

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041581**

(13) **B9**

**(12) ИСПРАВЛЕННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К
ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(15) Информация об исправлении
**Версия исправления: 1 (W1 B1)
исправления в формуле: п.4, 7**

(51) Int. Cl. **C07K 7/14** (2006.01)

(48) Дата публикации исправления
2022.12.05, Бюллетень №12'2022

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.09

(21) Номер заявки
201892381

(22) Дата подачи заявки
2017.06.02

(54) АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА АНГИОТЕНЗИНА-1

(31) **62/344,831; 16185403.9**

(32) **2016.06.02; 2016.08.23**

(33) **US; EP**

(43) **2019.06.28**

(86) **PCT/EP2017/063455**

(87) **WO 2017/207760 2017.12.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФЕРРИНГ Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
**Сталевски Яцек, Кэйбл Эдвард Эрл
(US)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В. (RU)**

(56) **WO-A2-2010077339**

**SAMANEN J. ET AL.: "EFFECTS
OF D-AMINO ACID SUBSTITUTION ON
ANTAGONIST ACTIVITIES OF ANGIOTENSIN
II ANALOGUES", JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY,
US, vol. 31, no. 3, 1 January 1988 (1988-01-01),
pages 510-516, XP000867865, ISSN: 0022-2623,
DOI: 10.1021/JM00398A005 cited in the application
p. 510 col. 2 par. 2, p. 511 Tbl. 1, p. 512 Tbl. 2, 3
WO-A2-2008142576**

**Jonathan D. Violin ET AL.: "Beta-arrestin-
biased ligands at the AT1R: a novel approach
to the treatment of acute heart failure", Drug
Discovery Today: Therapeutic Strategies, 1 January
2012 (2012-01-01), pages e149-e154, XP055351313,
DOI: 10.1016/j.ddstr.2014.01.001 Retrieved from the
Internet: URL:http://www.sciencedirect.com/science/
article/pii/S1740677314000023/pdf?md5=0dd4048ba0cc93fdaf305e19889b81b3&pid=l-
s2.0-S1740677314000023-main.pdf [retrieved on
2017-03-02] p. e150 col. 2 par. 2 - p. e151 col. 1 par.**

(57) В одном аспекте данного описания представлены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль AA1-Arg-Val-AA4-AA5-His-Pro-AA8-OH (I), где AA1, AA4, AA5 и AA8 определены в описании. Соединения формулы (I) могут быть использованы для лечения гипертензии (например, гипертензии, вызванной беременностью), преэклампсии или почечного заболевания, вызванного беременностью.

041581
B9

041581
B9

Перекрестная ссылка на родственные заявки на изобретение

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании европейской заявки на патент № 16185403.9, поданной 23 августа 2016 г., и предварительной заявки на патент США № 62/344831, поданной 2 июня 2016 г. Содержимое предварительных заявок на изобретения включены здесь путем ссылки в полном объеме.

Область изобретения

Данное изобретение относится к некоторым антагонистам рецептора ангиотензина-1, а также родственным композициям и способам.

Предшествующий уровень техники

Ренин-ангиотензиновая система (RAS) или ренин-ангиотензин-альдостероновая система (RAAS) представляет собой гормональную систему, которая регулирует кровяное давление и баланс жидкости. Блокирование RAS может уменьшать кровяное давление. Сами по себе клинические вмешательства, блокирующие RAS, включающие ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (ACE) и блокаторы ангиотензинового рецептора (ARBs), разработаны для лечения гипертензии.

Как правило, прогормон ангиотензиноген превращается в неактивный предшественник ангиотензин I, который затем превращается при помощи ACE в активный пептидный гормон ангиотензин II (Ang II). Ang II может быть дополнительно метаболизирован до Ang III, Ang IV и Ang(1-7).

У людей действия Ang II опосредованы через рецепторы, связанные с семичленным трансмембранным G-белком, включающие рецептор ангиотензина-1 (AT1R) и рецептор ангиотензина-2 (AT2R). Действия Ang II в отношении кровяного давления прежде всего опосредованы AT1R. Активация AT1R может приводить к различным действиям, включающим сужение сосудов, приводящее к увеличению кровяного давления. Наоборот, блокирование AT1R может уменьшать кровяное давление. Для лечения гипертензии разработано несколько блокаторов ангиотензинового рецептора.

Один из первых разработанных в 1970-х гг. блокаторов ангиотензинового рецептора (ARB) представлял собой пептидный антагонист AT1R саралазин (т.е. [Sar1, Val5, Ala8]AngII), который был одобрен FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств) и продавался в США как SARENIN. Еще один пептидный антагонист сарилезин (т.е. [Sar1, Ile8]AngII) был принят в клинические испытания в Японии.

Клиническая эффективность обоих этих соединений была ограничена несколькими факторами, включающими частичную агонистическую активность, короткую длительность действия и введение путем непрерывной внутривенной инфузии. Затем исследовательские активности и активности по разработке в этой области были направлены на сартановый класс не пептидных низкомолекулярных ARB, таких как лозартан, валсартан и другие, которые не обладают частичной агонистической активностью и могут вводиться перорально. Несколько не пептидных ARB были одобрены для терапевтического применения, и SARENIN был изъят из продажи.

Сартановый класс не пептидных низкомолекулярных ARB не рекомендован для применения во время беременности. Воздействие ARB на плод может приводить к осложнениям у новорожденных и длительным осложнениям. Например рекомендуется, чтобы лечение матери сартанами избегали на втором и третьем триместрах беременности. Таким образом, существует сокращение вариантов лечения расстройств повышенного артериального давления во время беременности.

Краткое изложение сущности изобретения

Данное описание основано на неожиданном обнаружении того, что некоторые пептидные соединения демонстрируют антагонистические активности в отношении рецептора ангиотензина-1 при отсутствии или уменьшении агонистических активностей. Эти соединения также могут иметь уменьшенное воздействие на плод и могут быть эффективны в лечении расстройств повышенного артериального давления (например, хронической гипертензии или гипертензии беременных) или преэклампсии во время беременности, не вызывая осложнений у плода или новорожденного.

В одном аспекте данного описания представлены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли



где AA1 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из саркозина и ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)глицина; AA4 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из тирозина или метатирозина, каждый из которых возможно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и гидроксила; AA5 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из валина, лейцина, изолейцина, глицина, аланина, фенилаланина, треонина, лизина и тирозина, каждый из которых возможно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₄₋₆-циклоалкила, NH₂, арила и гетероарила; и AA8 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из 1-нафтилаланина, (3-бензотиенил)аланина и фенилаланина, замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеноалкила, C₄₋₆-циклоалкила, галогена, CN, арила и гетероарила, где по меньшей мере один заместитель находится в положении 2 на фенильном кольце фенилаланина. AA8 представляет собой D-

аминокислотный остаток, и каждый из Arg, Val, AA4, AA5, His и Pro в формуле (I) представляет собой L-аминокислотный остаток.

В еще одном аспекте данного описания представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно из соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном аспекте данного описания представлен способ лечения гипертензии (например, гипертензии, вызванной беременностью). Этот способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества описанной здесь фармацевтической композиции.

В еще одном аспекте данного описания представлен способ лечения преэклампсии или почечного заболевания, вызванного беременностью. Этот способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества описанной здесь фармацевтической композиции.

В еще одном аспекте предложена композиция (например, фармацевтическая композиция) для применения в лечении гипертензии (например, гипертензии, вызванной беременностью), преэклампсии или почечного заболевания (например, почечного заболевания, вызванного беременностью), где композиция содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В еще одном аспекте предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения гипертензии (например, гипертензии, вызванной беременностью), преэклампсии или почечного заболевания (например, почечного заболевания, вызванного беременностью).

Другие признаки, задачи и преимущества будут понятны из описания, графических материалов и формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

Данное описание в общем относится к антагонистам AT1R (например пептидам-антагонистам AT1R) и их применению для лечения гипертензии, преэклампсии или почечного заболевания (например, у пациентов во время беременности).

