



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2002100069/04, 05.06.2000

(24) Дата начала действия патента: 05.06.2000

(30) Приоритет: 04.06.1999 US 60/137,655

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2003

(45) Опубликовано: 10.11.2005 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2128055 C1, 27.03.1999. WO
98/24807 A2, 11.06.1998. WO 94/05310 A1,
17.03.1994. WO 93/03056 A1, 18.02.1993. EP
0478101 A2, 01.04.1992. WO 99/25729 A1,
27.05.1999. EP 0127899 A1, 12.12.1984. US
5462926 A, 31.10.1995.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 04.01.2002

(86) Заявка РСТ:
US 00/15396 (05.06.2000)

(87) Публикация РСТ:
WO 00/75186 (14.12.2000)

Адрес для переписки:

129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

САДАТ-ААЛАИ Дин (US),
МОРГАН Барри А. (US)

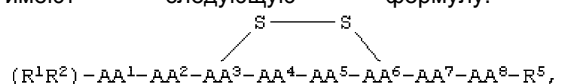
(73) Патентообладатель(ли):

СОСЬЕТЕ ДЕ КОНСЕЙ ДЕ РЕШЕРШ
Э Д'АППЛИКАСЬОН СЪЕНТИФИК САС (FR)

(54) АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ НЕЙРОМЕДИНА В И СОМАТОСТАТИНА

(57) Реферат:

Заявлены новые соединения, которые
проявляют как высокое сродство, так и
избирательность по отношению к рецепторам
нейромедина В и соматостатина. Соединения
имеют следующую формулу:



где α-азот каждой из AA¹, AA², AA³, AA⁴, AA⁵,
AA⁶, AA⁷ и AA⁸ независимо необязательно
замещен (C₁₋₄)алкилом, (C₃₋₄)алкенилом,
(C₃₋₄)алкинилом или (C₁₋₆)алкил-C(O)-;
AA¹ отсутствует, является Ac-D-Phe или D- или L-
изомером R¹¹, Pip, Pro или

ароматической α-аминокислотой, выбранной из
группы, состоящей из Cpa, Dip, Nal и Phe;
AA² отсутствует, является Pal, Phe, Tyr;
AA³ является D- или L-изомером Cys;
AA⁴ является D- или L-изомером Trp;
AA⁵ означает Lys; AA⁶ является D- или L-
изомером Cys; AA⁷ является A3c, A4c, A5c, A6c,
Abu, Aic, (β-Ala, Gaba, Nle, Pro, Sar, Thr,
Thr(Bzl), Val или отсутствует; AA⁸ является R¹¹,
Nal, Thr, Tyr, Phe, Nle или отсутствует; каждый
из R¹ и R² независимо представляет собой H или
отсутствует; R⁵ является -NH₂, R¹¹ независимо для
каждого случая является D- или L- аминокислотой,
AA³ и AA⁶ связаны дисульфидной связью. 6 н. и 3
з.п. ф-лы, 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2002100069/04, 05.06.2000

(24) Effective date for property rights: 05.06.2000

(30) Priority: 04.06.1999 US 60/137,655

(43) Application published: 20.09.2003

(45) Date of publication: 10.11.2005 Bull. 31

(85) Commencement of national phase: 04.01.2002

(86) PCT application:
US 00/15396 (05.06.2000)(87) PCT publication:
WO 00/75186 (14.12.2000)

Mail address:

129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

SADAT-AALAI Din (US),
MORGAN Barri A. (US)

(73) Proprietor(s):

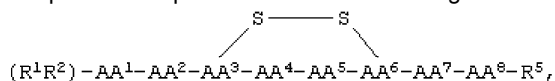
SOS'ETE DE KONSEJ DE RESHERSh
Eh D'APPLIKAS'ON S'ENTIFIK SAS (FR)

(54) NEUROMEDIN AND SOMATOSTATIN RECEPTOR AGONISTS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, amino acids.

SUBSTANCE: invention claims new compounds that elicit both high affinity and selectivity with respect to neuromedin B and somatostatin receptors. Compounds has the following formula:



wherein α -atom in each group among AA¹, AA², AA³, AA⁴, AA⁵, AA⁶, AA⁷ and AA⁸ is substituted optionally and independently with (C₁₋₄)-alkyl-(C₃₋₄)-alkenyl, (C₃₋₄)-alkynyl or (C₁₋₆)-alkyl-C(O)-; AA¹ is absent or means Ac-D-Phe or D- or L-isomer of R¹¹, Pip, Pro or aromatic α -amino acid taken among the

group consisting of Cpa, Dip, Nal and Phe; AA² is absent or means Pal, Phe, Tyr; AA³ means D- or L-isomer of Cys; AA⁴ means D- or L-isomer of Trp; AA⁵ means Lys; AA⁶ means D- or L-isomer of Cys; AA⁷ is absent or means A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic, β -Ala, Gaba, Nle, Pro, Sar, Thr, Thr(Bzl) or Val; AA⁸ is absent or means R¹¹, Nal, Thr, Tyr, Phe or Nle; each among R¹ and R² represents independently hydrogen atom (H) or absent; R⁵ means -NH₂; R¹¹ means D- or L-amino acid independently in each case and AA³ and AA⁶ are bound by disulfide bond.

EFFECT: valuable biological properties of compounds.

9 cl, 2 tbl, 1 ex

Предпосылки изобретения

Пептиды, родственные бомбезину (Bn) млекопитающих, гастрин-рилизинг-пептид (GRP) и нейромедин В (NMB), обладают широким кругом биологических и фармакологических воздействий. Указанные воздействия включают в себя стимуляцию высвобождения многочисленных желудочно-кишечных гормонов и пептидов, стимуляцию секреции экзокринных желез, хемотаксиса, сокращения гладкой мышцы, эффекты в центральной нервной системе, такие как терморегуляция, поведенческие эффекты, поддержание циркадного ритма, ингибирование высвобождения TSH и чувства насыщения. Пептиды, родственные Bn, также функционируют как факторы роста во многих нормальных клетках (например, бронхиальных клетках, эндометриальных клетках стомы и клетках 3T3), а также неопластических клетках, таких как клетки мелкоклеточного рака легкого человека, клетки гепатоклеточной опухоли крыс, клетки простаты и клетки аденокарциномы молочной железы.

Последние исследования структуры-функции и клонирование показали, что по меньшей мере два класса рецепторов опосредуют действие пептидов, родственных Bn. Один класс-подтип, предпочтительно связывающий GRP (рецептор GRP или GRP-R), обладает высоким сродством к GRP и низким сродством к NMB, в то время как другой класс-подтип, предпочтительно связывающий NMB (рецептор NMB или NMB-R), обладает высоким сродством к NMB и низким сродством к GRP. Оба класса рецепторов широко представлены как в центральной нервной системе, так и в желудочно-кишечном тракте. До недавнего времени было неясно физиологическое значение пептидов, родственных Bn, в опосредовании различных процессов, и то, какой подтип рецепторов опосредует различные биологические воздействия пептидов, родственных Bn, о которых сообщалось.

Описано пять разных классов антагонистов Bn-рецептора. Jensen, R.T. et al. Trends Pharmacol. Sci. 12: 13 (1991). Представители этого ряда классов обладают высокой эффективностью, большой продолжительностью действия и избирательностью по отношению к рецептору GRP и, таким образом, пригодны даже для определения роли GRP или рецепторов GRP в опосредовании различных физиологических явлений *in vivo*. Однако в настоящее время описано несколько антагонистов рецептора NMB, которые достаточно избирательны или эффективны. (Смотри, например, Coy, D., and Taylor, J., патент США 5462926). Кроме того, NMB был вовлечен в ингибирование рака легкого и глиомы. Cancer Res 1991 Oct 1, 51: 19, 5205-11; J. Cell Biochem. Suppl. 1996, 24: 237-46, Peptides 1995, 16: 6, 1133-40; J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992 Oct 263: 1, 311-7), стимуляцию аппетита (Eur. J. Pharmacol. 1994 Dec 12, 271: 1 R7-9; Am. J. Physiol. 1997 Jan. 272: 1 Pt 2 R433-7; Pharmacol. Biochem. Behav. 1996 Aug 54: 4 705-11), стимуляцию секреции TSH (гипотиреозидизм) (Regul. Pept. 1996 Nov 14, 67: 1, 47-53) и ингибирование секреции альдостерона (гиперальдостеронизм) (Histol. Histopathol. 1996 Oct. 11: 4, 895-7). Таким образом, соединения согласно данному изобретению пригодны для исследования физиологической роли, которую играет NMB, и для разработки терапевтических композиций для лечения симптомов, связанных с NMB.

Как известно в данной области, агонисты и антагонисты соматостатина полезны при лечении различных медицинских состояний и заболеваний, таких как ингибирование пролиферации *H. pylori*, акромегалия, рестеноз, болезнь Крона, системный склероз, наружная или внутренняя ложная киста поджелудочной железы и асцит, ВИПома, гиперплазия панкреатических островков, гиперинсулинизм, гастринома, синдром Золлингера - Эллисона, диарея, диарея, связанная со СПИДом, диарея, связанная с химиотерапией, склеродермия, синдром раздраженной толстой кишки, панкреатит, непроходимость тонкой кишки, гастроэзофагеальный рефлюкс, дуоденогастральный рефлюкс, и при лечении эндокринологических болезней и/или состояний, таких как синдром Кушинга, гонадотропинома, гиперпаратиреоз, болезнь Грейвса, диабетическая нейропатия, болезнь Педжета и поликистозное заболевание яичника; при лечении различных типов рака, таких как рак щитовидной железы, гепатома, лейкоз, менингиома, и состояний, связанных с раком, таких как раковая кахексия; при лечении таких

состояний как гипотензия, такая как ортостатическая гипотензия и постпрандиальная гипотензия, и состояний с реакцией паники; аденом, секретирующих GH (акромегалия) и аденом, секретирующих TSH. Активация рецептора подтипа типа 2, но не типа 5, была связана с лечением аденом, секретирующих пролактин. Другими проявлениями, связанными с активацией подтипов соматостатина, являются ингибирование инсулина и/или глюкагона, и более конкретно - сахарный диабет, гиперлипидемия, нечувствительность к инсулину, синдром X, ангиопатия, пролиферативная ретинопатия, феномен «рассвета» и нефропатия; ингибирование секреции желудочной кислоты, и более конкретно - пептические язвы, кишечно-кожная и кожно-панкреатическая фистула, демпинг-синдром, синдром водной диареи, острый или хронический панкреатит и опухоли, секретирующие желудочно-кишечные гормоны; ингибирование ангиогенеза, лечение воспалительных заболеваний, таких как артрит; хроническая реакция отторжения аллогенного трансплантата; пластическая операция на сосудах; предотвращение кровотечения при сосудистой трансплантации и желудочно-кишечного кровотечения.

Агонисты соматостатина также можно использовать для снижения массы тела пациента. Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению пригодны для вышеупомянутых способов.

Недавно сообщалось, что нативный соматостатин (SS), соматостатин-14 (SS-14), ингибировал перекрестное связывание ^{125}I -GRP с белком с М.м. 120 кД в тритоновых экстрактах клеток ЗТЗ и клеток мелкоклеточного рака легкого человека, которые, как известно, имеют рецепторы бомбезина. Недавние исследования также показали, что SS-14 также может слабо ингибировать связывание с рецепторами опиата, и последующие исследования взаимосвязи структура-функция привели к идентификации различных замещенных D-аминокислотами и замещенных ограниченными аминокислотами циклических аналогов соматостатина, которые функционируют как эффективные антагонисты опиоидного рецептора μ .

Все упоминаемые здесь патенты и публикации тем самым включены в виде ссылки в полном объеме.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к серии аналогов, обладающих уникальными структурными особенностями, и способу избирательного модулирования биохимической активности клеток, индуцированной соматостатином и/или нейромедином В.

В одном аспекте направлением данного изобретения является соединение формулы (1)

$$(R^1R^2) - AA^1 - AA^2 - AA^3 - AA^{3b} - AA^4 - AA^5 - AA^6 - AA^7 - AA^{7b} - AA^8 - R^5$$

(1)

или его фармацевтически приемлемая соль, где α -азот каждой из AA^1 , AA^2 , AA^3 , AA^{3b} , AA^4 , AA^5 , AA^6 , AA^7 , AA^{7b} и AA^8 независимо необязательно замещен (C_{1-4})алкилом, (C_{3-4})алкенилом, (C_{3-4})алкинилом или (C_{1-6})алкил -C(O)-;

AA^1 отсутствует или является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 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, Iia, 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-Iqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua, Pyp и необязательно замещенной ароматической α -аминокислоты;

где указанная необязательно замещенная ароматическая α -аминокислота необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, NO_2 , OH, CN, (C_{1-6})алкила, (C_{2-6})алкенила, (C_{2-6})алкинила, (C_{1-6})алкоксигруппы, Bzl, O-Bzl и NR^9R^{10} ;

AA^2 отсутствует или является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из R^{11} , Aic, Arg, Hca, His, Hyp, Pal, F₅-Phe, Phe, Pro, Trp, и X⁰-Phe, 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-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua и Pyp;

5 AA³ является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Cys, hCys, Pen, Tpa, Tmpa, Mac, Macab и необязательно замещенной ароматической α -аминокислоты;

где указанная необязательно замещенная ароматическая α -аминокислота
 10 необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, NO₂, OH, CN, (C₁₋₄)алкила, (C₂₋₄)алкенила, (C₂₋₄)алкинила, (C₁₋₄)алкоксигруппы, 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, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap,
 15 Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua и Pyp; AA^{3b} отсутствует или является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Pal, 4-Pal, His, Arg, Nal, Trp, Bpa, F₅-Phe, Phe, X⁰-Phe, R¹¹, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala и Pala;

AA⁴ является D- или L- изомером необязательно замещенной аминокислоты или
 20 необязательно замещенной ароматической α -аминокислоты ;

где указанная необязательно замещенная аминокислота выбрана из группы, состоящей из Trp, Lys, Orn, hLys, цис-4-Acha, транс-4-Acha, транс-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 и 4-Pip-Ala; где аминокислота боковой цепи указанной необязательно замещенной
 25 аминокислоты необязательно замещена R³ и R⁴;

и где указанная необязательно замещенная ароматическая α -аминокислота
 необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, NO₂, OH, CN, (C₁₋₄)алкила, (C₂₋₄)алкенила, (C₂₋₄)алкинила, Bzl, O-Bzl и NR⁹R¹⁰;
 30

AA⁵ отсутствует, является 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, X⁰-Phe или необязательно замещенным D- или L- изомером аминокислоты, выбранный из группы, состоящей из 4-Pip-Gly, 4-Pip-Ala, цис-4-Acha, транс-4-Acha, транс-4-Amcha, hLys,
 35 Lys, Orn, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala и Pala; где аминокислота боковой цепи указанной необязательно замещенной аминокислоты необязательно моно- или дизамещена R³ и R⁴;

AA⁶ отсутствует или является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из R¹¹, необязательно замещенной ароматической α -аминокислоты, Cys, hCys,
 40 Pen, Tpa, Tmpa, Thr, Thr(Bzl), Ser, Ser(Bzl), hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala и Pala;

AA⁷ отсутствует или является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из R¹¹, необязательно замещенной ароматической α -аминокислоты, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, Aic, β -Ala, Arg, Cha, Deg, Gaba, Ile, Leu, Nle, Pip, Pro, Sar, Ser,
 45 Ser (Bzl), Thr, Thr (Bzl), Val, Tic, Htic, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, hArg, Bip, Bpa, Dip, Pal, Sala и X⁰-Phe;

AA^{7b} отсутствует или является D- или L-изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из R¹¹, Bpa, Phe, F₅-Phe, X⁰-Phe, Nal, Pro, Ser, Ser (Bzl), Thr, Thr (Bzl),
 50 Trp, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala и Pala;

AA⁸ отсутствует или является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из R¹¹, Maa, Maaab, Thr, Thr(Bzl), Ser, Ser(Bzl), Tyr, Phe(4-O-Bzl), F₅-Phe и X⁵-Phe, и необязательно замещенной ароматической α - аминокислоты;

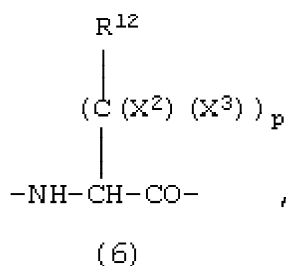
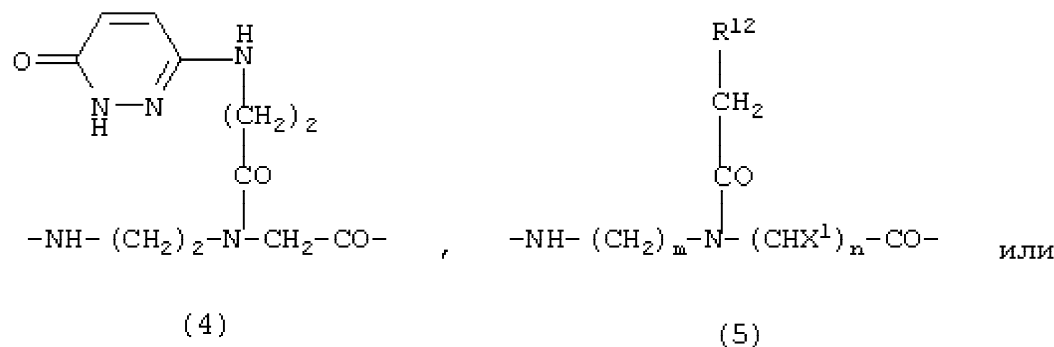
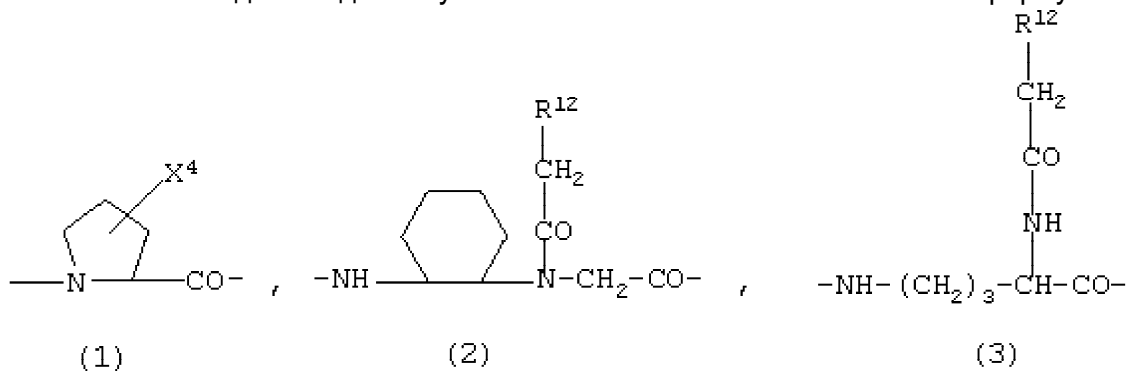
каждый из R^1 и R^2 независимо представляет собой H, E-, $E(O)_2S$ -, $E(O)C$ -, $EOOC$ -, R^{13} или отсутствует;

