

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038157**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.15

(21) Номер заявки
201590841

(22) Дата подачи заявки
2013.10.31

(51) Int. Cl. *A61K 38/31* (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
A61K 38/08 (2006.01)
C07D 457/00 (2006.01)
C07D 519/02 (2006.01)

(54) ХИМЕРНЫЕ АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА-ДОФАМИНА

(31) 61/721,372

(32) 2012.11.01

(33) US

(43) 2015.12.30

(86) PCT/US2013/067661

(87) WO 2014/070971 2014.05.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИПСЕН ФАРМА С.А.С. (FR)

(72) Изобретатель:
**Дун Чжэн Синь, Шен Йилана, Ким
Сунь Хюк (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-20060063704
US-B1-6465613
Ross et al. 'Synthetic mimetics of protein
secondary structure domains' Phil. Trans. R. Soc. A
(2010), 368, 989-1008; pg. 1000, para 2-3
US-A1-20050118099
US-A1-20110064742
US-A1-20050222025
US-A1-20070154392
US-A1-20060052389
Rohrer et al. 'Rapid Identification of
Subtype-Selective Agonists of the Somatostatin
Receptor Through Combinatorial Chemistry' Science
282:737-740; 23 October 1998 (23.10.1998) whole
doc.

(57) Изобретение относится к новым химерным аналогам соматостатина-дофамина, к включающим их фармацевтическим композициям для лечения нейроэндокринной опухоли и к способу лечения нейроэндокринной опухоли у индивидуума.

B1**038157****038157 B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым химерным аналогам соматостатина-дофамина, имеющим улучшенную активность, и к их применению среди прочего для ингибирования, профилактики и/или лечения нейроэндокринных опухолей, неоплазии, акромегалии, болезни/синдрома Кушинга и/или других состояний.

Известный уровень техники

Природные соматостатины (SST), которые также известны как рилизинг-факторы, ингибирующие продукцию соматотропина (SRIF), обладают разнообразными биологическими эффектами во многих клетках и органах организма. Они продуцируются нормальными эндокринными, гастроинтестинальными, иммунными и нервными клетками, а также определенными опухолями (Patel, Y.C., *Frontiers in Neuroendocrinology*, 20(3): 157-198 (1999); Froidevaux et al., *Biopolymers*, 66(3): 161-83 (2002)). Эффекты соматостатинов в общих чертах являются ингибиторными по отношению к секреции гормонов для лечения нейроэндокринной опухоли, а также по отношению к пролиферации и выживаемости клеток. Они ингибируют как эндокринную секрецию (например, гормона роста, инсулина, глюкагона, гастрина, холецистокинина, вазоактивного кишечного пептида и секретина), так и экзокринную секрецию (например, кислоты желудочного сока, кишечинальной жидкости и панкреатических ферментов (Patel Y.C., (1999), процитировано). Соматостатины ингибируют также пролиферацию как нормальных, так и опухолевых клеток (Bousquet, et al., *Chemotherapy*, 47(2): 30-39 (2001)).

Эти биологические эффекты соматостатинов, все ингибиторные по природе, осуществляются через ряд рецепторов, сопряженных с G-белками, среди которых охарактеризовано пять различных подтипов (SSTR1-5) (Reubi, et al., *Cancer Res*, 47: 551-558 (1987); Reisine, et al., *Endocrine Review*, 16: 427-442 (1995); Patel Y.C., (1999), процитировано). SSTR1-5 имеют сходное сродство к эндогенным лигандам соматостатина, но различное распределение в разных тканях.

Аналоги соматостатинов исходно разрабатывались для контроля гормональных синдромов, связанных с нейроэндокринными опухолями (NET). В последние годы накапливающиеся данные подтверждают их роль как антипролиферативных агентов, способных стабилизировать рост опухолей у больных с метастатическими нейроэндокринными злокачественными опухолями, включая карциноиды и эндокринные опухоли поджелудочной железы (Strosberg, et al., *World Gastroenterol*, 26(24): 2963-2970 (2010)).

Примеры аналогов соматостатина раскрыты, например, в публикациях PCT № WO 02/10215; WO 2007/144492; WO 2010/037930; WO 99/22735 и WO 03/014158.

Дофамин представляет собой катехоламинерный нейротрансмиттер, который вовлечен в патогенез как болезни Паркинсона, так и шизофрении (Graybiel, et al., *Adv. Neurol.*, 53: 17-29 (1990); Goldstein, et al., *FASEB Journal*, 6: 2413-2421 (1992); Olanow, et al., *Annu. Rev. Neurosci.*, 22, 123-144 (1999)). Дофамин и родственные молекулы, как показано, ингибируют рост нескольких типов злокачественных опухолей у мышей, и эта активность по-разному обусловлена ингибированием пролиферации опухолевых клеток, стимуляцией противоопухолевого иммунитета или влияниями на метаболизм меланина при злокачественных меланомах (Wick, M.M., *J. Invest. Dermatol.*, 71: 163-164 (1978); Wick M.M., *J. Natl. Cancer Inst.*, 63: 1465-1467 (1979); Wick M.M., *Cancer Treat. Rep.*, 63: 991-997 (1979); Basu, et al., *Endocrine*, 12: 237-241 (2000); Basu, et al., *J. Neuroimmunol.*, 102: 113-124 (2000)).

Установлено, что подтип DRD2 рецептора дофамина и подтип SSTR2 рецептора соматостатина, а также другие подтипы рецепторов соматостатина и члены семейств рецепторов дофамина и опиатов взаимодействуют физически через гетероолигомеризацию с возникновением нового рецептора с повышенной функциональной активностью (Rocheville, et al., *Science*, 288(5463): 154-157 (2000); Baragli, et al., *Hetero-oligomerization of dopamine (D2R) and SST receptors (SSTR2) in CHO-K1 cells and cortical cultured neurons*, *Proc. 85th Endo. Soc. Meeting*, Philadelphia, PA, USA (2003) (Abstract P2-669); Pfeiffer, et al., *J. Biol. Chem.*, 277: 19762-19772 (2002)).

Сочетание данных фундаментальных исследований, касающихся взаимодействия соматостатиновых и дофаминовых рецепторов, и клинических сообщений об усиленной эффективности комбинированного лечения аналогами соматостатина и дофамина при подавлении гиперсекреции гормона роста привело к концепции создания химерных молекул, сочетающих структурные черты обоих классов соединений. Примеры химерных молекул соматостатина-дофамина раскрыты в публикации патентной заявки США № US 2004/0209798 и публикациях PCT № WO 2004/091490, WO 2002/100888 и WO 2009/139855.

Иллюстративные химерные молекулы соматостатина-дофамина, как показано в данной области техники, сохраняют способность взаимодействовать с рецепторами обоих семейств и проявляют существенно повышенные силу и эффективность по сравнению с индивидуальными агонистами SST или DA. Исследования *in vitro* с клетками аденомы гипофиза от больных акромегалией показали, что химерные молекулы имеют исключительную активность в отношении подавления роста секреции гормона роста и пролактина клетками аденомы гипофиза от больных акромегалией (Saveanu, et al., *J. Clin Endocrinol Metab*, 87(12): 5545-5552 (2002); Jaquet, et al., *European Journal of Endocrinology*, 153: 135-141 (2005)). Сходно наблюдалось сильное подавление секреции АКТГ опухолями кортикотрофов, вызывающими болезнь Кушинга, и подавление пролиферации нефункционирующих аденом гипофиза (Florio, et al., *Endocrine*

Related Cancer, 15: 583-596 (2008)). Химерные соединения соматостатина-дофамина являются также весьма сильными и эффективными при подавлении как гормона роста, так и IGF-1 in vivo при тестировании на нечеловекообразных приматах, не влияя ни на секрецию инсулина, ни на гликемический контроль (Culler, et al., The somatostatin-dopamine Chimeric molecule, BIM-23A760, does not induce the insulin/glycemic effects observed with individual somatostatin or dopamine agonists in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis), 12th Meeting of the European Neuroendocrine Association, Athens, Greece (2006)).

Исходные клинические исследования, изучавшие острое подкожное введение выбранных химерных соединений соматостатина-дофамина, выявили как продолжительное время полужизни в кровотоке, так и удлиненную продолжительность биологического эффекта (Culler, M., Horm Metab Res, 43(12): 854-857 (2011)). При хроническом введении, однако, выбранные химерные соединения соматостатина-дофамина, как обнаружено, дают метаболит с дофаминэргической активностью, который постепенно аккумулируется и вмешивается в активность родительского соединения (Culler, M., (2011) процитировано).

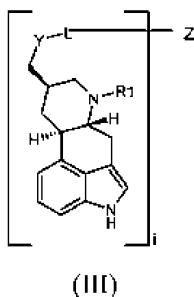
Очевидно, что сохраняется потребность в дополнительных химерных аналогах соматостатина-дофамина, имеющих улучшенную активность, для применения среди прочего для ингибирования, профилактики и/или лечения нейроэндокринных опухолей и/или заболеваний.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение основывается на открытии улучшенных химерных аналогов соматостатина-дофамина, которые представляют собой химерные соединения, которые сохраняют активность как соматостатина, так и дофамина. Предпочтительные химерные аналоги соматостатина-дофамина по изобретению имеют степень активности по сравнению с определенными представленными ранее соединениями соматостатина-дофамина, которая делает их многообещающим дополнением к разрабатываемому семейству аналогов соматостатина-дофамина.

Улучшенные химерные аналоги соматостатина-дофамина по изобретению рассматриваются как являющиеся пригодными, например, in vitro для использования в качестве инструментов исследования, в диагностических тестах и т.д., или in vivo для использования в качестве диагностических или терапевтических агентов. Предпочтительные химерные аналоги по изобретению проявляют повышенную активность по сравнению с природным соматостатином и дофамином, либо поодиночке, либо в сочетании, и особенно проявляют повышенную активность по сравнению с представленными ранее химерными аналогами соматостатина-дофамина.

В настоящем изобретении предлагается соединение, представляющее собой химерный аналог соматостатина-дофамина формулы III



включающее по меньшей мере одну часть, которая связывается с одним или более подтипами рецептора дофамина, где

Y представляет собой -S-;

L представляет собой $-(CH_2)_n-C(O)-$;

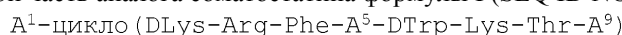
i равно 1 или 2;

n равно 1-3; и

R1 представляет собой (C_{1-3}) алкил;

где каждая часть, изображенная между скобками, независимо в каждом случае присоединена к N-концевой аминогруппе или внутренней аминогруппе Z; и

Z представляет собой часть аналога соматостатина формулы I (SEQ ID NO: 58)



(I)

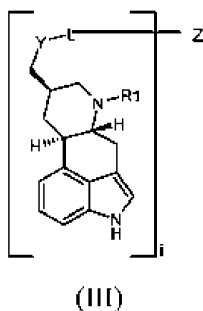
где A^1 представляет собой DТуг или отсутствует;

A^5 представляет собой Phe или 4Pal и

A^9 представляет собой Phe, 4FPhe или Туг;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Дополнительно в настоящем изобретении предлагается соединение, представляющее собой химерный аналог соматостатина-дофамина формулы III



включающее
по меньшей мере одну часть, которая связывается с одним или более подтипами рецептора дофамина, где

Y представляет собой -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)- или отсутствует;

L представляет собой -(CH₂)_n-C(O)- или -(CH₂)_n-;

i равно 1 или 2;

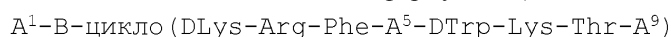
n равно 1-3;

R¹ представляет собой (C₁₋₃)алкил; и

R⁶ представляет собой H или (C₂)ацил;

где каждая часть, изображенная между скобками, независимо в каждом случае присоединена к N-концевой аминогруппе или внутренней аминогруппе Z; и

Z представляет собой часть аналога соматостатина формулы II (SEQ ID NO: 59)



(II)

где A¹ представляет собой DТуг, Туг, Lys или отсутствует;

В представляет собой псевдопептидную связь;

A⁵ представляет собой Phe, 3Pal или 4Pal; и

A⁹ представляет собой Phe, 2FPhe, 3FPhe, 4FPhe, 3,4FPhe, 3,5FPhe, 2,3,4,5,6FPhe или Туг;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения указанная псевдопептидная связь формулы II представляет собой psi (CH₂NR), psi (CH₂NAc) или Dор1-psi(CH₂N).

В следующем варианте осуществления изобретения Y представляет собой -S-, -S(O)-, -S(O)₂- или -N(R⁶)-; и

A¹ представляет собой DТуг, Туг, Lys или отсутствует.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединению по изобретению, которое представляет собой

(D-6-метил-8β-эрголинил)-пропионил-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:1);

(D-6-метил-8β-эрголинил)-бутаноил-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:2);

(D-6-метил-8β-эрголинил)-пентаноил-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:3);

Dop1-Tyr-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:4);

Dop1-Tyr-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:5);

Dop1-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:6);

Dop1-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3,4FPhe) (SEQ ID NO:7);

Dop1-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3,5FPhe) (SEQ ID NO:8);

Dop1-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3FPhe) (SEQ ID NO:9);

Dop1-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-2FPhe) (SEQ ID NO:10);

Dop1-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-2,3,4,5,6FPhe) (SEQ ID NO:11);

Dop1-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:12);

Dop1-Lys (Dop1)-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-

Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:13);

Dop1-Lys (Dop1)-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:14);

Dop1 (SO₂)-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:15);

Dop1 [(R)SO]-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:16);

Dop1 [(S)SO]-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:17);

Dop1 (SO)-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:18);

Dop1 (SO)-Tyr-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:19);

Dop1 (SO)-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:20);

Dop1 (SO)-Tyr-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:21);

Dop1 (SO)-Lys[Dop1 (SO)]-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:22);

Dop1 (SO)-Lys[Dop1 (SO)]-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:23);

Dop1 (SO₂)-Tyr-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:24);

Dop1 (SO₂)-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:25);

Dop1 (SO₂)-Tyr-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:26);

3-[N-(D-6-метил-8β-эрголинилметил)]-аминопропионил-psi (CH₂NAc)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:27);

Dop1-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:28);

Dop1-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:29);

Dop1-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID

NO:30);

Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe)
(SEQ ID NO:31);

3-[N-ацетил-N-(D-6-метил-8β-эрголинилметил)]-
аминопропионил-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-
Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:32);

3-[N-ацетил-N-(D-6-метил-8β-эрголинилметил)]-
аминопропионил-psi (CH₂NAc) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-
4FPhe) (SEQ ID NO:33);

бис[Dop1-psi (CH₂N)] -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-
Phe) (SEQ ID NO:35);

3-[N-ацетил-(D-6-метил-8β-эрголинилметил)]-аминопропионил-
psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID
NO:36);

Dop1-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-
Phe) (SEQ ID NO:39);

Dop1-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-
Tyr) (SEQ ID NO:40);

Dop1-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID
NO:41);

бис[Dop1-psi (CH₂N)] -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-
Tyr) (SEQ ID NO:42);

Dop1-DTyr-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID
NO:43);

Dop1-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-3Pal-DTrp-Lys-Thr-
Phe) (SEQ ID NO:44);

бис[Dop1-psi (CH₂N)] -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-
4FPhe) (SEQ ID NO:45);

бис[Dop1-psi (CH₂N)] -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-
Phe) (SEQ ID NO:46);

Dop1-DTyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-
Phe) (SEQ ID NO:47);

Dop1-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID
NO:50);

Dop1-Lys (Dop1)-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-
Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:52); или

(D-6-метил-8β-эрголинилметил)-сульфонилпропил-psi (CH₂NH) -
цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:53);

или его фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к соединению по изобрете-
нию, где

R1 представляет собой -CH₃;

Y представляет собой -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

L представляет собой -(CH₂)-C(O)- или -(CH₂)₂-;

A¹ представляет собой Tug, Lys или отсутствует;

В представляет собой $\psi(\text{CH}_2\text{NH})$;
 A^5 представляет собой Phe или 4Pal; и
 A^9 представляет собой Phe, 4FPhe или Tug;
 или его фармацевтически приемлемая соль, в частности, где указанное соединение представляет собой

Dop1-Tyr- $\psi(\text{CH}_2\text{NH})$ -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:4);

Dop1-Tyr- $\psi(\text{CH}_2\text{NH})$ -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:5);

Dop1- $\psi(\text{CH}_2\text{NH})$ -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:6);

Dop1- $\psi(\text{CH}_2\text{NH})$ -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:12);

Dop1-Lys (Dop1)- $\psi(\text{CH}_2\text{NH})$ -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:13);

Dop1-Lys (Dop1)- $\psi(\text{CH}_2\text{NH})$ -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:14);

Dop1 (SO_2)- $\psi(\text{CH}_2\text{NH})$ -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:15);

Dop1 [(R) SO]- $\psi(\text{CH}_2\text{NH})$ -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:16);

Dop1 [(S) SO]- $\psi(\text{CH}_2\text{NH})$ -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:17);

Dop1 (SO)- $\psi(\text{CH}_2\text{NH})$ -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:18);

Dop1 (SO) -Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:19);

Dop1 (SO) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:20);

Dop1 (SO) -Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:21);

Dop1 (SO) -Lys [Dop1 (SO)] -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:22);

Dop1 (SO) -Lys [Dop1 (SO)] -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:23);

Dop1 (SO₂) -Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:24);

Dop1 (SO₂) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:25);

Dop1 (SO₂) -Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:26);

Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:28);

Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:31);

Dop1-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:39);

Dop1-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:40);

Dop1-Lys (Dop1) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:52); или

(D-6-метил-8β-эрголинилметил) -сульфонилпропил-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:53); или его фармацевтически приемлемую соль.

В следующем варианте осуществления изобретение представляет собой соединение по изобретению, в котором

A¹ представляет собой Tyr или Lys;

A⁵ представляет собой 4Pal; и

A⁹ представляет собой Phe; или

его фармацевтически приемлемую соль, в частности, где указанное соединение представляет собой

Dop1-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:4);

Dop1-Lys (Dop1) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:14);

Dop1 (SO) -Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:21);

Dop1 (SO) -Lys [Dop1 (SO)] -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:23); или

Dop1 (SO₂) -Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:26);

или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к соединению по изобретению, где

A¹ представляет собой Tyr или отсутствует;

A⁵ представляет собой Phe; и

A⁹ представляет собой 4FPhe;

или его фармацевтически приемлемая соль, в частности, где указанное соединение представляет собой

Dop1-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:5);

Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:6);

Dop1 (SO₂) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:15);

Dop1 (SO) -Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:19);

Dop1 (SO) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:20);

Dop1 (SO₂) -Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:24); или

(D-6-метил-8β-эрголинилметил) -сульфонилпропил-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:53);

или его фармацевтически приемлемую соль.