В некоторых воплощениях описанные здесь пептиды-антагонисты AT1R представляют собой соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль



В формуле (I) AA1 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из саркозина и ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)глицина; AA4 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из тирозина или метатирозина, каждый из которых возможно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и гидроксила; AA5 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из валина, лейцина, изолейцина, глицина, аланина, фенилаланина, треонина, лизина и тирозина, каждый из которых возможно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₄₋₆циклоалкила, NH₂, арила и гетероарила; и AA8 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из аланина, замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из 1-нафтилаланина, (3-бензотиенил)аланина и фенилаланина, замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеноалкила, C₄₋₆циклоалкила, галогена, CN, арила (например, фенила, 1-нафтила или 2-нафтила), и гетероарила, в котором по меньшей мере один заместитель находится в положении 2 на фенильном кольце фенилаланина. AA8 представляет собой D-аминокислотный остаток и каждый из Arg, Val, AA4, AA5, His и Pro в формуле (I) представляет собой L-аминокислотный остаток.

Термин "алкил" относится к насыщенной, линейной или разветвленной углеводородной группировке, такой как -CH₃ или -CH(CH₃)₂. Термин "галогеноалкил" относится к насыщенной, линейной или разветвленной углеводородной группировке, замещенной по меньшей мере одной группой галогена (например, F, Cl, Br или I), такой как -CH₂Cl или -CF₃. Термин "циклоалкил" относится к насыщенной циклической углеводородной группировке, такой как циклобутил, циклопентил или циклогексил. Термин "арил" относится к углеводородной группировке, имеющей одно или более чем одно ароматическое кольцо. Примеры арильных группировок включают фенил (Ph), фенилен, нафтил, нафтилен, пиренил, антрил и фенантрил. Термин "гетероарил" относится к группировке, имеющей одно или более чем одно ароматическое кольцо, которое содержит по меньшей мере один гетероатом (например, N, O или S). Примеры гетероарильных группировок включают фурил, фурилен, флуоренил, пирролил, тиенил, оксазолил, имидазолил, тиазолил, пиридинил, пиримидинил, хиназолинил, хинолил, изохинолил, бензотиенил и индолил.

В некоторых воплощениях AA4 может представлять собой тирозин, возможно замещенный по меньшей мере одним заместителем, в котором по меньшей мере один заместитель находится в положении 3 на фенильном кольце тирозина. Например, AA4 может представлять собой тирозин, метатирозин, 3-гидрокситирозин или 3-хлортирозин.

В некоторых воплощениях AA5 может представлять собой аминокислотный остаток, выбранный из

группы, состоящей из валина, лейцина, изолейцина, глицина, аланина, фенилаланина, треонина, лизина и тирозина, каждый из которых возможно замещен по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из CH_3 , циклобутила, циклопентила, циклогексила, NH_2 , тиенила и тиазолила. Например AA5 может представлять собой валин, изолейцин, циклобутилглицин, циклопентилглицин, циклогексилглицин, циклогексилаланин, лейцин, О-метилтреонин, лизин, фенилаланин, тирозин, 4-аминофенилаланин, 3-тиенилаланин, 2-тиенилаланин или 4-тиазолилаланин.

В некоторых воплощениях AA8 может представлять собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из незамещенного D-1-нафтилаланина, незамещенного D-(3-бензотиенил)аланина и D-фенилаланина, замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из CH_3 , CF_3 , Cl, Br, CN и фенила. Например AA8 может представлять собой D-1-нафтилаланин, D-(3-бензотиенил)аланин, D-2-хлорфенилаланин, D-2-бромфенилаланин, D-2-метилфенилаланин, D-2-трифторметилфенилаланин, D-2-цианофенилаланин, D-2-фенилфенилаланин, D-2,4-дихлорфенилаланин или D-2,6-диметилфенилаланин. Не желая быть связанными теорией, полагают, что аминокислотные остатки AA8, описанного выше, могут способствовать уменьшению или устранению агонистических активностей в отношении рецептора ангиотензина-1 в соединениях формулы (I).

В некоторых воплощениях, когда AA5 или AA8 представляет собой аминокислоту, замещенную гетероарильной группой, тогда гетероарильная группа может включать одно, два или три ароматических кольца, каждое из которых может представлять собой пятичленное или шестичленное кольцо. В таких воплощениях гетероарильная группа может включать один, два, три или более чем три кольцевых гетероатома, таких как N, O или S. Например гетероарильная группа может представлять собой группу, которая включает одно ароматическое кольцо, содержащее один кольцевой гетероатом (например, N, O или S), одно ароматическое кольцо, содержащее два кольцевых гетероатома (например, N, O или S), одно ароматическое кольцо, содержащее три кольцевых гетероатома (например, N, O или S), два ароматических кольца, содержащих один кольцевой гетероатом (например, N, O или S), два ароматических кольца, содержащих два кольцевых гетероатома (например, N, O или S) или два ароматических кольца, содержащих три кольцевых гетероатома (например, N, O или S).

В некоторых воплощениях AA1 может представлять собой саркозин. В таких воплощениях AA4 может представлять собой тирозин, метатирозин, 3-гидрокситирозин или 3-хлортирозин; AA5 может представлять собой валин, изолейцин, лизин, тирозин, 4-аминофенилаланин, циклогексилаланин, циклопентилглицин, циклогексилглицин, фенилаланин, О-метилтреонин, 3-тиенилаланин, 2-тиенилаланин или 4-тиазолилаланин; и AA8 может представлять собой D-1-нафтилаланин, D-(3-бензотиенил)аланин, D-2-хлорфенилаланин, D-2-бромфенилаланин, D-2-метилфенилаланин, D-2-трифторметилфенилаланин, D-2-цианофенилаланин, D-2-фенилфенилаланин, D-2,4-дихлорфенилаланин или D-2,6-диметилфенилаланин.

В некоторых воплощениях AA1 может представлять собой ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)глицин. В таких воплощениях AA4 может представлять собой тирозин; AA5 может представлять собой валин или циклогексилглицин; и AA8 может представлять собой D-1-нафтилаланин, D-(3-бензотиенил)аланин, D-2-хлорфенилаланин, D-2-метилфенилаланин или D-2-фенилфенилаланин.

Примеры соединений формулы (I) (т.е. соединения 1-46) включают соединения, перечисленные в табл. 1 ниже. Табл. 1 также включает референсные соединения 1-4. Если не указано иное, то кодировка аминокислот в табл. 1 относится к их L-изомеру за исключением Sar (который является ахиральным) и Glac (который является хиральным не по α -атому углерода).

Таблица 1

Соединение №	Название соединений и сокращения
1	Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-1Nal)-OH
2	Sar-Arg-Val-Tyr-Lys-His-Pro-(D-1Nal)-OH
3	Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2- CF_3))-OH
4	Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH

5	Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-CN))-OH
6	Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH
7	Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2,4-diCl))-OH
8	Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2,6-diMe))-OH
9	Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH
10	Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-(3-бензотиенил)аланин)-OH
11	Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Br))-OH
12	Sar-Arg-Val-Tyr-Tyr-His-Pro-(D-1Nal)-OH
13	Sar-Arg-Val-Tyr-Aph-His-Pro-(D-1Nal)-OH
14	Sar-Arg-Val-Tyr-Cha-His-Pro-(D-1Nal)-OH
15	Sar-Arg-Val-Tyr-Cpg-His-Pro-(D-1Nal)-OH
16	Sar-Arg-Val-Tyr-Phe-His-Pro-(D-1Nal)-OH
17	Sar-Arg-Val-Tyr-Thr(Me)-His-Pro-(D-1Nal)-OH
18	Sar-Arg-Val-Tyr-Cpg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH
19	Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH
20	Sar-Arg-Val-Tyr-Aph-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH
21	Sar-Arg-Val-Tyr-Thr(Me)-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH
22	Sar-Arg-Val-Tyr-(3-Thi)-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH
23	Sar-Arg-Val-Tyr-(2-Thi)-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH
24	Sar-Arg-Val-Tyr-(Ala(4-Thz))-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH
25	Sar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH
26	Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-CF ₃))-OH
27	Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH
28	Sar-Arg-Val-Tyr(3-Cl)-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH
29	Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH
30	Sar-Arg-Val-(m-Tyr)-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH
31	Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH
32	Sar-Arg-Val-DOPA-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH
33	Sar-Arg-Val-Aph-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH
34	Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-1Nal)-OH
35	Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-(3-бензотиенил)аланин)-OH
36	Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH
37	Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-1Nal)-OH
38	Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-(3-бензотиенил)аланин)-OH
39	Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH
40	Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-1Nal)-OH
41	Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-(3-бензотиенил)аланин)-OH
42	Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH
43	Glac-Arg-Val-Tyr-Cpg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH
44	Glac-Arg-Val-Tyr-Cpg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH
45	Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH
46	Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH
Референсное соединение 1	Sar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Ile-OH
Референсное соединение 2	Sar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-D-Phe-OH
Референсное соединение 3	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-OH
Референсное соединение 4	Валсартан

Полные названия для сокращений нативных или не нативных аминокислот, используемых в этом описании, обобщены в табл. 2 ниже.