каждый из R³ и R⁴ независимо представляет собой (C₁₋₁₂) алкил, (C₂₋₁₂)алкенил, (C₂₋₁₂)алкинил, фенил, нафтил, фенил-(C₁₋₆)алкил, фенил-(C₂₋₆)алкенил, фенил-(C₂₋₆)алкинил, нафтил-(C₁₋₆)алкил, нафтил-(C₂₋₆)алкенил, нафтил-(C₂₋₆)алкинил, (цикло(C₃₋₇)алкил)-(C₁₋₆)алкил, (цикло(C₃₋₇)алкил)-(C₂₋₆)алкенил, (цикло(C₃₋₇)алкил)-(C₂₋₆)алкинил, гетероциклил-(C₁₋₄)алкил, гетероциклил-(C₂₋₄)алкенил, гетероциклил-(C₂₋₄)алкинил, 1-адамантил, 2-адамантил, 9-флуоренилметил, дициклопропилметил, диметилциклопропилметил или бензгидрил;

R⁵ является -OR⁶, -NR⁷R⁸ или отсутствует; где каждый R⁶, R⁷ и R⁸ независимо представляет собой H, (C₁₋₁₂)алкил, (C₂₋₁₂)алкенил, (C₂₋₁₂)алкинил, фенил, нафтил, фенил-(C₁₋₆)алкил, фенил-(C₂₋₆)алкенил, фенил-(C₂₋₆)алкинил, нафтил-(C₁₋₆)алкил, нафтил-(C₂₋₆)алкенил, нафтил-(C₂₋₆)алкинил, 1-адамантил, 2-адамантил, 9-флуоренилметил, дициклопропилметил, диметилциклопропилметил или бензгидрил;

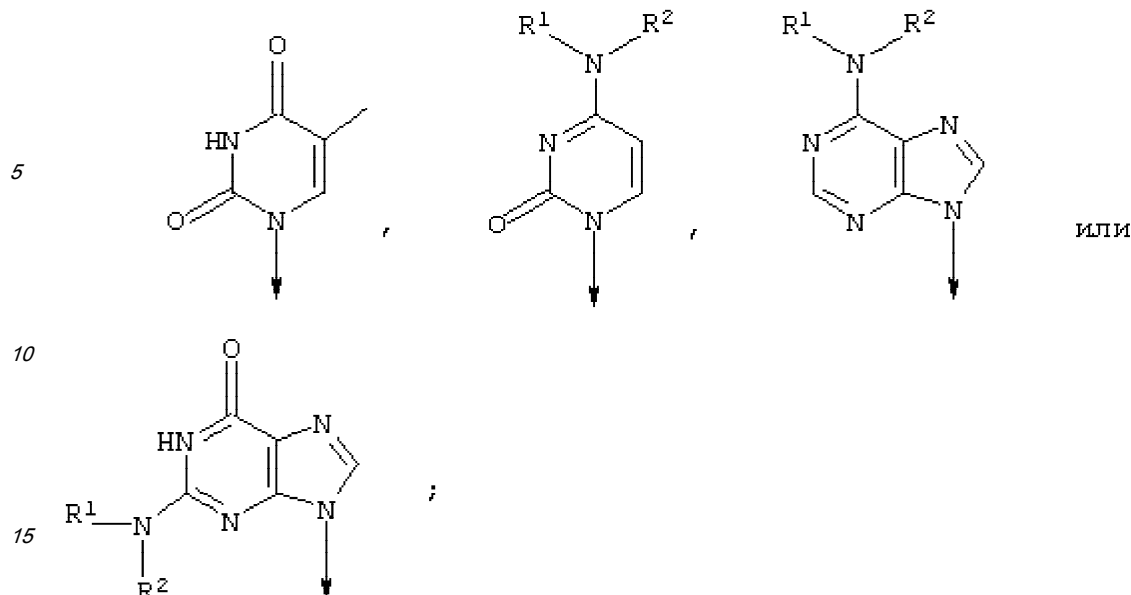
каждый R⁹ и R¹⁰ независимо представляет собой H, (C₁₋₆)алкил, (C₃₋₄)алкенил, (C₃₋₄)алкинил, 1-адамантил или 2-адамантил;

R^{11} независимо для каждого случая является D- или L- аминокислотой формулы:

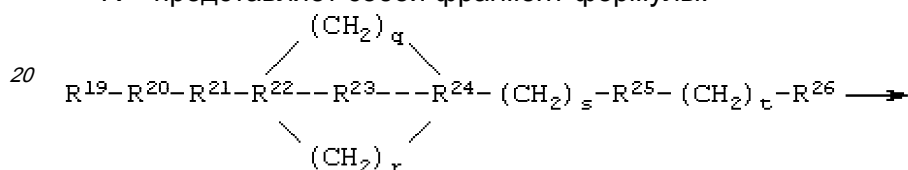


где каждый из m и n независимо равны 1, 2 или 3, и p равно 0, 1 или 2;

R^{12} независимо для каждого случая является необязательно замещенным фрагментом формулы



R^{13} представляет собой фрагмент формулы:



где каждый из q , r , s и t независимо равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

25 R^{19} отсутствует, означает H, NH_2 , OH, (C_{1-6}) гидроксиалкил, $N(R^{27}R^{28})$, SO_3H или необязательно замещенный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из гетероциклила, фенила и нафтила,

30 где необязательно замещенный фрагмент, определенный для R^{19} , необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных независимо для каждого случая из группы, состоящей из галогена, NO_2 , OH, (C_{1-6}) алкила, (C_{2-6}) алкенила, (C_{2-6}) алкинила, (C_{1-6}) алкоксигруппы, NH_2 , моно- или ди- (C_{1-6}) алкиламиногруппы, Bzl и O-Bzl;

R^{20} является O или отсутствует;

R^{21} означает (C_{1-6}) алкил или отсутствует;

35 R^{22} является N, O, C или CH;

R^{23} означает (C_{1-6}) алкил или отсутствует;

R^{24} является N, CH или C;

R^{25} является NH, O или отсутствует;

40 R^{26} является SO_2 , CO или CH;

каждый из R^{27} и R^{28} независимо является H или (C_{1-6}) алкилом;

Е независимо для каждого случая представляет собой необязательно замещенный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из (C_{1-12}) алкила, (C_{2-12}) алкенила, (C_{2-12}) алкинила, фенила, нафтила, фенил- (C_{1-6}) алкила, фенил- (C_{2-6}) алкенила, фенил- (C_{2-6}) алкинила, нафтил- (C_{1-6}) алкила, нафтил- (C_{2-6}) алкенила, нафтил- (C_{2-6}) алкинила, (цикло- (C_{3-7}) алкил)- (C_{1-6}) алкила, (цикло- (C_{3-7}) алкил)- (C_{2-6}) алкенила, (цикло- (C_{3-7}) алкил)- (C_{2-6}) алкинила, гетероциклил- (C_{1-4}) алкила, гетероциклил- (C_{2-4}) алкенила, гетероциклил- (C_{2-4}) алкинила, 1-адамантила, 2-адамантила, дициклопропилметила, диметилциклопропилметила, 9-флуоренилметила и бензгидрила;

50 где необязательно замещенный фрагмент, охарактеризованный для E, необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, Bzl, O-Bzl, NO_2 , CN, COOH и SH;

X^0 означает галоген, NO_2 , OH, (C_{1-6}) алкил, (C_{2-6}) алкоксигруппу, моно- или ди-

(C₁₋₆)алкиламиногруппу, Bzl, O-Bzl, NR⁹R¹⁰ или CN;

X¹ означает H, (C₁₋₆)алкил, (C₂₋₆)алкенил, (C₂₋₆)алкинил, индолил, имидазолил, 1-нафтил, 3-пиридил, необязательно замещенный в кольце бензил или фрагмент, который соответствует группе боковой цепи Arg, Leu, Gln, Lys, Tyr, His, Thr, Trp, Phe, Val, Ala, Lys или His;

где указанный необязательно замещенный в кольце бензил необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, OH, (C₁₋₆)алкоксигруппы, моно- или ди- (C₁₋₆)алкиламиногруппы, (C₁₋₄)алкила, (C₂₋₄)алкенила, (C₂₋₄)алкинила и NR⁹R¹⁰;

каждый из X² и X³ независимо представляет собой H, галоген, OH, =O, =S, (C₁₋₁₂)алкил, (C₂₋₁₂)алкенил, (C₂₋₁₂)алкинил, фенил, нафтил, фенил-(C₁₋₆)алкил, фенил-(C₂₋₆)алкенил, фенил-(C₂₋₆)алкинил, нафтил-(C₁₋₆)алкил, нафтил-(C₂₋₆)алкенил, нафтил-(C₂₋₆)алкинил, (цикло(C₃₋₇)алкил)-(C₁₋₆)алкил, (цикло(C₃₋₇)алкил)-(C₂₋₆)алкенил, (цикло(C₃₋₇)алкил)-(C₂₋₆)алкинил, гетероциклил-(C₁₋₄)алкил, гетероциклил-(C₂₋₄)алкенил, гетероциклил-(C₂₋₄)алкинил, 1-адамантил, 2-адамантил, дициклопропилметил или диметилциклопропилметил;

X⁴ означает H, OH или NH₂ и

X⁵ означает галоген, NO₂, CH₃, OH, Bzl или O-Bzl;

при условии, что

присутствуют, по меньшей мере, шесть аминокислотных остатков;

в том случае, когда AA³ является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Cys, hCys, Pen, Тра или Tmpa, и AA⁶ является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Cys, hCys, Pen, Тра или Tmpa, AA³ и AA⁶ связаны дисульфидной связью;

в том случае, когда AA¹ или AA³ является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Mac или Macab, AA⁸ является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Maa и Maaab, и когда AA⁸ является D- или L-изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Maa и Maaab, AA¹ или AA³ является D- или L-изомером Mac или Macab, и AA¹ или AA³ связаны дисульфидной связью с AA⁸;

AA² может быть D- или L-Нса только в том случае, когда AA¹ отсутствует;

в том случае, когда один из R¹ или R² является E(O)₂S-, E(O)C-, EООС- или R¹³, другой является H;

если R⁵ отсутствует, то один из R¹ или R² также отсутствует, и N - концевая аминокислота и C - концевая аминокислота вместе образуют амидную связь;

если один из X² или X³ представляет собой C=O или C=S, то другой отсутствует; и указанное соединение формулы (I) не имеет формулу:

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

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

L-4-NO₂-Phe-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;

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

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

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

D-4-NO₂-Phe-Phe(4-O-Bzl)-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)Cha-Nal-NH₂ или

D-4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Val-Tyr-NH₂.

В другом аспекте направлением данного изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая одно или большее количество соединений формулы (I), определение которых приведено выше, и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном аспекте направлением данного изобретения является способ, предназначенный для того, чтобы вызвать агонистическое действие со стороны одного или большего количества подтипов рецепторов соматостатина и/или нейромедина В у субъекта, которому это необходимо, который включает в себя введение соединения формулы (I), которое описано выше, указанному субъекту.

В еще одном аспекте данное изобретение направлено на способ, позволяющий вызвать антагонистическое действие со стороны одного или большего количества подтипов рецепторов соматостатина и/или нейромедина В у субъекта, которому это необходимо, который включает в себя введение соединения формулы (I), которое описано выше, указанному субъекту.

В следующем аспекте данное изобретение направлено на способ связывания одного или большего количества подтипов рецепторов соматостатина и/или нейромедина В у субъекта, который в этом нуждается, который включает в себя введение соединения формулы (I), которое описано выше, указанному пациенту.

В еще одном дополнительном аспекте данное изобретение направлено на применение одного или большего количества соединений формулы I, для связывания с рецептором нейромедина В или с одним или большим количеством рецепторов соматостатина, как при выполнении анализа *in vitro*, так и *in vivo*.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Специалист поймет, что некоторые заместители, перечисленные в данном изобретении, могут обладать пониженной химической стабильностью при комбинировании с другим заместителем или с гетероатомами в соединении. Такие соединения с пониженной химической стабильностью не являются предпочтительными.

В общем, соединения формулы (I) можно получить посредством способов, которые включают в себя способы, известные в области химии для получения соединений. Некоторые способы производства соединений формулы (I) предоставлены в качестве дополнительных частей изобретения и иллюстрируются схемами реакций и примерами, включенными в данную работу.

В указанных выше структурных формулах и во всей настоящей заявке следующие термины имеют указанные значения, если не оговорено особо.

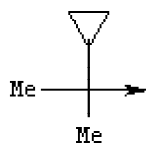
Подразумевается что термин «алкил» включает в себя определения алкильных групп указанной длины либо в прямой, либо в разветвленной конфигурации. Примерами таких алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, гексил, изогексил и тому подобное. В том случае, когда в определении включен термин C₀-алкил, подразумевается, что он означает одинарную ковалентную связь.

Подразумевается, что термин «алкоксигруппа» включает в себя определения алкоксигрупп указанной длины либо в прямой, либо в разветвленной конфигурации. Примерами таких алкоксигрупп являются метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, бутокси-, изобутокси-, трет-бутокси-пентокси-, изопентокси-, гексокси-, изогексоксигруппа и тому подобное.

Подразумевается, что термин «галоген» или «атом галогена» включает в себя атомы галогенов: фтора, хлора, брома и йода.

Подразумевается, что термин «циклоалкил» включает в себя моноциклоалкильную группу или бициклоалкильную группу с указанным количеством атомов углерода, известную специалистам в данной области.

Термин «диметилциклопропилметил» относится к структуре



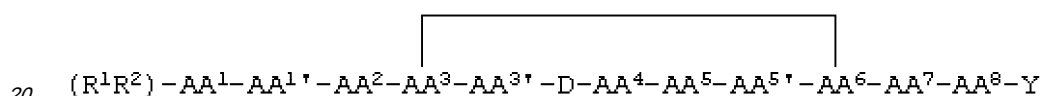
Термин «арил» подразумевает включение ароматических колец, известных в данной области, которые могут быть моноциклическими, бициклическими или трициклическими, такими как фенил, нафтил и антрацил.

Термин «гетероцикл» включает в себя моноциклические и бициклические системы, имеющие один или более гетероатомов, таких как кислород, азот и/или сера. Кольцевые системы могут быть ароматическими, (например, пиридин, индол, хинолин, пиримидин, тиофен (также известный как тиенил), фуран, бензотиофен, тетразол, дигидроиндол,

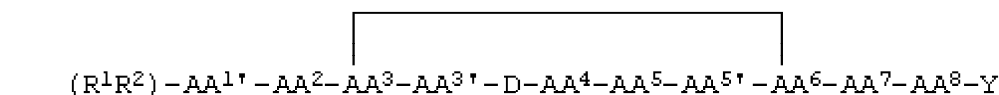
индазол, N-формилиндол, бензимидазол, тиазол и тиадиазол). Кольцевые системы также могут быть неароматическими (например, пирролидин, пиперидин, морфолин и тому подобное).

Специалист химик поймет, что некоторые комбинации заместителей, содержащих гетероатомы, перечисленные в данном изобретении, определяют соединения, которые будут менее стабильны при физиологических условиях. Соответственно такие соединения менее предпочтительны.

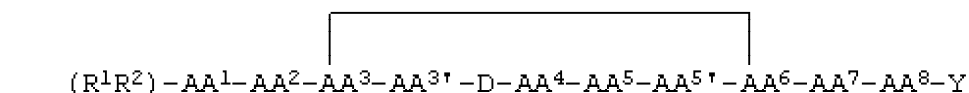
Согласно данному здесь определению некоторые остатки или фрагменты в альтернативных случаях отсутствуют в некоторых пептидах согласно изобретению. Там, где связь(зи) с таким остатком или фрагментом указана сплошной линией, понимается, что в том случае, когда остаток или фрагмент отсутствует, связь образована между оставшимся N-концевым остатком или фрагментом(ами) и оставшимся С-концевым остатком или фрагментом(ами). Там, где связь(зи) с таким остатком или фрагментом указана пунктирной линией(ями) понимается, что в том случае, когда остаток или фрагмент отсутствует, не образуется связи между оставшимся N-концевым остатком или фрагментом(ами) и оставшимся С-концевым остатком или фрагментом(ами). Например, в следующей структуре:



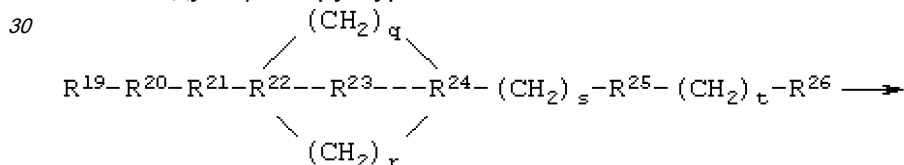
отсутствие AA¹ в результате приводит к



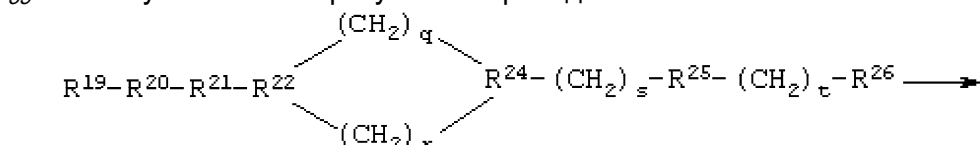
и отсутствие AA^{1'} в результате приводит к



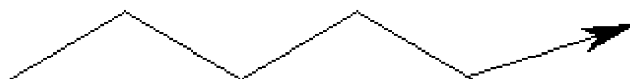
В следующей структуре:



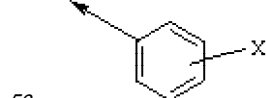
отсутствие R²³ в результате приводит к



В том случае, когда химическая структура в используемом здесь виде имеет стрелку, выходящую из нее, стрелка указывает точку связывания. Например, структура



является пентильной группой. В том случае, когда линия нарисована проходящей сквозь циклический фрагмент, линия указывает на то, что заместитель может быть связан с циклическим фрагментом в любых доступных точках связывания. Например,



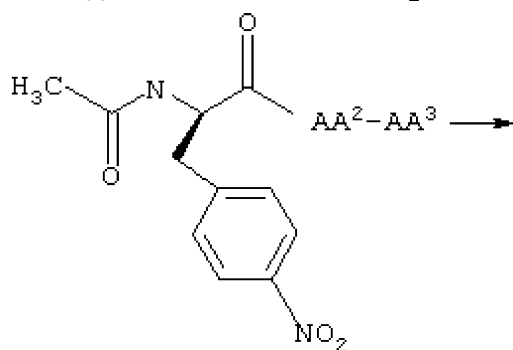
означает, что заместитель X может быть связан в орто-, мета- или пара-положении по отношению к точке связывания. Подобным образом, в том случае, когда линия нарисована проходящей сквозь бициклический или трициклический фрагмент, линия указывает на то,

что заместитель может быть связан с бициклическим или трициклическим фрагментом в любых доступных точках связывания в любом из колец.