В следующем варианте осуществления изобретение относится к соединению по изобретению, где

A¹ представляет собой Lys или отсутствует;

A⁵ представляет собой 4Pal; и

A⁹ представляет собой Tyr;

или его фармацевтически приемлемой соли, в частности, где указанное соединение представляет собой

Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:12);

Dop1-Lys (Dop1) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:13);

Dop1 [(R) SO] -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:16);

Dop1 [(S) SO] -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:17);

Dop1 (SO) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:18);

Dop1 (SO) -Lys [Dop1 (SO)] -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:22); или

Dop1 (SO₂) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:25);

или его фармацевтически приемлемую соль.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к соединению по изобретению, в котором

Y отсутствует и

L представляет собой -(CH₂)_n;

или его фармацевтически приемлемую соль, в частности, где указанное соединение представляет собой

(D-6-метил-8β-эрголинил)-пропионил-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:1);

(D-6-метил-8β-эрголинил)-бутаноил-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:2); или

(D-6-метил-8β-эрголинил)-пентаноил-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:3);

или его фармацевтически приемлемую соль.

В предпочтительном варианте осуществления соединения по изобретению представляет собой Dop1-psi (CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 12).

В настоящем изобретении также предлагается фармацевтическая композиция для лечения нейроэндокринной опухоли, включающая эффективное количество соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтически приемлемом носителе.

Дополнительно в настоящем изобретении также предлагается способ лечения нейроэндокринной опухоли у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для лечения нейроэндокринной опухоли у указанного индивидуума.

В одном из вариантов осуществления изобретения указанная нейроэндокринная опухоль выбрана из карциноидной опухоли, глюкагономы, мелкоклеточной карциномы легкого, медуллярной карциномы щитовидной железы, ВИПомы, инсулиномы и функционирующей или нефункционирующей гастроэнтеропанкреатической нейроэндокринной опухоли (GEP-NET).

В следующем варианте осуществления изобретения указанная нейроэндокринная опухоль представляет собой нейроэндокринную опухоль гипофиза, в частности указанная нейроэндокринная опухоль гипофиза выбрана из продуцирующей адренокортикотропный гормон (АКТГ) опухоли, продуцирующей гормон роста опухоли, продуцирующей пролактин опухоли, гиперпролактинемии, секретирующей тиреотропный гормон (ТТГ) опухоли, "нефункционирующей" аденомы гипофиза или гонадотропином, более предпочтительно, где продуцирующая АКТГ опухоль ассоциирована с болезнью Кушинга, или где продуцирующая гормон роста опухоль ассоциирована с акромегалией, или где продуцирующая пролактин опухоль представляет собой пролактиному.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 представляет собой график, демонстрирующий активность соединения 4 (см. табл. I в настоящем описании, представленную ниже, для его химического названия и соответствующей ему структурной формулы) в отношении действия на опухолевые клетки гипофиза больных акромегалией, имеющих макроаденому, и подавления продукции гормона роста. Различные концентрации соединения 4 добавляли к среде, и клетки инкубировали в течение 18 ч перед измерением уровней гормона роста в среде с использованием исследовательского набора для иммуноопределения гормона роста AlphaLISA (PerkinElmer).

Фиг. 2 представляет собой график, демонстрирующий активность соединений 5, 6 и 7 (см. табл. I в настоящем описании, представленную ниже, для их химических названий и соответствующих им структурных формул) в отношении действия на опухолевые клетки гипофиза больных акромегалией, имеющих макроаденому, и подавления продукции гормона роста. Различные концентрации соединений 5, 6 и 7 добавляли к среде, и клетки инкубировали в течение 18 ч перед измерением уровней гормона роста в среде с использованием исследовательского набора для иммуноопределения гормона роста AlphaLISA (PerkinElmer).

Фиг. 3 представляет собой график, демонстрирующий активность соединений 4, 6, 7, 8 и 9 (см. табл. I в настоящем описании, представленную ниже, для их химических названий и соответствующих им структурных формул) в отношении действия на опухолевые клетки гипофиза больных акромегалией, имеющих макроаденому, и подавления продукции гормона роста. Различные концентрации соединений 4, 6, 7, 8 и 9 добавляли к среде, и клетки инкубировали в течение 18 ч перед измерением уровней гормона роста в среде с использованием исследовательского набора для иммуноопределения гормона роста AlphaLISA (PerkinElmer).

Фиг. 4 представляет собой график, демонстрирующий активность соединений 4, 7, 8 и 9 (см. табл. I в настоящем описании, представленную ниже, для их химических названий и соответствующих им структурных формул) в отношении действия на опухолевые клетки гипофиза больных акромегалией, имеющих макроаденому, и подавления продукции гормона роста. Различные концентрации соединений 4, 7, 8 и 9 добавляли к среде, и клетки инкубировали в течение 18 ч перед измерением уровней гормона роста в среде с использованием исследовательского набора для иммуноопределения гормона роста AlphaLISA (PerkinElmer).

Фиг. 5 представляет собой график, демонстрирующий повышенную активность соединений 4 и 5

(см. табл. I в настоящем описании, представленную ниже, для их химических названий и соответствующих им структурных формул) по сравнению с родительскими аналогами соматостатина (т.е. части соматостатина соединений 4 и 5) в отношении действия на опухолевые клетки гипофиза больных акромегалией, имеющих макроаденому, и подавления продукции гормона роста. Различные концентрации соединений 4 и 5 добавляли к среде, и клетки инкубировали в течение 18 ч перед измерением уровней гормона роста в среде с использованием исследовательского набора для иммуноопределения гормона роста AlphaLISA (PerkinElmer).

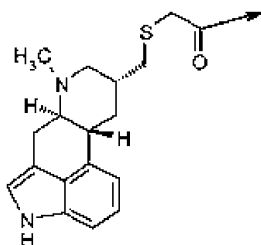
Подробное описание изобретения

Определения.

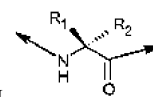
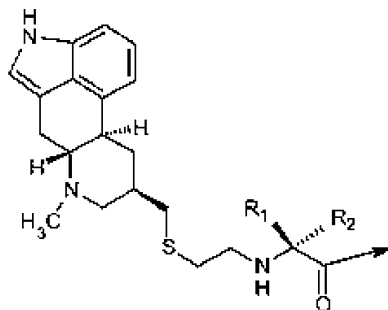
Номенклатура, используемая для определения пептидов, представляет собой обычно применяемую в этой области техники, где аминокислота на N-конце находится слева и карбоксильная группа на C-конце находится справа. Когда аминокислота имеет изомерные формы, представлена L-форма аминокислоты, если явно не указано иначе, например, "DLys" для D-лизина.

Линии между аминокислотными остатками, если не указано иначе, представляют собой пептидные связи между аминокислотными остатками. Греческая буква Ψ , обозначаемая в настоящем описании как "psi", используется в настоящем документе для указания на то, что пептидная связь (т.е. амидная связь) заменена на псевдопептидную связь (т.е. восстановленную амидную связь). При применении в настоящем описании формат термина ψ представляет собой $X-\psi(CH_2NR)-X'$, где X представляет собой аминокислотный радикал или ацильный радикал, например Dop1, Dop1(SO) или Dop1(SO₂), как определено в настоящем описании, чья карбонильная группа модифицирована до CH₂, и где X' представляет собой аминокислотный радикал, чья α -аминогруппа модифицирована до NR, где R представляет собой, например, H, (C₁₋₁₀)алкил, (C₂₋₁₀)ацил или часть, которая связывается с одним или более подтипами рецептора дофамина, например Dop1, Dop1(SO) или Dop1(SO₂), как определено в настоящем описании, или любую из этих частей, чья карбонильная группа модифицирована до CH₂. Например, если X представляет собой Dop1, чья карбонильная группа модифицирована до CH₂, и если R представляет собой ацетил, то $X-\psi(CH_2NR)-X'$ представлен как "Dop1-psi(CH₂NAc)-X' ". В другом примере, если X и R, оба, представляют собой Dop1, чья карбонильная группа модифицирована до CH₂, то $X-\psi(CH_2NR)-X'$ представлен как "бис[Dop1-psi(CH₂N)]-X' ", где псевдопептидная связь обозначается как Dop1-psi(CH₂N), где Dop1 соответствует R в формуле $X-\psi(CH_2NR)-X'$. Природа псевдопептидной связи в примере бис[Dop1-psi(CH₂N)]-X' должна быть более ясной при ссылке на иллюстративное представление термина "бис[Dop1-psi(CH₂N)]-X' ", представленного в настоящем описании ниже.

Термин "Dop1" при применении в настоящем описании означает соединение, имеющее химическое название (D-6-метил-8 β -эрголинилметил)тиоацетил и имеющее следующую структуру:



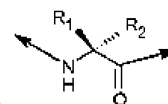
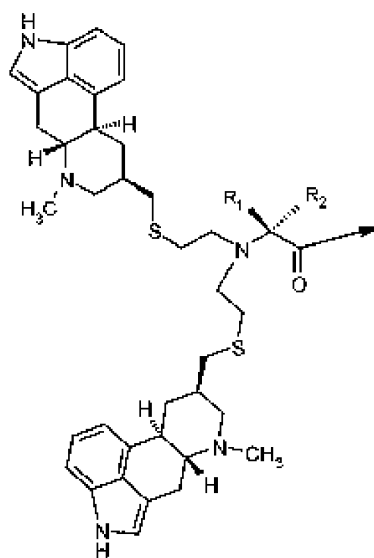
Термин "Dop1-psi(CH₂N)-X' " при применении в настоящем описании означает соединение, имеющее следующую структуру:



где термин "X' " представляет собой аминокислотный радикал формулы
где R₁ и R₂, каждый независимо, в каждом случае представляет собой водород или боковую цепь аминокислоты (например, R₁=CH₃ и R₂=H, для аланина).

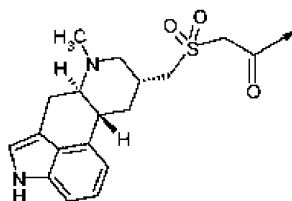
Термин "бис[Dop1-psi(CH₂N)]-X' " при применении в настоящем описании означает соединение,

имеющее следующую структуру:

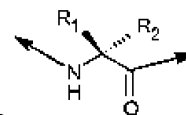
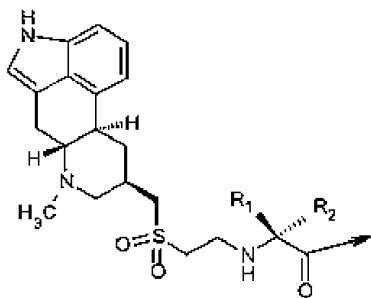


где термин "X' " представляет собой аминокислотный радикал формулы
где R_1 и R_2 , каждый независимо, в каждом случае представляет собой водород или боковую цепь аминокислоты.

Термин "Dop1(SO₂)" при применении в настоящем описании означает соединение, имеющее следующую структуру:

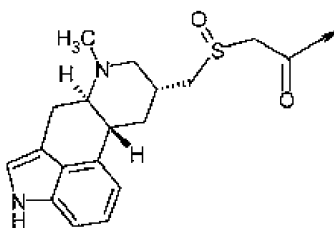


Термин "Dop1(SO₂)-psi(CH₂N)-X' " при применении в настоящем описании означает соединение, имеющее следующую структуру:

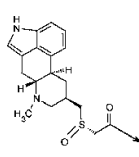
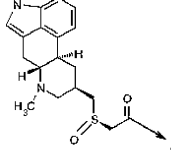


где термин "X' " представляет собой аминокислотный радикал формулы
где R_1 и R_2 , каждый независимо, в каждом случае представляет собой водород или боковую цепь аминокислоты.

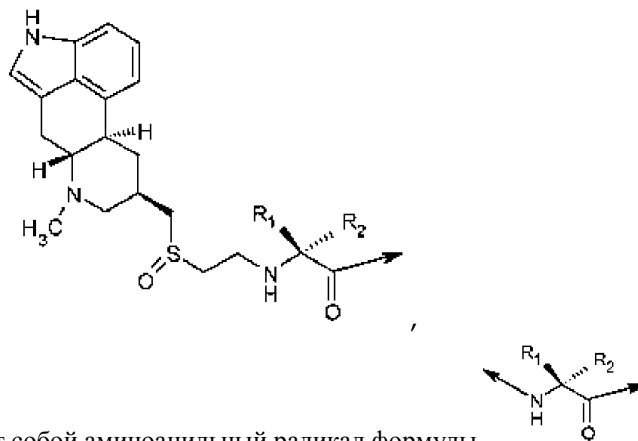
Термин "Dop1(SO)" при применении в настоящем описании означает соединение, имеющее следующую структуру:



где, за исключением описания стереохимии у атома серы, соединение, представленное этим терми-

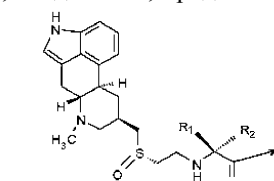
ном, представляет собой либо Dop1[(R)SO], т.е.  или Dop1[(S)SO], т.е. , или диастереомерную смесь, включающую Dop1[(R)SO] и Dop1[(S)SO].

Термин "Dop1(SO)-psi(CH₂NH)-X' " при применении в настоящем описании означает соединение, имеющее следующую структуру:

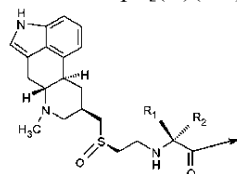


где термин "X' " представляет собой аминокислотный радикал формулы

где R₁ и R₂, каждый независимо, в каждом случае представляет собой водород или боковую цепь аминокислоты, и где, за исключением описания стереохимии у атома серы, соединение, представленное



этим термином, представляет собой либо Dop1[(R)(SO)]-psi(CH₂NH)-X', т.е.



Dop1[(S)(SO)]-psi(CH₂NH)-X', т.е. , или диастереомерную смесь, включающую Dop1[(R)(SO)]-psi(CH₂NH)-X' и Dop1[(S)(SO)]-psi(CH₂NH)-X'.

Некоторые соединения по настоящему изобретению имеют по меньшей мере один асимметрический центр. В молекуле могут присутствовать дополнительные асимметрические центры в зависимости от природы различных заместителей молекулы. Каждый такой асимметрический центр будет давать два оптических изомера, и предусматривается, что все такие оптические изомеры в виде их отдельных, чистых или частично очищенных оптических изомеров, рацемических смесей или диастереомерных смесей включаются в объем настоящего изобретения.

Под "агонистом рецептора соматостатина" подразумевается соединение, которое имеет высокое связывающее сродство (например, K_i менее 100 нМ, или предпочтительно менее 10 нМ, или более предпочтительно менее 1 нМ) к рецептору соматостатина (например, при определении с помощью описанного ниже анализа связывания с рецептором), такому как любой рецептор различных подтипов: например SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 и SSTR5, и вызывает соматостатиноподобный эффект; например, в тесте на ингибирование продукции внутриклеточного цАМФ.

Под "селективным агонистом соматостатина" подразумевается агонист рецептора соматостатина, который имеет более высокое связывающее сродство (например, более низкую K_i) и/или силу (например, низкую EC₅₀) для одного подтипа рецептора соматостатина относительно любого другого подтипа рецептора соматостатина, такой как, например, агонист соматостатина, селективный для SSTR2.

Под "агонистом рецептора дофамина" подразумевается соединение, которое имеет высокое связывающее сродство (например, K_i менее 100 нМ, или предпочтительно менее 10 нМ, или более предпочтительно менее 1 нМ) к рецептору дофамина (например, при определении с помощью описанного ниже анализа связывания с рецептором), такому как любой рецептор различных подтипов: например рецепторы D1, D2, D3, D4 и D5, и которое вызывает дофаминоподобный эффект; например, в тесте на ингибирование продукции внутриклеточного цАМФ.

Под "эффектом агониста рецептора соматостатина" подразумевается, что лиганд после связывания с рецептором соматостатина активирует сигнальный(ые) путь(и), опосредуемый(ые) рецептором соматостатина.

Под "эффектом агониста рецептора дофамина" подразумевается, что лиганд после связывания с рецептором дофамина активирует сигнальный(ые) путь(и), опосредуемый(ые) рецептором дофамина.

Под "алкилом", например (C_{1-10}) алкилом, подразумевается углеводородная группа, содержащая один или более атомов углерода, где множественные атомы углерода, если присутствуют, соединены простыми связями. Алкильная углеводородная группа может быть прямой цепью или содержать одну или более ветвей или циклических групп.

Под "замещенным алкилом", например замещенным (C_{1-10}) алкилом, подразумевается алкил, в котором один или более атомов водорода углеводородной группы замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена (т.е. фтора, хлора, брома и йода), $-OH$, $-CN$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NO_2$, $-(C_{1-2})$ алкила, замещенного 1-5 галогенами, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ и $-(CH_2)_{0-4}-COOH$. В различных вариантах осуществления присутствует 1, 2, 3 или 4 заместителя. Присутствие $-(CH_2)_{0-4}-COOH$ ведет к получению алкильной кислоты. Примеры алкильных кислот, содержащих или состоящих из $-(CH_2)_{0-4}-COOH$, включают 2-норборнануксусную кислоту, трет-масляную кислоту и 3-циклопентилпропионовую кислоту.

Под "гетероалкилом", например (C_{1-10}) гетероалкилом, подразумевается алкил, у которого один или более атомов углерода углеводородной группы замещены одной или более из следующих групп: амина, амидо, $-O$ - или карбонил. В различных вариантах осуществления присутствует 1 или 2 гетероатома.

Под "замещенным гетероалкилом", например замещенным (C_{1-10}) гетероалкилом, подразумевается гетероалкил, в котором один или более атомов водорода углеводородной группы замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена (т.е. фтора, хлора, брома и йода), $-OH$, $-CN$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NO_2$, $-(C_{1-2})$ алкила, замещенного 1-5 галогенами, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ и $-(CH_2)_{0-4}-COOH$. В различных вариантах осуществления присутствует 1, 2, 3 или 4 заместителя.

Под "алкенилом", например (C_{2-10}) алкенилом, подразумевается углеводородная группа, содержащая два или более углерода, где присутствует одна или более углерод-углеродных двойных связей. Алкенильная углеводородная группа может быть прямой цепью или содержать одну или более ветвей или циклических групп.

Под "замещенным алкенилом", например замещенным (C_{2-10}) алкенилом, подразумевается алкенил, в котором один или более атомов водорода углеводородной группы замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена (т.е. фтора, хлора, брома и йода), $-OH$, $-CN$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NO_2$, $-(C_{1-2})$ алкила, замещенного 1-5 галогенами, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ и $-(CH_2)_{0-4}-COOH$. В различных вариантах осуществления присутствует 1, 2, 3 или 4 заместителя.

Под "алкинилом", например (C_{2-10}) алкинилом, подразумевается углеводородная группа, содержащая два или более углерода, где присутствует одна или более углерод-углеродных тройных связей. Алкинильная углеводородная группа может быть прямой цепью или содержать одну или более ветвей или циклических групп.

