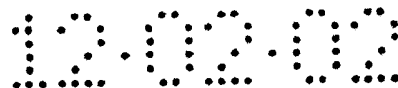
Ac-D-Phe-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;
 Nal-Tyr-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Dip-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Dip-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH₂;
 (G(z))aeg-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 D-Cpa-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-β-Ala-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Aic-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-(A)aeg-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A4c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 Pro-Phe-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-NH₂;
 Pro-Phe-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Val-NH₂;
 Pip-4-N02-Phe-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nle-NH₂;
 (G)aeg-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-(C)aeg-NH₂; nebo
 (C)aeg-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-(G)aeg-NH₂; nebo její
 farmaceuticky přijatelná sůl.

15. Sloučenina podle nároku 8, kde sloučenina má vzorec:

Nal-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;

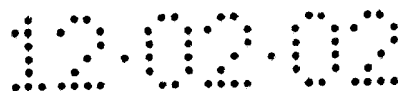


D-Nal-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Phe-cyklo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Ac-D-4-NO-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-4-NO-Phe-Pal-cyklo(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Tyr-NH₂;
 Cpa-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-4-NO-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
 D-4-NO-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-NH₂;
 D-4-NO-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-4-NO-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 4-NO-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-Nal-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Pro-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Cpa-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Nal-NH₂;
 Ser(Bzl)-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (A)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (G)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-A5c-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Tyr-NH₂;

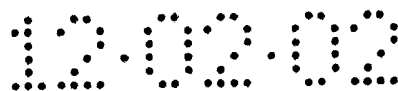


D-Cpa-cyklo(D-Cys-(T) aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (C)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(Pen-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Trp-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T) aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Orn-D-Cys)Th r(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-hLys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-lamp-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Cha(4-am)-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-D-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Trp-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Pen)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (C)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Ina-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 M nf-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Th r(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Imp-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Nua-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Tyr(Bzl)-Thr-NH₂;
 (C)aeg- Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂, nebo
 (T)aeg-D-Trp-c(D-Cys-Pal-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Leu-NH₂;
 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

16. Sloučenina podle nároku 8, kde sloučenina má vzorec:



- Hca-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- Ac-Nal-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- Ac-D-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- Ac-D-Nal-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- D-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- Nal-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- D-Nal-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- D-Phe-cyclo(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂;
- D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- Ac-D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
- D-4-NO₂-Phe-Pal-cyklo(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Tyr-NH₂;
- D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- Cpa-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-NH₂;
- D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- 4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- D-Nal-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- Pro-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- Cpa-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Nal-NH₂;
- Ser(Bzl)-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (C)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- Aic-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (C(z))aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (A(z))aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;



- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (A)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (G)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-A5c-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Tyr-NH₂;
- D-Cpa-cyklo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-p-Me-Phe-NH₂;
- Ac-(T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
- D-Cpa-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
- (A)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (C)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (C)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- D-Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-c(Pen-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-c(D-Cys-Trp-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Orn-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
- (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-hLys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;



(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-lamp-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Cha(4-am)-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-D-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Trp-NH₂;
 (T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Pen)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (C)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Ina-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Mnf-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Inp-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Nua-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Tyr(Bzl)-Thr-NH₂;
 (C)aeg-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂; nebo
 (T)aeg-D-Trp-c(D-Cys-Pal-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Leu-NH₂; nebo její
 farmaceuticky přijatelná sůl.

17. Sloučenina podle nároku 10, kde sloučenina má vzorec:

cyklo(Trp-D-Trp-Lys-Phe(4-O-Bzl)-Phe-(T)aeg);

cyklo(Trp-D-Trp-Lys-Pal-Phe-(T)aeg); nebo

cyklo(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-(T)aeg); nebo její farmaceuticky přijatelná sůl

18. Způsob vyvolání účinku agonisty receptoru neuromedinu B v subjektu, kde je tento účinek potřebný, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se subjektu podává účinné množství sloučeniny podle nároku 13 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

19. Způsob vyvolání účinku agonisty receptoru somatostatinu v subjektu, kde je tento účinek potřebný, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se subjektu podává účinné množství sloučeniny podle nároku 14 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.