Для всех изображенных здесь формул N-конец расположен слева и C-конец - справа, в соответствии с традиционным изображением полипептидной цепи.

5 Символ AA^1 , AA^2 или подобный в последовательности пептида означает аминокислотный остаток, т.е. $=N-CH(R)-CO-$, когда он расположен на N-конце, или $-NH-CH(R)-CO-$, когда он находится не на N-конце, где R означает боковую цепь данного аминокислотного остатка. Таким образом, R для Val представляет собой $-CH(CH_3)_2$. Также в том случае, когда аминокислотный остаток оптически активен, он находится в форме L-конфигурации, которая подразумевается, если D-форма не указана особо.

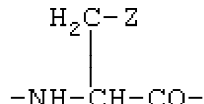
10 Если не оговорено особо, там, где на N-конце появляется ацетильная группа, подразумевается, что ацетильная группа предпочтительнее связана с α -азотом, а не с боковой цепью N-концевой аминокислоты. Например, структура аминокислотной последовательности Ас-4- NO_2 -Phe- AA^2 - AA^3 - представляет собой



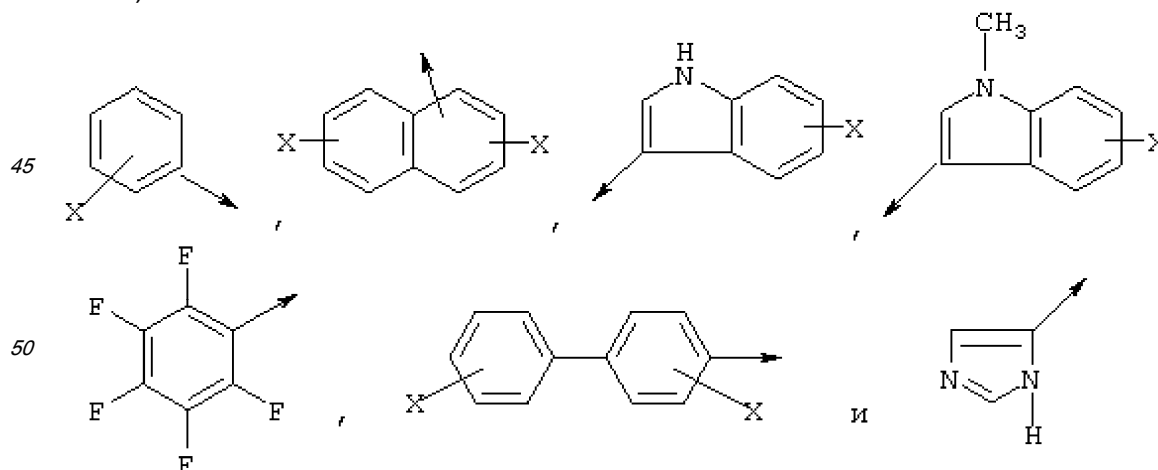
25 Там, где заместитель Y, например, имеет вид $-OR^5$ на C-конце пептида, подразумевается, что $-OR^5$ связан непосредственно с углеродом карбонила вместо группы $-OH$.

30 E (O) C-означает $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-E \end{array}$ и $EOOC-$ означает $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-O-E \end{array}$.

То, что обозначается термином «ароматическая α -аминокислота», представляет собой аминокислотный остаток формулы

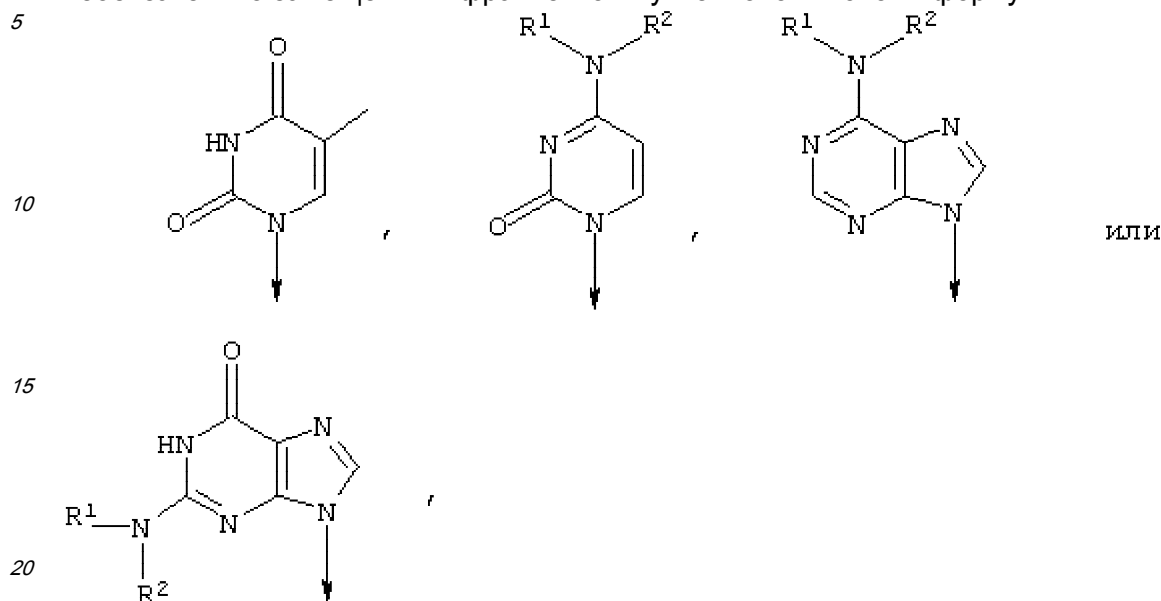


где Z означает фрагмент, содержащий ароматическое кольцо. Примеры Z включают в себя, но не ограничены этим, бензольное или пиридиновое кольцо и следующие структуры без заместителя, или с одним, или большим количеством заместителей X в ароматическом кольце (где X независимо для каждого случая является галогеном, NO_2 , CH_3 , OH, Bzl или O-Bzl):



Другими примерами ароматической α -аминокислоты согласно изобретению является замещенный His, такой как MeHis, His(τ -Me) или His(π -Me).

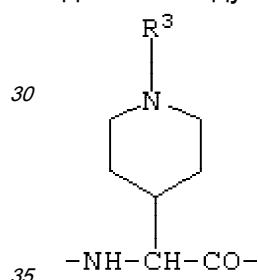
То, что подразумевается под термином «основание нуклеиновой кислоты», является необязательно замещенным фрагментом нуклеиновой кислоты формулы:



где R^1 и R^2 представляют собой радикалы, которые определены в формуле изобретения.

В некоторых вариантах изобретения аминогруппа боковой цепи одной или большего количества аминокислот необязательно моно- или дизамещена R^3 и R^4 .

Например, результат введения заместителя R^3 в аминогруппу боковой цепи 4-Pip-Gly дал бы следующую структуру:



Соединения согласно настоящему изобретению имеют по меньшей мере один асимметричный центр. В молекуле могут присутствовать дополнительные асимметричные центры, в зависимости от природы разных заместителей в молекуле. Каждый такой асимметричный центр будет давать два оптических изомера, и подразумевается, что все

40

такие оптические изомеры в виде отдельных очищенных или частично очищенных оптических изомеров, их рацемических смесей или диастереомерических смесей включены в рамки настоящего изобретения.

Данные соединения, как правило, можно выделить в форме их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, таких как соли, полученные с использованием неорганических и органических кислот. Примерами таких кислот являются соляная, азотная, серная, фосфорная, муравьиная, уксусная, трифторуксусная, пропионовая, малеиновая, янтарная, D-винная, L-винная, малоновая, метансульфоновая и тому подобное. Кроме того, некоторые соединения, содержащие кислотную функциональную группу, такую как карбоксильную группу, можно выделить в форме их неорганических

50

солей, в которых противоион может быть выбран из натрия, калия, лития, кальция, магния и тому подобного, а также в форме органических оснований.

Фармацевтически приемлемые соли образуют, используя примерно 1 эквивалент соединения формулы (I) и обеспечивая его контакт примерно с 1 эквивалентом

подходящей соответствующей кислоты, соль которой требуется получить. Получение и выделение полученной в результате соли хорошо известны специалистам в данной области.

Соединения согласно данному изобретению можно вводить пероральным, парентеральным (например, внутримышечная, внутривенная или подкожная инъекция, или имплантат), назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным путями введения, и можно приготовить в композиции с фармацевтически приемлемыми носителями, чтобы обеспечить дозированные лекарственные формы, подходящие для каждого пути введения. Таким образом, в рамках данного изобретения включены фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно соединение формулы (I) в ассоциации с фармацевтически приемлемым носителем.

Твердые дозированные формы для перорального введения включают в себя капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым носителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы также могут содержать - и это является обычной практикой - дополнительные вещества, отличные от таких инертных разбавителей, например смазывающие агенты, такие как стеарат магния. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также могут содержать буферные средства. Таблетки и пилюли, кроме того, могут быть приготовлены в энтеросолюбильных покрытиях.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают в себя фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы, эликсиры, содержащие инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как вода. Кроме таких инертных разбавителей, композиции также могут включать в себя адъюванты, такие как увлажняющие средства, эмульгирующие и суспендирующие агенты, и подсластители, корригенты и отдушки.

Препараты для парентерального введения согласно данному изобретению включают в себя стерильные водные и неводные растворы, суспензии или эмульсии. Примерами неводных растворителей или наполнителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло и кукурузное масло, желатин и пригодные для инъекции сложные органические эфиры, такие как этилолеат. Такие дозированные формы также могут содержать адъюванты, такие как консерванты, увлажняющие, эмульгирующие и диспергирующие средства. Дозированные формы можно стерилизовать, например, фильтрованием через фильтры, задерживающие бактерии, путем включения стерилизующих средств в композиции, облучением композиций или нагреванием композиций. Дозированные формы также можно производить в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде, или какой-либо другой стерильной, пригодной для инъекции среде непосредственно перед использованием.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут содержать кроме активного вещества, наполнители, такие как масло какао или воск для суппозитория.

Композиции для назального или сублингвального введения также готовят со стандартными наполнителями, хорошо известными в данной области.

Кроме того, соединения согласно данному изобретению можно вводить в виде композиции длительного высвобождения, такой как композиции, описанные в следующих патентах. В патенте США No. 5672659 сообщается о композициях длительного высвобождения, содержащих биоактивное средство и сложный полиэфир. Патент США No. 5595760 знакомит с композициями длительного высвобождения, содержащими биоактивное средство в гелеобразной форме. Заявка на выдачу патента США №08/929363, зарегистрированная 9 сентября 1997 г., знакомит с полимерными композициями длительного высвобождения, содержащими биоактивное средство и хитозан. Заявка на

патент США №08/740778, зарегистрированная 1 ноября 1996, знакомит с композициями длительного высвобождения, содержащими биоактивное средство и циклодекстрин. Заявка на патент США №09/015394, зарегистрированная 29 января 1998, знакомит с абсорбируемыми композициями длительного высвобождения биоактивного средства.

5 Сообщения упомянутых выше патентов и заявок включены здесь в виде ссылки.

В общем, эффективная доза активного ингредиента в композициях согласно данному изобретению может варьировать; однако необходимо, чтобы количество активного ингредиента было таким, чтобы была получена подходящая форма дозирования.

10 Выбранная доза зависит от требуемого терапевтического действия, пути введения и от продолжительности лечения, и все это относится к области знаний специалиста в данной области. Как правило, человеку и другим животным, например млекопитающим, вводят уровни доз от 0,0001 до 100 мг/кг массы тела ежедневно.

Предпочтительные пределы дозы составляют от 0,01 до 10,0 мг/кг массы тела ежедневно, которую можно вводить в виде однократной дозы и разделить на многократные 15 дозы или давать при непрерывном введении.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть и были оценены по их способности связываться с рецептором подтипа соматостатина в соответствии со следующими анализами.

Аффинность соединения по отношению к подтипам рецепторов соматостатина человека с 1 по 5 ($ss1_1$, $ss1_2$, $ss1_3$, $ss1_4$ и $ss1_5$, соответственно) определяли посредством измерения ингибирования связывания [125 I-Tyr]SRIF-14 с клетками CHO - K1, трансфицированными подтипом рецептора $ss1$.

Ген рецептора $ss1_1$ человека клонировали в виде геномного фрагмента. Фрагмент PstI-XmnI длиной 1,5 т.п.н., содержащий 100 п.н. 5'-нетранслируемого района, 1,17 т.п.н. 25 полного кодирующего района и 230 п.н. 3'-нетранслируемого района, модифицировали добавлением линкера BglII. Полученный в результате фрагмент ДНК субклонировали в сайт BamHI плазмиды pCMV - 81, чтобы получить экспрессирующую плазмиду млекопитающих (предоставлена доктором Graeme Bell, University of Chicago, Chicago, IL). Линию клональных клеток, стабильно экспрессирующих рецептор $ss1_1$, получали 30 посредством трансфекции клеток CHO - K1 (Американская коллекция типов культур, Manassas, VA) («ATCC»), используя способ совместной преципитации фосфатом кальция. Плазмиду pRSV-нео (ATCC) включали в качестве селектируемого маркера. Селекцию линий клональных клеток проводили в среде RPMI 1640 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), содержащей 0,5 мг/мл генетина (Gibco BRL, Grand Island, NY), клонировали по 35 кольцевой схеме и размножали для получения культуры.

Ген рецептора соматостатина $ss1_2$ человека, выделенный в виде BamHI-HindIII-фрагмента геномной ДНК длиной 1,7 т.п.н. и субклонированный в плазмидном векторе pGEM3Z (Promega), был любезно предоставлен Dr. G. Bell (University of Chicago, Chicago, IL). Вектор, экспрессирующий в клетках млекопитающих, конструировали 40 посредством встраивания BamHI-HindIII-фрагмента длиной 1,7 т.п.н. в совместимые сайты рестрикции эндонуклеазами в плазмиде pCMV5. Линию клональных клеток получали путем трансфекции клеток CHO-K1, используя способ совместной преципитации фосфатом кальция. Плазмиду pRSV-нео включали в качестве селектируемого маркера.

Ген $ss1_3$ человека выделяли в геномном фрагменте, и полная кодирующая 45 последовательность была заключена в пределах BamHI/HindIII-фрагмента длиной 2,4 т.п.н. Экспрессирующую плазмиду млекопитающих pCMV-h3 конструировали посредством встраивания NcoI-HindIII-фрагмента длиной 2,0 т.п.н. в EcoR1-сайт вектора pCMV после модификации концов и добавления линкеров EcoR1. Линию клональных клеток, стабильно экспрессирующих рецептор $ss1_3$, получали путем трансфекции клеток CHO-K1 (ATCC), 50 используя способ совместной преципитации фосфатом кальция. Плазмиду pRSV-нео (ATCC) включали в качестве селектируемого маркера. Селекцию линий клональных клеток проводили в среде RPMI 1640, содержащей 0,5 мг/мл G418 (Gibco), клонировали по кольцевой схеме и размножали для получения культуры.

Плазмида pCMV-HX, экспрессирующая рецептор sst₄ человека, была предоставлена Dr. Graeme Bell (University of Chicago, Chicago, IL). Вектор содержит геномный NheI-NheI-фрагмент длиной 1,4 т.п.н., кодирующий sst₄, 456 п.н. 5'-нетранслируемого района и 200 п.н. 3'-нетранслируемого района, клонированный в сайтах XbaI/EcoRI плазмиды PCMV-HX.

5 Линию клональных клеток, стабильно экспрессирующих рецептор sst₄, получали трансфекцией клеток CHO-K1 (ATCC), используя способ совместной преципитации фосфатом кальция. Плазмиду pRSV-нео (ATCC) включали в качестве селектируемого маркера. Селекцию линий клональных клеток проводили в среде RPMI 1640, содержащей 0,5 мг/мл G418 (Gibco), клонировали по кольцевой схеме и размножали для получения

10 культуры.

Ген sst₅ человека был получен ПЦР с использованием в качестве матрицы геномного клона λ и любезно предоставлен Dr. Graeme Bell (University of Chicago, Chicago, IL). Полученный в результате фрагмент ПЦР длиной 1,2 т.п.н. содержал 21 пару оснований 5'-нетранслируемого района, полный кодирующий район и 55 п.н. 3'-нетранслируемого

15 района. Клон встраивали в EcoRI-сайт плазмиды pBSSK(+). Вставку извлекали в виде HindIII-XbaI-фрагмента длиной 1,2 т.п.н для субклонирования в экспрессирующем векторе млекопитающих pCVM5. Линию клональных клеток, стабильно экспрессирующих рецептор SST₅, получали трансфекцией клеток CHO-K1 (ATCC), используя способ совместной преципитации фосфатом кальция. Плазмиду pRSV-нео (ATCC) включали в качестве

20 селектируемого маркера. Селекцию линий клональных клеток проводили в среде RPMI 1640, содержащей 0,5 мг/мл G418 (Gibco), клонировали по кольцевой схеме и размножали для получения культуры.

Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие один из рецепторов sst человека, выращивают в RPMI 1640, содержащей 10% фетальной сыворотки теленка и 0,4 мг/мл

25 генетичесина. Клетки собирают с помощью 0,5 мМ ЭДТА и центрифугируют при 500 g в течение примерно 5 минут при температуре около 4°C. Осадок ресуспендируют в 50 мМ гидрохлориде трис [гидроксиметил] аминометана, pH=7,4, при 25°C («трис-буфер») и дважды центрифугируют при 500 g примерно в течение 5 минут при температуре

30 около 4°C. Клетки лизируют обработкой ультразвуком и центрифугируют при 39000 g примерно в течение 10 минут при температуре около 4°C. Осадок ресуспендируют в таком же буфере и центрифугируют при 50000 g примерно в течение 10 минут при температуре около 4°C и мембраны в полученном в результате осадке хранят при -80°C.

Эксперименты по конкурентному ингибированию связывания [¹²⁵I-Tyr¹¹]SRIF-14

35 проводят в повторях в 96-луночных полипропиленовых планшетах. Мембраны клеток (10 мкг белка/лунку) инкубируют с [¹²⁵I-Tyr¹¹]SRIF-14 (Dr. Tom Davis, Univ. Of Arizona, Tucson, AZ) (0,05 нМ) примерно в течение 60 минут при температуре около 37°C в 50 мМ HEPES, 0,2% BCA, 2,5 мМ MgCl₂.