Под "замещенным алкинилом", например замещенным (C_{2-10}) алкинилом, подразумевается алкинил, в котором один или более атомов водорода углеводородной группы замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена (т.е. фтора, хлора, брома и йода), $-OH$, $-CN$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NO_2$, $-(C_{1-2})$ алкила, замещенного 1-5 галогенами, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ и $-(CH_2)_{0-4}-COOH$. В различных вариантах осуществления присутствует 1, 2, 3 или 4 заместителя.

Под "арилом" подразумевается необязательно замещенная ароматическая группа по меньшей мере с одним кольцом, имеющим конъюгированную π -электронную систему, содержащую до двух конъюгированных или конденсированных кольцевых систем. Арил включает карбоциклический арил, гетероциклический арил и биарильные группы. Предпочтительно арил представляет собой 5- или 6-членное кольцо. Предпочтительные атомы гетероциклического арила представляют собой одно или более из серы, кислорода и/или азота. Примеры арила включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, индол и хиолин, 2-имидазол и 9-антрацен. Заместители арила выбраны из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси, галогена (т.е. фтора, хлора, брома и йода), $-OH$, $-CN$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-(C_{1-2})$ алкила, замещенного 1-5 галогенами, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-(CH_2)_{0-4}-COOH$. В различных вариантах осуществления арил содержит 0, 1, 2, 3 или 4 заместителя.

Под "ацилом", например (C_{2-10}) ацилом, подразумевается $X'-R''-C(O)-$, где R'' представляет собой алкил, замещенный алкил, гетероалкил, алкенил, замещенный алкенил, алкинил, замещенный алкинил, арил, алкиларил или замещенный алкиларил, и X' представляет собой H или отсутствует.

Под "арилалкилом" или "алкиларилом" подразумевается "алкил", соединенный с "арилом".

Композиция или способ, описанные в настоящем документе как "включающие" один или более из названных элементов или стадий, допускают изменения, означая, что названные элементы или стадии являются существенными, но другие элементы или стадии могут быть добавлены в объем композиции или способа. Во избежание многословия также понятно, что любые композиции или способ, описанные как "включающие" (или которые "включают") один или более из названных элементов или стадий, также

описывают соответствующие более ограниченные композицию или способ "состоящие по существу из" (или которые "состоят по существу из") тех же самых названных элементов или стадий, обозначая, что композиция или способ включают названные существенные элементы или стадии и могут также включать дополнительные элементы или стадии, которые фактически не влияют на основные и новые характеристики композиции или способа. Понятно также, что любые композиции или способ, описанные в настоящем документе как "включающие" или "состоящие по существу из" одного или более названных элементов или стадий, также описывают соответствующие более ограниченные и локальные композицию или способ, "состоящие из" (или которые "состоят из") названных элементов или стадий для исключения любого другого неназванного элемента или стадии. В любых композиции или способе, описанных в настоящем документе, известные или раскрытые эквиваленты любого названного существенного элемента или стадии могут быть замещены этим элементом или стадией. Понятно также, что элемент или стадия, "выбранные из группы, состоящей из" относятся к одному или более элементам или стадиям в последующем перечислении, включая сочетания любых двух или более перечисленных элементов или стадий.

В контексте терапевтического применения химерных соединений соматостатина-дофамина, описанных в настоящем документе, термины "лечение" или "лечить" должны относиться к любому применению соединений, годных или предназначенных для коррекции или снижения патологического(их) состояния(ий) больных, например, для прекращения или ингибирования роста или пролиферации нейроэндокринных опухолей и/или облегчения симптома нейроэндокринного заболевания и других состояний. Таким образом, лечение индивидуума может быть осуществлено после диагностики, указывающей на возможное присутствие нейроэндокринной опухоли или нейроэндокринного заболевания.

Значения других терминов должны быть понятны из контекста, понятного специалистам в данной области техники, включая области органической химии, фармакологии и физиологии.

Сокращения.

В формулах I и II и в химических названиях, перечисленных в табл. I, используются следующие сокращения аминокислот: "Lys" для лизина; "Arg" для аргинина; "Phe" для фенилаланина; "Trp" для триптофана; "Thr" для треонина; "2Pal" для β-(2-пиридинил)аланина; "3Pal" для β-(3-пиридинил)аланина; "4Pal" для β-(4-пиридинил)аланина; "Tyr" для тирозина; "2FPhe, 3FPhe, 4FPhe, 3,4FPhe, 3,5FPhe или 2,3,4,5,6FPhe" для фенилаланина, фторированного в каждом из обозначенных положений фенильного кольца; и "Orn" для орнитина.

Конкретные сокращения, используемые в настоящем документе, представляют собой следующее:

Под "Boc" подразумевается трет-бутилоксикарбонил.

Под "BSA" подразумевается бычий сывороточный альбумин.

Под "Bzl" подразумевается бензил.

Под "DCM" подразумевается дихлорметан.

Под "DIC" подразумевается N,N-диизопропилкарбодиимид.

Под "DIEA" подразумевается диизопропилэтиламин.

Под "Dmab" подразумевается 4-{N-[1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексиден)-3-метилбутил]амино}бензил.

Под "DMAP" подразумевается 4-(диметиламино)пиридин.

Под "DMФА" подразумевается диметилформамид.

Под "DNP" подразумевается 2,4-динитрофенил.

Под "DTT" подразумевается дитиотреитол.

Под "ESI-МС" подразумевается масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением.

Под "FBS" подразумевается сыворотка плодов телят.

Под "Fmoc" подразумевается флуоренилметилоксикарбонил.

Под "HBTU" подразумевается 2-(1-Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат.

Под "HOBt" подразумевается 1-гидроксibenзотриазол.

Под "LAH" подразумевается гидрид лития-алюминия.

Под "NMP" подразумевается N-метилпирролидон.

Под "Pbf" подразумевается 2,2,4,6,7-пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил.

Под "PBS" подразумевается забуференный фосфатом физиологический раствор.

Под "PyAOP" подразумевается (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат.

Под "PyBOP" подразумевается бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат.

Под "tBu" подразумевается трет-бутил.

Под "TIS" подразумевается триизопропилсилан.

Под "Trt" подразумевается третил.

Под "TFA" подразумевается трифторуксусная кислота.

Варианты осуществления изобретения

В соединениях формул I, II, III и IIIa A^1 представляет собой DTyr, Tyr, DLys, Lys или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления A^1 представляет собой Tyr, Lys или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления A^1 представляет собой Tyr или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления A^1 представляет собой Lys или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления A^1 отсутствует. В других конкретных определенных вариантах осуществления A^1 представляет собой Tyr.

В соединениях формул I, II, III и IIIa A^5 представляет собой Phe, 2Pal, 3Pal или 4Pal. В некоторых вариантах осуществления A^5 представляет собой Phe или 4Pal. В определенных конкретных вариантах осуществления A^5 представляет собой 4Pal.

В соединениях формул I, II, III и IIIa A^9 представляет собой Phe, 2FPhe, 3FPhe, 4FPhe, 3,4FPhe, 3,5FPhe, 2,3,4,5,6FPhe или Tyr. В некоторых вариантах осуществления A^9 представляет собой Phe, 4FPhe или Tyr. В определенных конкретных вариантах осуществления A^9 представляет собой Tyr.

В соединениях формул II, III и IIIa В представляет собой псевдопептидную связь. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой $-\text{psi}(\text{CH}_2\text{NH})-$ или $-\text{psi}(\text{CH}_2\text{NR})-$, где R представляет собой (C_{1-10}) алкил, замещенный (C_{1-10}) алкил, (C_{2-10}) гетероалкил, замещенный (C_{1-10}) гетероалкил, (C_{2-10}) алкенил, замещенный (C_{2-10}) алкенил, (C_{2-10}) алкинил, замещенный (C_{2-10}) алкинил, арил, алкиларил, замещенный алкиларил, арилалкил, замещенный арилалкил, (C_{2-10}) ацил, замещенный (C_{2-10}) ацил или часть, которая связывается с одним или более подтипами рецептора дофамина. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой (C_{1-3}) алкил, (C_{2-4}) ацил или Dop1, чья карбонильная группа модифицирована до CH_2 . В некоторых вариантах осуществления В представляет собой $\text{psi}(\text{CH}_2\text{NH})$, $\text{psi}(\text{CH}_2\text{NAc})$ или Dop1- $\text{psi}(\text{CH}_2\text{N})$. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой $-\text{psi}(\text{CH}_2\text{NH})-$ или $\text{psi}(\text{CH}_2\text{NAc})-$. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой $-\text{psi}(\text{CH}_2\text{NH})-$. В определенных, конкретных вариантах осуществления В представляет собой $-\text{psi}(\text{CH}_2\text{NR})-$, где R представляет собой Dop1, чья карбонильная группа модифицирована до CH_2 .

В соединениях формул III и IIIa R1 представляет собой (C_{1-3}) алкил. В определенных вариантах осуществления R1 представляет собой $-\text{CH}_3$.

В соединениях формул III и IIIa Y представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^6)-$ или отсутствует. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{N}(\text{R}^6)-$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ или $-\text{S}(\text{O})_2-$. В некоторых других вариантах осуществления Y представляет собой $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{N}(\text{R}^6)-$. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой $-\text{S}-$ или $-\text{S}(\text{O})-$. В определенных, конкретных вариантах осуществления Y представляет собой $-\text{S}-$.

В соединениях формул III и IIIa R^5 и R^6 , каждый независимо, в каждом случае представляет собой H, (C_{1-10}) алкил, замещенный (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) гетероалкил, замещенный (C_{1-10}) гетероалкил, (C_{2-10}) алкенил, замещенный (C_{2-10}) алкенил, (C_{2-10}) алкинил, замещенный (C_{2-10}) алкинил, арил, алкиларил, замещенный алкиларил, арилалкил, замещенный арилалкил, (C_{2-10}) ацил или замещенный (C_{2-10}) ацил. В некоторых вариантах осуществления R^5 независимо в каждом случае представляет собой H, (C_{1-4}) алкил, замещенный (C_{1-4}) алкил, (C_{2-4}) гетероалкил, замещенный (C_{2-4}) гетероалкил, (C_{2-4}) алкенил, замещенный (C_{2-4}) алкенил, (C_{2-4}) алкинил, замещенный (C_{2-4}) алкинил, арил или арилалкил. В некоторых вариантах осуществления R^5 независимо в каждом случае представляет собой H или $-\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления R^6 независимо в каждом случае представляет собой H, (C_{1-4}) алкил, замещенный (C_{1-4}) алкил, (C_{2-4}) гетероалкил, замещенный (C_{2-4}) гетероалкил, (C_{2-4}) алкенил, замещенный (C_{2-4}) алкенил, (C_{2-4}) алкинил, замещенный (C_{2-4}) алкинил, арил, арилалкил или (C_{2-4}) ацил. В некоторых вариантах осуществления R^6 независимо в каждом случае представляет собой H, $-\text{CH}_3$ или Ac.

В соединениях формул III и IIIa L представляет собой $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-$ или $-(\text{CH}_2)_n-$, где n равно 1-10. В некоторых вариантах осуществления n равно 1-5. В некоторых вариантах осуществления n равно 1-2. В определенных вариантах осуществления L представляет собой $-(\text{CH}_2)-\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)-$ или $-(\text{CH}_2)_2-$. В определенных вариантах осуществления L представляет собой $-(\text{CH}_2)-$.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения указанные химерные соединения соматостатина-дофамина формул I, II и III отличаются тем, что

R1 представляет собой $-\text{CH}_3$;

Y представляет собой $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ или $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{S}(\text{O})_2-$;

L представляет собой $-(\text{CH}_2)-\text{C}(\text{O})-$ или $-(\text{CH}_2)_2-$;

A^1 представляет собой Tyr, Lys или отсутствует;

В представляет собой $\text{psi}(\text{CH}_2\text{NH})$;

A^5 представляет собой Phe или 4Pal; и

A^9 представляет собой Phe, 4FPhe или Tyr.

В соответствии с конкретным предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения указанные химерные соединения соматостатина-дофамина формул I, II и III отличаются тем, что

R1 представляет собой $-\text{CH}_3$;

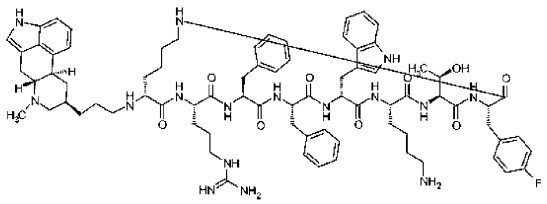
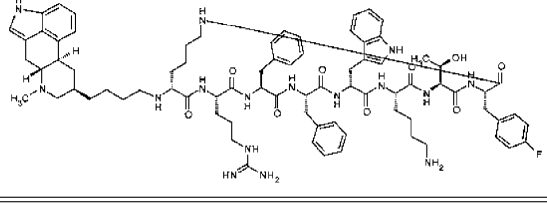
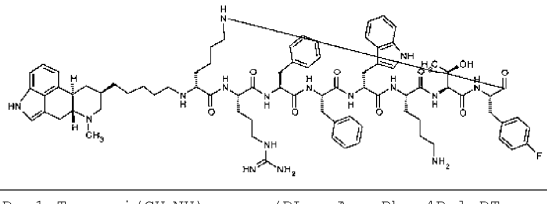
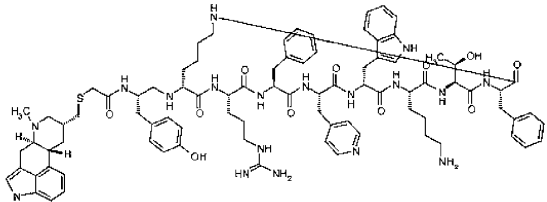
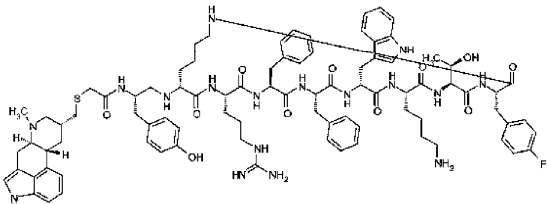
Y представляет собой $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ или $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{S}(\text{O})_2-$;

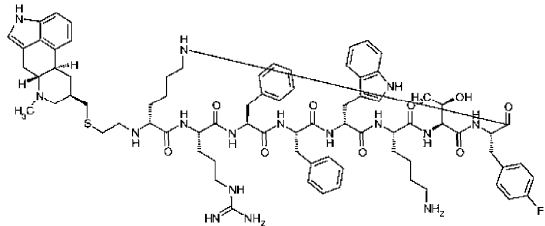
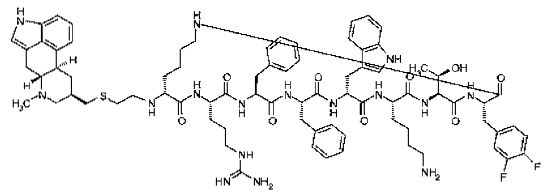
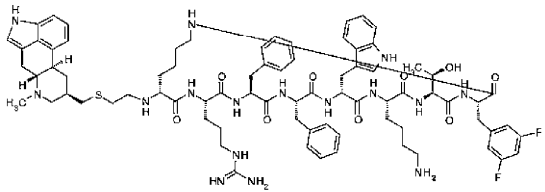
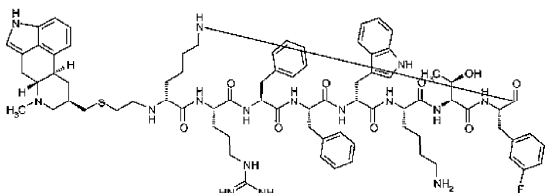
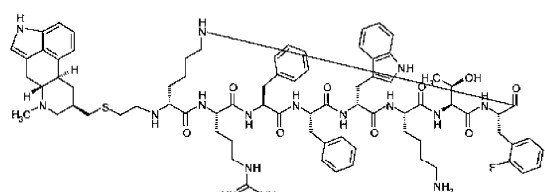
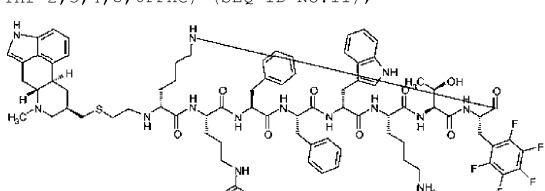
[illegible]

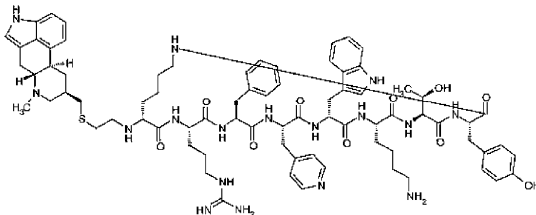
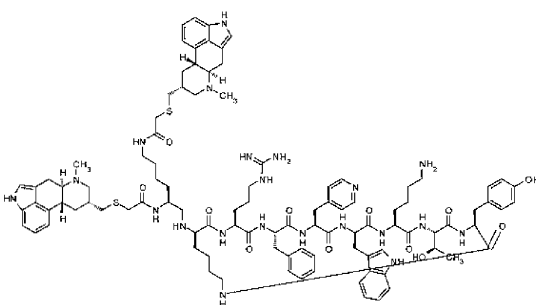
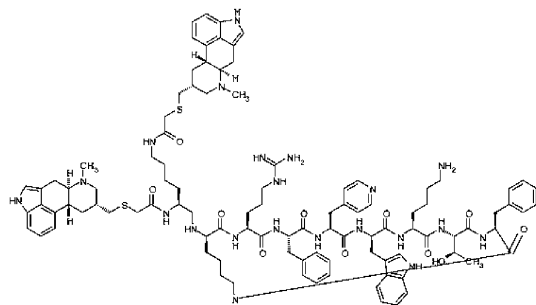
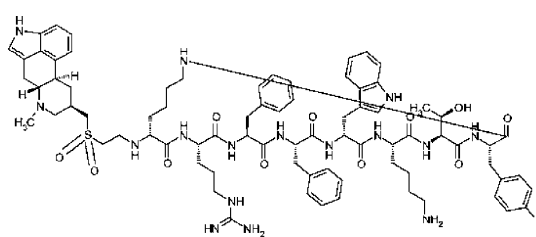
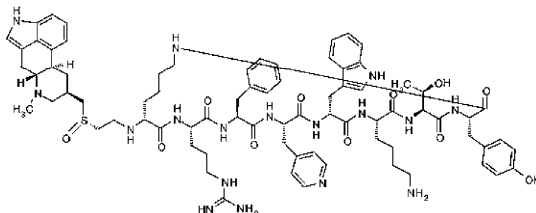
Представленные выше предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения рассматриваются как иллюстративные для объема настоящего изобретения, и они ни каким образом не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения вариантами осуществления, которые конкретно упомянуты в настоящем описании выше. Специалист в данной области техники должен с легкостью понимать, что существует множество других различных сочетаний, попадающих в объем формул I, II, III и IIIa, как определено в настоящем описании. Например, в соответствии с любым из указанных выше предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения A⁵ может предпочтительно представлять собой Phe или 4Pal, и A⁹ может предпочтительно представлять собой Phe, 4FPhe или Tug.