Таблица 2

Сокращение	Полное название
Glac	((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)глицин
Sar	Саркозин
Arg	Аргинин
Val	Валин
Ile	Изолейцин
His	Гистидин
Pro	Пролин
Cbg	Циклобутилглицин
Cpg	Циклопентилглицин
Chg	Циклогексилглицин
Cha	Циклогексилаланин
Leu	Лейцин
Thr(Me)	<i>O</i> -Метилтреонин
Lys	Лизин
Phe	Фенилаланин
D-Phe(2-CF ₃)	2-Трифторметилфенилаланин
D-Phe(2-Cl)	2-Хлорфенилаланин
D-Phe(2-CN)	2-Цианофенилаланин
D-Phe(2-Ph)	2-Фенилфенилаланин
D-Phe(2-Me)	2-Метилфенилаланин
D-Phe(2-Br)	2-Бромфенилаланин
D-Phe(2,4-diCl)	2,4-Дихлорфенилаланин
D-Phe(2,6-diMe)	2,6-Диметилфенилаланин
Tyr	Тирозин
m-Tyr	<i>мета</i> -Тирозин
DOPA	3-Гидрокситирозин
Tyr(3-Cl)	3-Хлортирозин
D-1Nal	D-1-Нафтилаланин
Aph	4-Аминофенилаланин
3-Thi	3-Тиенилаланин
2-Thi	2-Тиенилаланин
Ala(4-Thz)	4-Тиазолилаланин

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) может представлять собой

- (4) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (9) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH;
- (29) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (31) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (45) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH; или
- (46) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH.

Описанные здесь пептиды-антагонисты AT1R (например, соединения формулы (I)) могут быть получены при помощи способов, известных в области техники, или описанных здесь способов. В приведенных ниже примерах 1-6 представлены подробные описания того, как в действительности были получены соединения 1-46.

Реакции получения описанных здесь пептидов-антагонистов AT1R могут быть осуществлены в подходящих растворителях, которые легко могут быть выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут, по существу, не реагировать с исходными материалами (реактивами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых осуществляют реакции, например температурах, которые могут варьировать от температуры заморозки растворителя до температуры кипения растворителя. Заданную реакцию можно осуществлять в одном растворителе или смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции подходящие растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

Получение описанных здесь пептидов-антагонистов AT1R может включать введение защиты в различные химические группы и удаление защиты с различных химических групп. Потребность в введении и удалении защиты и выбор подходящих защитных групп может быть легко определена специалистом в данной области техники. Химию защитных групп можно найти, например, в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), включенной здесь путем ссылки.

Описанные здесь пептиды-антагонисты AT1R также могут включать все изотопы атомов, встречающиеся в промежуточных соединениях или конечных соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие один и тот же атомный номер, но отличающиеся массовые числа. Например изотопы водорода

ний, которые лечат, пути введения, используемого эксципиента и возможности одновременного использования с другим терапевтическим лечением.

Используемые здесь термины "лечение", "лечить" и "осуществление лечения" относятся к обращению, уменьшению интенсивности, замедлению начала или подавлению прогресса описанного здесь заболевания или расстройства или одного или более чем одного его симптома. В некоторых воплощениях лечение может быть применено после развития одного или более чем одного симптома. В других воплощениях лечение может быть применено в отсутствие симптомов. Например, лечение может быть применено в отношении восприимчивого индивида перед началом проявления симптомов (например, в свете истории симптомов и/или в свете генетических факторов или других факторов восприимчивости). Лечение также может продолжаться после устранения симптомов, например, для предупреждения или замедления их рецидива.

Типичная доза описанного здесь пептида-антагониста AT1R может варьировать в широком диапазоне и зависит от различных факторов, таких как индивидуальные потребности каждого пациента и путь введения. Примеры суточных доз (например, для подкожного введения) могут составлять по меньшей мере приблизительно 0,5 мг (например, по меньшей мере приблизительно 1 мг, по меньшей мере приблизительно 5 мг, по меньшей мере приблизительно 10 мг или по меньшей мере приблизительно 15 мг) и/или максимально приблизительно 200 мг (например, максимально приблизительно 150 мг, максимально приблизительно 100 мг, максимально приблизительно 75 мг, максимально приблизительно 50 мг, максимально приблизительно 20 мг или максимально приблизительно 15 мг) пептида-антагониста AT1R. Специалист в данной области техники или врач может рассматривать подходящие вариации данного диапазона доз и практические воплощения для того, чтобы приспособляться к рассматриваемой ситуации.

В некоторых воплощениях описанная здесь фармацевтическая композиция может быть введена один раз в сутки. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может быть введена чаще чем один раз в сутки (например, два раза в сутки, три раза в сутки или четыре раза в сутки). В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может быть введена путем непрерывной инфузии, такой как внутривенная (IV) или подкожная (SC) инфузия. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция может быть введена с меньшей частотой, чем один раз в сутки (например, один раз в двое суток, один раз в трое суток или один раз в неделю).

Дополнительно в данном описании представлена изложенная выше композиция для применения в лечении гипертензии или преэклампсии.

В некоторых воплощениях гипертензия вызвана беременностью. В некоторых воплощениях гипертензия может представлять собой хроническую гипертензию или гипертензию беременных.

Содержание всех цитируемых здесь публикаций (например, патентов, публикаций заявок на патенты и статей) включено здесь путем ссылки в полном объеме.

Следующие примеры являются иллюстративными и не предполагается, что они ограничивают объем изобретения.

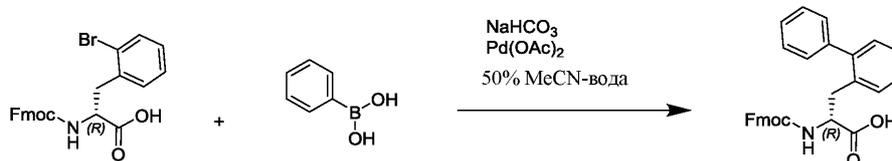
Примеры

Общие способы синтеза.

1. Аминокислотные производные.

Аминокислотные производные приобретали у коммерческих поставщиков (таких как Aarptec, Chem Impex International, EMD Millipore, PPL, PepTech и Peptides International), за исключением Fmoc-D-Phe(2-Phe) и Fmoc-Thr(Me). Fmoc-D-Phe(2-Phe) и Fmoc-Thr(Me) получали в соответствии со следующим.

Синтез Fmoc-D-Phe(2-Ph)



Fmoc-D-Phe(2-Br)-OH (923 мг, 2 ммоль), фенилборную кислоту (366 мг, 3 ммоль), ацетат палладия(II) (22 мг, 0,1 ммоль), бикарбонат натрия (504 мг, 6 ммоль) и 50% ацетонитрил-воду (10 мл) комбинировали внутри совместимого с микроволновым излучением стеклянного флакона. Аргон барботировали через смесь в течение 1 мин и флакон немедленно обжимали. Реакционную смесь нагревали при 70°C при перемешивании в течение 30 мин внутри микроволнового реактора (Biotage). Элементарный палладий, образующийся во время реакции, отфильтровывали на целите. Фильтрат помещали в центрифужную пробирку объемом 50 мл, подкисляли при помощи HCl и разбавляли водой до нужного объема. Маслянистый продукт отделяли при помощи центрифугирования. Остаток промывали водой, растворяли в трет-бутаноле и лиофилизировали с получением желаемого продукта в виде белого порошка. Выход: 930 мг (100%).

Синтез Fmoc-Thr(Me).

О-Метил треонин (2,663 г, 20 ммоль) растворяли в растворе бикарбоната натрия (5,04 г, 60 ммоль) в

воде (100 мл). Добавляли ацетонитрил (50 мл), а затем суспензию Fmoc-OSu (6,747 г, 20 ммоль) в ацетонитриле (50 мл), вводимую несколькими порциями. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, и в течение этого времени она становилась гомогенной. Ее затем подкисляли 2М HCl и разбавляли 100 мл воды. Получающийся в результате осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили в вакууме с получением желаемого продукта в виде белого порошка. Выход: 6,745 г (95%).