20. Způsob vyvolání účinku agonisty receptoru neuromedinu B v subjektu, kde je tento účinek potřebný, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se subjektu podává účinné množství sloučeniny podle nároku 15 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

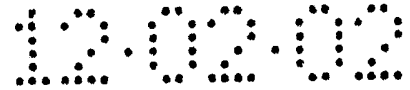
21. Způsob vyvolání účinku agonisty receptoru somatostatinu v subjektu, kde je tento účinek potřebný, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se subjektu podává účinné množství sloučeniny podle nároku 16 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

22. Způsob vyvolání účinku agonisty receptoru somatostatinu v subjektu, kde je tento účinek potřebný, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se subjektu podává účinné množství sloučeniny podle nároku 17 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, za předpokladu, že tato sloučenina není

cyklo(Trp-D-Trp-Lys-Phe(4-O-Bzl)-Phe-(T)aeg); nebo
cyklo(Trp-D-Trp-Lys-Pal-Phe -(T)aeg).

23. Způsob vyvolání účinku agonisty SSTR-1 v subjektu, kde je tento účinek potřebný, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se subjektu podává účinné množství sloučeniny podle nároku 14 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, za předpokladu, že tato sloučenina není

Nal-Tyr-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Dip-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Dip-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH₂;
 (G(z))aeg-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 D-Cpa-cyklo(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-β-Ala-Nal-NH₂;
 cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;



Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Aic-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH₂; nebo
 Cpa-Pal-cyklo(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH₂.

24. Způsob vyvolání účinku agonisty SSSTR-1 v subjektu, kde je tento účinek potřebný, vyznačující se tím, že se subjektu podává účinné množství sloučeniny podle nároku 16 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, za předpokladu, že tato sloučenina není

Ac-D-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Ac-D-Nal-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Nal-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Nal-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Cpa-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 4-NO₂-Phe-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-Nal-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Pro-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Cpa-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Nal-NH₂;
 Ser(Bzl)-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (C)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Aic-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (A)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (G)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;



(T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH₂;

(T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-A5c-Tyr-NH₂;

(T)aeg-cyklo(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Tyr-NH₂; nebo

D-Cpa-cyklo(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂

25. Farmaceutický přípravek obsahující účinné množství sloučeniny podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelný nosič.

26. Způsob léčení nemoci pacienta, vyznačující se tím, že se subjektu podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1, kdy léčená nemoc je vybraná ze seznamu nemocí obsahujícího rakovinu plic, gliom, anorexii, hypothyroidismus, hyperaldosteronismus, proliferaci *H. pylori*, akromegalii, restenozu, Crohnovu nemoc, systémové kornatění, vnější a vnitřní pankreatické pseudocysty a ascites, VIPom, nesidoblastosu, hyperinsulinismus, gastrinom, Zollinger-Ellisonův syndrom, průjem, AIDS způsobený průjem, chemoterapií způsobený průjem, sklerodermii, syndromu podráždění střev, pankreatitidu, neprůchodnost tenkého střeva, reflux ze žaludku, jícnu a dvanácterníku, Cushingův syndrom, gonadotropinom, hyperparathyroidismus, Gravesovu chorobu, diabetickou neuropathii, Pagetovu chorobu, polycystické onemocnění vaječnicků, rakovinu štítné žlázy, hepatom, leukemii, meningiom, rakovinou způsobenou sešlost, orthostatickou hypotensi, hypotensi nastávající po jídle, záchvaty paniky, GH sekretující adenomy, akromegalii, TSH sekretující adenomy, prolaktin sekretující adenomy, insulinom, glukagonom, diabetes mellitus, hyperlipidemii, necitlivost na insulin, Syndrom X, angiopathii, proliferativní retinopathii, Dawnův syndrom, nefropathii, sekreci žaludeční kyseliny, peptické vředy, enterokutánní a pankreokutánní fistule, syndrom vyčerpanosti, syndrom vodnatého průjmu, akutní či chronickou pankreatitidu, gastrointestinální nádory, u kterých dochází k sekreci hormonů, angiogenesi, arthritidu; chronické odmítání cizích transplantátů; krvácení z cév transplantátu, portální hypertenzi, krvácení ze žaludečního traktu, obezitu a předávkování opioidy.