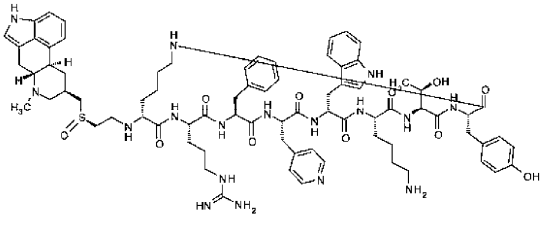
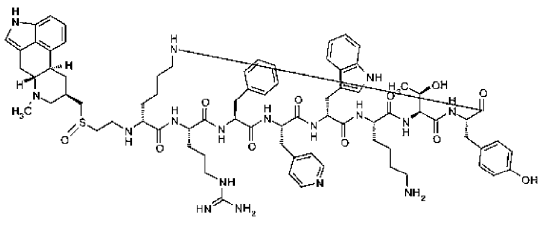
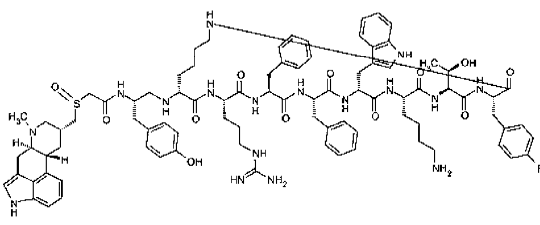
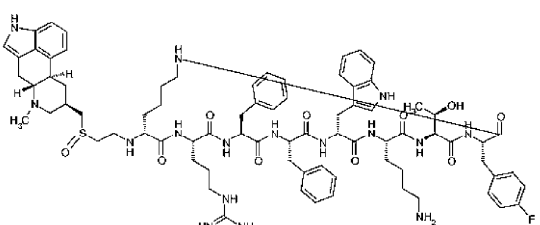
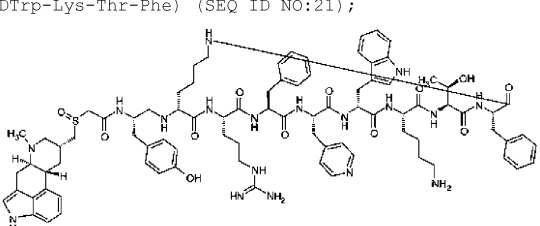
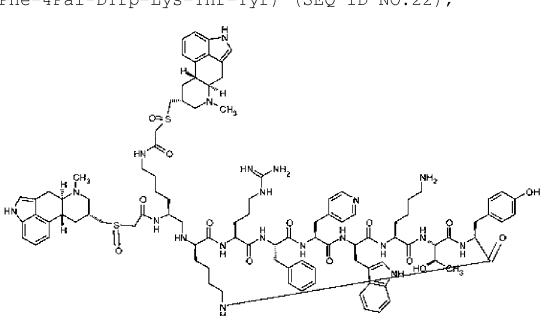
Выбранные соединения в соответствии с настоящим изобретением представлены в табл. I.

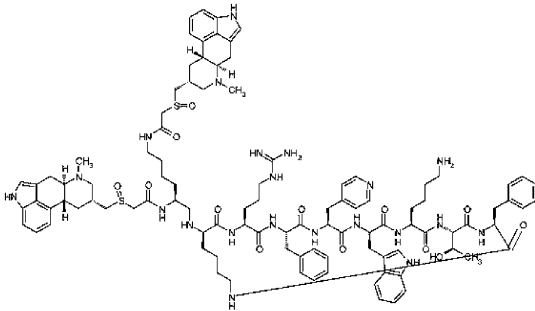
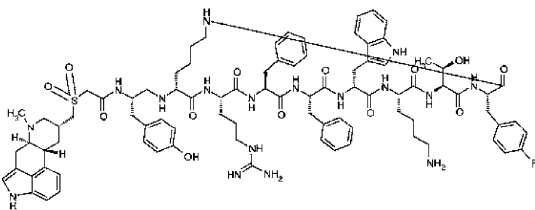
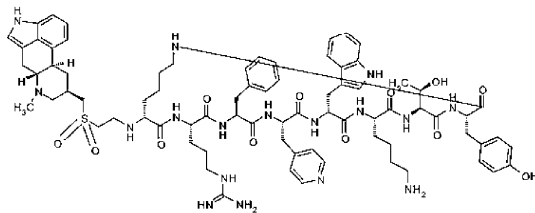
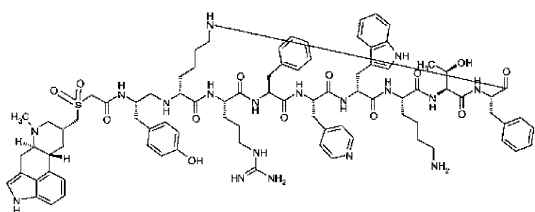
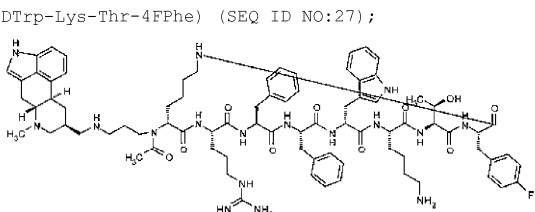
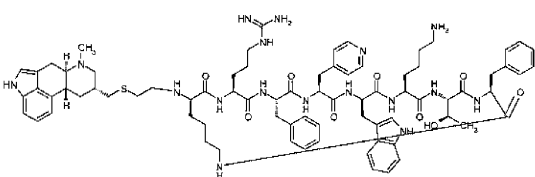
Таблица I

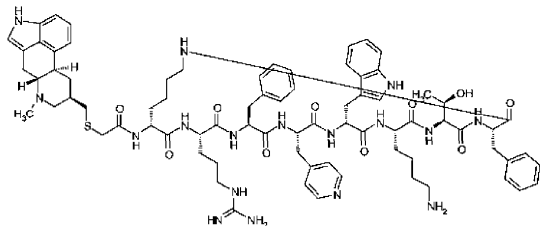
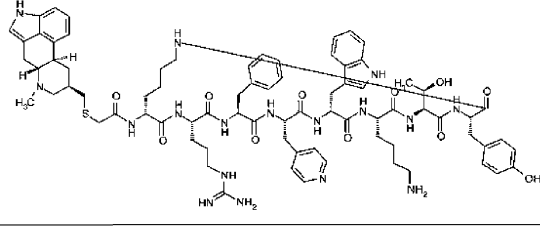
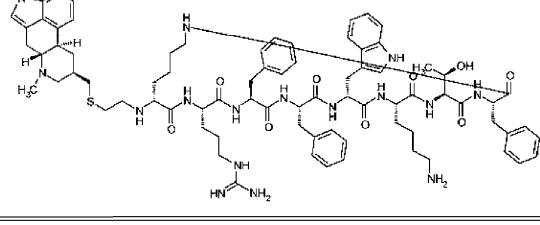
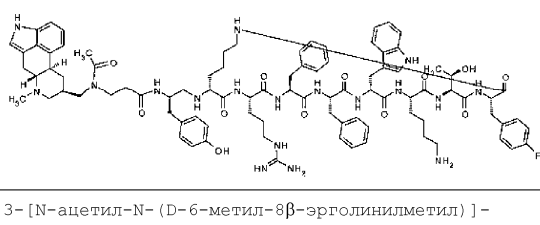
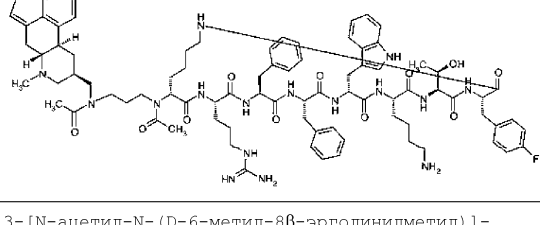
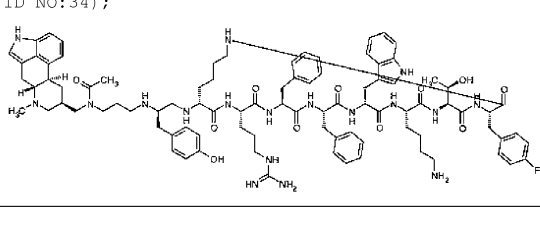
Соединение №	Химическое название; соответствующие структурные формулы
1	(D-6-метил-8β-эрголинил) пропионил-psi (CH ₂ NH) - цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:1); 
2	(D-6-метил-8β-эрголинил) бутаноил-psi (CH ₂ NH) - цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:2); 
3	(D-6-метил-8β-эрголинил) пентаноил-psi (CH ₂ NH) - цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:3); 
4	Dop1-Tyr-psi (CH ₂ NH) - цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:4); 
5	Dop1-Tyr-psi (CH ₂ NH) - цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:5); 

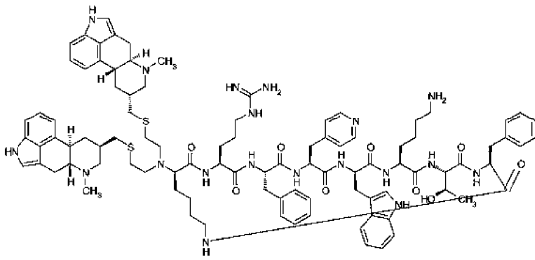
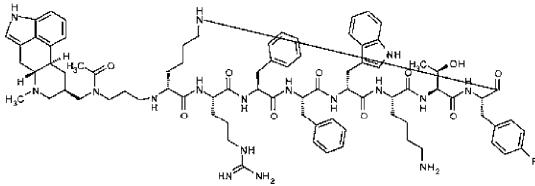
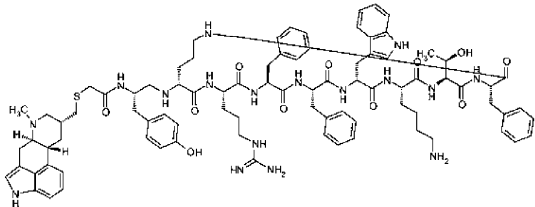
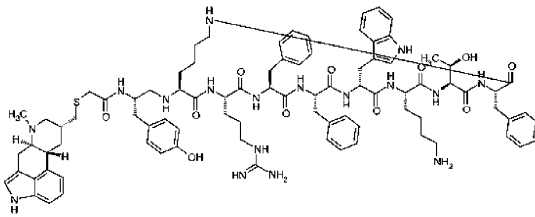
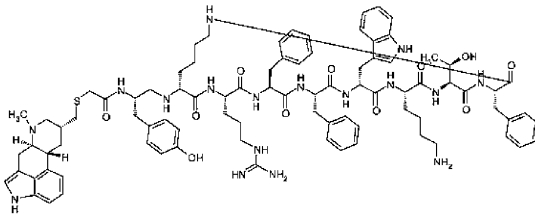
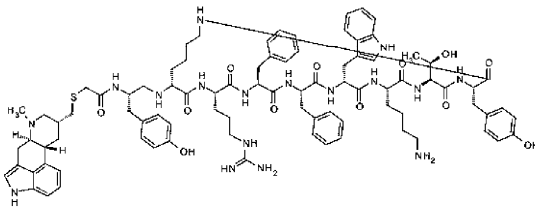
6	Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:6); 
6A	Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3,4FPhe) (SEQ ID NO:7); 
6B	Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3,5FPhe) (SEQ ID NO:8); 
6C	Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3FPhe) (SEQ ID NO:9); 
6D	Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-2FPhe) (SEQ ID NO:10); 
6E	Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-2,3,4,5,6FPhe) (SEQ ID NO:11); 

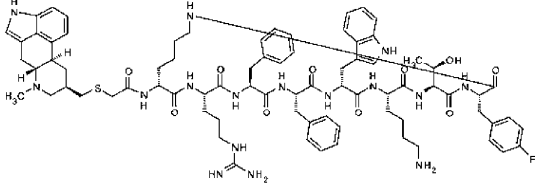
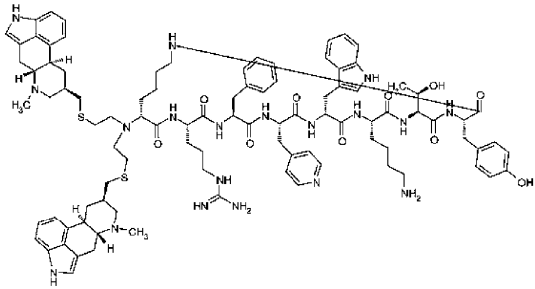
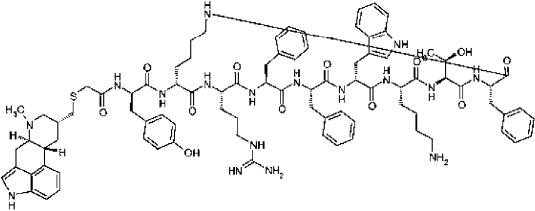
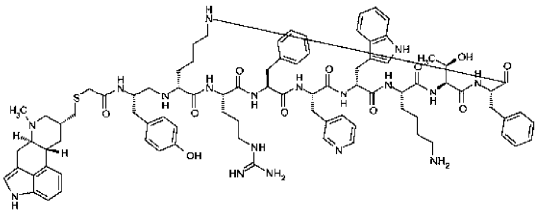
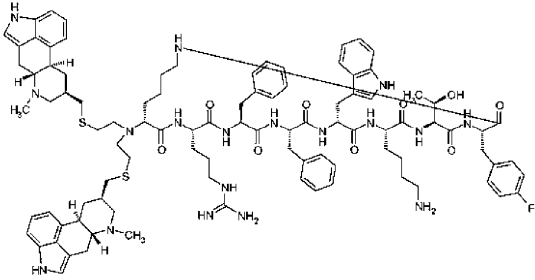
7	Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:12); 
8	Dop1-Lys (Dop1) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:13); 
9	Dop1-Lys (Dop1) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:14); 
10	Dop1 (SO₂) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:15); 
11	Dop1 [(R) SO] -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:16); 

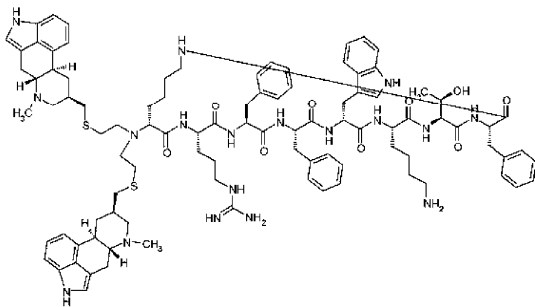
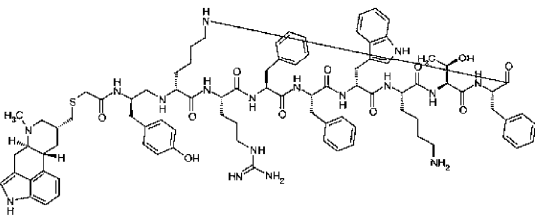
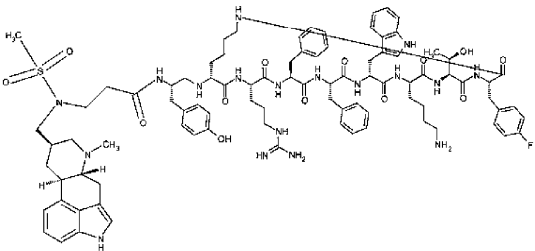
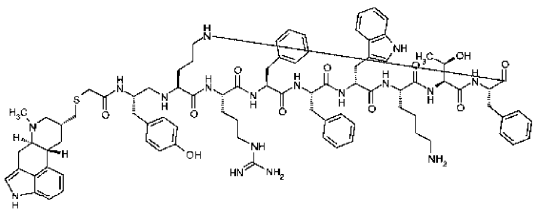
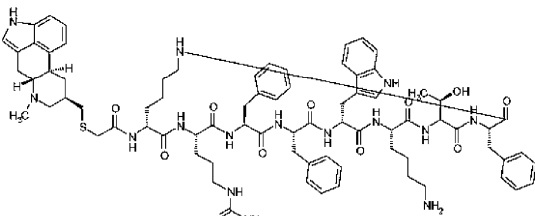
12	Dop1[(S) SO]-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:17); 
12A	Dop1(SO)-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:18); 
13	Dop1(SO)-Tyr-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:19); 
14	Dop1(SO)-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:20); 
15	Dop1(SO)-Tyr-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:21); 
16	Dop1(SO)-Lys[Dop1(SO)]-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:22); 

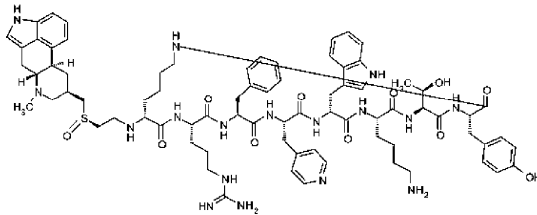
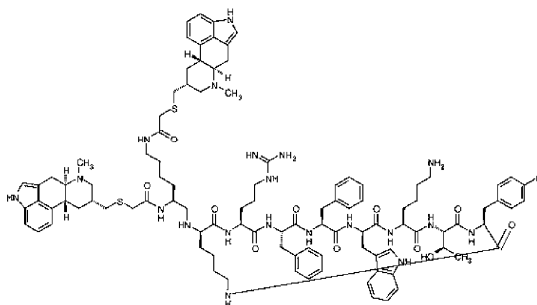
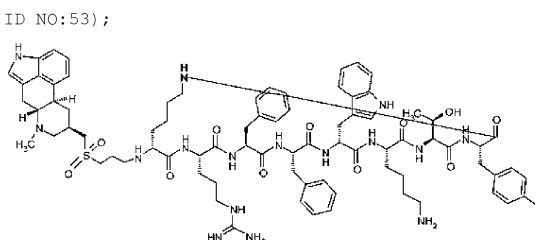
17	Dop1 (SO) -Lys [Dop1 (SO)] -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:23) ; 
19	Dop1 (SO₂) -Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:24) ; 
20	Dop1 (SO₂) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:25) ; 
21	Dop1 (SO₂) -Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:26) ; 
22	3- [N- (D-6-метил-8β-эргoliniиметил)] -аминопропионил-psi (CH₂NAc) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:27) ; 
23	Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:28) ; 

24	Dop1-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:29); 
25	Dop1-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:30); 
26	Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:31); 
27	3- [N-ацетил-N- (D-6-метил-8β-эрголинилметил)] -аминопропионил-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:32); 
28	3- [N-ацетил-N- (D-6-метил-8β-эрголинилметил)] -аминопропионил-psi (CH₂NAc) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:33); 
28A	3- [N-ацетил-N- (D-6-метил-8β-эрголинилметил)] -аминопропионил-psi (CH₂NH) -Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:34); 

29	бис[Dop1-psi (CH₂N)]-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:35); 
29A	3- [N-ацетил- (D-6-метил-8β-эрголинилметил)]-аминопропионил-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:36); 
30	Dop1-Tyr-psi (CH₂NH)-цикло (DOrn-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:37); 
31	Dop1-Tyr-psi (CH₂NH)-цикло (Lys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:38); 
32	Dop1-Tyr-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:39); 
33	Dop1-Tyr-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:40); 

34	Dop1-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:41); 
35	бис[Dop1-psi (CH₂N)]-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:42); 
37	Dop1-DTyr-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:43); 
38	Dop1-Tyr-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-3Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:44); 
39	бис[Dop1-psi (CH₂N)]-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:45); 

40	Бис[Dop1-psi (CH₂N)]-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:46); 
41	Dop1-DTyr-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:47); 
42	[N-(D-6-метил-8β-эрголинилметил)-N-(метилсульфонил)] аминопропионил-Tyr-psi (CH₂NH)-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:48); 
43	Dop1-Tyr-psi (CH₂NH)-цикло (Orn-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:49); 
44	Dop1-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:50); 

46	Dop1-DTyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-4Pal-Tyr-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:51); 
47	Dop1-Lys (Dop1) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:52); 
48	(D-6-метил-8β-эролинилметил) сульфонилпропил-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:53); 

В другом варианте осуществления настоящего изобретения химерный аналог соматостатина-дофамина включает любое из соединений, перечисленных в табл. I.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения химерный аналог соматостатина-дофамина включает соединение, выбранное из следующего списка:

Dop1-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:4);

Dop1-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:5);

Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:6);

Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:12);

Dop1-Lys (Dop1) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:13);

Dop1-Lys (Dop1) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:14);

Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:28);

Dop1-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:29);

Dop1-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:30);

бис [Dop1-psi (CH₂N)] -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:35);

Dop1-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:39);

Dop1-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:40); и

Dop1 (SO) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:18).