2. Пептидный синтез.

Смолы приобретали в Peptides International. D-Глюкамин приобретали в ChemImprex или TCI America. Все дополнительные реактивы, химические вещества и растворители приобретали в Sigma-Aldrich и VWR.

Описанные здесь соединения синтезировали при помощи стандартных способов с использованием твердофазной пептидной химии с использованием методики Fmoc. Пептиды собирали вручную или автоматически с использованием пептидного синтезатора Tribute или пептидного синтезатора Symphony (Protein Technologies Inc., Tucson, Arizona) или путем комбинирования ручного и автоматического синтезов.

Препаративную HPLC (высокоэффективную жидкостную хроматографию) осуществляли на системе Waters Prep LC System с колонкой Waters Sunfire C18, 100 Å, 5 мкм, 30×100 мм при скорости потока 40 мл/мин или с колонкой 50×100 мм при скорости потока 80 мл/мин. Аналитическую обращенно-фазовую HPLC осуществляли на жидкостном хроматографе Agilent Technologies 1200 Series с использованием колонки Agilent Zorbax C18, 1,8 мкм, 2,6×50 мм при скорости потока 0,6 мл/мин или колонки Agilent Zorbax C18, 1,8 мкм, 4,6×50 мм при скорости потока 2 мл/мин. Окончательные анализы соединений осуществляли на хроматографе Agilent Technologies 1200 Series путем обращенно-фазовой HPLC на колонке Phenomenex Gemini 110 Å C18, 3 мкм, 2×150 мм при скорости потока 0,3 мл/мин. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре с распылением электронов MAT Finnigan LCQ или на масс-спектрометре с распылением электронов LTQ XL (Thermo Scientific). Если не указано иное, то все реакции осуществляли при комнатной температуре. В следующих стандартных используемых для ссылки литературных источниках приведено дополнительное руководство по общему проведению эксперимента, а также по доступности требуемых исходных материалов и реактивов: Kates, S.A., Albericio, F., Eds., *Solid Phase Synthesis: A Practical Guide*, Marcel Dekker, New York, Basel, 2000; Greene, T.W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley Sons Inc., 2nd Edition, 1991; Stewart, J.M., Young, J.D., *Solid Phase Synthesis*, Pierce Chemical Company, 1984; Bisello, et al., *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 22498-22505; Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2149-2154; и Chang and White P.D., 'Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: a Practical Approach', Oxford University Press, Oxford, 2000.

Следующие защитные группы использовали для защиты заданных функциональных групп аминокислотных боковых цепей: Pbf (2,2,4,6,7-пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил) для Arg; tBu (трет-бутил) для Tyr; Boc (трет-бутоксикарбонил) для Lys и Trt (третил) для His.

Каждый синтез начинался с ручного присоединения первой аминокислоты к 2-хлортритильной смоле. Как правило, Fmoc-аминокислоту растворяли в дихлорметане (DCM) в концентрации 0,1-0,2М, а затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (5 экв.). Получающийся в результате раствор добавляли к безводной 2-хлортритильной смоле (2 экв.). Смесь оставляли для проведения реакции в течение 4 ч, а затем добавляли метанол (10% об./об.). После еще 30 мин реактивы сушили и смолу промывали DMF (диметилформамид).

Связывание Fmoc-защищенных аминокислот в синтезаторе Tribute опосредовали HBTU (гексафторфосфат 2-Н-бензотриазол-1-ил-1,1,3,3-тетраметилуриония)/NMM (N-метилморфолин) в DMF. Единичные циклы по 60 мин с 3-5-кратным избытком активированных Fmoc-защищенных аминокислот использовали во время синтеза. Аргинин присоединяли в течение 3 ч. Удаление защитной группы Fmoc контролировали при помощи УФ. Осуществляли множество (до 10 раз при необходимости) двухминутных промываний пептидной смолы 20% пиперидином в DMF.

Связывание Fmoc-защищенных аминокислот в синтезаторе Symphony опосредовали HBTU/DIPEA в NMP (N-метил-2-пирролидон). Единичные циклы по 60 мин с 3-5-кратным избытком активированных Fmoc-защищенных аминокислот использовали во время синтеза. Аргинин присоединяли в течение 3 ч. Удаление защитной группы Fmoc осуществляли при помощи двух промываний пептидной смолы 20% пиперидином в DMF (промывание в течение 5 мин, а затем промывание в течение 20 мин).

Опосредованные DIC/HOBt или DIC/Охума Pure сочетания в DMF использовали для всех аминокислот в ручном режиме. Единичные циклы длительностью по меньшей мере 2 ч с избытком до 3-кратного активированных Fmoc-защищенных аминокислот использовали во время синтеза. Полноту сочетаний определяли при помощи нингидринового (Kaiser) теста. Удаление защитной группы Fmoc достигали при помощи двух промываний пептидной смолы 20% пиперидином в DMF (промывание в течение 5 мин, а затем промывание в течение 20 мин).

N-концевой остаток Glac вводили вручную в течение двух стадий. На первой стадии бромуксусную кислоту или хлоруксусную кислоту подвергали сочетанию на смоле с использованием диизопропилкарбодиимида (DIC) в качестве сочетающего реактива. На второй стадии смолу приводили в реакцию с D-

глюкаминол (4 экв.) в NMP для замещения галогена. N-Бромацетиловые пептидные смолы приводили в реакцию с D-глюкаминол при комнатной температуре и N-хлорацетиловые пептидные смолы приводили в реакцию при 50°C. D-Глюкамин обладал ограниченной растворимостью в NMP. Реакции могут быть осуществлены с D-глюкаминол, суспендированном в NMP. Возможно D-глюкамин сначала приводили в реакцию с N,O-бис(триметилсилил)ацетамидом (BSA, 3-6 экв.) в NMP в течение до 1 ч с получением раствора силилированного D-глюкамина. Затем раствор добавляли к N-галогеноацетиловой пептидной смоле. Реакции с D-глюкаминол осуществляли в течение приблизительно 16 ч.

После завершения пептидного синтеза пептидные смолы промывали при помощи DCM. Смолы обрабатывали 95% TFA (трифторуксусная кислота)/водой и TIS (до 5% об./об.) в течение 2 ч для удаления защитных групп боковых цепей с одновременным отщеплением пептида от смолы. Большую часть смеси для расщепления выпаривали, неочищенные пептиды осаждали при помощи диэтилового эфира и разделяли при помощи центрифугирования или фильтрации.

Неочищенные пептиды разбавляли до 10 мл смесей вода-ацетонитрил и наносили на препаративную колонку для HPLC.

Каждый неочищенный пептид очищали с трифторуксусной кислотой в качестве буфера, который содержал 0,01% TFA в воде в качестве компонента А и 0,01% TFA в 95% ацетонитриле в качестве компонента В. Пептиды элюировали градиентом компонента В. Фракции, имеющие чистоту, превышающую 95%, определенную при помощи обращенно-фазовой аналитической HPLC, объединяли и лиофилизировали. Как правило, обнаруживали, что полученные соединения по меньшей мере на 95% являются чистыми.

Синтезы специфических проиллюстрированных соединений приведены ниже.

Пример 1. Синтез соединения 1.

Исходную 2-хлортрити полистирольную смолу (Peptides International, номер по каталогу RCT-1083-PI, 1,39 ммоль/г), 1,87 г, 2,6 ммоль) приводили в реакцию с раствором Fmoc-D-1-Nal (1,3 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламинол (DIPEA, 6,5 ммоль) в DCM (25 мл) в течение 2,5 ч. После добавления MeOH (2,5 мл) смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Реактивы сушили и смолу промывали с использованием DMF. Смолу разделяли между двумя реакционными сосудами объемом по 40 мл (0,65 ммоль на сосуд).

Твердофазный пептидный синтез осуществляли с использованием пептидного синтезатора Tribute. Связывание Fmoc-защищенных аминокислот в синтезаторе Tribute опосредовали HBTU/NMM в DMF. Единичные циклы по 60 мин с 2,5 ммоль активированных Fmoc-защищенных аминокислот на сосуд (3,8-кратный избыток) использовали во время синтеза. Аргинин присоединяли в течение 3 ч. Удаление защитной группы Fmoc контролировали при помощи УФ (ультрафиолетового излучения). Осуществляли множество (до 10 раз, при необходимости) двухминутных промываний пептидной смолы 20% пиперидином в DMF. Следующие аминокислоты последовательно присоединяли Fmoc-Pro-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Boc-Sar-OH. В заключение автоматического синтеза смолы из двух реакционных сосудов комбинировали.