Связанный и свободный [¹²⁵I-Tyr¹¹]SRIF-14 сразу же разделяют путем фильтрации через

40 фильтровальную пластину из стекловолокна GF/C (Unifilter, Packard, Meriden, CT), предварительно смоченную 0,3% полиэтиленгликолем (P.E.G.), используя устройство для сбора клеток Filtermate 196 (Packard). Фильтры промывают 50 мМ трис-HCl при температуре около 0-4°C примерно в течение 4 секунд и анализируют радиоактивность, используя счетчик Packard Top Count.

45 Значение специфического связывания получают вычитанием неспецифического связывания (определяемого в присутствии 0,1 мкМ SRIF-14) из суммарного связывания. Результаты связывания анализируют посредством анализа нелинейной регрессии с помощью компьютера (Data Analysis Toolbox, v.1.0, Molecular Design Limited, San Leandro, CA), и определяют значения константы ингибирования (K_i).

50 Является ли соединение данного изобретения агонистом SST или антагонистом соматостатина, определяют при следующем анализе.

Функциональный анализ. Ингибирование внутриклеточной продукции цАМФ.

Клетки CHO-K1, экспрессирующие подтипы рецепторов соматостатина (SRIF-14)

человека, высевая в 24-ячеечные чашки для культур ткани в среду RPMI 1640 с 10% фетальной сыворотки телят (FCS). Среду меняют за день до эксперимента.

Клетки при 10^5 клеток/лунку 2 раза промывают 0,5 мл среды RPMI 1640. Добавляют свежую среду RPMI 1640 с 0,2% БСА и с добавлением 0,5 мМ 3-изобутил-1-метилксантина («IBMX»), и клетки инкубируют примерно в течение 5 минут при температуре около 37°C. Продукцию циклического АМФ стимулируют добавлением 1 мМ форсколина («FSK») (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) примерно в течение 15-30 минут при температуре около 37°C.

Агонистическое действие соединения измеряют при одновременном добавлении FSK (1 мкМ), SRIF-14 (Bachem, Torrence, CA), (от 10^{-12} до 10^{-6} М) и тестируемого соединения (от 10^{-10} до 10^{-5} М). Антагонистическое действие соединения измеряют при одновременном добавлении FSK (1 мкМ), SRIF-14 (от 1 до 10 нМ) и тестируемого соединения (от 10^{-10} до 10^{-5} М).

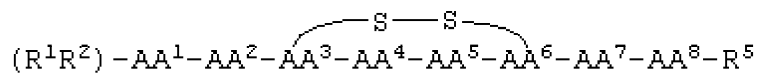
Реакционную среду удаляют и добавляют 200 мл 0,1 N HCl. цАМФ измеряют, используя способ радиоиммуноанализа (набор FlashPlate SMP001A, New England Nuclear, Boston).

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть и были оценены по их способности связываться с рецептором нейромедина В, в соответствии со следующим анализом.

Культура клеток. Клетки Balb 3Т3, экспрессирующие рецептор NMB крыс, получили от Dr. R.T. Jensen (National Institutes of Health, Bethesda, MD) и культивировали в среде Игла, модифицированной Дульбекко (DMEM), содержащей 10% фетальной сыворотки телят, 0,5 мг/мл G418 (Gibco). Клетки поддерживали при 37°C во влажной атмосфере 5% CO₂/95% воздуха.

Связывание радиолиганда. Мембраны для исследования связывания радиолиганда получали гомогенизацией клеток в 20 мл ледяного 50 мМ трис-HCl в гомогенизаторе Brinkman Polytron (Westbury, NY) (установка 6, 15 сек). Гомогенаты дважды промывали центрифугированием (39000 g/10 мин), и конечные осадки повторно суспендировали в 50 мМ трис - HCl, содержащем 5,0 мМ MgCl₂ и 0,1% БСА. Для анализа аликвоты (0,4 мл) инкубировали с 0,05 нМ [¹²⁵I-Тур⁴]бомбезина (2200 кюри/ммоль, New England Nuclear, Boston, MA) в присутствии и без 0,05 мл немеченных конкурирующих тестируемых пептидов. После инкубации (30 минут, 4°C), связанный [¹²⁵I-Тур⁴]бомбезин отделяли от свободного быстрым фильтрованием через фильтры GF/C (Brandel, Gaithersburg, MD), которые предварительно были замочены в 0,3% полиэтиленимине. Затем фильтры промывали три раза 5-миллилитровыми аликвотами ледяного 50 мМ трис-HCl, и связанную радиоактивность, захваченную на фильтрах, посчитывали гамма-спектрометрией (Wallac LKB, Gaithersburg, MD). Специфичное связывание определяли как общее связавшееся количество [¹²⁵I-Тур⁴]бомбезина минус количество, связавшееся в присутствии 1000 нМ нейромедина В (Bachem, Torrence, CA).

Один вариант способа включает в себя стадию контактирования клеток с пептидом формулы (2):



(II)

или его фармацевтически приемлемой солью,

где AA¹ отсутствует или является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 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, Iia, 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-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α-Chpa, Cit, Nua, Pyp и необязательно замещенной ароматической α-аминокислоты;

где указанная необязательно замещенная ароматическая α -аминокислота необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, NO_2 , OH , CN , (C_{1-6}) алкила, (C_{2-6}) алкенила, (C_{2-6}) -алкинила и NR^9R^{10} ;

5 AA^2 отсутствует или является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из R^{11} , Aic, Arg, Hca, His, Hyp, Pal, Fs-Phe, Phe, Pro, Trp, X^0 -Phe, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, Iia, 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 и Pyp;

AA^3 является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Cys, hCys, Pen, Tpa и Tmpa;

15 AA^4 является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Trp, N-Met-Trp, β -Met-Trp, His, hHis, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala и необязательно замещенной ароматической α -аминокислоты,

где указанная необязательно замещенная ароматическая α -аминокислота необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, NO_2 , OH , (C_{1-4}) алкила, 20 (C_{2-4}) алкенила, (C_{2-4}) алкинила, Bzl, O-Bzl и NR^9R^{10} ;

AA^5 является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 4-Pip-Gly, 4-Pip-Ala, цис-4-Acha, транс-4-Acha, транс-4-Amcha, hLys, Lys, Orn, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala и Pala,

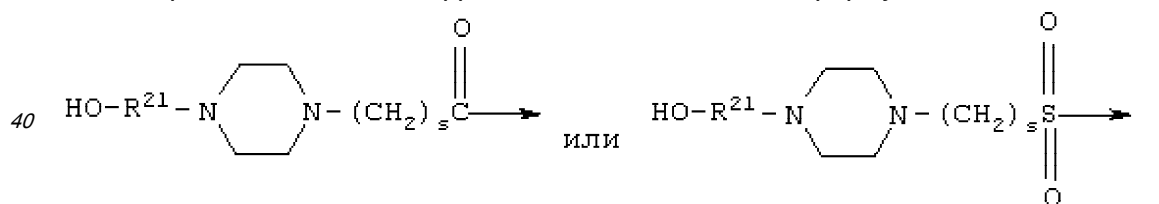
где аминокгруппа боковой цепи указанной аминокислоты необязательно моно- или 25 дизамещена R^3 и R^4 ;

AA^6 является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Cys, hCys, Pen, Tpa и Tmpa;

30 AA^7 отсутствует или является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 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 и X^0 -Phe;

35 AA^8 отсутствует или является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из R^{11} , необязательно замещенной ароматической α -аминокислоты, Маа, Маааб, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Tyr, Phe(4-O-Bzl), Fs-Phe и X^5 -Phe;

R^{13} представляет собой фрагмент в соответствии с формулой:

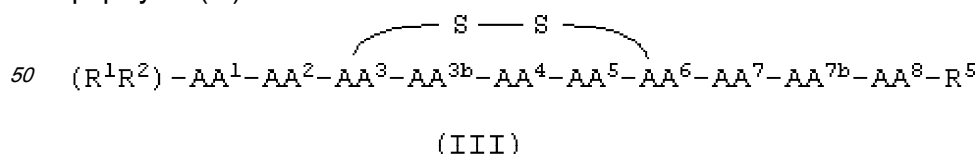


где R^{21} означает (C_{1-4}) алкил и s равно 1, 2, 3 или 4;

45 X^0 означает галоген, NO_2 , CH_3 , OH , Bzl, O-Bzl или CN;

при условии, что присутствует по меньшей мере одна из AA^7 или AA^8 .

Другой вариант способа включает в себя стадию контактирования клеток с пептидом формулы (III):



или его фармацевтически приемлемой солью,

где AA¹ отсутствует или является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из R¹¹, 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, Iaa, Inip, Aра, 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, Pyp и необязательно замещенной ароматической α-аминокислоты;

где указанная необязательно замещенная ароматическая α-аминокислота необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, NO₂, OH, CN, (C₁₋₆)алкила, (C₂₋₆)алкенила, (C₂₋₆)-алкинила и NR⁹R¹⁰;

AA³ является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Cys, hCys, Pen, Tpa и Tmpa;

AA^{3b} является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из R¹¹, Arg, Bpa, F₅-Phe, His, Nal, Pal, 4-Pal, Trp, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala и X⁵-Phe;

AA⁴ является D- или L-изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Trp, N-Met-Trp, β-Met-Trp, His, hHis, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala и необязательно замещенной ароматической α-аминокислоты, где указанная необязательно замещенная ароматическая α-аминокислота необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, NO₂, OH, CN, (C₁₋₄)алкила, (C₂₋₄)алкенила, (C₂₋₄)алкинила, Bzl, O-Bzl и NR⁹R¹⁰;

AA⁵ является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из 4-Pip-Gly, 4-Pip-Ala, цис-4-Acha, транс-4-Acha, транс-4-Amcha, hLys, Lys и Orn, и hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala,

где аминокгруппа боковой цепи указанной аминокислоты необязательно моно- или дизамещена R³ и R⁴;

AA⁶ является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Cys, hCys, Pen, Tpa и Tmpa;

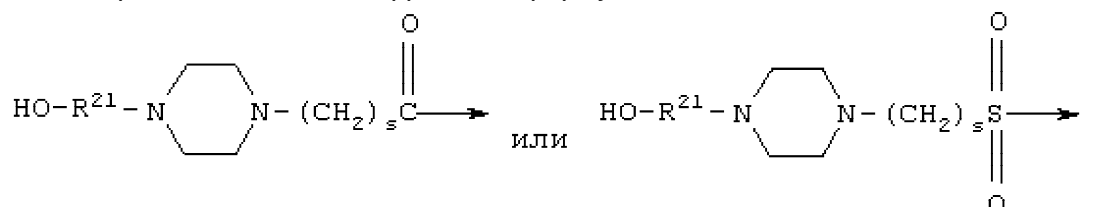
AA⁷ отсутствует или является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из R¹¹, Aic, A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aib, β-Ala, Arg, Bpa, Cha, Deg, Gaba, His, Ile, Leu, Nal, Nle, Pal, Phe, F₅-Phe, Pro, Sar, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Trp, N-Me-Trp, Val, N-Me-Val, hArg, Bip, Tic, Htic, Dip, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala и X⁰-Phe;

X⁰ означает галоген, NO₂, CH₃, OH, CN, Bzl или O-Bzl;

каждый из R¹ и R² независимо представляет собой H, E-, E(O₂)S-, E(O)C-, EООС-, R¹³ или отсутствует;

R⁵ является -OR⁶ или NR⁷R⁸;

R¹³ представляет собой фрагмент формулы:



где R²¹ означает (C₁₋₄)алкил и s равно 1, 2, 3 или 4;

при условии, что присутствует, по меньшей мере, одна из AA¹ или AA²;

в том случае, когда AA¹ является D- или L- изомером Pro, Hyp, Arg, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Aра, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap,

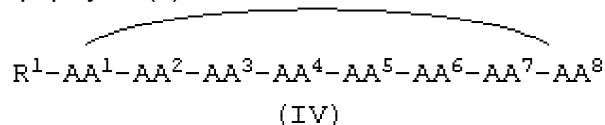
Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua, Pyp или His, AA² не может быть D- или L- изомером Pro, Hyp, Arg, Pip, hArg, Bip, Bpa, Tic, Cmp, Inc, Inp, Nip, Ppc, Htic, Thi, Tra, Cmpi, Tpr, lia, Alla, Aba, Gba, Car, Ipa, Iaa, Inip, Apa, Mim, Thnc, Sala, Aala, Thza, Thia, Bal, Fala, Pala, Dap, Agly, Pgly, Ina, Dipa, Mnf, Inic, I-lqc, 3-lqc, C4c, 5-lqs, Htqa, 4-Mqc, Thn, α -Chpa, Cit, Nua, Pyp или His;

в том случае, когда AA⁷ является D- или L- изомером Thr или Ser, AA⁸ не может быть D- или L- изомером Thr или Ser;

по меньшей мере, одна из AA¹, AA², AA^{3b}, AA⁷, AA^{7b} или AA⁸ является D- или L- изомером R¹¹ и

в том случае, когда X² или X³ является =O или =S, другой отсутствует; или с его фармацевтически приемлемой солью.

Еще один вариант способа включает стадию контактирования клеток с пептидом формулы (4) :



где AA¹ отсутствует, является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из R¹¹, Aic, Hyp, Pro, Ser, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl) и необязательно замещенной ароматической α -аминокислоты;

где указанная необязательно замещенная ароматическая α -аминокислота необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, NO₂, OH, (C₁₋₆)алкила, (C₂₋₆)-алкенила, (C₂₋₆)алкинила, (C₁₋₆)алкоксигруппы, Bzl, O-Bzl и NR⁹R¹⁰;

AA² отсутствует или является D- или L-изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из R¹¹, Arg, F₅-Phe, His, Pal, Phe, Trp и X⁰-Phe;

AA³ является D- или L- изомером необязательно замещенной ароматической α -аминокислоты, где указанная необязательно замещенная ароматическая α -аминокислота необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, NO₂, OH, (C₁₋₄)алкила, (C₂₋₄)-алкенила, (C₂₋₄)алкинила, Bzl, O-Bzl и NR⁹R¹⁰;

AA⁴ является D- или L- изомером необязательно замещенной аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Lys, Orn, hLys, цис-4-Acha, транс-4-Acha, транс-4-Amcha, 4-Pip-Gly и 4-Pip-Ala,

где аминокислотная боковая цепь указанной необязательно замещенной аминокислоты необязательно замещена R³ и R⁴;

AA⁵ отсутствует или является D- или L- изомером 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 или X⁰-Phe;

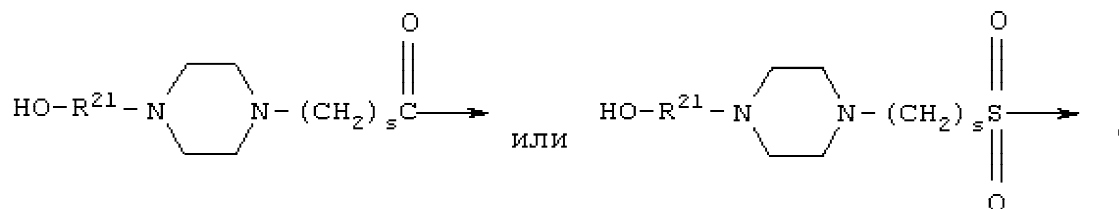
AA⁶ отсутствует, является D- или L- изомером R¹¹, ароматической α -аминокислоты, F₅-Phe, Phe, Thr, Thr(Bzl), Ser, Ser(Bzl) или X⁰-Phe;

AA⁷ отсутствует, является D- или L- изомером R¹¹ или D- или L-изомером ароматической α -аминокислоты;

AA⁸ является D- или L-изомером R¹¹;

R¹ представляет собой H, E-, E(O₂)S-, E(O)C-, EООС- или R¹³;

R¹³ представляет собой фрагмент формулы:



где R^{21} означает (C_{1-4}) алкил и s равно 1, 2, 3 или 4;

X^0 в определении AA^2 и AA^5 означает галоген, NO_2 , OH , (C_{1-6}) алкил, (C_{1-6}) алкоксигруппу, моно- или ди- (C_{1-6}) алкиламиногруппу, Bzl или O-Bzl;

X^0 в определении AA^6 означает галоген, NO_2 , OH , (C_{1-6}) алкил, (C_{1-6}) алкоксигруппу, моно- или ди- (C_{1-6}) алкиламиногруппу, Bzl, O-Bzl или NR^9R^{10} ;

при условии, что

присутствует, по меньшей мере, одна из AA^1 или AA^2 ;

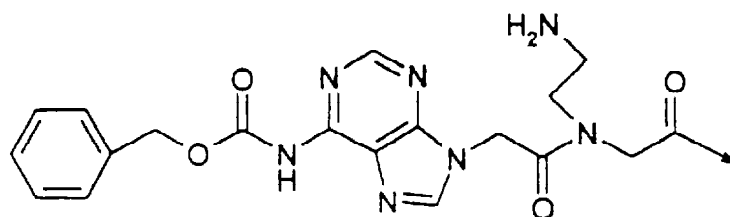
в том случае, когда AA^1 отсутствует, AA^2 и AA^8 вместе образуют связь;

и присутствуют, по меньшей мере, две аминокислоты из AA^5 , AA^6 и AA^7 ;

или с его фармацевтически приемлемой солью.

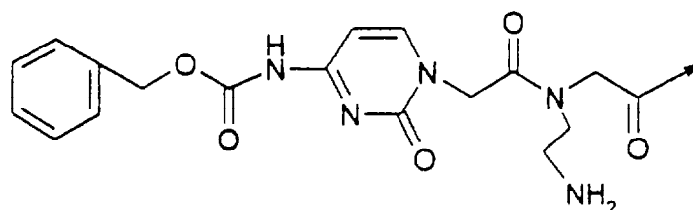
СОКРАЩЕНИЯ:

$(\text{A}(z))\text{aeg}$ $(\text{A})\text{aeg}$, где аминогруппа аденинового компонента защищена карбобензилоксигруппой, т.е.



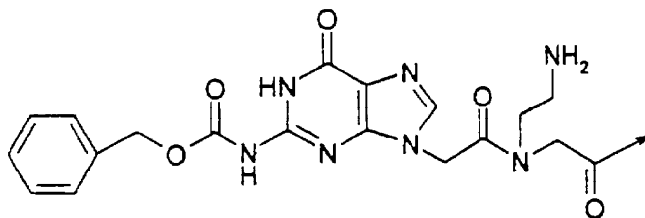
$(\text{A})\text{aeg}$ N-(2-аминоэтил)-N-(2-аденил-1-оксоэтил) глицин

$(\text{C}(z))\text{aeg}$ $(\text{C})\text{aeg}$, где аминогруппа цитозинового компонента защищена карбобензилоксигруппой, т.е.