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения химерный аналог соматостатина-дофамина включает соединение, выбранное из следующего списка:

Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:6);

Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:12);

Dop1-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:28);

Dop1-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:29);

Dop1-цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:30);

бис [Dop1-psi (CH₂N)] -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:35);

бис [Dop1-psi (CH₂N)] -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:45); и

Dop1-цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:50).

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения химерный аналог соматостатина-дофамина включает соединение, выбранное из следующего списка:

Dop1-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:4);
 Dop1-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:5);
 Dop1-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:39); и
 Dop1-Tyr-psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:40).

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения химерный аналог соматостатина-дофамина включает соединение, выбранное из следующего списка:

Dop1-Lys (Dop1) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO:13);
 Dop1-Lys (Dop1) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:14); и
 Dop1-Lys (Dop1) -psi (CH₂NH) -цикло (DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO:52).

Дополнительно в настоящем изобретении предлагается способ лечения заболевания или состояния у индивидуума, причем указанный способ включает введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе химерного аналога соматостатина-дофамина или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное заболевание или нарушение выбрано из списка, состоящего из нейроэндокринной опухоли; сосудистого заболевания; заболевания соединительной ткани; иммунного заболевания; нарушения желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, почки или печени; метаболического заболевания; кахексии; рака или опухоли легкого, молочной железы, предстательной железы, печени, щитовидной железы или крови; нарушения скелетно-мышечной системы; панического нарушения и передозировки опиатов; и где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для лечения указанного заболевания или нарушения у указанного индивидуума.

В некоторых вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль представляет собой нейроэндокринную опухоль гипофиза. В первом предпочтительном варианте осуществления нейроэндокринная опухоль гипофиза представляет собой опухоль, продуцирующую АКТГ. Предпочтительно опухоль, продуцирующая АКТГ, вызывает болезнь Кушинга. Во втором предпочтительном варианте осуществления нейроэндокринная опухоль гипофиза представляет собой опухоль, продуцирующую гормон роста. Предпочтительно опухоль, продуцирующая гормон роста, вызывает акромегалию. В третьем предпочтительном варианте осуществления нейроэндокринная опухоль гипофиза представляет собой опухоль, продуцирующую пролактин. Предпочтительно опухоль, продуцирующая пролактин, представляет собой пролактиному. В четвертом предпочтительном варианте осуществления нейроэндокринная опухоль гипофиза вызывает гиперпролактинемию или пролактинемию. В пятом предпочтительном варианте осуществления нейроэндокринная опухоль гипофиза представляет собой опухоль, продуцирующую тиреотропный гормон (ТТГ). В шестом предпочтительном варианте осуществления нейроэндокринная опухоль гипофиза представляет собой "нефункционирующую" аденому гипофиза. В седьмом предпочтительном варианте осуществления нейроэндокринная опухоль гипофиза представляет собой гонадотропиному.

В некоторых вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль представляет собой карциноидную опухоль. В предпочтительном варианте осуществления карциноидная опухоль вызывает карциноидный синдром. В некоторых вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль представляет собой глюкагоному. В некоторых вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль представляет собой мелкоклеточную карциному легкого. В некоторых вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль представляет собой медуллярную карциному щитовидной железы. В некоторых вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль представляет собой ВИПому. В некоторых вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль представляет собой инсулиному. В некоторых вариантах осуществления нейроэндокринная опухоль представляет собой функционирующую или нефункционирующую гастроэнтеропанкреатическую нейроэндокринную опухоль (GEP-NET). В некоторых вариантах осуществления нарушение при указанном сосудистом заболевании представляет собой неадекватный ангиогенез. В некоторых вариантах осуществления нарушение при указанном сосудистом заболевании представляет собой рестеноз. В некоторых вариантах осуществления нарушение при указанном сосудистом заболевании

представляет собой ретинопатию. В предпочтительном варианте осуществления ретинопатия представляет собой диабетическую ретинопатию или пролиферативную ретинопатию. В другом предпочтительном варианте осуществления ретинопатия представляет собой дегенерацию желтого пятна, предпочтительно связанную с возрастом дегенерацию желтого пятна.

В некоторых вариантах осуществления заболевание соединительной ткани представляет собой склеродерму. В некоторых вариантах осуществления иммунное заболевание представляет собой воспаление. В некоторых вариантах осуществления иммунное заболевание представляет собой фиброз. В некоторых вариантах осуществления иммунное заболевание представляет собой офтальмопатию Грейвса. В некоторых вариантах осуществления иммунное заболевание представляет собой отторжение аллотрансплантата. В некоторых вариантах осуществления нарушение желудочно-кишечного тракта включает секрецию кислоты желудочного сока, пептические язвы, воспалительное заболевание кишечника (IBD) или диарею. В предпочтительном варианте осуществления IBD представляет собой синдром раздраженной толстой кишки или болезнь Крона. В другом предпочтительном варианте осуществления диарея представляет собой синдром диареи, связанный со СПИДом или связанный с химиотерапией, или синдром водянистого стула. В еще одном предпочтительном варианте осуществления нарушение желудочно-кишечного тракта представляет собой синдром тонкой кишки, обструкцию тонкой кишки, гастроэзофагеальный рефлюкс, размножение *H. pylori* или желудочно-кишечное кровотечение.

В некоторых вариантах осуществления метаболическое заболевание включает гиперлипидемию, устойчивость к инсулину, синдром X, ожирение, диабет или заболевание, связанное с диабетом. В предпочтительном варианте осуществления заболевание, связанное с диабетом, включает диабетическую нефропатию, диабетическую нейропатию, диабетическую ретинопатию или гастропарез.

В некоторых вариантах осуществления кахексия представляет собой сердечную кахексию, кахексию при раке или старческую кахексию.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение включает глиому, анорексию, гипотиреоз, болезнь Грейвса, гиперальдостеронизм, системный склероз, панкреатит, внешние или внутренние панкреатические псевдоцисты и асциты, панкреатико-кожную фистулу, несидобластоз, гиперинсулинемию, гастриному, синдром Золлингера-Эллисона, опухоль, секретирующую гормоны желудочно-кишечного тракта, утреннюю гипергликемию, демпинг-синдром, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, заболевание поликистозных яичников, ортостатическую гипотензию, постпрандиальную гипотензию, портальную гипертензию, ангиопатию или кровотечение трансплантированного сосуда.

Предполагается, что химерные соединения соматостатина-дофамина по настоящему изобретению можно обычно сочетать с другими активными ингредиентами и/или терапевтическими агентами, такими как противораковые агенты, антагонисты гормона роста, радиотерапевтические агенты, химиотерапевтические агенты, антибиотики, противовирусные агенты, анальгетики (например, нестероидное противовоспалительное лекарство (NSAID), ацетаминофен, опиоиды, ингибиторы COX-2), иммуностимуляторные агенты (например, цитокины или синтетические иммуностимулирующие органические молекулы), гормоны (природные, синтетические или полусинтетические), стимуляторы центральной нервной системы (ЦНС), противорвотные агенты, антигистамины, эритропоэтин, агенты, которые активируют комплемент, седативные агенты, релаксанты мышц, анестезирующие агенты, противосудорожные агенты, антидепрессанты, антипсихотические агенты и их сочетания.

Соединения по настоящему изобретению обычно могут предлагаться в форме их фармацевтически приемлемых аддитивных солей кислоты, таких как соли, образующиеся при использовании неорганических и органических кислот. Примеры таких кислот включают хлористоводородную, азотную, серную, фосфорную, муравьиную, уксусную, трифторуксусную, пропионовую, малеиновую, янтарную, Д-винную, L-винную, малоновую, метансульфоновую и т.п. Кроме того, соединения, содержащие кислотную функцию, такую как карбокси, могут быть выделены в форме их неорганической соли, в которой противоион может быть выбран из натрия, калия, лития, кальция, магния и т.п., а также из органических оснований.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы путем получения приблизительно 1 экв. соединения по изобретению и введения его в контакт с приблизительно 1 экв. или более подходящей соответствующей кислоты, соль которой желательна. Исследование и выделение полученной соли хорошо известно специалистам в данной области техники.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить пероральным, парентеральным (например, внутримышечным, внутрибрюшинным, внутривенным или подкожным введением или с помощью имплантата), назальным, вагинальным, ректальным, подъязычным или местным путями введения, и они могут быть составлены с фармацевтически приемлемыми носителями для предоставления единиц лекарственной формы, подходящих для каждого пути введения. Соответственно, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно соединение по изобретению в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

Единицы твердых лекарственных форм для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких единицах твердых лекарственных форм активное соединение находится в смеси по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым носителем, таким

как сахароза, лактоза или крахмал. Такие единицы лекарственных форм могут также включать, что является нормальной практикой, дополнительные вещества, отличные от таких инертных разбавителей, например смазывающие агенты, такие как стеарат магния. В случае капсул, таблеток и пилюль единицы лекарственных форм могут также включать забуферивающие агенты. Таблетки и пилюли могут быть дополнительно получены с покрытием для всасывания в кишечнике.

Единицы жидких лекарственных форм для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы, эликсиры, содержащие инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как вода. Кроме таких инертных разбавителей, композиции могут также включать адъюванты, такие как увлажняющие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты и подсластители, ароматизирующие агенты и отдушки.

Препараты по настоящему изобретению для парентерального введения включают стерильные водные или неводные растворы, суспензии или эмульсии. Примерами неводных растворителей или носителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло и кукурузное масло, желатин и пригодные для инъекций органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Такие единицы лекарственной формы могут также содержать адъюванты, такие как консервирующие, увлажняющие, эмульгирующие и диспергирующие агенты. Они могут быть стерилизованы, например, с помощью фильтрации через удерживающий бактерии фильтр, путем включения стерилизующих агентов в композиции, путем облучения композиций или путем нагревания композиций. Они могут быть также получены в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены в стерильной воде или некоторых других стерильных средах для инъекций непосредственно перед применением.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут содержать в дополнение к активному веществу наполнители, такие как масло какао или парафин для суппозиториев.

Композиции для назального или подъязычного введения также получают со стандартными наполнителями, хорошо известными в данной области техники.

В целом эффективная доза активного ингредиента в композициях по настоящему изобретению может варьироваться; однако необходимо, чтобы количество активного ингредиента было таким, чтобы была получена подходящая единица лекарственной формы. Выбранная дозировка зависит от желаемого терапевтического эффекта, пути введения и продолжительности введения, это все находится в области знаний специалиста в данной области техники. Обычно уровни дозировок составляют от 0,0001 до 100 мг/кг массы тела при ежедневном введении человеку и другим животным, например млекопитающим.

Предпочтительные диапазоны доз составляют от 0,01 до 10,0 мг/кг массы тела. Такие дозировки могут быть введены, например, ежедневно в виде одной дозы или разделены на множество доз.

Синтез агонистов соматостатина.

Методы синтеза пептидных агонистов соматостатина хорошо документированы и находятся в компетенции специалиста в данной области техники. Например, пептиды могут быть синтезированы на амидной смоле-MBHA Rink (смоле 4-(2'-димероксифенил-*Fmoc*-аминометил)феноксиацетамидо-норлейцил-MBHA) с использованием стандартного протокола для твердофазной химии с использованием *Fmoc*. Пептидную смолу со свободной функциональной аминогруппой на N-конце затем обрабатывают соответствующим соединением, содержащим часть дофамина. Конечный продукт отщепляют от смолы смесью TFA-вода/TIS.

Синтез агонистов соматостатина с замещенным N-концом может быть достигнут, например, с помощью следующего протокола, представленного в публикации PCT № WO 94/04752. Синтез агонистов соматостатина с лактамным мостиком описан в публикации PCT № WO 03/014158.

Синтез агонистов дофамина.

Методы синтеза многих агонистов дофамина также хорошо документированы и находятся в компетенции специалиста в данной области техники. Схемы синтеза агонистов дофамина, пригодные для химерных соединений соматостатина-дофамина, раскрытых в настоящем описании, могут быть найдены в публикациях PCT № WO 2004/091490 и WO 2002/100888. Дополнительные процедуры синтеза предлагаются в последующих схемах реакций и примерах.

Примеры

Синтез химерных соединений соматостатина-дофамина.

Химерные соединения соматостатина-дофамина могут быть синтезированы в соответствии со следующими схемами реакций и примерами. Исходные вещества и промежуточные продукты для таких соединений имеются в продаже или их получают с использованием стандартных методов (см., например, Pharmazie 39:537 (1984) и патент США № 5097031). Следующие примеры предлагаются для иллюстрации изобретения. Они не рассматриваются как ограничивающие изобретение каким-либо образом.

Получение D-6-метил-8β-мезилоксиметил-эрголина.

К раствору дигидролизергола (240 мг) в 10 мл пиридина добавляли 250 мкл метансульфонилхлорида. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь вливали в 100 мл воды и экстрагировали хлороформом (2×20 мл). Органический слой промывали водой, сушили над

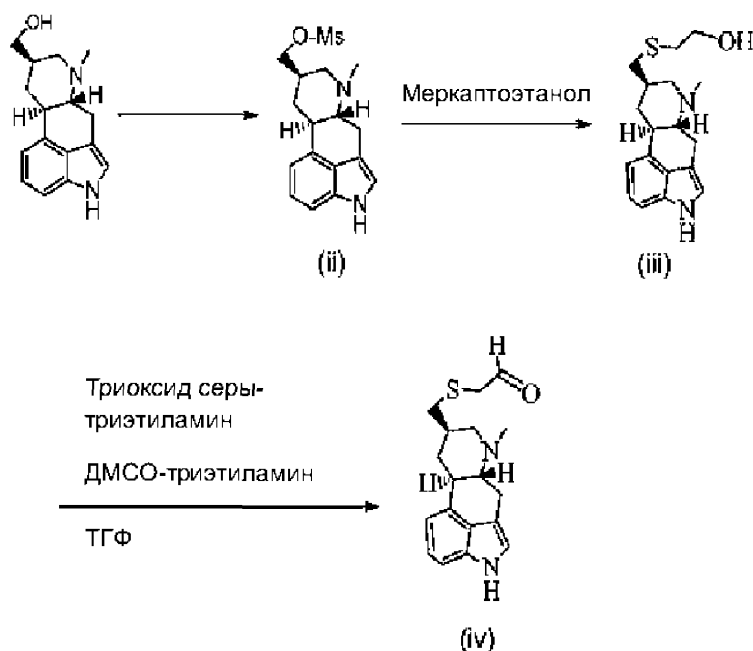
MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением 140 мг бледно-коричневого твердого вещества. Дополнительная экстракция из водного слоя после подщелачивания NaHCO₃ давала дополнительные 100 мг продукта. Анализ ESI-МС давал молекулярную массу 334,5.

Получение D-6-метил-8β-эрголинилметилтиоуксусной кислоты.

К раствору полученного выше D-6-метил-8β-мезилоксиметил-эрголина (140 мг) в 3 мл диметилформида добавляли порошкообразный K₂CO₃ (150 мг), затем 150 мкл этил-2-меркаптоацетата и смесь нагревали при 40°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Растворитель удаляли досуха в вакууме и остаток распределяли между хлороформом и водой. Органический слой затем сушили (MgSO₄) и после выпаривания растворителя остаток подвергали препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле с использованием смеси хлороформ/метанол (9:1) в качестве хроматографических носителей. Соответствующую часть выделяли, экстрагировали смесью хлороформ-метанол и растворители удаляли в вакууме досуха с получением 100 мг бледно-коричневого твердого вещества. Анализ ESI-МС давал молекулярную массу 359,2. Этот сложный эфир гидролизovali 1н. LiOH и прослеживали с помощью ВЭЖХ. После завершения гидролиза его подкисляли разбавленной HCl до pH 3 с получением D-6-метил-8β-эрголинилметилтиоуксусной кислоты. Анализ ESI-МС давал молекулярную массу 331,5, которая соответствует теоретической величине 330,5.

Получение D-6-метил-8β-эрголинилметилтиоэтаноля.

Следующие дополнительные дофаминовые части получали в соответствии со схемой синтеза, представленной ниже



Стадия 1: получение D-6-метил-8β-мезилоксиметил-эрголина.

К охлажденному на льду D-6-метил-8β-гидроксиметил-эрголину (2,8 г) в 50 мл пиридина добавляли по каплям 2,5 мл метансульфонилхлорида (2,5 экв.) и смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь вливали в смесь лед-NaHCO₃ и щелочную водную смесь экстрагировали несколько раз хлороформом (3×50 мл). Летучие вещества выпаривали в вакууме досуха и остатки пиридина дополнительно удаляли с помощью совместного выпаривания с толуолом. Анализ ESI-МС давал молекулярную массу 335,4.

Стадия 2: получение (D-6-метил-8β-эрголинилметил)тиоэтанола (iii).