Неочищенный пептид отщепляли от смолы при помощи 30 мл 95% TFA/H₂O и 1 мл TIS в течение 2 ч. После выпаривания растворителя неочищенный пептид осаждали при помощи диэтилового эфира, выделяли при помощи центрифугирования и сушили в вакууме. Выход неочищенного пептида 1,513 г.

Неочищенный пептид разбавляли в 20 мл 50% ацетонитрила. Пептид очищали при помощи препаративной HPLC на колонке 50×100 мм в течение двух очисток, загружая 10 мл раствора неочищенного пептида для каждой очистки. Фракции с меньшей чистотой комбинировали и повторно наносили на колонку для HPLC. Чистые фракции в результате трех очисток объединяли и лиофилизировали с получением желаемого соединения 1 в виде белого порошка. Выход: 521,1 мг (29% исходя из содержания пептида 74,3%).

Обнаруженные и рассчитанные данные MS (т.е. M+H) приведены в табл. 3 ниже.

Пример 2. Синтез соединения 4.

Пептид собирали вручную, начиная с 13,158 г (20 ммоль) 2-хлортритилполистирольной смолы (Peptides International, номер по каталогу RCT-1083-PI, 1,52 ммоль/г). Раствор Fmoc-D-Phe(2-Cl) (4,219 г, 10 ммоль) и DIPEA (8,8 мл, 50 ммоль) в DCM (75 мл) добавляли к безводной смоле. Реакцию осуществляли в течение 6 ч. После добавления метанола (8 мл) смесь встряхивали в течение 30 мин, реактивы сушили и смолу промывали DMF.

С этого момента осуществляли опосредованные DIC/Охута Pure связывания в NMP. Во время синтеза использовали единичные циклы длительностью по меньшей мере 2 ч и до 24 ч с избытком до 2-кратно активированных Fmoc-защищенных аминокислот. Полноту сочетаний определяли при помощи нингидринового теста. Удаление защитной группы Fmoc достигали при помощи двух промываний пептидной смолы 20% пиперидином в DMF (промывание в течение 5 мин, а затем промывание в течение 20 мин).

Сначала фрагмент (6-8) собирали путем последовательного присоединения Fmoc (9-флуоренилметоксикарбонил)-Pro-OH и Fmoc-His(Trt)-OH, а затем удаляли N-концевой Fmoc. Смолу промывали при помощи DCM (дихлорметан) и сушили в вакууме. Масса высушенной смолы составляла

17,82 г; замещение составляло 0,56 ммоль/г.

Синтез продолжили с 14,29 г (8 ммоль) смолы (6-8). Следующие аминокислотные производные сочетали последовательно Fmoc-Val-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH. N-концевую группу Fmoc удаляли с получением пептидной смолы (2-8).

В этот момент смолу разделяли на две неравные части: большую часть (5/8, 5 ммоль) использовали при продолжении синтеза соединения 4, а меньшую часть (3/8, 3 ммоль) использовали в синтезе соединения 29 (см. ниже).

Woc-Sar-OH (10 ммоль) присоединяли на большую часть смолы для завершения твердофазного пептидного синтеза соединения 4.

Неочищенный пептид отщепляли от смолы при помощи 80 мл 95% TFA/H₂O и 4 мл TIS в течение 2 ч. После выпаривания растворителя неочищенный пептид осаждали при помощи диэтилового эфира, собирали путем фильтрации и сушили в вакууме.

Осадок (5,01 г) растворяли в 50 мл 50% ацетонитрила. Пептид очищали при помощи препаративной HPLC на колонке 50×100 мм в течение пяти очисток, загружая 10 мл раствора неочищенного пептида для каждой очистки. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением целевого соединения 4 в виде белого порошка. Выход: 3039 мг (45% исходя из 75% содержания пептида).

Обнаруженные и рассчитанные данные MS (т.е. M+H) приведены в табл. 3 ниже.

Пример 3. Синтез соединения 9.

Пептид собирали вручную, начиная с 58,8 г (100 ммоль) 2-хлортритил полистирольной смолы (StroSalus CAT #SC5055, замещение 1,7 ммоль/г;). Раствор Fmoc-D-Phe(2-Me)-OH (28,1 г, 70 ммоль) и DIPEA (49,3 мл, 280 ммоль) в DCM (450 мл) добавляли к безводной смоле. Реакцию осуществляли в течение 2 ч. После добавления метанола (75 мл) смесь встряхивали в течение 10 мин и реактивы сушили. Смолу промывали 3× DCM/MeOH/DIEA (17:2:1, об./об./об.), 2× DCM, 2× DMF и 2× DCM.

С этого момента осуществляли опосредованные на DIC/Охута Риге связывания в NMP. Единичные циклы длительностью по меньшей мере 2 ч и до 16 ч с избытком до 2-кратно активированных Fmoc-защищенных аминокислот использовали во время синтеза. Полноту связываний определяли при помощи нингидринового теста. Удаление защитной группы Fmoc достигали при помощи двух промываний пептидной смолы 20% пиперидином в DMF (промывание в течение 10 мин, а затем промывание в течение 30 мин).

Сначала (2-8) фрагмент собирали путем последовательного присоединения Fmoc-Pro-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH. N-концевую группу Fmoc на аргинине удаляли.

В этот момент смолу разделяли на две неравные части. Большую часть (3/5, 42 ммоль) использовали при продолжении синтеза соединения 9.

Woc-Sar-OH (65 ммоль) присоединяли на большую часть смолы для завершения твердофазного пептидного синтеза соединения 9.

98,6 г пептидной смолы добавляли к 1 л охлажденной смеси TFA/TES/H₂O (94:3:3, об./об./об.). Смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь фильтровали и гранулы смолы промывали 95% TFA (3×70 мл). Фильтрат подвергали упариванию в ротационном испарителе для уменьшения объема до приблизительно 150 мл. Добавляли диэтиловый эфир (500 мл). Осадок собирали путем фильтрации, промывали простым эфиром и затем сушили с получением неочищенного продукта (43,9 г).

Очистку при помощи HPLC неочищенного пептида осуществляли на колонке C18 (101,6×250 мм, размер частиц 16 мкм, размер поры 100 Å, Kromasil). Компонент А представлял собой 0,1% TFA, а компонент В представлял собой 0,1% TFA в 60% ацетонитриле. Объединенные фракции, содержащие целевое соединение 9 в виде соли TFA, повторно наносили на колонку для замены соли. Колонку промывали 4 л 3% ацетонитрила в 0,1M растворе ацетата аммония, pH 4,5. Ацетатную буферную систему использовали для элюирования соединения. Компонент А ацетатной буферной системы представлял собой 1% AcOH, и компонент В представлял собой 1% AcOH в 60% ацетонитриле. Объединенные фракции лиофилизировали с получением целевого соединения 9 в виде соли ацетата. Выход: 29,532 г (57,9% исходя из 82,5% содержания пептида).

Обнаруженные и рассчитанные данные MS (т.е. M+H) приведены в табл. 3 ниже.

Пример 4. Синтез соединения 29.

Пептидную смолу (2-8), описанную в примере 2 выше (3 ммоль), тщательно промывали NMP. Добавляли раствор хлоруксусной кислоты (15 ммоль) и DIC (15 ммоль) в NMP (50 мл) и связывание осуществляли в течение 5 ч. Реактивы сушили и смолу промывали NMP. Смолу переносили в реакционный сосуд, совместимый с микроволновым пептидным синтезатором Liberty Blue и еще раз промывали NMP. Твердый D-глюкамин (12 ммоль) добавляли на поверхность влажной смолы и сосуд помещали внутрь реакционной камеры системы Liberty Blue. Вводили NMP (30 мл) и реакционную смесь нагревали при 50°C путем микроволнового излучения с сопутствующим встряхиванием в азоте в течение 16 ч. Смолу затем последовательно промывали с использованием DMF, воды, метанола и DCM.

Неочищенный пептид отщепляли от смолы при помощи 60 мл 95% TFA/H₂O и 3 мл TIS в течение 2

ч. После выпаривания растворителя неочищенный пептид осаждали при помощи диэтилового эфира и выделяли при помощи центрифугирования.