$(\text{C})\text{aeg}$ N-(2-аминоэтил)-N-(2-цитозинил-1-оксоэтил) - глицин

$(\text{G}(z))\text{aeg}$ $(\text{G})\text{aeg}$, где аминогруппа гуанинового компонента защищена карбобензилоксигруппой, т.е.



5

(G) aeg N-(2-аминоэтил)-N-(2-гуанинил-1-оксоэтил) глицин

10

(T) aeg N-(2-аминоэтил)-N-(2-тиминил-1-оксоэтил) глицин

A3c 1-амино-1-циклопропан-1-карбоновая кислота

A4c 1-амино-1-циклобутан-1-карбоновая кислота

15

A5c 1-амино-1-циклопентан-1-карбоновая кислота

A6c 1-амино-1-циклогексан-1-карбоновая кислота

Aaa 2-аминоантрахинон

20

Aac аминокислота формулы $H_2N-(CH_2)_n-COOH$, где n равно 2-6

25

Aala антрилаланин

Aba N-(4-аминобензоил)-β-аланин

Abp 4-амино-1-бензилпиперидин

30

Abu 2-аминомасляная кислота

Ac ацетил, т.е. $CH_3-C(=O)-$

Ach транс-1,4-диаминоциклогексан

35

4-Acha 3-(4-аминоциклогексил) аланин

Ads 1-аминодезокси-D-сорбит

aeg аминоэтилглицин

40

Agly аллилглицин

Ahep 1-амино-4-(2-гидроксиэтил) пиперазин

45

Aib 2-аминоизомасляная кислота

Aic 2-аминоиндан-2-карбоновая кислота

5Aiq 5-аминоизохинолин

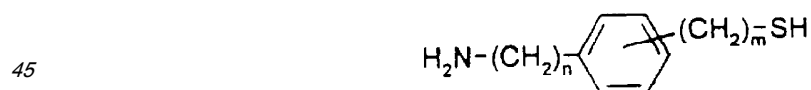
50

	Alla	аллантаиновая кислота
	4-Amcha	3-((4-аминометил) циклогексил) аланин
5	Amp	1-амино-4-метилпиперазин
	Apa	2,3-диаминопропионовая кислота
	Api	1-(3-аминопропил) имидазол
10	Bal	3-бензотиенилаланин
	Bip	4,4'-бифенилаланин
	BOC	трет-бутилоксикарбонил
15	Bpa	3-(4-бифенил) аланин
	Bzl	бензильный радикал
20	Bzop	4-бензоилфенилаланин
	C4c	циннолин-4-карбоновая кислота
	Car	карнозин
25	Cbz	карбобензилоксирадикал
	Cha	3-циклогексилаланин
	A-Chpa	альфа-циклогексилфенилуксусная кислота
30	Cit	цитрин
	Cmp	4-карбоксиметилпиперидин
	Cmpi	4-карбоксиметилпиперазин
35	Cpa	2-, 3-, или 4-хлорфенилаланин, если не оговорено особо
40	Dap	2,3-диаминопропионовая кислота
	Dapy	2,6-диаминопиридин
	DCM	дихлорметан
45	Deg	диэтилглицин
	D-Ga	D-глюкозамин
50		

	Dip	3,3-дифенилаланин
	DiPa	3,5-дииод-4-пиридон-1-уксусная кислота
5	DIPEA	диизопропилэтиламин
	DMF	диметилформамид
	Edp	4,4'-этилендипиперидин
10	Edt	4,4'-этиленди-m-толуидин
	F ₅ -Phe	3-(пентафторфенил) аланин
	Fala	2-фурилаланин
15	Fmoc	9-флуоренилметоксикарбонил
	Fpp	1-(4-фторфенил) пиперазин
20	Gaba	4-аминомасляная кислота
	Gba	4-гуанидинбензойная кислота
	HATU	гексафторфосфат O-(7-азабензотриазолил) -
25		1,1,3,3-тетраметилурония
	HBTU	гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил) -1,1,3,3-
		тетраметилурония
30	Hca	гидрокоричная кислота (3-фенилпропионовая
		кислота)
	hCys	гомоцистеин
35	Her	1-(2-гидроксиэтил) пиперазин
	hLys	гомолизин
40	HOAT	1-гидрокси-7-азабензотриазол
	Htic	1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-гидрокси-3-
		карбоновая кислота
45	Htqa	4-гидрокси-7-трифторметил-3-хинолинкарбоновая
		кислота

50

	Hyd	гидралазин
	Hyp	4-гидроксипролин
5	Iaa	N-(3-индолилацетил)-L-аланин
	Iia	2-имино-1-имидазолидинуксусная кислота
	Ina	N-(3-индолилацетил)-L-фенилаланин
10	Inc	индолил-2-карбоновая кислота
	Inic	изоникотиновая кислота
	Inip	изонипекотиновая кислота
15	Ipa	3-индолпропионовая кислота
	1-Iqc	1-изохинолинкарбоновая кислота
20	3-Iqc	3-изохинолинкарбоновая кислота
	5-Iqs	5-изохинолинсульфоновая кислота
25	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ \text{Lys(N)} \\ \diagdown \\ \text{R}^4 \end{array}$	Lys, в котором ε-аминогруппа замещена R ³ и R ⁴
30	Lys(diEt)	Lys, в котором ε-аминогруппа дизамещена двумя этильными группами
	Lys(iPr)	Lys, в котором ε-аминогруппа монозамещена группой изопропила
35	Maa	меркаптоалкиламин формулы HS-(CH ₂) _n -NH ₂ , где n равно 2-6
40	Maaab	орто-, мета- или пара-(меркаптоалкил)(амино- алкил)бензол формулы



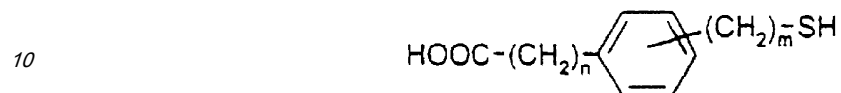
где каждый из m и n независимо равны 0, 1 или 2

50

Mac меркаптоалкилкарбоновая кислота формулы

$\text{HS}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$, где n равно 2-6;

5 Macab орто-, мета- или пара-(меркаптоалкил)
(карбоксиалкил) бензол формулы



где каждый из m и n независимо равен 0, 1 или 2

15 MBNA 4-метилбензгидриламин

Me-Trp Trp, в котором азот индолила замещен метилом

Mim мимозин

20 Mnf 5-(4-метил-2-нитрофенил)-2-фуранкарбоновая
кислота

Mpip 1-метилпиперазин

25 4-Mqc 4-метокси-2-хиолинкарбоновая кислота

Nal 3-(2-нафтил)аланин, если не оговорено особо

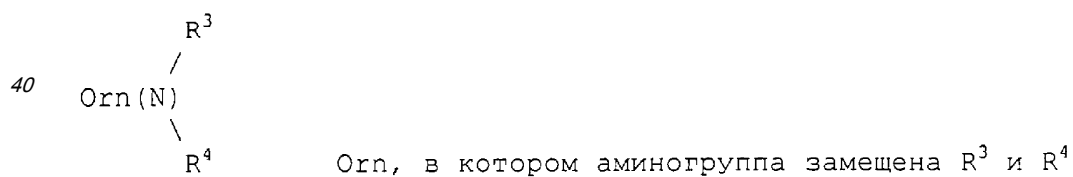
30 Nip нипекотиновая кислота

Nle норлейцин

Nua никотинуровая кислота

35 O-Bzl бензилоксирадикал

Orn орнитин



Pal 3-(3-пиридил)аланин, если не оговорено особо

45 2-Pala 2-пиридилаланин

3-Pala 3-пиридилаланин

50

	4-Pala	4-пиридилаланин
	Par	4'-пиперазинацетофенон
5	Pen	пеницилламин
	Pgly	пропаргилглицин
	Phg	фенилглицин
10	Pip	пипеколиновая кислота
	4-Pip-Ala	3-(4-пиперидил) аланин
	4-Pip-Gly	(4-пиперидил) глицин
15	Pnf	пара-нитрофенилаланин (т.е. 4-нитрофенилаланин)
	Ppc	4-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота
20	Pyp	3-пиридинпропионовая кислота
	Sala	стирилаланин
	Sar	саркозин (т.е. N-метилглицин)
25	Thi	тиапролин
	2-Thia	2-тиенилаланин
	3-Thia	3-тиенилаланин
30	Thn	1,2,3,4-тетрагидро-2-нафтойная кислота
	Thnc	1,2,3,4-тетрагидронорбарман-3-карбоновая кислота
35	Thza	4-тиазолилаланин
	Tic	1,2,3,4-тетрагидро-3-изохинолинкарбоновая кислота
40	Tmra	3-(пара-тиометилфенил) аланин
	Tpa	3-(пара-тиофенил) аланин
45	Trp	тиопролин
	Tra	транексамовая кислота

50

TrPa триптамин

X-Phe фенилаланин с пара-, орто- и мета-заместителями

5 X в его бензольном кольце, например 3-(4-хлор-фенил) аланин

z карбобензилоксигруппа

10 Введение фармацевтически приемлемой соли соединения, описываемого формулой (I), пациенту, у которого нарушение является результатом биохимической активности, индуцированной NMB или соматостатином, также входит в рамки данного изобретения. Другими словами пептиды могут быть предоставлены в форме фармацевтически приемлемых солей, например кислотнo-аддитивных солей, или комплексов с металлами, 15 например с цинком, железом и тому подобным. Иллюстративными примерами кислотнo-аддитивных солей являются соли органических кислот, таких как уксусная, молочная, памовая, малеиновая, лимонная, яблочная, аскорбиновая, янтарная, бензойная, пальмитиновая, субериновая, салициловая, винная, метансульфоновая или толуолсульфоновая кислота, соли полимерных кислот, таких как дубильная кислота или 20 карбоксиметилцеллюлоза, и соли неорганических кислот, таких как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота или фосфорная кислота.

Другие особенности и преимущества данного изобретения будут очевидны из следующего описания предпочтительных вариантов, а также из формулы изобретения. Предполагается, что на основании приведенного здесь описания специалист в данной 25 области использует данное изобретение в самом полном объеме. Поэтому следующие конкретные варианты следует считать только иллюстративными и никоим образом не ограничивающими остальную часть заявки. Все цитированные здесь документы тем самым включены в виде ссылки.

ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ

30 В предпочтительном варианте особенностью изобретения является соединение согласно формуле 2, где

AA¹ отсутствует, является Ac-D-Phe или D- или L- изомером R¹¹, Pip, Pro или Ser, или ароматической α-аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Cra, Dip, Nal, Pal и Phe;

35 AA² означает Aic, Pal, Phe, F₅-Phe, 4-NO₂-Phe, Trp, Tyr, Phe (4-O-Bzl) или отсутствует;

AA³ означает D- или L- изомер аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Pen, Cys, hCys и Tmpa;

AA⁴ означает D- или L-изомер Trp или His;

40 AA⁵ является Lys, hLys, N-Me-Lys, Orn, цис-4-Acha или 4-Pip-Ala;

AA⁶ является D- или L- изомером аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Cys, hCys, Pen and Tmpa;

AA⁷ означает A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic, β-Ala, Gaba, Nle, F₅-Phe, Phe, Pro, Sar, Ser, Thr, Thr(Bzl), Tyr, Val или отсутствует;

45 AA⁸ означает R¹¹, Nal, Thr, Thr(Bzl), Tyr, Phe(4-O-Bzl) или отсутствует; или его фармацевтически приемлемая соль.

В более предпочтительном варианте особенностью изобретения является соединение согласно упомянутому непосредственно выше, где

50 AA¹ отсутствует или является D- или L- изомером R¹¹, Pip или Pro или ароматической α-аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Cra, Dip, Nal, Pal, Phe и Ac-Phe;

AA² означает Tyr, Pal, Phe, 4-NO₂-Phe, Trp или отсутствует;

AA³ является D- или L- изомером Cys или Pen;

AA⁴ означает D-Trp;

AA⁵ означает Lys, Orn или цис-4-Acha;

AA⁶ означает D- или L- изомер Cys или Pen;

5 AA⁷ означает A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic, β -Ala, Gaba, Nle, Phe, Pro, Sar, Thr, Thr(Bzl), Tyr, Val или отсутствует;

AA⁸ означает R¹¹, Thr, Tyr, Nal или отсутствует;

или его фармацевтически приемлемая соль.

10 В другом предпочтительном варианте особенностью изобретения является соединение согласно формуле III, где AA¹ означает R¹¹, Aic, Hca, Pro, Ser, Ser(Bzl), Trp, Tyr или D- или L- изомер ароматической α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Cpa, Nal, Ac-Nal, Phe, Ac-Phe, 4-NO₂-Phe и Ac-4-NO₂-Phe;

AA² означает Pal, Phe, F₅-Phe, Tyr или отсутствует;

15 AA³ является D- или L- изомером Cys, hCys, Pen или Tmpa;

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

AA⁴ является D- или L- изомером Trp или His;

AA⁵ означает Lys, N-Me-Lys, Orn, hLys, cis-4-Acha или 4-Pip-Ala;

20 AA⁶ является D- или L- изомером Cys, hCys, Pen или Tmpa;

AA⁷ означает R¹¹, A4c, A5c, Abu, β -Ala, Gaba, Phe, F₅-Phe, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Phe(4-O-Bzl) или отсутствует;

AA^{7b} означает R¹¹, Nal, F₅-Phe, X⁰-Phe или отсутствует, где X⁰ является галогеном, NO₂, CH₃, OH, Bzl или O-Bzl;

25 AA⁸ означает R¹¹, Nal, Tyr, Phe(4-O-Bzl) или отсутствует;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В более предпочтительном варианте особенностью изобретения является соединение согласно упомянутому непосредственно выше, где

30 AA¹ означает R¹¹, Aic, Hca, Pro, Ser(Bzl) или D- или L- изомер ароматической α -аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из Cpa, Nal, Ac-Nal, Phe, Ac-Phe, 4-NO₂-Phe и Ac-4-NO₂-Phe;

AA² означает Pal, Tyr или отсутствует;

AA³ является D- или L- изомером Cys или Pen;

35 AA^{3b} означает R¹¹, Pal, 4-Pal, Trp, Tyr, Phe(4-O-Bzl) или Phe, где R¹¹ представляет собой (T)аег;

AA⁴ означает D-Trp;

AA⁵ означает Lys, N-Me-Lys, Orn или цис-4-Acha;

AA⁶ является D- или L- изомером Cys или Pen;

40 AA⁷ означает R¹¹, A5c, Abu, Ser(Bzl), Thr, Thr(Bzl), Phe(4-O-Bzl), Gaba или отсутствует;

AA^{7b} означает Nal, X⁰-Phe или отсутствует;

AA⁸ означает Tyr или отсутствует;

или его фармацевтически приемлемая соль.

45 В еще одном предпочтительном варианте особенностью изобретения является соединение согласно формуле 4, где AA¹ означает Aic, Hup, Cpa, D-Cpa, Nal, Pal, Phe, Pro, R¹¹, Tyr или отсутствует;

AA² означает Phe, Trp, F₅-Phe, His, Tyr, Phe(4-O-Bzl) или R¹¹;

AA³ является D-изомером Trp, His или Pal;

50 AA⁴ означает Lys, N-Me-Lys, Orn, hLys, цис-4-Acha или 4-Pip-Ala;

AA⁵ означает Pal, Phe (4-O-Bzl), Thr(Bzl), Thr, Sar, Gaba, β -Ala, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic или отсутствует;

AA⁶ означает Thr, Tyr, Ser, F₅-Phe, Cpa, Nal или D- или L-Phe;

AA⁷ означает Nal, Pal или отсутствует;

AA⁸ означает R¹¹;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном предпочтительном варианте особенностью изобретения является
5 соединение согласно упомянутому непосредственно выше, где AA¹ означает Cpa, Nal, Pal, Phe, Tyr или отсутствует;

AA² означает Phe, Tyr, Trp или R¹¹;

AA³ означает D-Trp;

10 AA⁴ означает Lys, N-Me-Lys или цис-4-Acha;

AA⁵ означает Pal, Phe(4-O-Bzl), Aic, Gaba, A5c или отсутствует;

AA⁶ означает Thr, Nal или D-или L-Phe;

AA⁷ отсутствует;

AA⁸ означает R¹¹;

15 или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном предпочтительном варианте особенностью изобретения является соединение согласно формуле II, где R¹ и R⁵ отсутствуют и N-концевая аминокислота и C-концевая аминокислота вместе образуют амидную связь; или его фармацевтически приемлемая соль.

20 В еще одном предпочтительном варианте особенностью изобретения является соединение согласно формуле III, где R¹ и R⁵ отсутствуют и N-концевая аминокислота и C-концевая аминокислота вместе образуют амидную связь; или его фармацевтически приемлемая соль.

В наиболее предпочтительном варианте особенностью изобретения является
25 соединение согласно формуле II, где указанное соединение имеет формулу:

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

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

Nal-Tyr-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;

30 D-Dip-Tyr-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;

Dip-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;

Nal-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;

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

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

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

35 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH₂;

Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;

Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH₂;

(G(z))аег-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂ ;

Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;

40 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-β-Ala-Nal-NH₂;

Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH₂;

Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH₂;

Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH₂;

или его фармацевтически приемлемая соль.