К смеси D-6-метил-8β-мезилоксиметил-эрголина (5 г), порошкообразного K₂CO₃ (7,7 г) в 60 мл ДМФА добавляли 3,5 мл 2-меркаптоэтанола и смесь нагревали от 50 до 60°C (баня) в течение ночи в атмосфере азота. Смесь разводили хлороформом (100 мл), фильтровали и отфильтрованный осадок промывали смесью хлороформ-метанол. Фильтрат упаривали в вакууме досуха и его распределяли между смесью хлороформ/метанол и водой. Органический слой затем сушили над MgSO₄ и после выпаривания растворителей остаток растирали с метанолом. Фильтрацией собирали бледно-желтое твердое вещество (1,9 г). Маточную жидкость выпаривали в вакууме досуха. Остаток хроматографировали на силикагеле (30 г) с использованием смеси хлороформ/метанол (19:1) в качестве элюента. Подходящие фракции объединяли и растворители удаляли в вакууме досуха с получением 1,0 г бледно-коричневого твердого вещества. Анализ ESI-МС давал молекулярную массу 317,3.

Стадия 3: получение D-6-метил-8β-эрголинилметилтиоэтаноля (iv).

К охлажденной на льду смеси D-6-метил-8β-эрголинилметилтиоэтаноля (480 мг) в смеси

ДМСО/триэтиламин (2:1, 4,5 мл), разведенной 5 мл ТГФ, добавляли раствор комплекса триоксида серы-триэтиламина (770 мг, 2,8 экв.) в 5 мл ДМСО при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин и 1 ч при комнатной температуре. Добавляли 30 мл 10% водной уксусной кислоты и смесь перемешивали в течение 1 ч. Медленно добавляли 5н. NaOH до доведения pH до 8-9. Бледно-розовое твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и затем сушили. Анализ ESI-MS давал молекулярные массы 315,5, 629,4, 943,1 и 472,6.

Метод синтеза Dop1-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arq-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (соединение 4; SEQ ID NO: 4).

Пептидную часть соединения 4 синтезировали автоматически на синтезаторе пептидов Applied Biosystems (Foster City, California, USA), модель 433A на основе Fmoc-химии. Использовали предварительно нагруженную смолу Fmoc-Phe-2CITrt с замещением 0,58 ммоль/г и синтез осуществляли в масштабе 0,2 ммоль. Картриджи Fmoc-аминокислот получали от AnaSpec (San Jose, California, USA). Fmoc-аминокислоты с защитой боковых цепей представляли собой следующее: Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-DTrp(Boc)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-DLys(Mtt)-OH и Fmoc-4Pal (Chem-Impex Inc.; Wood Dale, Illinois, USA). Синтез осуществляли в масштабе 0,25 ммоль. Синтезатор пептидов ABI 433A программировали для осуществления следующего цикла реакций: промывание NMP; удаление защитной группы Fmoc с помощью 20% пиперидина в NMP в течение 10 мин; промывание NMP и соединение с предварительно активированной аминокислотой в течение 1 ч. Смолу дважды последовательно соединяли в соответствии с последовательностью до тех пор, пока не завершалась сборка пептидной цепи. В течение промывания и удаления циклов Fmoc Fmoc-аминокислоты (4 экв., 1 ммоль) сначала предварительно активировали 2 мл раствора 0,45M HBTU/HOBt в ДМФА. К смоле добавляли этот активированный сложный эфир аминокислоты, 1 мл 2M DIEA и 2,5 мл NMP. Перед аминоалкилированием смолу обрабатывали 25% пиперидином в ДМФА в течение 40 мин и промывали ДМФА, MeOH и DCM. 5 ммоль Fmoc-Tyr(tBu)-OH в DCM вводили в реакцию с 5,1 ммоль гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина, PyBOP и DIEA для превращения в амид Вейнреба. Затем 1 ммоль его растворяли в 10 мл безводного ТГФ и охлаждали в солевой-ледяной бане (-5°C) в течение 15 мин, к этому медленно по каплям добавляли 1 ммоль LАН (1 мл) в течение 20 мин. Реакционную смесь выдерживали на холоде в ледяной бане (0°C) и перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакцию гасили добавлением 10 мл 10% KHSO₄ и разводили 50 мл DCM. Водный раствор затем экстрагировали DCM (50 мл, 30 мл и 20 мл). Все органические слои промывали 10% KHSO₄ (20 мл ×3) и физиологическим солевым раствором (20 мл ×3). После высушивания над Na₂SO₄, его упаривали досуха. ВЭЖХ показала широкий пик. Этот неочищенный альдегид (Fmoc-Tyr(tBu)-CHO) растворяли в 2,5 мл ДМФА и смешивали со свободным N-концом смолы в растворе 10 мл ДМФА и 125 мкл AcOH, к которому добавляли 2,1 ммоль (136,8 мг) NaBH₃CN в 5 порциях с приращением каждые полчаса. Реакционную смесь встряхивали в течение ночи. Аликвоту смолы расщепляли и подтверждали, что реакция завершена.

После промывания смолу обрабатывали MeOH в течение 2 ч и затем смешивали с 25% пиперидином/ДМФА в течение ночи, и смолу промывали последовательно ДМФА, MeOH и DCM и затем соединяли с D-6-метил-8β-эрголинилметилтиоуксусной кислотой (3 экв.), PyAOP (5 экв.) и DIEA (10 экв.) в течение ночи. Расщепление аликовоты показало полное присоединение.

После промывания DCM, смолу обрабатывали 32 мл раствора (для смолы в масштабе 0,159 ммоль), содержащего TFA/DCM (1:99) в течение 30 мин, затем фильтровали в 0,583 мл ТЕА и выпаривали досуха. Этот процесс повторяли еще три раза. Неочищенный линейный продукт растворяли в 77,5 мл DCM, к которому добавляли 2 экв. PyAOP, 2,5 экв. HOBt и 16 экв. DIEA. Образование лактама прослеживали с помощью ВЭЖХ.

Циклизованный защищенный неочищенный продукт обрабатывали раствором TFA/TIS/H₂O/DTT (20 мл, 1,26 мл, 1,34 мл, 1,25 г) в течение 6 ч и фильтровали в 150 мл холодного простого эфира. После центрифугирования преципитат был готов для очистки.

Неочищенный продукт растворяли в 50% AcOH в воде, разводили в 10 раз 0,1% TFA в воде. Добавляли по каплям ацетонитрил для получения прозрачного раствора. Очистку осуществляли на препаративной ВЭЖХ/МС Waters® с обратной фазой с использованием колонки Luna C18 от Phenomenex (100×21,2 мм, 100 Å, 5 мкм). Пептид элюировали с колонки градиентом 30-60% В в течение 35 мин, где А представляет собой 0,1% TFA в воде и В представляет собой 0,1% TFA в ацетонитриле. Фракции проверяли на ACQUITY UPLC™ (Waters Corporation; Milford, Massachusetts, USA), и фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и лиофилизовали досуха.

Метод синтеза Dop1-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arq-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (соединение 5; SEQ ID NO: 5).

Соединение 5 синтезировали по существу в соответствии с методом синтеза соединения 4, за исключением того, что использовали смолу Fmoc-4FPhe-2CITrt и Phe заменяли на 4Pal в пептидной последовательности.

Метод синтеза Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arq-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (соединение 6; SEQ ID NO: 6).

Соединение 6 синтезировали по существу в соответствии с методом синтеза соединения 5, за исключением того, что использовали Dop1-CHO вместо Fmoc-Tyr(tBu)-CHO.

Метод синтеза Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arq-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (соединение 7; SEQ ID NO: 12).

Соединение 7 синтезировали по существу в соответствии с методом синтеза соединения 6, за исключением того, что Phe заменяли на 4Pal в пептидной последовательности и C-конец представлял собой Tyr вместо 4FPhe.

Альтернативный метод синтеза Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arq-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (соединение 7; SEQ ID NO: 12).

Fmoc-Tyr(tBu)-OH (12 ммоль, 5,51 г) растворяли в растворе 40 мл DCM и 20 мл ДМФА. К этому раствору добавляли 2-хлортритиловую смолу с замещением 1,5 ммоль/г (12,135 ммоль, 8,09 г) и диизо-пропилэтиламин (36 ммоль, 6,27 мл). Через 3 ч смолу фильтровали и промывали 3 раза ДМФА и затем DCM. Смолу затем обрабатывали в течение 1,5 ч 10% DIEA в MeOH. Смолу последовательно промывали ДМФА, DCM и MeOH и сушили в течение ночи. Замещение смолы определяли как 0,58 ммоль/г в соответствии с методом с 1,8-диазабицикло[5.4.0]индекс-7-еном в статье M. Gude, et al., Lett. Pep. Sci. 9, 203. (2003).

Указанный в названии пептид получали с использованием синтезатора Symphony® (Protein Technologies, Inc., Tuscon, Arizona, USA) на основе Fmoc-химии. Использовали 0,345 г предварительно нагруженной смолы Fmoc-Tyr(tBu)-2-CITrt с замещением 0,58 ммоль/г, и синтез осуществляли в масштабе 0,2 ммоль. Fmoc-аминокислоты с использованием защитных групп боковых цепей представляли собой следующее: Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Lys(ivDde)-OH, Fmoc-DTrp(Boc)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-4Pal-OH и Fmoc-Arg(Pbf)-OH (CBL Biopharma, Boulder, Colorado, USA) и Fmoc-DLys(Mtt)-OH (Chem-Impex Int'l Inc., Wood Dale, Illinois, USA). Синтезатор был запрограммирован для осуществления следующих циклов реакций: промывание ДМФА; удаление защитной группы Fmoc 20% пиперидином в ДМФА в течение 15 мин для первых 3 аминокислот и в течение 30 мин для Fmoc-DTrp(Boc)-OH и до конца пептида; промывание ДМФА; и присоединение 0,9 экв. HCTU. Смолу дважды последовательно присоединяли в соответствии с последовательностью до тех пор, пока не закончится сборка пептидной цепи. Синтез программировали для осуществления в конце снятия защиты для удаления Fmoc. Смолу смешивали с 12 экв. избытком (Boc)₂O и 6 экв. DIEA в 4 мл ДМФА в течение 2 ч, что повторяли один раз. Аликвота глобального расщепления показывала MC 1383, что согласуется с рассчитанной молекулярной массой 1382,6. UPLC (от 5 до 80% В в течение 5 мин, где А представлял собой 0,1% TFA в воде и В представлял собой 0,1% TFA в ацетонитриле) показала продукт с R_t=2,82.

Указанную выше смолу Boc-DLys(Mtt)-Arg(Pbf)-Phe-4Pal-DTrp(Boc)-Lys(ivDde)-Thr(tBu)-Tyr(tBu)-2-CITrt обрабатывали 25 мл холодных TFA/TIS/DCM (1/5/94) в течение 30 мин для достижения селективного расщепления. Раствор фильтрата после расщепления DCM нейтрализовали 0,47 мл ТЕА при помешении в ледяную баню. Это повторяли два раза, затем трижды нейтрализованные фильтраты объединяли и немедленно осуществляли циклизацию с использованием 5 экв. PyBOP, 8 экв. DIEA и каталитическое количество ДМФА в течение ночи. Анализ UPLC показал, что время задержки сдвинулось с 2,83 до 3,946 (градиент составлял с 50 до 100% буфера В в течение 5 мин), MC показала 1929 (линейный составляет 1947). Смесь упаривали досуха и вносили в 20 мл воды и растирали с получением маслянистого преципитата. Остаток смешивали с 12 мл раствора TFA, содержащего 0,8 мл ITS, 0,8 мл воды и 0,65 г DTT, в течение 4 ч. Смесь вливали в 80 мл простого эфира и центрифугировали с получением преципитата. Неочищенный циклизованный пептид растворяли в 5 мл 50% AcOH в воде и разводили в 10 раз 0,1% TFA в воде. Добавляли небольшое количество ACN для того, чтобы сделать раствор прозрачным, если это необходимо. Его наносили на препаративную колонку C18 Luna с обратной фазой от Phenomenex (100×21,2 мм, 100 Å, 5 мкм).

Пептид элюировали градиентом 20-50% В в течение 50 мин, где А представлял собой 0,1% TFA в воде и В представлял собой 0,1% TFA в ацетонитриле. Фракции проверяли на Acquity UPLC (Waters), и фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и лиофилизовали досуха. Анализ ESI-MC выявлял правильный продукт с 1365,2 в соответствии с рассчитанной молекулярной массой 1365. Он составлял 96 мг с чистотой 95%. Средний выход составлял 2 9,8% от исходной смолы.

К раствору D-6-метил-8β-эрголинилметилтиозанола (1,5 г, 4,7 ммоль) в ТЕА/ДМСО/ТГФ (6 мл/12 мл/30 мл) добавляли по каплям комплекс триоксида серы-триэтиламина (3,44 г, 19 ммоль) в ДМСО (10 мл) при 0-10°C. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ВЭЖХ показала завершение реакции. pH доводили до 2-3 с помощью 5% HCl при температуре ниже 10°C. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем pH доводили до 8-9 с помощью 5M NaOH, смесь экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали физиологическим солевым раствором, сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали с получением Dop1-CHO D-6-метил-8β-эрголинилметилтиозанола (1,5 г, средняя чистота 80-90%). Анализ ESI-MC давал молекулярную массу 315,28 (в соответствии с рассчитанной молекулярной массой 314,15). Он использовался для следующей реакции без дополнительной очистки.

Свежеприготовленный Dop1-CHO растворяли в MeOH с получением концентрации маточного раствора, составляющей 0,0527 ммоль. Получали маточный раствор NaBH_3CN 30 мг/мл MeOH (0,477 ммоль/мл). 215,6 мг $\text{NH}_2\text{-[DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys(ivDde)-Thr-Tyr]}$ (0,158 ммоль) растворяли в 20 мл MeOH. К нему добавляли 1,4 экв. Dop1-CHO (0,22 ммоль, 4,2 мл маточного раствора), затем добавляли NaBH_3CN (1,5 экв., 0,237 ммоль) в течение периода в 1 ч в 3 порции ($3 \times 0,55$ мл). Реакцию прослеживали с помощью UPLC и инфузионной МС. Через 2,5 ч исходный пептид израсходовался, и реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта.

К неочищенному пептиду Dop1-psi(CH_2NH)-цикло[DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys(ivDde)-Thr-Tyr] добавляли 5% гидразин в ДМФА (12 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь прослеживали с помощью ВЭЖХ и ESI, которые показали, что исходный материал израсходован. Реакционную смесь подкисляли до pH 4 с использованием TFA и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ. Использовали препаративную колонку C18 Luna с обратной фазой от Phenomenex ($250 \times 21,2$ мм, 100 Å, 5 мкм). Пептид элюировали градиентом 10-30% В в течение 40 мин, где А представлял собой 0,1% TFA в воде и В представлял собой 0,1% TFA в ацетонитриле. Это давало 94 мг конечного продукта с чистотой 94%. Это давало 41% выход на основе пептида; 29% выход на основе Dop1-ОН. Анализ ESI-МС давал молекулярную массу 1456,8 в соответствии с рассчитанной молекулярной массой 1456,8.

Метод синтеза Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-цикло(DLys-Arq-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (соединение 8; SEQ ID NO: 13).

Соединение 8 синтезировали по существу в соответствии с методом синтеза соединения 7, за исключением того, что для аминоалкилирования использовали Fmoc-Lys(Fmoc)-CHO. Смолу затем обрабатывали 25% пиперидином/ДМФА для удаления Fmoc-защитных групп на Lys, и свободные аминогруппы соединяли с D-6-метил-8β-эрголинилметилтиозаналем.

Метод синтеза Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH_2NH)-цикло(DLys-Arq-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (соединение 9; SEQ ID NO: 14).

Соединение 9 синтезировали по существу в соответствии с методом синтеза соединения 8, за исключением того, что использовали C-концевую аминокислоту Phe вместо Tyr.

Метод синтеза Dop1(SO_2)-psi(CH_2NH)-цикло(DLys-Arq-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (соединение 20; SEQ ID NO: 25), Dop1[(R)SO]-psi(CH_2NH)-цикло(DLys-Arq-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (соединение 11; SEQ ID NO: 16) и Dop1[(S)SO]-psi(CH_2NH)-цикло(DLys-Arq-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (соединение 12; SEQ ID NO: 17).

Соединения 20, 11 и 12 получали в результате окисления соединения 7. Очищенный порошок соединения 7 растворяли в воде с получением раствора 3,433 mM. 1,1 избыток перйодата натрия растворяли в Dulbecco's PBS (20 mM PBS, 137 mM NaCl) с получением концентрации 3,84 mM. Раствор смешивали и перемешивали при комнатной температуре. Через 0,5 ч анализ ESI-МС давал молекулярную массу окисленных продуктов 1472,1 (M+16) и 1486 (M+32). UPLC показала три главных пика. 50-Кратный избыток этиленгликоля использовали для гашения реакции. Их очищали с помощью ВЭЖХ на Vydac 218TP10510 с использованием градиента: 0-10% В в течение 5 мин, 10-35% В в течение 55 мин с прослеживанием при УФ 285 нм (А: 100% вода с 0,1% TFA; В: 100% ацетонитрил с 0,1% TFA). Все фракции объединяли на основе инфузионной МС и ВЭЖХ. Фракции с МС 1486,5 и чистотой 99,6% представляли собой соединение 20. Фракции с МС 1472,7 показывали, что при ВЭЖХ они представляют собой смесь, их дополнительно очищали с помощью такого же градиента, что и описанный выше. Соединение 11 характеризовалось временем задержки 21,032, и соединение 12 характеризовалось временем задержки 20,7 в условиях более медленного градиента (0-20% В в течение 10 мин, затем до 35% в течение 30 мин).

Физические данные выбранных соединений по настоящему изобретению объединены в табл. II.

Таблица II

Соединение №	Молекулярная масса (рассчитанная)	Молекулярная масса (ESI-МС)	Чистота (% , ВЭЖХ)
1	1425,8	1426,2	97,4
2	1439,8	1439,6	98,8
3	1453,8	1454,1	96,6
4	1604,0	1603,5	97,1
5	1621,0	1620,6	95,6
6	1457,8	1457,7	97,6
6A	1475,8	1475,6	95,0

038157

6B	1475,8	1475,6	96,4
6C	1457,8	1457,6	95,8
6D	1457,8	1457,6	97,3
6E	1529,8	1529,7	90,7
7	1456,8	1456,9	97,7
8	1897,4	1897,5	99,2
9	1881,4	1881,7	96,8
10	1489,8	1489,6	86,7
11	1472,8	1472,6	98,2
12	1472,8	1472,7	98,9
13	1637,0	1636,8	91,6
14	1473,8	1473,7	96,4
15	1620,0	1619,9	95,1
16	1929,4	1929,5	95,4
17	1913,4	1913,5	82,2
19	1653,0	1652,7	99,2
20	1488,8	1486,7	99,6
21	1636	1635,8	87,2
22	1496,8	1496,9	98,4
23	1440,8	1440,8	95,3
24	1454,8	1454,6	99,3
25	1470,8	1470,6	99,8
26	1439,8	1439,8	96,3
27	1660,0	1660,0	92,1
28	1538,9	1538,7	95,9
28A	1646,0	1646,5	98,3
29	1739,3	1739,4	90,6
29A	1496,8	1497,0	99,0
30	1589,0	1588,4	98,9
31	1603,0	1602,5	95,3
32	1603,0	1602,4	99,6
33	1619,0	1618,7	98,3
34	1471,8	1472,2	98,3
35	1755,3	1755,3	97,7
37	1617,0	1616,7	99,2
38	1604,0	1603,5	95,5
39	1756,3	1756,3	97,2
40	1738,3	1738,4	94,5
41	1603,0	1602,4	98,1
42	1696,1	1696	98,8
43	1589,0	1588,6	99,7
44	1453,8	1453,1	97,3
46	1620,0	1619,6	95,5
47	1898,4	1898,5	97,0
48	1503,8	1503,7	95,8

Радиолигандный анализ связывания с рецептором соматостатина.