Осадок растворяли в 40 мл 50% ацетонитрила. Пептид очищали при помощи препаративной HPLC на колонке 50×100 мм в течение четырех очисток, загружая 10 мл раствора неочищенного пептида для каждой очистки. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением желаемого соединения 29 в виде белого порошка. Выход: 2013,5 мг (46% исходя из 80% содержания пептида).

Обнаруженные и рассчитанные данные MS (т.е. M+H) приведены в табл. 3 ниже.

Пример 5. Синтез соединения 43.

Исходную 2-хлортритилполистирольную смолу (Peptides International, (номер по каталогу RCT-1083-PI, 1,5 ммоль/г, 949 мг, 1,5 ммоль) приводили в реакцию с раствором Fmoc-D-Phe(2-Cl) (316 мг, 0,75 ммоль, Chem-Impex) и DIPEA (3,75 ммоль, 660 мкл) в DCM (10 мл) в течение 4 ч. После добавления MeOH (1 мл) смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Реактивы сушили и смолу промывали с использованием DMF. Одну треть этой смолы (0,25 ммоль) помещали в реакционный сосуд Symphony и использовали при синтезе соединения 46 с использованием пептидного синтезатора Symphony.

Связывание Fmoc-защищенных аминокислот в синтезаторе Symphony опосредовали HBTU/DIPEA в NMP. Единичные циклы по 60 мин с 4-кратным избытком активированных Fmoc-защищенных аминокислот использовали во время синтеза. Аргинин присоединяли в течение 3 ч. Удаление защитной группы Fmoc осуществляли с двумя промываниями пептидной смолы 20% пиперидином в DMF (промывание в течение 5 мин, а затем промывание в течение 20 мин). Следующие аминокислоты последовательно присоединяли Fmoc-Pro-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-циклопентилглицин-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Arg(Pbf)-OH. N-концевую группу Fmoc удаляли и смолу промывали NMP.

Раствор бромуксусной кислоты (2,5 ммоль) и DIC (2,5 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли к смоле. Реакцию осуществляли в течение 4 ч. Реактивы сушили и смолу промывали NMP. D-Глюкамин (1 ммоль) суспендировали в NMP (5 мл). К суспензии добавляли N,O-бис(триметилсилил)ацетамид (3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, в течение этого времени большая часть D-глюкамина растворялась. Почти прозрачный раствор силилированного D-глюкамина добавляли к смоле. Реакцию осуществляли в течение ночи. Реактивы сушили и смолу промывали NMP, MeOH и DCM.

Неочищенный пептид отщепляли от смолы при помощи 5 мл 95% TFA/H₂O и 0,2 мл TIS в течение 2 ч. После выпаривания растворителя неочищенный пептид осаждали при помощи диэтилового эфира и выделяли при помощи центрифугирования.

Осадок растворяли в 5 мл 50% ацетонитрила. Пептид очищали при помощи препаративной HPLC на колонке 30×100 мм. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением целевого соединения 43 в виде белого порошка. Выход: 66,6 мг (17% исходя из 78,7% содержания пептида).

Обнаруженные и рассчитанные данные MS (т.е. M+H) приведены в табл. 3 ниже.

Пример 6. Синтез соединения 46.

Исходную 2-хлортритилполистирольную смолу (Peptides International, (номер по каталогу RCT-1083-PI, 1,52 ммоль/г), 2,632 г, 4 ммоль) приводили в реакцию с раствором Fmoc-D-Phe(2-Me) (2 ммоль) и DIPEA (10 ммоль) в DCM (20 мл) в течение 4 ч. После добавления MeOH (2 мл) смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Реактивы сушили и смолу промывали с использованием DMF. Половину смолы (1 ммоль) разделяли между четырьмя реакционными сосудами Symphony (0,25 ммоль на сосуд). Твердофазный пептидный синтез параллельно продолжали в пептидном синтезаторе Symphony с использованием идентичного протокола сочетания для каждого сосуда.

Связывание Fmoc-защищенной аминокислоты в синтезаторе Symphony опосредовали HBTU/DIPEA в NMP. Единичные циклы по 60 мин с 4-кратным избытком активированных Fmoc-защищенных аминокислот использовали во время синтеза. Аргинин присоединяли в течение 3 ч. Удаление защитной группы Fmoc осуществляли при помощи двух промываний пептидной смолы 20% пиперидином в DMF (промывание в течение 5 мин, а затем промывание в течение 20 мин). Следующие аминокислоты последовательно присоединяли Fmoc-Pro-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-циклогексилглицин-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Arg(Pbf)-OH. N-концевую группу Fmoc удаляли и смолы комбинировали в кварцевом реакционном сосуде объемом 40 мл, совместимым с пептидным синтезатором Tribute. Пептидную смолу (2-8) тщательно промывали при помощи NMP.

Добавляли раствор хлоруксусной кислоты (5 ммоль) и DIC (5 ммоль) в NMP (15 мл) и осуществляли присоединение в течение 16 ч в синтезаторе Tribute. Реактивы сушили и смолу промывали NMP. Твердый D-глюкамин (4 ммоль) добавляли на поверхность влажной смолы, а затем NMP (20 мл). Реакционный сосуд помещали в синтезатор Tribute и нагревали при 50°C путем IR (инфракрасного) излучения при сопутствующем перемешивании на вортексе в течение 16 ч. Смолу затем последовательно промывали с использованием DMF, воды, метанола и DCM.

Неочищенный пептид отщепляли от смолы при помощи 20 мл 95% TFA/H₂O и 0,5 мл TIS в течение 2 ч. После выпаривания растворителя неочищенный пептид осаждали при помощи диэтилового эфира и выделяли при помощи центрифугирования.

Осадок растворяли в 20 мл 50% ацетонитрила. Пептид очищали при помощи препаративной HPLC

на колонке 50×100 мм в течение двух очисток, загружая 10 мл раствора неочищенного пептида для каждой очистки. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением целевого соединения 46 в виде белого порошка. Выход: 601,2 мг (38% исходя из 75,7% содержания пептида).

Обнаруженные и рассчитанные данные MS (т.е. M+H) приведены в табл. 3 ниже.

Пример 7. Синтез соединения 31.

Исходную 2-хлортритилполистирольную смолу (Peptides International, (номер по каталогу RCT-1083-PI, 1,58 ммоль/г), 1,266 г, 2 ммоль) приводили в реакцию с раствором Fmoc-D-Phe(2-Cl) (422 мг, 1 ммоль) и DIPEA (880 мкл, 5 ммоль) в DCM (10 мл) в течение 4 ч. Добавляли MeOH (1 мл) и смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Реактивы сушили и смолу промывали с использованием DMF. Смолу разделяли между четырьмя реакционными сосудами Symphony (0,25 ммоль на сосуд). Твердофазный пептидный синтез параллельно продолжали в пептидном синтезаторе Symphony с использованием идентичного протокола связывания для каждого сосуда.

Связывание Fmoc-защищенных аминокислот в синтезаторе Symphony опосредовали HBTU/DIPEA в NMP. Единичные циклы по 60 мин с 4-кратным избытком активированных Fmoc-защищенных аминокислот использовали во время синтеза. Аргинин присоединяли в течение 3 ч. Удаление защитной группы Fmoc осуществляли при помощи двух промываний пептидной смолы 20% пиперидином в DMF (промывание в течение 5 мин, а затем промывание в течение 20 мин). Следующие аминокислоты последовательно присоединяли Fmoc-Pro-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-циклогексилглицин-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH и Fmoc-Arg(Pbf)-OH. N-концевую группу Fmoc удаляли и смолы комбинировали в сосуде для ручного пептидного синтеза. Пептидную смолу (2-8) тщательно промывали NMP.

Добавляли раствор бромуксусной кислоты (1,389 г, 10 ммоль) и DIC (1,54 мл, 10 ммоль) в NMP (20 мл) и осуществляли присоединение в течение ночи. Реактивы сушили и смолу промывали NMP.

D-глюкамин (725 мг, 4 ммоль) суспендировали в NMP (40 мл), а затем добавляли N,O-бис(триметилсилил)ацетамид. Смесь перемешивали в течение 30 мин с получением почти прозрачного раствора силилированного D-глюкамина. Раствор добавляли в смолу и реакцию осуществляли в течение ночи. Смолу затем последовательно промывали с использованием DMF, метанола и DCM.