45 В еще одном наиболее предпочтительном варианте особенностью изобретения является соединение согласно формуле II, где указанное соединение имеет формулу:

Phe-цикло(Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂;

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

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

50 Nal-Tyr-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;

Nal-Tyr-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;

Dip-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;

Nal-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;

Dip-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 5 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH₂;
 (G(z))aег-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 D-Cpa-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 10 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-β-Ala-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Aic-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH₂;
 15 (T)aег-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-(A)aег-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A4c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 Pro-Phe-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-NH₂;
 20 Pro-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Val-NH₂;
 Pip-4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nle-NH₂;
 (G)aег-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-(C)aег-NH₂;
 (C)aег-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-(G)aег-NH₂;
 Pro-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nle-Phe-NH₂;
 25 Pro-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-Nle-NH₂;
 Pro-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-Phe-NH₂;
 Cpa-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-NH₂;
 Cpa-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Tyr-NH₂;
 Pip-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-NH₂;
 30 Pip-Phe-цикло(Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Gaba-NH₂;
 Pro-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-NH₂;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном наиболее предпочтительном варианте особенностью изобретения является соединение согласно формуле III, где указанное соединение имеет формулу:

35 Nal-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Nal-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Phe-цикло(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Ac-D-4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 40 D-4-NO₂-Phe-Pal-цикло(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Tyr-NH₂;
 Cpa-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂,
 45 D-4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-Nal-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Pro-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Cpa-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Nal-NH₂;
 50 Ser(Bzl)-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
 (T)aег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (A)aег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (G)aег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

(Т)аег-цикло(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-(Т)аег-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 5 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-A5c-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Tyr-NH₂;
 D-Спа-цикло(D-Cys-(Т)аег-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 10 (С)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-Спа-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(Pen-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Trp-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 15 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Orn-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-hLys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-lamp-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Cha(4-am)-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
 20 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-D-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Trp-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Pen)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (С)аег-цикло(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Ina-цикло(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 25 Mnf-цикло(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Inp-цикло(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Nua-цикло(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Pyp-цикло(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 цикло(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 30 (Т)аег-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-Pat-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Tyr(Bzl)-Thr-NH₂;
 (С)аег-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-D-Trp-цикло(D-Cys-Pal-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Leu-NH₂;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

35 В еще одном наиболее предпочтительном варианте особенностью изобретения является соединение согласно формуле III, где указанное соединение имеет формулу:

Hsa-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Ac-Nal-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Ac-D-Phe-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 40 Ac-D-Nal-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Phe-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Nal-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Nal-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-Phe-цикло(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂;
 45 D-4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 Ac-D-4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-Pal-цикло(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Спа-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 50 D-4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 D-4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;

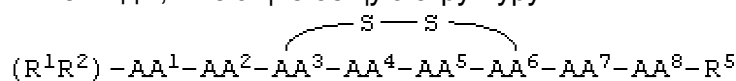
D-Nal-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Про-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Сра-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Nal-NH₂;
 Ser(Bzl)-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH₂;
 5 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (С)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 Аic-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (С(z))аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (А(z))аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 10 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (А)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (G)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 15 (Т)аег-цикло(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-(Т)аег-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-A5c-Tyr-NH₂;
 20 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Tyr-NH₂;
 D-Сра-цикло(D-Cys-(Т)аег-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-p-Me-Phe-NH₂;
 Ac-(Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (Т)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 25 D-Сра-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 (А)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 (С)аег-цикло(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном наиболее предпочтительном варианте особенностью изобретения
 30 является соединение согласно формуле 4, где указанное соединение имеет формулу:
 цикло(Trp-D-Trp-Lys-Phe(4-O-Bzl)-Phe-(Т)аег);
 цикло(Trp-D-Trp-Lys-Pal-Phe-(Т)аег);
 цикло(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-(Т)аег);
 или его фармацевтически приемлемая соль.

ПОЛУЧЕНИЕ ПЕПТИДОВ

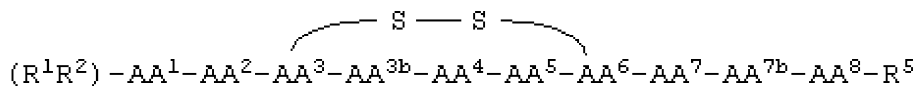
Пептиды синтезировали на амидной смоле Rink MBHA, (4-(2', 4'-диметоксифенил-Fmoc-аминометил)феноксиацетамидонорлейцил-MBHA-смола), используя стандартный протокол
 твердофазного синтеза, используемый в Fmoc-химии, и отщепляли с помощью смеси
 ТФУ/фенол/Н₂О/триизопропилсилан (83 мл/5 г/10 мл/2 мл). Циклизацию пептидов
 40 проводили в CH₃CN/Н₂О (5 мл/5 мл), используя смолу EKATIOX™ (EKAGEN Corporation,
 San Carlos, CA) и очищали на колонке C₁₈ с кремнеземом (Rainin Instruments Co.,
 Woburn, MA, теперь Varian Analytical, Walnut Creek, CA), используя буферы ацетонитрил
 / 0,1% трифторуксусная кислота. Гомогенность оценивали аналитической ВЭЖХ и масс-
 спектрометрией, и определили, что она составляла >95% для каждого пептида.

Пептиды, имеющие общую структуру



(II)

или



(III)

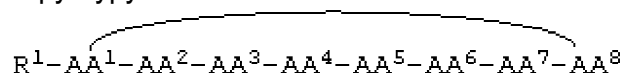
то есть имеющие циклическую тетра- или пентапептильную основу, синтезировали на амидной смоле MBHA Rink (4-(2',4'-диметоксифенил-Fmoc-аминометил)феноксияцетамидонорлейцил-MBHA-смола), следуя стандартному протоколу твердофазного синтеза, используемого в Fmoc-химии до тех пор, пока не был собран требуемый пептид. Конечное отщепление/удаление защитных групп достигали обработкой пептида, связанного со смолой, смесью ТФУ/фенол/Н₂О/триизопропилсилан (83:5:10:2 мл/г/мл/мл).

Циклизацию (образование S-S-связи) достигали растворением линейного пептида в 50 % смеси СН₃CN/Н₂О, за исключением тех случаев, которые оговорены особо, после чего добавляли 2,5 экв. смолы ЕКАТНIOX™, затем перемешивали в течение ночи.

Пептиды очищали на колонке С₁₈ кремнеземом, используя буфер ацетонитрил/0,1% ТФУ. Гомогенность оценивали аналитической ВЭЖХ и масс-спектрометрией и определили, что она составляла >95% для каждого пептида, если не оговорено особо.

Пептиды, имеющие карбоксильную функцию на С-конце, синтезировали на смоле Wang (смола на основе пара-бензилоксибензилового спирта), отщепляли от смолы и удаляли защитные группы смесью В (ТФУ: фенол: Н₂О: триизопропилсилан в соотношении 88:5:5:2).

Циклические благодаря образованию связи «голова-хвост» пептиды, имеющие общую структуру



(IV)

сначала синтезировали в виде полностью защищенного линейного пептида на 2-хлортритилхлоридной смоле.

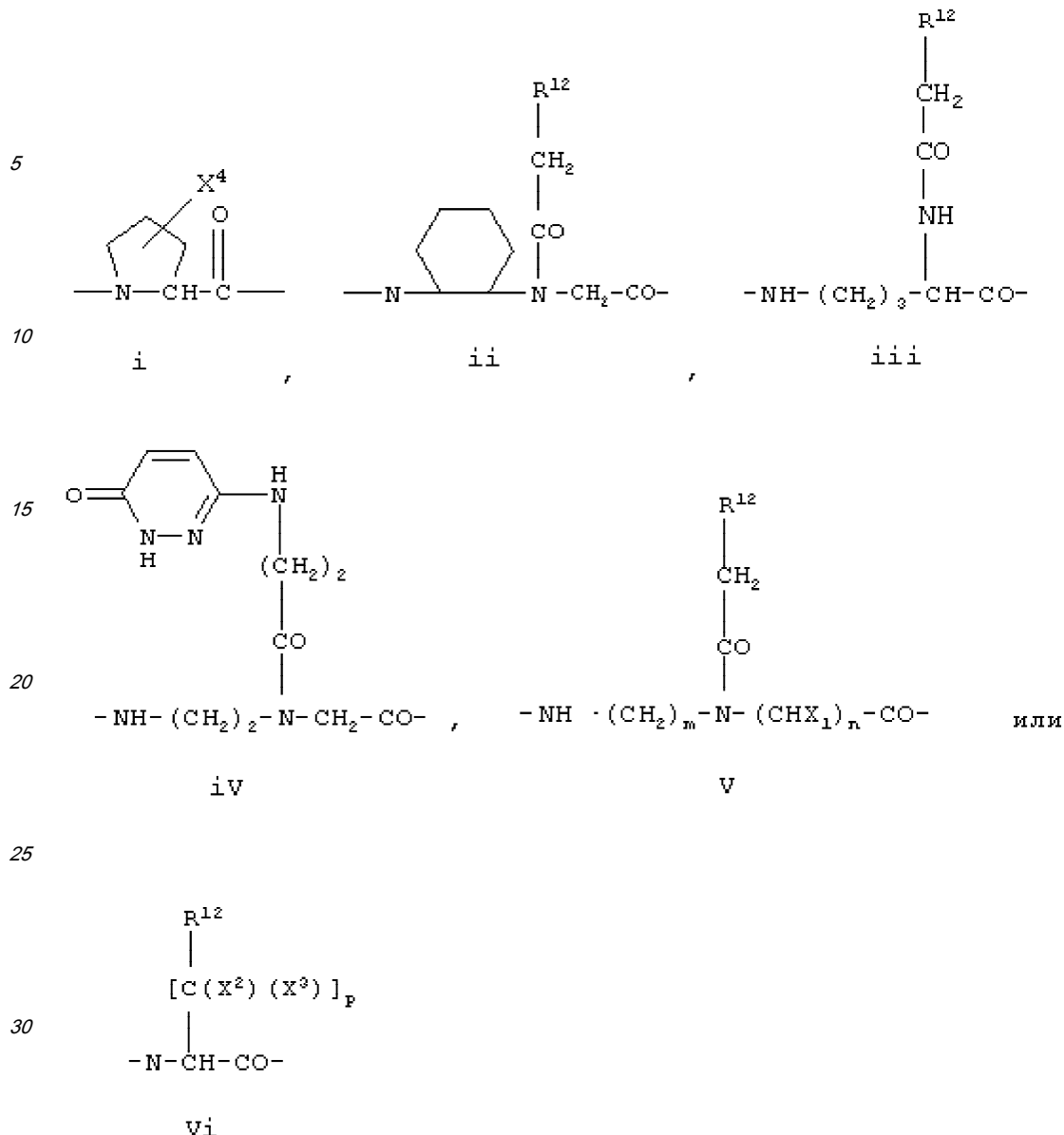
Первое удаление защитной группы Fmoc выполняли, используя 5% пиперидин в DMF/DCM (1:1) в течение примерно 10 минут, после чего 25% пиперидином в DMF в течение примерно 15 минут. Все последующие процедуры удаления защитных групп выполняли, используя стандартный протокол твердофазного синтеза, используемый в Fmoc-химии.

Защищенные линейные пептиды получали обработкой смолы смесью уксусной кислоты/TFE/DCM (1:1:8 по объему) примерно в течение 60 минут при комнатной температуре.

Циклизацию «голова-хвост» достигали с использованием в качестве связывающего/циклизирующего реагента HATU/HOAT/DIPEA. Полностью защищенный циклический пептид обрабатывали смесью ТФУ/фенол/Н₂О/триизопропилсилан (83:5:10:2 мл/г/мл/мл) примерно в течение 2 1/2 часа, чтобы достичь окончательного удаления защитных групп.

Пептиды очищали на колонке С₁₈ с кремнеземом, используя в качестве элюента буфер ацетонитрил/0,1% ТФУ. Гомогенность оценивали аналитической ВЭЖХ и масс-спектрометрией, и определили, что чистота составляла >97% для каждого пептида.

Как указано выше, некоторые соединения согласно изобретению включают в себя один или большее количество аминокислотных фрагментов R¹¹, имеющих структуру



где каждый из R^{12} , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , m , n и p имеет значение, определенное в формуле изобретения. Специалисту в области химического синтеза будет ясно, что различные аминокислоты R^{11} легко можно синтезировать, используя подходящие исходные материалы и известные способы синтеза. Примеры подходящих способов можно найти в следующих публикациях, которые, таким образом, включены в виде ссылки: аминокислота глицин: Tetrahedron, vol.51, pp.6179 (1995); Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol.5, No.11, p.1159 (1995); Tetrahedron, vol.53, No.43, p.14671 (1997); Nucleosides, Nucleotides, vol.6 (10 & 11), p.1893 (1997); α,α -диалкилированная аминокислота с боковой цепью, представленной нуклеотидным основанием, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol.92, p.12013 (1995); аминокислота циклогексилглицин, Chem. Eur. J. vol.3, No.6, p.912 (1997); σ -N-Вос- α -N-(тимин-1-илацетил)орнитин, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol.6, No.1, p.793 (1996); замещенный пролин, J. Chem. Soc. Perkin. Trans., vol. 1, pp.539, 547, 555 (1997); N-(аминометил)- β -аланин, Tetrahedron Lett., vol.36, No.38, p.6941 (1995); замещенный орнитин, Nucleosides and Nucleotides, vol. 17 (1-3), pp.219, 339 (1998); структура vi, Tetrahedron Lett., vol.36, No.10, p.1713 (1995); Tetrahedron Lett., vol.38, No.48, p.8363 (1997); структура v, Tetrahedron Lett., vol. 39, p. 4707 (1998); соединение iv, J. Amer. Chem. Soc., vol.119, p.11116 (1997); аминпролин, Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett., vol.7, no.6, p.681 (1997); хиральная полинуклеиновая кислота, Tetrahedron Lett., vol.35, No.29, p.5173 (1994); Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett., vol.4, no.8. p.1077 (1994).

Ниже приведено подробное описание, касающееся синтеза аналога №1. Другие пептиды согласно изобретению можно получить, сделав соответствующие модификации в пределах возможностей специалиста в области синтеза пептидов.

Стадия 1. Получение Fmoc-Nal-O-трет-бутил-Tyr-S-тритил-D-Cys-N-in-t-Boc-D-Trp-N-ε-t-
 5 Boc-Lys-S-тритил-D-Cys-Abu-Nal-4-(2',4'-
 диметоксфениламинометил)феноксиацетамидонорлейцил-4-метилбензгидриламиновой
 смолы.

Амидную смолу MBHA Rink (Novabiochem, Inc., San Diego, CA), 1 г (0,53 ммоль),
 помещали в реакционный сосуд №1 (RV-1) синтезатора пептидов модели 90 (Advanced
 10 ChemTech, Louisville, KY). Синтезатор пептидов программировали на выполнение
 следующего цикла реакции:

- а) диметилформамид;
- б) 25% пиперидин в диметилформамиде (2 раза в течение 15 минут каждый, с 1
 промывкой DMF между ними);
- 15 с) промывки DMF (3×10 мл, по 1 минуте каждая).

Смолу перемешивали с Fmoc-Nal (2,12 ммоль), гексафторфосфатом 2-(1H-
 бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуриона (HBUT) (2,01 ммоль) и
 диизопропилэтиламином (4,24 ммоль) в диметилформамиде в течение
 20 примерно 1½ часа и затем полученную в результате смолу с аминокислотой подвергали
 циклическим реакциям с (а) по (с) стадии в указанной выше программе. Nal-смолу
 связывали с Fmoc-Abu, затем подвергали циклу реакций, как описано выше. Смолу сушили
 в вакууме.

Следующие аминокислоты (1,4 ммоль) последовательно связывали с пептидом на
 25 смоле (0,35 ммоль) посредством той же самой процедуры: Fmoc-S-тритил-D-Cys, Fmoc-
 N-ε-t-Boc-Lys, Fmoc-N-in-t-Boc-D-Trp. После сушки в вакууме смолу с пептидом
 разделяли и одну часть связывали с Fmoc-S-тритил-O-Cys, Fmoc-O-t-бутил-Tyr. Связанную
 часть снова разделяли и одну часть связывали с Fmoc-Nal. После промывки DMF (3×10
 мл, по 1 минуте каждая) и сушки в вакууме заполненная смола весила 0,242 г.

30 Стадия 2. Получение H-Nal-Tyr-D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys-Abu-Nal-NH₂

Смолу с пептидом, полученную на стадии 1 (0,24 г, 0,087 ммоль), смешивали со
 свежеприготовленным раствором ТФУ (8,8 мл), фенола (0,5 г), H₂O (0,5 мл) и
 триизопропилсиланом (0,2 мл) при комнатной температуре и перемешивали примерно в
 течение 2½ часа. Избыток ТФУ выпаривали при пониженном давлении до маслянистого
 35 остатка. Затем к маслянистому остатку добавляли эфир и осаждали свободный линейный
 пептид, фильтровали, затем промывали осушенным эфиром. Затем неочищенный пептид
 растворяли в 11 мл CH₃CN/H₂O/0,1 N HOAc (5 мл/5 мл/1 мл), после чего добавляли 200
 мг смолы ЕКАТНIOX®. Смесь перемешивали в течение ночи и затем фильтровали.
 Фильтрат упаривали до небольшого объема, затем наносили на колонку (22-250 мм) с
 40 микросорбентом оксидом кремния, модифицированным октадецилсиланом (5 мкМ), с
 последующим элюированием линейным градиентом (от 30% до 80%, в течение 30 минут)
 ацетонитрила в воде, при этом оба растворителя содержали 0,1% трифторуксусную
 кислоту. Фракции оценивали аналитической высоко эффективной жидкостной
 хроматографией (ВЭЖХ) и объединяли, чтобы получить максимальную чистоту.

45 Лиофилизация растворов для удаления воды давала 10 мг продукта в виде белого,
 пушистого порошка. Посредством ВЭЖХ на колонке C₁₈ с диоксидом кремния с
 использованием такого же элюента, который указан непосредственно выше, обнаружено,
 что продукт является гомогенным (tR=16,646 минут). Инфузионная масс-спектрометрия
 подтвердила состав циклического октапептида (М.м. 1178,45).

50 ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ

На основании приведенного выше описания специалист в данной области легко
 установит основные особенности данного изобретения и, не отходя от сути и не выходя
 за рамки изобретения, может осуществить различные изменения и модификации

изобретения, для того чтобы адаптировать его к разным применениям и условиям. Таким образом, другие варианты также входят в формулу изобретения.