Сродство тестируемого соединения к рецепторам соматостатина человека определяли с помощью радиолигандного анализа связывания в клетках CHO-K1, стабильно трансфицированных каждым из подтипов рецептора соматостатина человека hSSTR1-5. Кодированные последовательности кДНК hSSTR1 (№ поступления в GenBank NM_001049.1), hSSTR2 (№ поступления в GenBank XM_012697.1), hSSTR3 (№ поступления в GenBank XM_009963.1), hSSTR4 (№ поступления в GenBank NM_001052.1) и hSSTR5 (№ поступления в GenBank XM_012565.1) субклонировали в экспрессионный вектор млекопитающих pcDNA3.1 (Life Technologies). Клонированные клеточные линии, стабильно экспрессирующие каждый из рецепторов соматостатина, получали трансфекцией в клетки CHO-K1 (ATCC) и затем отбирали с помощью культуральных сред, содержащих 0,8 мг/мл G418 (Life Technologies).

Мембраны для анализа связывания с рецептором *in vitro* получали с помощью следующих процедур. Клетки CHO-K1, экспрессирующие один из рецепторов соматостатина, гомогенизировали в охлажденном на льду буфере 10 мМ трис-HCl, 5 мМ ЭДТА, 3 мМ ЭГТА, 1 мМ фенолметилсульфонилфторида, pH 7,6, с использованием гомогенизатора Polytron PT10-35GT (Kinematica) при 18000 об/мин в течение 30 с и центрифугировали при 500×g в течение 10 мин. Супернатант, содержащий плазматические мембраны, центрифугировали при 100000×g в течение 30 мин и осадок ресуспендировали в буфере, содержащем 20 мМ глицин-глицина, 1 мМ MgCl₂, 250 мМ сахаразы, pH 7,2 для хранения при -80°C.

Для анализа SSTR1, 2 и 5 мембраны и различные концентрации тестируемых соединений инкубировали в 96-луночных планшетах в течение 60 мин при 25°C с 0,05 нМ [¹²⁵I-Tyr¹¹]-SRIF-14 (для hSSTR1; PerkinElmer Life Science), с 0,05 нМ [¹²⁵I-Tyr]-сеглитидом (для hSSTR2; PerkinElmer Life Science) или с 0,05 нМ [¹²⁵I-Tyr]-[DPhe-цикло(Cys-Tyr-DTrp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂] (для hSSTR5; PerkinElmer Life Science) в 50 мМ HEPES, 0,2% BSA, 0,1 мМ MgCl₂, pH 7,5.

Для анализа hSSTR3 и 4 мембраны и различные концентрации тестируемых соединений инкубировали в 96-луночных планшетах в течение 60 мин при 25°C с 0,05 нМ [¹²⁵I-Tyr¹¹]-SRIF-14 (PerkinElmer Life Science) в 50 мМ HEPES, 0,2% BSA, 5 мМ MgCl₂, 200 КIU/мл трасилола, 0,02 мг/мл бацитрацина и 0,02 мг/мл фенолметилсульфонилфторида, pH 7,5.

Инкубацию прекращали быстрой фильтрацией через GF/C стеклянные, микроволоконные фильтровальные пластины (предварительно увлажненные 0,3% полиэтиленгликолем и 0,1% BSA) с использованием 96-луночного коллектора клеток (Brandel). Планшеты промывали шесть раз 1 мл/луночка аликвотами охлажденного на льду буфера, содержащего 50 мМ Трис-буфер, pH 7,7. Специфическое связывание определяли как суммарно связанный радиолиганд минус связанный в присутствии 1000 нМ SRIF-14.

Результаты радиолигандного анализа связывания с рецептором соматостатина, как описано в настоящем документе выше, представлены в табл. III для выбранных соединений по настоящему изобретению.

Таблица III

Соединение №	hSSTR1 Ki (нМ) ±SEM	hSSTR2 Ki (нМ) ±SEM	hSSTR3 Ki (нМ) ±SEM	hSSTR4 Ki (нМ) ±SEM	hSSTR5 Ki (нМ) ±SEM	hDRD2 Ki (нМ) ±SEM
1		0,04 ±0,02				10,8 ±1,4
2		0,79 ±0,06				6,9 ±0,4
3		0,72 ±0,17				45,2 ±4,9
4	38,1 ±12,5	0,12 ±0,01	10,6 ±0,5	93,5 ±47,7	0,92 ±0,1	182,5 ±1,7
5	9,0 ±0,3	0,34 ±0,09	1,5 ±0,3	25,2 ±9,0	1,65 ±0,8	28,5 ±12,8
6	32,2 ±8,1	0,30 ±0,06	2,1 ±0,9	61,9 ±25,0	0,52 ±0,1	100,9 ±17,9
6A		0,35 ±0,00				16,9 ±0,2
6B		0,25 ±0,03				25,4 ±7,9

6C		0,15 ±0,04				30,3 ±3,7
6D		0,54 ±0,12				31,8 ±11,8
6E		5,48 ±3,38				40,4 ±13,2
7	100,3 ±18,5	0,08 ±0,02	13,1 ±2,8	10,8 ±2,8	0,51 ±0,1	34,3 ±16,8
8	106,5 ±7,9	0,21 ±0,08	7,5 ±0,3	60,7 ±15,7	1,49 ±0,3	112,8 ±35,0
9	41,9 ±21,1	0,13 ±0,06	4,0 ±0,5	24,0 ±3,6	1,54 ±0,3	39,2 ±8,3
10	6,6	0,17 ±0,05	27,9	20,6	0,16 ±0,1	56,4 ±11,2
11	159,6 ±22,5	0,05 ±0,00	30,9 ±11,7	2,1 ±0,4	0,09 ±0,0	79,7 ±21,4
12	98,9 ±2,3	0,06 ±0,01	143,3 ±65,2	3,2 ±0,7	0,74 ±0,4	255,1 ±223,8
13	8,6	0,04 ±0,02			0,23	32,5 ±8,9
14	6,0	0,05 ±0,01			0,36	76,5 ±13,9
15	64,4	0,02 ±0,01			0,08	149,3 ±11,3
16		0,04 ±0,03				22,5 ±1,9

038157

17	91,4	0,08 ±0,05			0,86	67,6 ±18,4
19		0,16 ±0,12				>1000
20	689,3	0,02 ±0,01			0,33	114,6 ±41,3
21		0,02 ±0,01				>1000
22		0,35 ±0,18				199,5 ±65,0
23		0,09 ±0,00				328,3 ±19,3
24	47,7 ±30,7	0,08 ±0,01			2,39	175,3 ±25,6
25	41,9 ±17,6	0,05 ±0,01			0,95 ±0,1	272,4 ±119,0
26	59,0	2,23 ±0,97				309,0 ±56,6
27	24,4 ±12,0	0,32 ±0,04	0,9 ±0,1	7,3 ±1,3	0,53 ±0,1	276,8 ±55,5
28		0,75 ±0,27				39,9 ±10,4
28A		0,04 ±0,02				14,0 ±3,4
29	26,7	0,14 ±0,02			2,37	135,2 ±66,1

29A		0,13 ±0,00				46,8 ±7,4
30		0,40 ±0,06				24,2 ±2,0
31		0,51 ±0,10				38,6 ±28,6
32	5,3 ±2,9	0,28 ±0,07			1,58	44,0 ±1,0
33	10,4 ±3,2	0,24 ±0,10			0,82 ±0,4	15,0 ±2,6
34		4,55 ±1,15				298,9
35	99,7	0,17 ±0,06				345,2 ±40,4
37		1,38 ±0,36			2,45	25,3 ±2,4
38		0,76 ±0,23				179,4 ±113,3
39		3,72 ±2,01				329,7 ±59,5
40		3,17 ±1,41				444,9 ±142,7
41		0,37 ±0,00				8,5 ±3,6
42		0,69				285,3
43		1,07 ±0,39				
44		1,37 ±0,23			1,38 ±0,3	199,6 ±25,8
46		0,52 ±0,06				31,6 ±6,6
47	29,0	0,58 ±0,27				84,2 ±7,5
48		0,25 ±0,10				19,4 ±2,8

Радиолигандный анализ связывания с рецептором дофамина. Сродство тестируемого соединения к подтипу hDRD2 рецептора дофамина определяли радиолигандным анализом связывания в клетках CHO-K1, стабильно трансфицированных рецептором hDRD2, следующим образом. кДНК кодирующей последовательности hDRD2 (GenBank accession № X51362) субклонировали в экспрессионный вектор млекопитающих pcDNA3.1/GS (Life Technologies). Клоны клеточных линий, стабильно экспрессирующих hDRD2, получали трансфекцией в клетки CHO-K1 и затем отбирали с помощью культуральной среды, содержащей 0,3 мг/мл зеоцина (Life Technologies).

Мембраны для анализа связывания с рецептором *in vitro* получали с помощью следующих процедур. Клетки CHO-K1, экспрессирующие hDRD2, гомогенизировали в охлажденном на льду буфере 10 mM трис-HCl, 5 mM ЭДТА, 3 mM ЭГТА, 1 mM фенолметилсульфонилфторида, pH 7,6 с использованием гомогенизатора Polytron PT10-35GT (Kinematica) при 18000 об/мин в течение 30 с и центрифугировали при 500×g в течение 10 мин. Супернатант, содержащий плазматические мембраны, центрифугировали при 100000×g в течение 30 мин и осадок ресуспендировали в буфере, содержащем 20 mM глицин-глицина, 1 mM MgCl₂, 250 mM сахарозы, pH 7,2 для хранения при -80°C.

Для анализа мембраны и различные концентрации тестируемых соединений инкубировали в 96-луночных планшетах в течение 60 мин при 25°C с 0,25 нМ [³H]-спиперона (PerkinElmer Life Science) в 50

мМ трис-НСl, 120 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂ и 1 мМ MgCl₂. Инкубацию прекращали быстрой фильтрацией через GF/C стеклянные, микроволоконные фильтровальные пластины (предварительно увлажненные 0,3% полиэтиленгликолем и 0,1% BSA) с использованием 96-луночного коллектора клеток (Brandel). Планшеты промывали шесть раз 1 мл/луночка аликвотами охлажденного на льду буфера, содержащего 50 мМ Трис-буфер, pH 7,7. Специфическое связывание определяли как суммарно связанный радиолиганд минус связанный в присутствии 1000 нМ (+)бутахламола.

Результаты радиолигандного анализа связывания с рецептором дофамина, как описано в настоящем документе выше, представлены в табл. III для выбранных соединений по настоящему изобретению.

Методы определения мобилизации внутриклеточного кальция.

Способность выбранных соединений по настоящему изобретению активировать hSSTR2 и hDRD2 определяли по тесту мобилизации внутриклеточного кальция с использованием набора для определения кальция FLIPR Calcium 4 (Molecular Devices).

Клетки, экспрессирующие hSSTR2 или hDRD2, высаживали в 384-луночные микропланшеты в тканевых культуральных средах и инкубировали в течение 16-24 ч при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. Среда заменяли нагрузочным буфером, содержащим забуференный солевой раствор Хенкса, 20 мМ HEPES, 2,5 мМ пробенецида и краситель 4 кальция, и планшеты инкубировали при 37°C в течение 60 мин. Различные концентрации тестируемых соединений наносили на клетки при измерении флуоресценции с возбуждающей длиной волны 485 нм и испускающей длиной волны 525 нм с использованием микропланшетного ридера Flexstation III (Molecular Devices).

Полумаксимальные эффективные концентрации (EC₅₀) рассчитывали при подгонке данных под сигмоидные кривые дозозависимости с использованием GraphPad Prism версии 5.03 (GraphPad Software, San Diego, California, USA). Величины % E_{max} представляют максимальный эффект тестируемого соединения в процентах от максимального эффекта SRIF-14.

Результаты тестов мобилизации внутриклеточного кальция, как описано в настоящем документе выше, представлены в табл. IV для выбранных соединений по настоящему изобретению.

Таблица IV

Соединение №	hSSTR2		hDRD2	
	EC ₅₀ (нМ) ±SEM	% E _{max} ±SEM	EC ₅₀ (нМ) ±SEM	% E _{max} ±SEM
1	3,1	98,7	22,5±0,5	102,1±0,4
2	21,1±6,7	100,4±1,7	55,7±12,4	84,0±7,6
3	137,3±63,8	98,8±19,2	212,5±85,6	84,1±12,2
4	7,6±1,5	100,3±2,9	20,1±2,6	105,7±2,4
5	14,6±1,9	97,0±3,6	30,1±5,3	98,7±2,3
6	12,7±3,6	99,1±0,6	33,6±3,7	88,3±5,1
6A	15,7±4,3	99,5±2,6	62,1±16,4	91,5±3,0
6B	17,0±6,5	95,2±6,8	111,6±27,8	85,1±9,6
6C	16,2±5,9	97,7±6,9	60,0±21,7	94,4±5,1
6D	25,0±7,7	96,9±8,7	64,5±20,5	101,1±2,7
6E	223,1±13,7	90,4±6,8	479,7±124,9	54,1±20,6
7	2,2±0,5	96,9±2,5	5,0±0,7	101,6±5,0
8	29,8±10,5	98,8±2,6	18,0±4,1	94,7±0,8
9	22,2±5,5	98,4±1,6	15,5±3,7	92,8±3,8
10	19,4±2,0	84,8±13,0	24,0±4,5	92,8±4,0
11	2,4±0,4	92,3±4,6	6,4±0,9	105,8±3,5
12	4,1±1,4	90,9±12,9	76,3±28,2	99,8±6,0

13	1,6±0,1	100,0±0,7	9,2±2,7	93,9±4,5
14	1,3±0,1	102,2±2,2	8,7±1,7	103,1±2,3
15	1,6±0,3	99,9±1,9	7,4±0,4	94,6±0,8
16	6,0±0,8	102,6±2,3	4,7±0,5	95,2±1,7
17	10,3±2,0	104,6±4,2	10,2±2,2	96,9±1,2
19	4,3±1,2	99,5±1,8	701,4±219,9	90,7±5,7
20	0,7±0,1	100,2±0,9	7,4±1,5	101,5±0,6
21	0,9±0,1	100,1±1,8	208,0±26,8	92,1±0,2
22	27,5±6,7	99,1±12,6	513,2±129,5	38,7±8,8
23	2,4±0,1	95,4±3,3	34,2±13,7	96,4±5,3
24	3,1±0,2	91,7±7,6	37,3±6,4	87,8±4,0
25	3,4±1,0	93,9±6,7	27,0±3,3	82,5±7,6
26	9,8±1,4	90,2±12,6	34,1±6,8	93,7±7,2
27	11,4±2,0	95,9±2,4	50,7±6,8	86,3±8,0
28	11,8±7,6	98,7±2,0	265,0±104,2	56,0±9,1
28A	14,9±6,3	108,7±20,0	65,5±3,6	79,7±11,4
29	12,1±0,7	97,0±4,9	254,2±111,2	89,0±4,5
29A	8,2±0,7	100,0±23,2	62,7±14,8	82,8±6,7
30	13,1±4,2	79,1±0,9	29,2±5,6	87,4±10,6
31	13,3±0,9	85,1±4,7	37,7±4,6	94,8±9,7
32	13,6±3,4	87,5±4,3	35,6±2,4	101,7±12,8
33	13,8±5,0	95,7±5,1	51,8±20,6	102,4±12,5
34	14,6±5,7	95,1±7,1	72,7	77,9
35	19,4±6,2	91,2±11,0	97,4±21,1	102,8±1,4
37	23,1±4,3	85,5±6,7	33,4±14,4	93,7±4,3
38	24,9±7,7	83,5±4,4	7,5±0,1	97,5±0,3
39	25,9±6,9	87,1±4,7	114,4±24,4	95,7±2,4
40	27,0±6,5	95,0±6,1	122,9±6,5	91,5±0,0
41	29,6	104,5	62,6	91,2
42	30,7±15,0	78,6±2,3	65,2±13,7	94,5±0,3
43	31,6±4,3	92,8±9,4		
44	39,3±16,7	97,1±5,9	232,2±33,1	59,9±0,5
46	60,0	84,0	30,9	105,3
47	77,5±19,0	96,2±5,9	46,6±12,2	92,5±0,8
48	23,6±7,9	95,5±11,9	78,3±15,2	76,5±2,8

Были синтезированы референсные соединения № А, В и С, чьи химические названия и соответствующие им структуры представлены в табл. V, и их способность активировать hSSTR2 и hDRD2 была определена с помощью таких же тестов мобилизации внутриклеточного кальция с использованием набора для определения кальция FLIPR Calcium 4 (Molecular Devices) и в тех же экспериментальных условиях, что и для тестируемых соединений, как описано в настоящем документе выше, и результаты этого представлены в табл. VI.