Неочищенный пептид отщепляли от смолы при помощи 20 мл 95% TFA/H₂O и 0,5 мл TIS в течение 2 ч. После выпаривания растворителя неочищенный пептид осаждали при помощи диэтилового эфира и выделяли при помощи центрифугирования.

Осадок растворяли в 20 мл 50% ацетонитрила. Пептид очищали при помощи препаративной HPLC на колонке 50×100 мм в течение двух очисток, загружая 10 мл раствора неочищенного пептида для каждой очистки. Чистые фракции объединяли и лиофилизировали с получением целевого соединения 31 в виде белого порошка. Выход: 384 мг (32% исходя из 83,5% содержания пептида).

Обнаруженные и рассчитанные данные MS (т.е. M+H) приведены в табл. 3 ниже.

Пример 8. Синтез соединений 2, 3, 5-8, 10-28, 30, 32-42, 44 и 45.

Соединения 2, 3, 5-8, 10-28, 30, 32-42, 44 и 45 синтезировали с использованием способов, описанных в примерах 1-7.

Обнаруженные и рассчитанные данные MS (т.е. M+H) для соединений 1-46, а также чистота этих соединений обобщены в табл. 3 ниже.

Таблица 3

Соединение №	Рассчитанные M+H	Обнаруженные M+H	% чистоты
1	1038,5	1038,8	96,7
2	1067,6	1067,7	100,0
3	1056,5	1056,6	99,5
4	1022,5	1022,7	98,2
5	1013,5	1013,7	100,0
6	1064,6	1064,7	97,9
7	1056,5	1056,5	99,5
8	1016,6	1016,7	98,7
9	1002,5	1002,6	98,4
10	1044,5	1044,4	98,7
11	1066,4	1066,6	99,0
12	1102,5	1102,6	98,9
13	1101,6	1101,7	97,0
14	1092,6	1092,7	98,9
15	1064,6	1064,7	99,4

16	1086,5	1086,7	100,0
17	1054,5	1054,7	99,6
18	1048,5	1048,7	86,5
19	1062,5	1062,7	100,0
20	1085,5	1085,6	98,2
21	1038,5	1038,7	99,1
22	1076,5	1076,5	96,6
23	1076,5	1076,5	97,5
24	1077,4	1077,5	94,9
25	1036,5	1036,5	98,5
26	1096,6	1096,7	99,8
27	1042,6	1042,7	98,7
28	1056,5	1056,6	95,2
29	1172,5	1172,6	100,0
30	1022,5	1022,5	86,5
31	1212,6	1212,7	99,7
32	1038,5	1038,5	98,3
33	1021,5	1021,5	98,5
34	1078,6	1078,7	95,6
35	1084,5	1084,6	99,2
36	1104,6	1104,7	97,4
37	1188,6	1188,7	97,1
38	1194,6	1194,7	99,7
39	1214,6	1214,7	99,3
40	1228,6	1228,7	96,2
41	1234,6	1234,7	97,7
42	1254,6	1254,7	100,0
43	1198,6	1198,6	99,5
44	1178,6	1178,8	97,2
45	1152,6	1152,8	99,5
46	1192,6	1192,9	99,1

Пример 9. Агонистическая и антагонистическая активность рецептора АТ₁, измеренная при помощи анализа FLIPR (анализ с использованием спектрофотометра для чтения планшетов для визуализации флуоресценции).

Агонисты рецептора АТ₁ (АТ₁R) увеличивают внутриклеточный поток ионов кальция. Антагонисты АТ₁R могут уменьшать агонистическое действие. Агонистическую и антагонистическую активность описанных выше соединений 1-46 определяли в клеточном анализе с использованием спектрофотометра для чтения планшетов для визуализации флуоресценции (FLIPR). Соединения сначала тестировали в отношении агонизма (часть I), а затем добавляли агонист АТ₁R ангиотензин II для тестирования антагонистической активности (часть II). В этом анализе использовали клеточную линию, стабильно экспрессирующую hАТ₁R (ChanTest hАТ₁R; ChanTest Corp A628). Внутриклеточный поток кальция в ответ на агонист измеряли путем определения флуоресценции в режиме реального времени, вызванной взаимодействием Ca²⁺ (высвобождаемых из внутриклеточных хранилищ) и кальций-чувствительного красителя. В части I на клетки воздействовали различными концентрациями тестируемых соединений и немедленно измеряли агонистическую активность (EC₅₀ (средняя эффективная концентрация) и эффективность). В части II после 20-минутной инкубации с тестируемыми соединениями добавляли фиксированную концентрацию агониста (ангиотензин II) и возникающую в результате флуоресценцию вновь измеряли для определения антагонистической активности (IC₅₀ и эффективность).

Стабильно экспрессирующие hАТ₁R клетки ChanTest поддерживали в Ham's F12, содержащей 10% (об./об.) инактивированной теплом фетальной телячьей сыворотки (FBS-Н), 4 мМ Glutamax, 1% заменимых аминокислот, 50 нг/мл плазмоцина, 400 мкг/мл G418, при 37°C в 5% CO₂ в увлажненной атмосфере.

Для анализа FLIPR клетки ChanTest hАТ₁R трипсинизировали с использованием 6 мл раствора трипсин EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) и собирали в не содержащей фенольный красный DMEM (среда Игла, модифицированная Дульбекко), содержащей 10% FBS-Н, 4 мМ Glutamax, и подсчитывали, центрифугировали и ресуспендировали в той же самой среде. Клеточную суспензию добавляли в лунки 384-луночного черного PDL планшета с прозрачным дном по 2,5×10⁴ клеток/лунку, 20 мкл/лунку.

Анализ FLIPR.

Приготовление буфера для загрузки.

Буфер для загрузки: 1 флакон реактива Calcium 5 Bulk Assay разбавляли в 100 мл 1X HBSS-20 мМ буфер Hepes.

Пробенецид ресуспендировали в концентрации 1М в 1М NaOH. После перехода пробенецида в рас-

твор добавляли равный объем H₂O для получения 500 мМ раствора, а затем осуществляли разведение 1:100 в буфере для загрузки для получения рабочей концентрации 5 мМ. pH доводили до 7,4 с использованием 1М NaOH.

Загрузка клеток с использованием буфера для загрузки.

Планшеты с клетками извлекали из инкубатора и в каждую лунку добавляли по 25 мкл буфера для загрузки, содержащего пробенецид (5 мМ).

Планшеты инкубировали в течение 1 ч при 37°C в 5% CO₂ в увлажненной атмосфере.

Регистрация кальциевой картины.

FLIPR Tetra осуществляли со следующими параметрами по умолчанию и режимом регистрации с длиной возбуждения 470-495 нм и длиной испускания 515-575 нм, определяемой выбором фильтров:

усиление 50,

интенсивность возбуждения 80% (по умолчанию),

время воздействия 0,4 с (по умолчанию).

Планшет с клетками переносили в FLIPR Tetra вместе с 384-луночным планшетом. Оставшиеся стадии анализа осуществляли с использованием FLIPR Tetra. Базовую регистрацию осуществляли с 1-секундными (с) интервалами в течение 10 с, а затем добавляли 5 мкл 10X соединений. Затем вызванный соединением флуоресцентный сигнал измеряли в течение 3 мин с использованием регистраций, осуществляемых с 1-с интервалами.

Планшет с клетками извлекали из FLIPR и оставляли сбоку в течение еще 17 мин.

Планшет с клетками затем переносили назад в FLIPR Tetra вместе с 384-луночным планшетом для разведений агониста ангиотензина II. Базовую регистрацию осуществляли с 1-секундными (с) интервалами в течение 10 с, а затем добавляли 5,5 мкл 10X агониста ангиотензина II. Затем вызванный агонистом флуоресцентный сигнал измеряли в течение 3 мин с использованием регистраций, осуществляемых с 1-с интервалами.