Таблица 1

5	Пептиды пункта 13	Масс- спект. M+1	Время удерживания (мин)	Градиент	Чистота
	Ac-D-Phe-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH ₂	1073,3	9,313	0% В - 100% В (30 мин)	95,61
10	Nal-Tyr-c(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH ₂	1191,6	18,936	30% В - 70% В (30 мин)	97,20
	Nal-Tyr-c(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH ₂	1177,5	17,360	30% В - 70% В (30 мин)	97,47
15	Dip-Tyr-c(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH ₂	1203,7	15,691	30% В - 70% В (30 мин)	100
	Nal-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH ₂	1177,7	16,646	30% В - 70% В (30 мин)	100
20	Dip-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH ₂	1217,8	17,470	30% В - 70% В (30 мин)	100
	Nal-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH ₂	1191,3	17,983	30% В - 70% В (30 мин)	100
25	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH ₂	1144,8	5,830	30% В - 70% В (15 мин)	100
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH ₂	1172,3	7,835	30% В - 70% В (15 мин)	84,67
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH ₂	1186,6	9,168	30% В - 70% В (15 мин)	79,33
35	(G(z))aeg-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH ₂	1268,4	10,931	30% В - 70% В (15 мин)	89,52
	Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH ₂	991,5	3,370	30% В - 70% В (15 мин)	98,48
40	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-β-Ala-Nal-NH ₂	1132,6	8,111	30% В - 70% В (15 мин)	93,5
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH ₂	1133,4	8,745	30% В - 70% В (15 мин)	97,15
45	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH ₂	1146,9	3,531	30% В - 70% В (15 мин)	100
50	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH ₂	1158,6	9,773	30% В - 70% В (15 мин)	99,29

5	Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- Nle-Phe-NH ₂	1039,5	Не определено	Не определено	Не определено
	Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- Thr-Nle-NH ₂	993,5	Не определено	Не определено	Не определено
	Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- Thr-Phe-NH ₂	1027,5	Не определено	Не определено	Не определено
10	Cpa-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- Gaba-NH ₂	948,4	Не определено	Не определено	Не определено
	Cpa-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- Gaba-Tyr-NH ₂	1111,5	Не определено	Не определено	Не определено
	Pip-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- NH ₂	793,4	Не определено	Не определено	Не определено
15	Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- Thr-NH ₂	880,4	Не определено	Не определено	Не определено

20

25

30

35

40

45

50

	Пептиды пункта 14	Масс- спект. M+1	Время удерживания (мин)	Градиент	Чистота
5	Phe-c(Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH ₂	783,4	12,788	0% В - 100% В (30 мин)	99,05
	Phe-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu- Thr-NH ₂	1031,4	13,130	0% В - 100% В (30 мин)	99,36
10	Ac-D-Phe-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys- Cys)-Abu-Thr-NH ₂	1074,40	9,313	0% В - 100% В (30 мин)	95,61
	Nal-Tyr-c(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val- Nal-NH ₂	1192,6	18,936	30% В - 70% В (30 мин)	97,20
15	Nal-Tyr-c(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu- Nal-NH ₂	1178,5	17,360	30% В - 70% В (30 мин)	95,74
	Dip-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- Abu-Nal-NH ₂	1204,70	15,691	30% В - 70% В (30 мин)	100
20	Nal-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- Abu-Nal-NH ₂	1178,70	16,646	30% В - 70% В (30 мин)	100
	Dip-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- Val-Nal-NH ₂	1218,80	17,470	30% В - 70% В (30 мин)	100
25	Nal-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- Val-Nal-NH ₂	1192,80	17,983	30% В - 70% В (30 мин)	100
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- A3c-Nal-NH ₂	1145,40	5,830	30% В - 70% В (15 мин)	100
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- A5c-Nal-NH ₂	1173,30	7,835	30% В - 70% В (15 мин)	84,67
35	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- A6c-Nal-NH ₂	1187,40	9,168	30% В - 70% В (15 мин)	79,33
	(G(z))aeg-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- A5c-Nal-NH ₂	1269,40	10,931	30% В - 70% В (15 мин)	89,52
40	D-Cpa-c(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c- Nal-NH ₂	1024,50	12,208	30% В - 70% В (15 мин)	93,89
	Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c- Nal-NH ₂	992,50	3,370	30% В - 70% В (15 мин)	98,48
45	Cpa-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c- Nal-NH ₂	1024,40	11,075	30% В - 70% В (15 мин)	100
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-β-	1133,60	8,111	30% В -	93,50

50

	Ala-Nal-NH ₂			70% В (15 мин)	
5	Спа-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- Sar-Nal-NH ₂	1134,40	8,745	30% В - 70% В (15 мин)	97,15
	Спа-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- Aic-Nal-NH ₂	1221,70	3,655	30% В - 70% В (15 мин)	100
10	Спа-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- Gaba-Nal-NH ₂	1147,90	3,531	30% В - 70% В (15 мин)	100
15	Спа-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- Pro-Nal-NH ₂	1159,60	9,773	30% В - 70% В (15 мин)	99,29

20

25

30

35

40

45

50

	Пептиды пункта 15	Масс-спект. М+1	Время удерживания (мин.)	Градиент	Чистота
5	Nal-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	1092,4	8,536	40% В - 80% В (15 мин)	84,30
	D-Nal-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	1092,3	8,113	40% В - 80% В (15 мин)	81,98
10	D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH ₂	946,4	Не определено	Не определено	Не определено
	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	1087,3	13,785	30% В - 70% В (30 мин)	100
15	Ac-D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	1129,3	18,325	30% В - 70% В (30 мин)	91,23
	D-4-NO ₂ -Phe-Pal-c(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Tyr-NH ₂	1293,00	15,486	30% В - 70% В (30 мин)	92,63
20	Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1218,6	4,723	40% В - 70% В (15 мин)	100
	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-NH ₂	1066,3	3,858	40% В - 70% В (15 мин)	100
25	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1229,5	3,828	40% В - 70% В (15 мин)	96,97
	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1244,6	6,296	40% В - 70% В (15 мин)	92,85
30	4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1229,7	4,543	40% В - 50% В (15 мин)	100
	D-Nal-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1234,5	4,590	40% В - 50% В (15 мин)	100
35	Pro-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1134,6	3,205	40% В - 70% В (15 мин)	99,57
	Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Nal-NH ₂	1252,6	10,723	40% В - 70% В (15 мин)	94,42
	Ser(Bzl)-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH ₂	1124,4	3,880	40% В - 70% В (15 мин)	100
45	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1303,8	6,148	40% В - 70% В (15 мин)	94,03
	(A)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1313,60	3,445	7% В - 37% В	100

50

				(15 мин)	
5	(G)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1329,70	3,461	7% В - 37% В (15 мин)	100
	(T)aeg-c(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1304,70	3,613	7% В - 37% В (15 мин)	100
10	(T)aeg-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1319,50	4,546	7% В - 37% В (15 мин)	95,93
	(T)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1303,60	6,823	7% В - 37% В (15 мин)	96,73
15	(T)aeg-c(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1422,90	3,988	7% В - 37% В (15 мин)	89,94
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH ₂	1291,00	3,515	7% В - 37% В (15 мин)	100
20	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH ₂	1366,80	5,805	7% В - 37% В (15 мин)	93,17
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-A5c-Tyr-NH ₂	1224,60	3,248	7% В - 37% В (15 мин)	100
25	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Tyr-NH ₂	1198,70	3,233	7% В - 37% В (15 мин)	93,67
	(C)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1304,80	6,148	40% В - 70% В (15 мин)	94,03
30	D-Спа-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1218,7	Не определено	Не определено	Не определено
	(T)aeg-c(Pen-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1331,6	Не определено	Не определено	Не определено
35	(T)aeg-c(D-Cys-Trp-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1341,7	Не определено	Не определено	Не определено
	(T)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1302,7	Не определено	Не определено	Не определено
40	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Orn-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1289,8	Не определено	Не определено	Не определено
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-hLys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1317,8	Не определено	Не определено	Не определено
45	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Iamp-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1393,4	Не определено	Не определено	Не определено
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Cha(4-am)-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1357,6	Не определено	Не определено	Не определено
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH ₂	1289,7	Не определено	Не определено	Не определено
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-D-Tyr-NH ₂	1303,4	Не определено	Не определено	Не определено

50

	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Trp-NH ₂	1326,4	He определено	He определено	He определено
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Pen)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1331,6	He определено	He определено	He определено
5	(C)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1287,9	He определено	He определено	He определено
	Ina-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1264,7	He определено	He определено	He определено
10	Inp-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1207,6	He определено	He определено	He определено
	Nua-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1199,0	He определено	He определено	He определено
	(T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1303,7	He определено	He определено	He определено
15	(T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Tyr(Bzl)-Thr-NH ₂	1303,7	He определено	He определено	He определено
	(C)aeg-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1287,9	He определено	He определено	He определено

20

25

30

35

40

45

50

	Пептиды пункта 16	Масс- спект. M+1	Время удерживания (мин.)	Градиент	Чистота
5	Hca-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)- Nal-NH ₂	1027,2	6,160	40% В - 80% В (15 мин)	97,01
	Ac-Nal-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys- Cys)-Nal-NH ₂	1135,3	10,583	40% В - 80% В (15 мин)	95,10
10	Ac-D-Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys- Cys)-Nal-NH ₂	1086,3	11,110	40% В - 80% В (15 мин)	78,33
	Ac-D-Nal-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys- Cys)-Nal-NH ₂	1134,4	11,046	40% В - 80% В (15 мин)	72,29
15	D-Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)- Nal-NH ₂	1044,1	11,110	40% В - 80% В (15 мин)	78,33
	Nal-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)- Nal-NH ₂	1093,40	8,536	40% В - 80% В (15 мин)	84,30
20	D-Nal-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)- Nal-NH ₂	1093,30	8,113	40% В - 80% В (15 мин)	81,98
	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp- Lys-Cys)-Nal-NH ₂	1088,30	13,785	30% В - 70% В (30 мин)	100
25	Ac-D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Tyr-D- Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	1130,30	18,325	30% В - 70% В (30 мин)	91,23
	D-4-NO ₂ -Phe-Pal-c(D-Cys-Phe(4-O- Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Tyr-NH ₂	1293,00	15,486	30% В - 70% В (30 мин)	92,63
30	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Pal-D-Trp- Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1229,6	3,663	30% В - 70% В (15 мин)	100
35	Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1219,60	4,723	40% В - 70% В (15 мин)	100
	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Pal-D-Trp- Lys-Cys)-Thr(Bzl)-NH ₂	1067,30	3,858	40% В - 70% В (15 мин)	100
40	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Pal-D-Trp- Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1230,50	3,828	40% В - 70% В (15 мин)	96,97
	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp- Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1245,60	6,296	40% В - 70% В (15 мин)	92,85
45	4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys- Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1230,70	4,543	40% В - 50% В (15 мин)	100
50	D-Nal-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-	1235,50	4,590	40% В -	100

	Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂			50% В (15 мин)	
5	Pro-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1135,60	3,205	40% В - 70% В (15 мин)	99,57
	Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Nal-NH ₂	1253,60	10,723	40% В - 70% В (15 мин)	94,42
10	Ser(Bzl)-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)- Thr-Tyr-NH ₂	1125,40	3,880	40% В - 70% В (15 мин)	100
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1304,80	6,148	40% В - 70% В (15 мин)	94,03
15	(C)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1289,70	4,833	40% В - 70% В (15 мин)	100
	Aic-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1196,60	8,946	40% В - 70% В (15 мин)	98,97
20	(C(z))aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1422,6	10,766	40% В - 70% В (15 мин)	100
	(A(z))aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1312,6	7,46	25% В - 40% В (25 мин)	91,94
25	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D- Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1303,7	3,713	7% В - 37% В (15 мин)	100
	(A)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1312,6	3,445	7% В - 37% В (15 мин)	100
30	(G)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1328,7	3,461	7% В - 37% В (15 мин)	100
	(T)aeg-c(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys- Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1303	3,613	7% В - 37% В (15 мин)	100
35	(T)aeg-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1318,5	4,546	7% В - 37% В (15 мин)	95,93
	(T)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1302,6	6,823	7% В - 37% В (15 мин)	96,73
40	(T)aeg-c(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys- Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1421,9	3,988	7% В - 37% В (15 мин)	89,94
45	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)- Ser(Bzl)-Tyr-NH ₂	1290,0	3,515	7% В - 37% В (15 мин)	100

50

	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH ₂	1366,80	5,805	7% В - 37% В (15 мин)	93,17
5	D-Спа-c(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1337,70	8,643	7% В - 37% В (15 мин)	93,67
	(C)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1313,60	3,445	7% В - 37% В (15 мин)	100
10	D-Спа-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1218,7	Не определено	Не определено	Не определено
	(T)aeg-c(Pen-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1331,6	Не определено	Не определено	Не определено
15	(T)aeg-c(D-Cys-Trp-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1341,7	Не определено	Не определено	Не определено
	(T)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1302,7	Не определено	Не определено	Не определено
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Orn-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1289,8	Не определено	Не определено	Не определено
20	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-hLys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1317,8	Не определено	Не определено	Не определено
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Iamp-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1393,4	Не определено	Не определено	Не определено
25	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Cha(4-am)-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1357,6	Не определено	Не определено	Не определено
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH ₂	1289,7	Не определено	Не определено	Не определено
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-D-Tyr-NH ₂	1303,4	Не определено	Не определено	Не определено
30	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Trp-NH ₂	1326,4	Не определено	Не определено	Не определено
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Pen)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1331,6	Не определено	Не определено	Не определено
35	(C)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1287,9	Не определено	Не определено	Не определено
	Ina-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1264,7	Не определено	Не определено	Не определено
	Inp-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1207,6	Не определено	Не определено	Не определено
40	Nua-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1199,0	Не определено	Не определено	Не определено
	(T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1303,7	Не определено	Не определено	Не определено
45	(T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Tyr(Bzl)-Thr-NH ₂	1303,7	Не определено	Не определено	Не определено
	(C)aeg-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1287,9	Не определено	Не определено	Не определено

Пептиды пункта 17	Масс- спект. M+1	Время удерживания (мин)	Градиент	Чистота
c(Trp-D-Trp-Lys-Pal-Phe-(T)aeq)	1062,50	12,188	30% В – 70% В (15 мин)	96,61

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Таблица 2

	Пептиды пункта 13	hsst 1 K _i (нМ)	hsst 2 K _i (нМ)	hsst 3 K _i (нМ)	hsst 4 K _i (нМ)	hsst 5 K _i (нМ)
5	Ac-D-Phe-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH ₂	1000	33	1000	1000	2881
	Nal-Tyr-c(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH ₂	765	1000	426	1000	1000
	Nal-Tyr-c(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH ₂	771	990	369	1000	1000
	Dip-Tyr-c(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH ₂	92	964	523	Не определено	1394
10	Nal-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH ₂	65	1000	184	Не определено	908
	Dip-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH ₂	246	1582	1407	Не определено	557
15	Nal-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH ₂	869	1000	325	Не определено	649
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH ₂	88	1000	628	1000	329
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH ₂	27	1000	591	1000	895
20	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH ₂	354	1000	1000	1000	1000
	(G(z))aeg-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH ₂	103	25	212	1000	263
25	Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH ₂	718	1000	801	873	1000
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-β-Ala-Nal-NH ₂	192	1000	28	898	34
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH ₂	201	1000	230	Не определено	171
30	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH ₂	270	468	51	Не определено	18
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH ₂	218	1000	618	1000	125
35	Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nle-Phe-NH ₂	Не определено	1000	7,96	Не определено	Не определено
	Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-Nle-NH ₂	Не определено	1000	4,17	Не определено	Не определено
	Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-Phe-NH ₂	Не определено	445	3,10	Не определено	Не определено
40	Cpa-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-NH ₂	Не определено	1000	201	Не определено	Не определено
	Cpa-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Tyr-NH ₂	Не определено	1000	388	Не определено	Не определено
45	Pip-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-NH ₂	Не определено	1000	59,37	Не определено	Не определено
	Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-NH ₂	Не определено	Не определено	37,18	Не определено	Не определено

50

	Пептиды пункта 14	hsst 1 K _i (нМ)	hsst 2 K _i (нМ)	hsst 3 K _i (нМ)	hsst 4 K _i (нМ)	hsst 5 K _i (нМ)
	Phe-c(Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH ₂	1678	1000	1000	199	3208
	Phe-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH ₂	1000	574	1000	1000	1000
5	Ac-D-Phe-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH ₂	1000	33	1000	1000	2881
	Nal-Tyr-c(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH ₂	765	1000	426	1000	1000
	Nal-Tyr-c(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH ₂	771	990	369	1000	1000
10	Dip-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH ₂	92	964	522,5	Не определено	1393,5
	Nal-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH ₂	65	1000	184	Не определено	908
15	Dip-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH ₂	246	1582	1407	Не определено	557
	Nal-Tyr-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH ₂	869	1000	325	Не определено	649
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH ₂	88	1000	628	1000	329
20	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH ₂	27	1000	591	1000	895
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH ₂	354	1000	1000	1000	1000
25	(G(z))aeg-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH ₂	103	25	212	1000	263
	D-Cpa-c(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH ₂	117	1000	1000	1000	75
	Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH ₂	718	1000	801	873	1000
	Cpa-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH ₂	679	1000	1000	1000	20
30	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-β-Ala-Nal-NH ₂	192	1000	28	898	34
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH ₂	201	1000	230	Не определено	171
35	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH ₂	270	468	51	Не определено	18
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH ₂	218	1000	618	1000	125
	(T)aeg-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-(A)aeg-NH ₂	963	1000	1079	1000	1000
40	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A4c-Nal-NH ₂	178	1000	604,33	1000	122,29
	Cpa-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH ₂	231	1000	591	1000	27,83
	Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH ₂	237	1000	1000	1000	454
	Pro-Phe-c(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-NH ₂	188	1000	384,5	62	347
	Pro-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Val-NH ₂	1000	1000	188	1000	1000
45	(G)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-(C)aeg-NH ₂	204	1000	1000	1000	1000
	(C)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-(G)aeg-NH ₂	1000	1000	1000	1000	202

50

Пептиды пункта 15		hsst 1 K _i (нМ)	hsst 2 K _i (нМ)	hsst 3 K _i (нМ)	hsst 4 K _i (нМ)	hsst 5 K _i (нМ)
5	Nal-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	163	1017	201	1586	193
	D-Nal-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	146	375	178	Не определено	415
	D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH ₂	1000	1000	791	2304	1035
	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)- Nal-NH ₂	498	804	252	525	298
10	Ac-D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)- Nal-NH ₂	1684	302	182	624	208
	D-4-NO ₂ -Phe-Pal-c(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D- Trp-Lys-Cys)-Tyr-NH ₂	1000	1000	1000	253	1000
15	Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr- NH ₂	369	1000	837	1000	135
	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-NH ₂	496	1000	2187	1000	574
20	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	137	1000	1276	1000	415
	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	257	1000	496	714	111
	4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	345	1000	1023	1000	102
	D-Nal-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)- Tyr-NH ₂	88	1000	835	1000	357
25	Pro-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr- NH ₂	120	1000	625	1000	313
	Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Nal- NH ₂	526	1000	776	1000	239
30	Ser(Bzl)-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr- NH ₂	1113	1000	1024	1000	959
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	15	1000	1000	Не определено	281
35	(A)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)- Tyr-NH ₂	103	1000	1000	1000	1115
	(G)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)- Tyr-NH ₂	554	1000	1000	1000	1000
40	(T)aeg-c(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	210	1000	1000	1000	455,9
	(T)aeg-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)- Tyr-NH ₂	73	1000	1117	328	58,9
45	(T)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)- Tyr-NH ₂	23	1000	533,9	1000	174,6
	(T)aeg-c(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)- Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	972	1000	1000	1000	1898
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Ser(Bzl)- Tyr-NH ₂	19	1000	1000	208	210,4