Таблица V

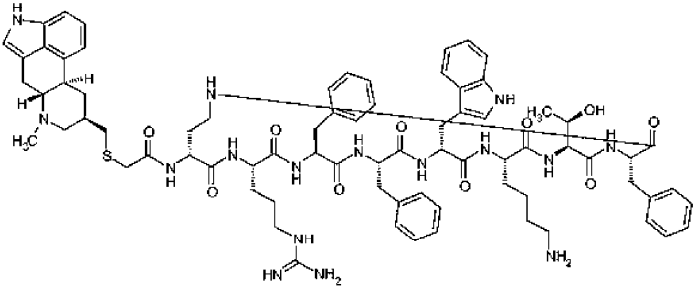
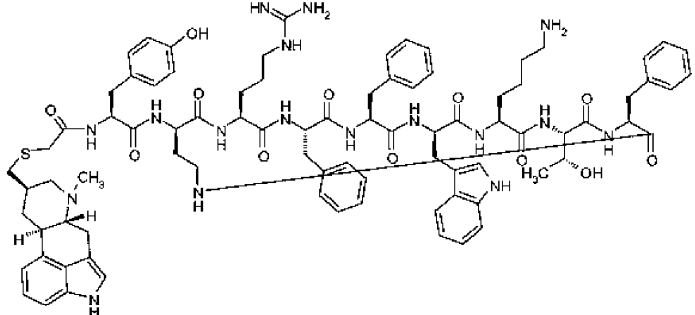
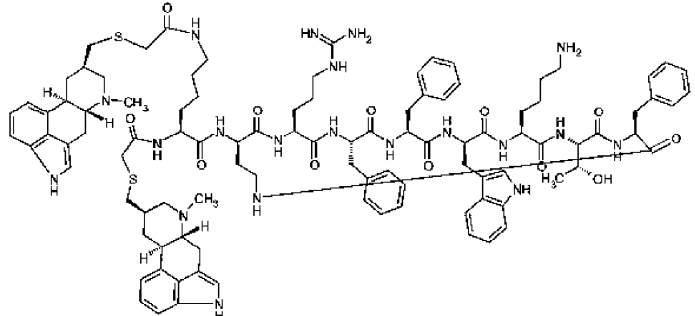
Референсное соединение №	Химическое название; соответствующая структура
A	Dop1-цикло (DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:55); 
B	Dop1-Tyr-цикло (DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:56); 
C	Dop1-Lys (Dop1) -цикло (DDab-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO:57); 

Таблица VI

Референсное соединение №	hSSTR2		hDRD2	
	EC ₅₀ (нМ) ±SEM	% E _{max} ±SEM	EC ₅₀ (нМ) ±SEM	% E _{max} ±SEM
A	26, 5±2, 3	86, 2±7, 0	401, 2±141, 2	59, 7±7, 0
B	18, 8±4, 8	66, 7±5, 8	62, 8±9, 8	92, 8±6, 6
C	68, 7±40, 8	60, 6±3, 2	111, 8±39, 2	101, 0±0, 8

В химических названиях, представленных в табл. V, термин "Dab" представляет собой аббревиатуру аминокислотного остатка 2,4-диаминоасляной кислоты.

При ссылке на табл. IV и VI неожиданно оказалось, что соединения 24, 25, 6, 7, 23 и 29 показали

статистически значимое улучшение EC_{50} по сравнению с референсным соединением А с величиной р (по одностороннему t-критерию Стьюдента), составляющей меньше 0,05. Например, соединение 24 структурно отличается от референсного соединения А только в отношении присутствия DLys вместо DDb в положении первого аминокислотного остатка циклической части пептида, и присутствия 4Pal вместо Phe в положении четвертого аминокислотного остатка циклической части пептида, и это должно быть неожиданно и удивительно для специалиста в области техники, к которой относится настоящее изобретение, обнаружить, что, основываясь на данных, представленных в табл. IV и V в настоящей заявке, величина EC_{50} для соединения 24 приблизительно в 9 раз ниже, чем эта величина для референсного соединения А.

Таким же образом, ссылаясь на табл. IV и V, соединения 4, 5, 32 и 33 неожиданно показали статистически значимое улучшение EC_{50} и/или % E_{max} по сравнению с референсным соединением В.

Таким же образом, ссылаясь на табл. IV и V, соединения 8, 9 и 47 неожиданно показали статистически значимое улучшение % $E_{\max}$ по сравнению с референсным соединением С.

Определение секреции гормона роста клетками аденомы гипофиза человека.

Больных акромегалией, имеющих макроаденому, подвергали трансфеноидальному хирургическому вмешательству, и часть каждой опухоли, полученной при хирургическом вмешательстве, разделяли ферментативными и механическими методами. Клетки культивировали в среде DMEM с добавкой 10% FBS и антибиотиков в течение 3 дней. Клетки затем высевали на мультилуночные чашки для тканевых культур, покрытые внеклеточным матриксом клеток эндотелия роговицы быка, с плотностью $3\text{--}5 \times 10^4$ клеток/луночка в DMEM с добавкой 10% FBS и антибиотиков. Через 2-3 дня культивирования среду заменяли на DMEM с добавкой 1% FBS, антибиотиков и 1% ITS (инсулина, трансферрина и селена).

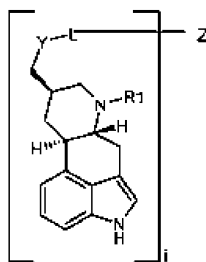
Как показано на фиг. 1-4, химерные аналоги соматостатина-дофамина по настоящему изобретению обладают существенной активностью в отношении подавления продукции гормона роста клетками опухоли гипофиза больных акромегалией, имеющих макроаденому, носящей дозозависимый характер; и как показано на фиг. 5, такая активность в отношении подавления продукции гормона роста химерных аналогов соматостатина-дофамина по настоящему изобретению существенно лучше, чем их родительских аналогов соматостатина.

Все публикации, патентные заявки, патенты и другие документы, цитируемые в настоящем описании, включены в качестве ссылки в полном объеме. В случае конфликта настоящее описание, включая определения, должно служить руководством. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Очевидные вариации раскрытых соединений и альтернативные варианты осуществления изобретения должны быть понятны специалистам в данной области техники с точки зрения вышеизложенного раскрытия. Все такие очевидные варианты и альтернативы рассматриваются как включенные в объем настоящего изобретения, как описано в настоящем документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представляющее собой химерный аналог соматостатина-дофамина формулы III



(III)

включающее
по меньшей мере одну часть, которая связывается с одним или более подтипами рецептора дофамина, где

Y представляет собой -S-;

L представляет собой $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-$;

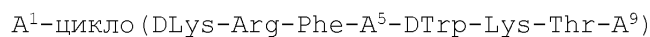
і равно 1 или 2;

и равно 1-3 и

R1 представляет собой (C₁₋₃)алкил;

где каждая часть, изображенная между скобками, независимо в каждом случае присоединена к N-концевой аминогруппе или внутренней аминогруппе Z_i; и

Z представляет собой часть аналога соматостатина формулы I (SEQ ID NO: 58)



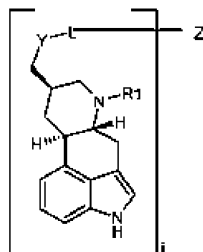
(I)

где

 A^1 представляет собой DТур или отсутствует; A^5 представляет собой Phe или 4Pal и A^9 представляет собой Phe, 4FPhe, или Тур;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение, представляющее собой химерный аналог соматостатина-дофамина формулы III



(III)

включающее

по меньшей мере одну часть, которая связывается с одним или более подтипами рецептора дофамина, где

Y представляет собой -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R⁶)- или отсутствует;L представляет собой -(CH₂)_n-C(O)- или -(CH₂)_n-;

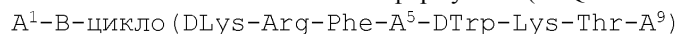
i равно 1 или 2;

n равно 1-3;

R¹ представляет собой (C₁₋₃)алкил иR⁶ представляет собой H или (C₂)ацил;

где каждая часть, изображенная между скобками, независимо в каждом случае присоединена к N-концевой аминогруппе или внутренней аминогруппе Z; и

Z представляет собой часть аналога соматостатина формулы II (SEQ ID NO: 59)



(II)

где

 A^1 представляет собой DТур, Тур, Lys или отсутствует;

В представляет собой псевдопептидную связь;

 A^5 представляет собой Phe, 3Pal или 4Pal и A^9 представляет собой Phe, 2FPhe, 3FPhe, 4FPhe, 3,4FPhe, 3,5FPhe, 2,3,4,5,6FPhe или Тур;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.2, где указанная псевдопептидная связь представляет собой psi(CH₂NH), psi(CH₂NAc) или Dop1-psi(CH₂N).4. Соединение по п.3, где указанная псевдопептидная связь представляет собой psi(CH₂NH).5. Соединение по п.3, где указанная псевдопептидная связь представляет собой psi(CH₂NAc).

6. Соединение по п.2, где

Y представляет собой -S-, -S(O)-, -S(O)₂- или -N(R⁶)- и A^1 представляет собой DТур, Тур, Lys или отсутствует.

7. Соединение по п.1 или 6, где указанное соединение представляет собой

(D-6-метил-8β-эрголинил)пропионил-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 1);(D-6-метил-8β-эрголинил)бутаноил-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 2);(D-6-метил-8β-эрголинил)пентаноил-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 3);Dop1-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 4);Dop1-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 5);Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 6);Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3,4FPhe) (SEQ ID NO: 7);Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3,5FPhe) (SEQ ID NO: 8);Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-3FPhe) (SEQ ID NO: 9);Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-2FPhe) (SEQ ID NO: 10);

Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-2,3,4,5,6FPhe) (SEQ ID NO: 11);
 Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 12);
 Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 13);
 Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 14);
 Dop1(SO₂)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 15);
 Dop1[(R)SO]-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 16);
 Dop1[(S)SO]-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 17);
 Dop1(SO)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 18);
 Dop1(SO)-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 19);
 Dop1(SO)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 20);
 Dop1(SO)-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 21);
 Dop1(SO)-Lys[Dop1(SO)]-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 22);
 Dop1(SO)-Lys[Dop1(SO)]-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 23);
 Dop1(SO₂)-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 24);
 Dop1(SO₂)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 25);
 Dop1(SO₂)-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 26);
 3-[N-(D-6-метил-8β-эрголинилметил)]аминопропионил-psi(CH₂NAc)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 27);
 Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 28);
 Dop1-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 29);
 Dop1-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 30);
 Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 31);
 3-[N-ацетил-N-(D-6-метил-8β-эрголинилметил)]аминопропионил-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 32);
 3-[N-ацетил-N-(D-6-метил-8β-эрголинилметил)]аминопропионил-psi(CH₂NAc)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 33);
 бис[Dop1-psi(CH₂N)]-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 35);
 3-[N-ацетил-(D-6-метил-8β-эрголинилметил)]аминопропионил-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 36);
 Dop1-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 39);
 Dop1-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 40);
 Dop1-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 41);
 бис[Dop1-psi(CH₂N)]-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 42);
 Dop1-DTyr-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 43);
 Dop1-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-3Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 44);
 бис[Dop1-psi(CH₂N)]-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 45);
 бис[Dop1-psi(CH₂N)]-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 46);
 Dop1-DTyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 47);
 Dop1-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 50);
 Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 52) или
 (D-6-метил-8β-эрголинилметил)сульфонилпропил-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 53);

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.6, где

R1 представляет собой -CH₃;

Y представляет собой -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

L представляет собой -(CH₂)-C(O)- или -(CH₂)₂-;

A¹ представляет собой Tyr, Lys или отсутствует;

B представляет собой psi(CH₂NH);

A⁵ представляет собой Phe или 4Pal и

A⁹ представляет собой Phe, 4FPhe или Tyr;

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.8, где указанное соединение представляет собой

Dop1-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 4);

Dop1-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 5);

Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 6);

Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 12);

Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 13);

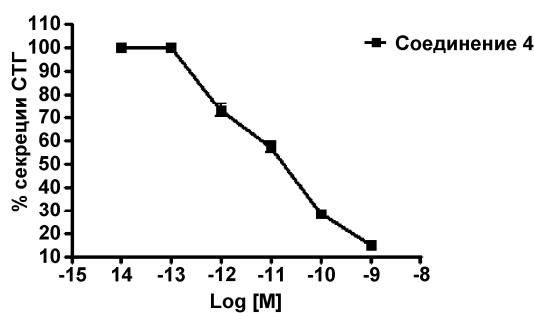
Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 14);

Dop1(SO₂)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 15);

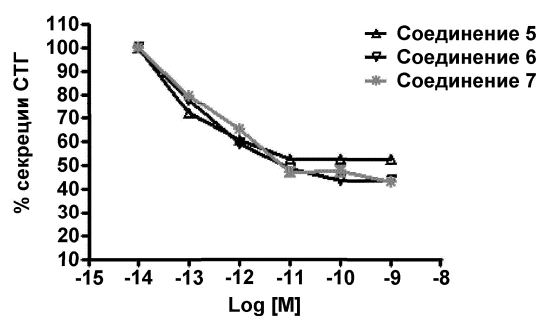
Dop1[(R)SO]-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 16);

- Dop1[(S)SO]-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 17);
 Dop1(SO)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 18);
 Dop1(SO)-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 19);
 Dop1(SO)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 20);
 Dop1(SO)-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 21);
 Dop1(SO)-Lys[Dop1(SO)]-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 22);
 Dop1(SO)-Lys[Dop1(SO)]-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 23);
 Dop1(SO₂)-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 24);
 Dop1(SO₂)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 25);
 Dop1(SO₂)-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 26);
 Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 28);
 Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 31);
 Dop1-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 39);
 Dop1-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 40);
 Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 52) или
 (D-6-метил-8β-эрголинилметил)сульфонилпропил-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 53);
 или его фармацевтически приемлемая соль.
10. Соединение по п.8, где
 A¹ представляет собой Tyr или Lys;
 A⁵ представляет собой 4Pal и
 A⁹ представляет собой Phe;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
11. Соединение по п.10, где указанное соединение представляет собой
 Dop1-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 4);
 Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 14);
 Dop1(SO)-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 21);
 Dop1(SO)-Lys[Dop1(SO)]-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 23)
 или
 Dop1(SO₂)-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Phe) (SEQ ID NO: 26);
 или его фармацевтически приемлемая соль.
12. Соединение по п.8, где
 A¹ представляет собой Tyr или отсутствует;
 A⁵ представляет собой Phe и
 A⁹ представляет собой 4FPhe;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
13. Соединение по п.12, где указанное соединение представляет собой
 Dop1-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 5);
 Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 6);
 Dop1(SO₂)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 15);
 Dop1(SO)-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 19);
 Dop1(SO)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 20);
 Dop1(SO₂)-Tyr-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 24) или
 (D-6-метил-8β-эрголинилметил)сульфонилпропил-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe) (SEQ ID NO: 53);
 или его фармацевтически приемлемая соль.
14. Соединение по п.8, где
 A¹ представляет собой Lys или отсутствует;
 A⁵ представляет собой 4Pal и
 A⁹ представляет собой Tyr;
 или его фармацевтически приемлемая соль.
15. Соединение по п.14, где указанное соединение представляет собой
 Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 12);
 Dop1-Lys(Dop1)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 13);
 Dop1[(R)SO]-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 16);
 Dop1[(S)SO]-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 17);
 Dop1(SO)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 18);
 Dop1(SO)-Lys[Dop1(SO)]-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 22)
 или
 Dop1(SO₂)-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 25);
 или его фармацевтически приемлемая соль.

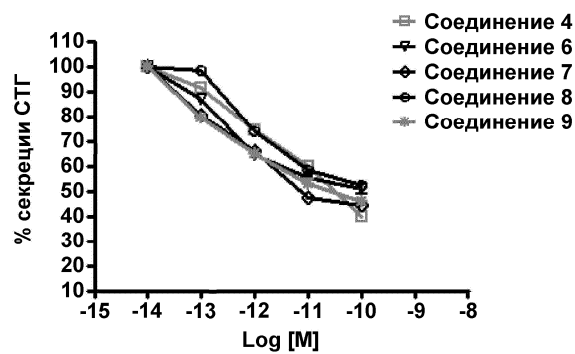
16. Соединение по п.2, где
Y отсутствует и
L представляет собой $-(CH_2)_n$;
или его фармацевтически приемлемая соль.
17. Соединение по п.16, где указанное соединение представляет собой
(D-6-метил-8β-эрголинил)пропионил-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)
(SEQ ID NO: 1);
(D-6-метил-8β-эрголинил)бутаноил-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)
(SEQ ID NO: 2) или
(D-6-метил-8β-эрголинил)пентаноил-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-Phe-DTrp-Lys-Thr-4FPhe)
(SEQ ID NO: 3);
или его фармацевтически приемлемая соль.
18. Соединение по п.6, которое представляет собой Dop1-psi(CH₂NH)-цикло(DLys-Arg-Phe-4Pal-DTrp-Lys-Thr-Tyr) (SEQ ID NO: 12).
19. Фармацевтическая композиция для лечения нейроэндокринной опухоли, включающая эффективное количество соединения по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтически приемлемом носителе.
20. Способ лечения нейроэндокринной опухоли у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное терапевтически эффективное количество представляет собой количество, эффективное для лечения нейроэндокринной опухоли у указанного индивидуума.
21. Способ по п.20, где указанная нейроэндокринная опухоль выбрана из карциноидной опухоли, глюкагономы, мелкоклеточной карциномы легкого, медуллярной карциномы щитовидной железы, ВИ-Помы, инсулиномы и функционирующей или нефункционирующей гастроэнтеропанкреатической нейроэндокринной опухоли (GEP-NET).
22. Способ по п.20, где указанная нейроэндокринная опухоль представляет собой нейроэндокринную опухоль гипофиза.
23. Способ по п.22, где указанная нейроэндокринная опухоль гипофиза выбрана из продуцирующей адренокортикотропный гормон (АКТГ) опухоли, продуцирующей гормон роста опухоли, продуцирующей пролактин опухоли, гиперпролактинемии, секретирующей тиреотропный гормон (ТТГ) опухоли, "нефункционирующей" аденомы гипофиза или гонадотропиномы.
24. Способ по п.23, где продуцирующая АКТГ опухоль ассоциирована с болезнью Кушинга.
25. Способ по п.23, где продуцирующая гормон роста опухоль ассоциирована с акромегалией.
26. Способ по п.23, где продуцирующая пролактин опухоль представляет собой пролактиному.



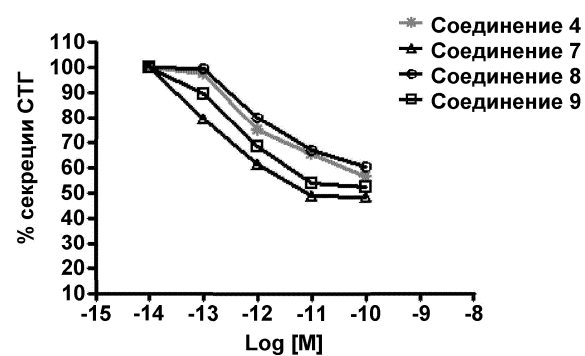
Фиг. 1



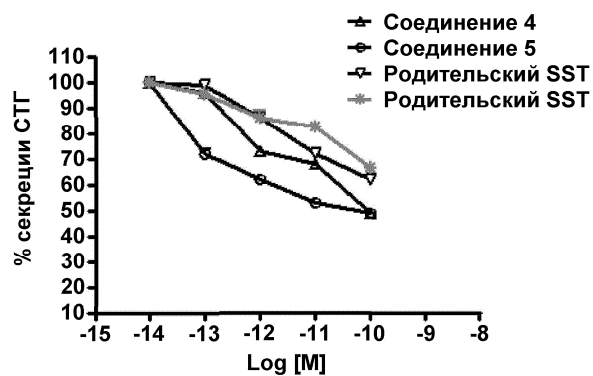
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