50

5	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH ₂	59	1000	112,4	621	47
	(C)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	62	1000	1000	1000	714,7
	D-Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	89	1000	1000	288	291
10	(T)aeg-c(Pen-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	39,46	1000	1000	32	18,45
	(T)aeg-c(D-Cys-Trp-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	30,77	1000	885	1000	113
	(T)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	8,48	1000	1000	530	72,75
15	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Orn-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	404,25	1000	1000	1000	1000
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-hLys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1000	1000	1000	967	621
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Iamp-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1000	1000	481,33	838	1000
20	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Cha(4-am)-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1000	1000	1000	606	621
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH ₂	3,74	1000	1000	277	211
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-D-Tyr-NH ₂	234	1000	1000	1000	663
25	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Trp-NH ₂	77,42	1000	1000	1000	467,3
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Pen)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	52,3	1000	1000	1000	1000
	(C)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	2,81	1000	1000	918	150
30	Ina-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	23,24	1000	652	731	14,38
	Inp-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	130,48	1000	1000	1000	133,5
	Nua-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	43,63	1000	1000	1000	368
35	(T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	10,28	1000	574	1000	62,2
	(T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Tyr(Bzl)-Thr-NH ₂	895,43	1000	1000	1000	252,5
	(C)aeg-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	15,79	1000	307	250	347,1

50

	Пептиды пункта 16	hsst 1 K _i (нМ)	hsst 2 K _i (нМ)	hsst 3 K _i (нМ)	hsst 4 K _i (нМ)	hsst 5 K _i (нМ)
	Hca-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	638	301	443	1381	433
	Ac-Nal-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	282	724	265	1000	199
5	Ac-D-Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	273	604	227	699	167
	Ac-D-Nal-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	724	1026	339	1000	517
10	D-Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	182	134	157	594	415
	Nal-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	163	1017	201	1586	193
	D-Nal-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	146	375	178	Не определено	415
	D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH ₂	1000	1000	791	2304	1035
15	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	498	804	252	525	298
	Ac-D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Nal-NH ₂	1684	302	182	624	208
20	D-4-NO ₂ -Phe-Pal-c(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Tyr-NH ₂	1000	1000	1000	253	1000
	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	121	1000	1000	1000	584
	Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	369	1000	837	1000	135
25	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-NH ₂	496	1000	2187	1000	574
	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	137	1000	1276	1000	415
30	D-4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	257	1000	496	714	111
	4-NO ₂ -Phe-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	345	1000	1023	1000	102
	D-Nal-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	88	1000	835	1000	357
35	Pro-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	120	1000	625	1000	313
	Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Nal-NH ₂	526	1000	776	1000	239
40	Ser(Bzl)-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-Tyr-NH ₂	1113	1000	1024	1000	959
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	15	1000	1000	Не определено	281
45	(C)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	46	1000	1000	Не определено	942
	Aic-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	281	1000	1321	1000	870

50

5	(C(z))aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	449	1000	213	1000	565
	(A(z))aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	146	1000	1000	1000	1122
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	39	1000	1000	1000	1910
10	(A)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	88	1000	1000	1000	1230
	(G)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	637	1000	1000	1000	1000
	(T)aeg-c(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	199	1000	1000	1000	395
15	(T)aeg-c(D-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	88	1000	1117	328	37
	(T)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	36	1000	534	100	175
	(T)aeg-c(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	972	1000	1000	1000	1898
20	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH ₂	28	1000	1000	126	84
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Cys)-Phe(4-O-Bzl)-Tyr-NH ₂	59	1000	112,4	621	47
	D-Cpa-c(D-Cys-(T)aeg-D-Trp-Lys-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	3418	1000	631	Не определено	1000
25	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-p-Me-Phe-NH ₂	37,4	1000	1000	Не определено	265
	Ac-(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	44,2	1000	1000	Не определено	1000
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH ₂	20,9	1000	739,5	Не определено	215
30	D-Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH ₂	230	1000	1000	Не определено	120
	(A)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	3,43	1000	1000	Не определено	616
	(C)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	3,51	1000	1000	833	787,5
35	D-Cpa-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	89	1000	1000	288	291
	(T)aeg-c(Pen-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	39,46	1000	1000	32	18,45
	(T)aeg-c(D-Cys-Trp-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	30,77	1000	885	1000	113
40	(T)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	8,48	1000	1000	530	72,75
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Orn-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	404,25	1000	1000	1000	1000

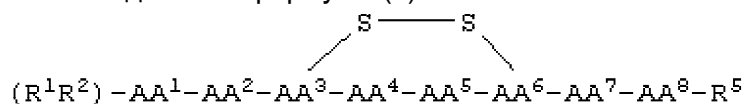
50

	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-hLys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1000	1000	1000	967	621
5	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-lamp-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1000	1000	481,33	838	1000
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Cha(4-am)-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	1000	1000	1000	606	621
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Ser(Bzl)-Tyr-NH ₂	3,74	1000	1000	277	211
10	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-D-Tyr-NH ₂	234	1000	1000	1000	663
	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Trp-NH ₂	77,42	1000	1000	1000	467,3
15	(T)aeg-c(D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-D-Pen)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	52,30	1000	1000	1000	1000
	(C)aeg-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	2,81	1000	1000	918	150
20	Ina-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	23,24	1000	625	731	14,38
	Inp-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	130,48	1000	1000	1000	133,5
25	Nua-c(D-Cys-Phe-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	43,63	1000	1000	1000	368
	(T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	10,28	1000	574	1000	62,20
30	(T)aeg-Pal-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Tyr(Bzl)-Thr-NH ₂	895,43	1000	1000	1000	252,5
	(C)aeg-Phe-c(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)Thr(Bzl)-Tyr-NH ₂	15,79	1000	307	250	347

35	Пептиды пункта 17	hsst 1 K _i (нМ)	hsst 2 K _i (нМ)	hsst 3 K _i (нМ)	hsst 4 K _i (нМ)	hsst 5 K _i (нМ)
	c(Trp-D-Trp-Lys-Pal-Phe-(T)aeg)	201	321	1000	1321	812
	c(Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-(T)aeg)	1000	1000	348,5	1000	255,5

Формула изобретения

1. Соединение формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль,
 где α-азот каждой из AA¹, AA², AA³, AA⁴, AA⁵, AA⁶, AA⁷ и AA⁸ независимо необязательно замещен (C₁₋₄)алкилом, (C₃₋₄)-алкенилом, (C₃₋₄)алкинилом или (C₁₋₆)алкил -C(O)-;

AA¹ отсутствует, является Ac-D-Phe или D- или L-изомером R¹¹, Pip, Pro или ароматической α-аминокислотой, выбранной из группы, состоящей из Cra, Dip, Nal и Phe;

AA² отсутствует, является Pal, Phe, Tyr;

AA³ является D- или L-изомером Cys;

AA⁴ является D- или L-изомером Trp;

AA⁵ означает Lys;

AA⁶ является D- или L- изомером Cys;

AA⁷ является A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic, β-Ala, Gaba, Nle, Pro, Sar, Thr, Thr(Bzl),

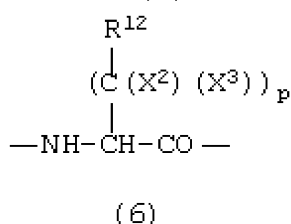
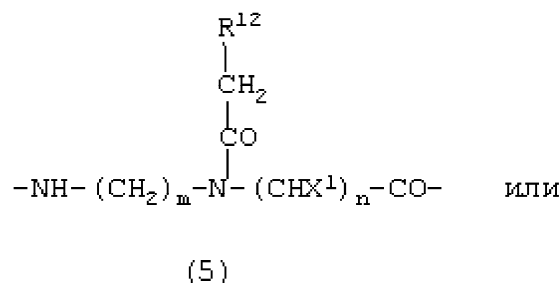
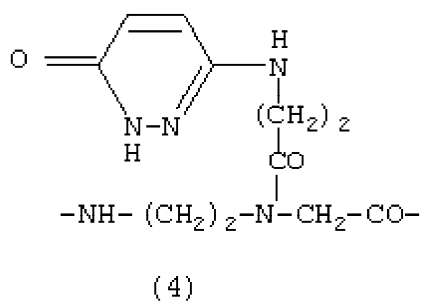
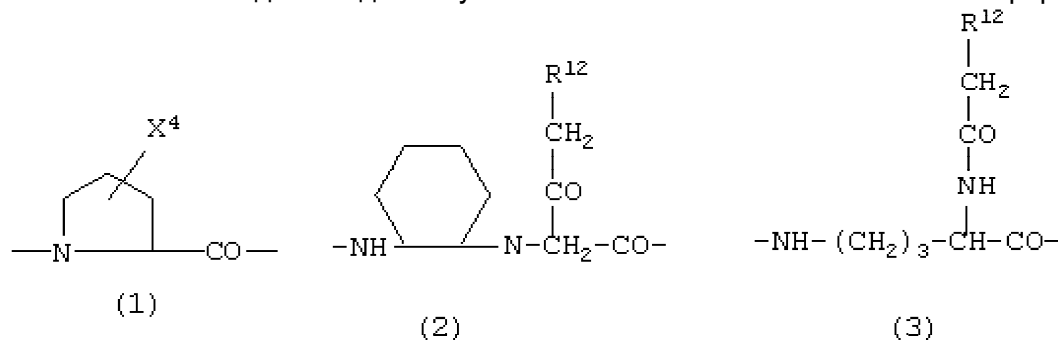
Val или отсутствует и

AA⁸ является R¹¹, Nal, Thr, Tyr, Phe, Nle или отсутствует;

каждый из R¹ и R² независимо представляет собой H или отсутствует;

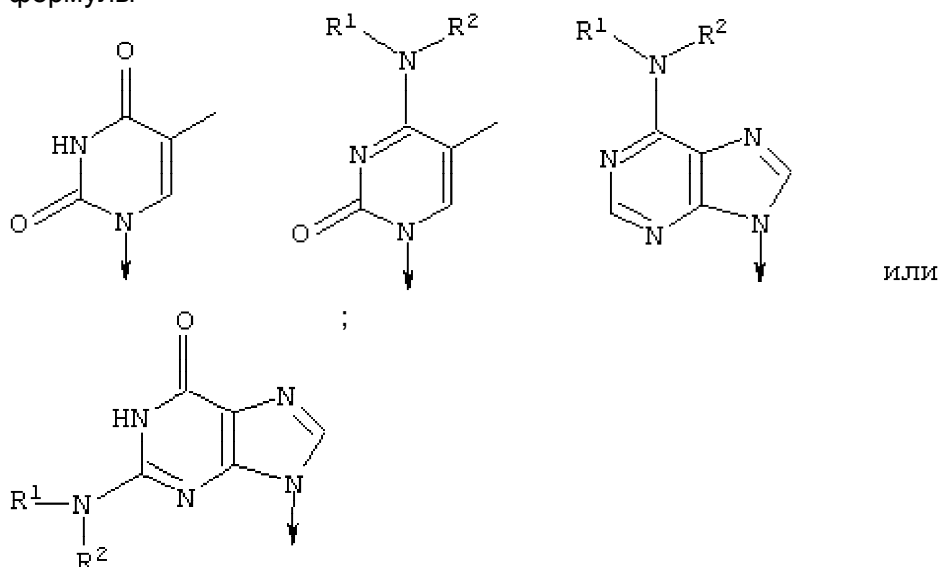
R⁵ является -NR⁷R⁸, где каждый R⁷ и R⁸ независимо представляет собой H,

R¹¹ независимо для каждого случая является D- или L- аминокислотой формулы



где каждый из m и n независимо равны 1, 2 или 3 и p равно 0, 1 или 2;

R¹² независимо для каждого случая является необязательно замещенным фрагментом формулы



X¹ означает H, (C₁₋₆)алкил или фрагмент, который соответствует группе боковой цепи

Arg, Leu, Gin, Lys, Tyr, His, Thr, Trp, Phe, Val, Ala, Lys или His;

каждый из X^2 и X^3 независимо представляет собой H, галоген, (C_{1-12})

алкил, фенил, фенил- (C_{1-6}) алкил;

X^4 означает H, OH или NH_2 ;

5 при условии, что присутствуют, по меньшей мере, шесть аминокислотных остатков;

AA^3 и AA^6 связаны дисульфидной связью;

и указанное соединение формулы (II) не имеет формулу:

D-Phe-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr- NH_2 ;

10 Ac-Phe-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr- NH_2 ;

L-4- NO_2 -Phe-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr- NH_2 ;

Ac-L-4- NO_2 -Phe-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr- NH_2 ;

Hca-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr- NH_2 ;

D-Dip-Tyr-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal- NH_2 ;

15 D-4- NO_2 -Phe-Phe(4-O-Bzl)-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)Cha-Nal- NH_2 ;

или

D-4- NO_2 -Phe-цикло(D-Cys-Phe(4-O-Bzl)-D-Trp-Lys-Cys)-Val-Tyr- NH_2 .

2. Соединение по п.1, где AA^1 отсутствует или является D- или L-изомером R^{11} , Pip

20 или Pro, или ароматической α -аминокислотой, выбранной из группы, состоящей из Cra, Dip, Nal, Phe и Ac-Phe; AA^2 является Tyr, Pal, Phe или отсутствует; AA^3 является D- или L-

изомером Cys; AA^4 означает D-Trp; AA^5 означает Lys; AA^6 является D- или L- изомером

Cys; AA^7 означает A3c, A4c, A5c, A6c, Abu, Aic, β -Ala, Gaba, Nle, Pro, Sar, Thr,

Thr(Bzl), Val или отсутствует; и AA^8 является R^{11} , Thr, Nal, Tug или отсутствует; или его

25 фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.2, где указанное соединение имеет формулу

Ac-D-Phe-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr- NH_2 ;

Nal-Tyr-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal- NH_2 ;

Nal-Tyr-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal- NH_2 ;

30 D-Dip-Tyr-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal- NH_2 ;

Dip-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal- NH_2 ;

Nal-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal- NH_2 ;

Dip-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal- NH_2 ;

Nal-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal- NH_2 ;

35 Cra-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal- NH_2 ;

Cra-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal- NH_2 ;

Cra-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal- NH_2 ;

(G(z))aeg-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal- NH_2 ;

Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal- NH_2 ;

40 Cra-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- β -Ala-Nal- NH_2 ;

Cra-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal- NH_2 ;

Cra-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal- NH_2 ;

Cra-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal- NH_2 ;

Pro-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nle-Phe- NH_2 ;

45 Pro-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-Nle- NH_2 ;

Pro-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr-Phe- NH_2 ;

Cra-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba- NH_2 ;

Cra-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Tyr- NH_2 ;

Pip-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)- NH_2 ;

50 Pip-Phe-цикло(Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Gaba- NH_2 или

Pro-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr- NH_2 ,

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.2, где указанное соединение соответствует формуле

Phe-цикло(Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Thr-NH₂,
 Phe-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;
 Ac-D-Phe-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Abu-Thr-NH₂;
 Nal-Tyr-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 5 Nal-Tyr-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Dip-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Dip-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 10 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH₂;
 (G(z))aeg-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 D-Cpa-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 15 Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-β-Ala-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Aic-Nal-NH₂;
 20 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH₂;
 (T)aeg-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-(A)aeg-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A4c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 25 Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nal-NH₂;
 Pro-Phe-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-NH₂;
 Pro-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-Cys)-Val-NH₂;
 Pip-4-NO₂-Phe-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Nle-NH₂;
 (G)aeg-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-(C)aeg-NH₂ или
 30 (C)aeg-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-(G)aeg-NH₂,
 или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Способ, позволяющий вызывать агонистическое действие со стороны рецептора
 нейромедина В у пациента, который в этом нуждается, при этом указанный способ
 включает в себя введение указанному субъекту эффективного количества соединения по
 35 п.3 или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Способ, позволяющий вызывать агонистическое действие со стороны рецептора
 соматостатина у пациента, который в этом нуждается, при этом указанный способ
 включает в себя введение указанному субъекту эффективного количества соединения по
 п.4 или его фармацевтически приемлемой соли.

7. Способ, позволяющий вызывать агонистическое действие SSTR-1 у пациента,
 который в этом нуждается, при этом указанный способ включает в себя введение
 указанному субъекту эффективного количества соединения по п.4 или его
 фармацевтически приемлемой соли при условии, что указанное соединение не является

Nal-Tyr-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 45 Nal-Tyr-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Dip-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Abu-Nal-NH₂;
 Dip-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 Nal-Tyr-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Val-Nal-NH₂;
 50 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A3c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;
 Cpa-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A6c-Nal-NH₂;
 (G(z))aeg-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;

D-Спа-цикло(Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;

Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;

Спа-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-A5c-Nal-NH₂;

Спа-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-β-Ala-Nal-NH₂;

5 Спа-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Sar-Nal-NH₂;

Спа-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Aic-Nal-NH₂;

Спа-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Gaba-Nal-NH₂ или

Спа-Pal-цикло(D-Cys-D-Trp-Lys-D-Cys)-Pro-Nal-NH₂.

8. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами рецептора соматостатина, включающая в себя эффективное количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Способ лечения заболевания у субъекта, включающий в себя введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по п.1, где указанное заболевание выбрано из группы, состоящей из рака легкого, глиомы, анорексии, гипотиреоза, гиперальдостеронизма, пролиферации *H.pylori*, акромегалии, рестеноза, болезни Крона, системного склероза, наружной или внутренней ложной кисты поджелудочной железы и асцита, ВИПомы, гиперплазии панкреатических островков, гиперинсулинизма, гастриномы, синдрома Золлингера - Эллисона, диареи, диареи, связанной со СПИДом, диареи, связанной с химиотерапией, склеродермии, синдрома раздраженной толстой кишки, панкреатита, непроходимости тонкой кишки, гастроэзофагеального рефлюкса, дуоденогастрального рефлюкса, синдрома Кушинга, гонадотропиномы, гиперпаратиреоза, болезни Грейвса, диабетической нейропатии, болезни Педжета и поликистозного заболевания яичника, рака щитовидной железы, гепатомы, лейкоза, менингиомы, раковой кахексии, ортостатической гипотензии, постпрандиальной гипотензии, панических состояний, аденом, секретирующих GH, акромегалии, аденом, секретирующих TSH, аденом, секретирующих пролактин, инсулиномы, глюкагономы, сахарного диабета, гиперлипидемии, нечувствительности к инсулину, синдрома X, ангиопатии, пролиферативной ретинопатии, феномена «рассвета», нефропатии, секреции желудочной кислоты, пептических язв, кишечной фистулы, кожно - панкреатической фистулы, демпинг-синдрома, синдрома водной диареи, панкреатита, опухоли, секретирующей желудочно-кишечные гормоны, ангиогенеза, артрита, отторжения аллогенного трансплантата, кровотечения при сосудистой трансплантации, портальной гипертензии, желудочно-кишечного кровотечения, ожирения и передозировку опиоидами.

35

40

45

50