В общем, каждая лунка в анализе FLIPR состояла из следующих компонентов в общем объеме 55,5 мкл:

20 мкл	2,5x10 ⁴ клеток
25 мкл	Буфер для загрузки Calcium 5
5 мкл	10X тестируемое или референсное соединение
5,5 мкл	10X агонист ангиотензин II (конечная концентрация 10 нМ)

Результаты по времени для анализа FLIPR Calcium 5 выражали в виде относительных единиц флуоресценции (RFU). Величины максимальная минус минимальная (Max - Min) использовали для количественного определения силы сигнала. Средние RFU рассчитывали для повторяющихся величин и откладывали по оси y в зависимости от концентрации соединения в логарифмическом масштабе по оси x, и модель единичного связывания с четырьмя параметрами зависимости от концентрации: $(MIN + ((MAX - MIN) / (1 + (EC_{50}/x)^{Hill})))$ использовали для проведения нелинейного регрессионного анализа с получением кривых зависимости ответа от концентрации. Указанные параметры включали силу агониста EC₅₀ (концентрация, вызывающая полумаксимальный ответ агониста), силу антагониста IC₅₀ (концентрация, вызывающая полумаксимальное ингибирование ответа агониста для антагонистических соединений) и эффективность (%MPE: процент относительно максимального возможного действия).

Соединения 1-46 и четыре референсных соединения тестировали в вышеприведенном анализе. Четыре референсных соединения представляют собой (1) сарилезин (т.е. [Sar1, Ile8]AngII: Sar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Ile-OH ("референсное соединение 1"), (2) [Sar1, D-Phe8]AngII: Sar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-D-Phe-OH ("референсное соединение 2"), Samanen et al. J. Med.Chem. 1988, 31, 510-516, (3) ангиотензин II: Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-OH (т.е. эндогенный агонист, не имеющий антагонистической активности) ("референсное соединение 3"), и (4) валсартан ("референсное соединение 4"). Результаты обобщены в табл. 4 ниже.

Как показано в табл. 4, соединения 1-46 демонстрировали антагонистическую активность, близкую к активности референсных антагонистов (т.е. референсные соединения 1, 2 и 4), и имели значительно уменьшенные агонистические активности по сравнению с референсными пептидными антагонистами AT1R (т.е. референсными соединениями 1 и 2), что свидетельствует о том, что эти соединения могут быть использованы для лечения расстройств (например, расстройств повышенного артериального давления, преэклампсии или почечных заболеваний) у пациентов во время беременности, не вызывая нежелательного прессорного эффекта.

Таблица 4

Соед. №	Агонист hAT1R		Антагонист hAT1R	
	Агонистическая эффективность (%) Ave	IC ₅₀ Ave (нМ)	Антагонистическая эффективность (%) Ave	
1	5	10,6	99	
2	1	16,5	100	
3	5	23,6	99	
4	6	10,7	99	
5	5	59,6	100	
6	10	16,6	99	
7	12	6,4	99	
8	3	8,5	101	
9	4	13,9	99	
10	5	9,5	99	
11	4	8,7	99	
12	5	3,4	100	
13	7	3,2	100	
14	5	8,0	100	
15	6	4,6	100	
16	6	5,0	99	
17	4	6,0	100	
18	3	10,1	99	
19	8	14,1	99	
20	5	5,2	99	
21	2	10,6	99	
22	3	5,0	99	
23	4	5,2	98	
24	4	7,0	99	
25	2	11,6	100	
26	12	32,9	99	
27	8	14,5	100	
28	5	12,2	99	
29	6	19,5	99	
30	12	20,5	100	
31	6	15,7	99	
32	5	24,1	99	
33	3	17,1	100	
34	5	15,5	100	
35	6	14,3	100	
36	13	26,0	100	
37	7	19,5	99	
38	5	18,8	101	
39	8	26,7	101	
40	5	21,9	101	
41	5	19,1	101	
42	10	28,5	101	
43	6	16,6	100	
44	7	20,4	101	
45	6	18,6	101	
46	6	22,2	100	
Реф. соед. 1	42	14,2	99	
Реф. соед. 2	25	14,3	99	
Реф. соед. 3	100	н/д	н/д	
Реф. соед. 4	0,7	40,7	100	

Пример 10. Оценка *in vivo* в животной модели преэклампсии.

Соединения, описанные в этом описании, оценивали *in vivo* в животной модели преэклампсии, как описано Hering, et al., Hypertension 2010, 56, 311-318, с модификациями. Кратко, крыс с известным сроком беременности, с введенным поставщиком катетером (яремные и сонные сосуды) получали на 10 сутки беременности (GD) для применения в экспериментах с GD13 по 20. Массы тела матерей (BW) в период GD10-12 использовали для того, чтобы способствовать определению состояния беременности для назначения лечения. На GD12 крыс распределяли по группам для лечения. На GD13 крысам как правило имплантировали насосы ALZET®, один из которых содержал ангиотензин II (или физиологический рас-

твор для контрольных крыс, IV (внутривенная) инфузия), а другой содержал тестируемое соединение (или разбавитель для контрольных крыс, SC (подкожная) инфузия). С GD14 по GD20 осуществляли ежедневные измерения BW. С GD14 по GD19 осуществляли измерения среднего артериального давления (МАР) по меньшей мере в течение двух различных суток (GD14 и GD17), но могут осуществлять чаще, например, ежесуточно. На GD19 после окончательного измерения МАР крыс помещали в метаболические клетки на 4 часа для сбора мочи. Образцы мочи центрифугировали, и супернатант анализировали при помощи ELISA (иммуоферментный анализ) крысиного альбумина для тестирования альбуминурии.

Соединения, описанные в данном описании, демонстрировали уменьшение МАР и альбуминурии по сравнению с разбавителем на 19 сутки, указывая на улучшение гипертензии беременных и протеинурии, ассоциирующейся с преэклампсией.

Другие воплощения находятся в объеме следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



где AA1 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из саркозина и ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)глицина;

AA4 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из тирозина или метатирозина, каждый из которых возможно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена и гидроксила;

AA5 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из валина, лейцина, изолейцина, глицина, аланина, фенилаланина, треонина, лизина и тирозина, каждый из которых возможно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₄₋₆-циклоалкила, NH₂ и гетероарила, представляющего собой тиенил или тиазолил; и

AA8 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из 1-нафтилаланина, (3-бензотиенил)аланина и фенилаланина, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, галогена, CN и арила, представляющего собой фенил, где по меньшей мере один заместитель находится в положении 2 на фенильном кольце фенилаланина;

где AA8 представляет собой D-аминокислотный остаток и каждый из Arg, Val, AA4, AA5, His и Pro в формуле (I) представляет собой L-аминокислотный остаток; и где соединение формулы (I) демонстрирует антагонистическую активность в отношении рецептора ангиотензина-1.

2. Соединение по п.1, где AA4 представляет собой тирозин, возможно замещенный одним заместителем, где один заместитель находится в положении 3 на фенильном кольце тирозина; например, где AA4 представляет собой тирозин, метатирозин, 3-гидрокситирозин или 3-хлортирозин.

3. Соединение по п.1 или 2, где AA5 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из валина, лейцина, изолейцина, глицина, аланина, фенилаланина, треонина, лизина и тирозина, каждый из которых возможно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из CH₃, циклобутила, циклопентила, циклогексила, NH₂, тиенила и тиазолила.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где AA5 представляет собой валин, изолейцин, циклобутил-глицин, циклопентилглицин, циклогексилглицин, циклогексилаланин, лейцин, O-метилтреонин, лизин, фенилаланин, тирозин, 4-аминофенилаланин, 3-тиенилаланин, 2-тиенилаланин или 4-тиазолилаланин; например, где AA5 представляет собой валин, изолейцин, циклопентилглицин, циклогексилглицин или O-метилтреонин.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где AA8 представляет собой аминокислотный остаток, выбранный из группы, состоящей из D-1-нафтилаланина, D-(3-бензотиенил)аланина и D-фенилаланина, замещенного одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из CH₃, CF₃, Cl, Br, CN и фенила; и/или где AA8 представляет собой D-1-нафтилаланин, D-(3-бензотиенил)аланин, D-2-хлорфенилаланин, D-2-бромфенилаланин, D-2-метилфенилаланин, D-2-трифторметилфенилаланин, D-2-цианофенилаланин, D-2-фенилфенилаланин, D-2,4-дихлорфенилаланин или D-2,6-диметилфенилаланин.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где AA1 представляет собой саркозин.

7. Соединение по п.6, где AA4 представляет собой тирозин, метатирозин, 3-гидрокситирозин или 3-хлортирозин; и/или где AA5 представляет собой валин, изолейцин, лизин, тирозин, 4-аминофенилаланин, циклогексилаланин, циклопентилглицин, циклогексилглицин, фенилаланин, O-метилтреонин, 3-тиенилаланин, 2-тиенилаланин или 4-тиазолилаланин; и/или где AA8 представляет собой D-1-нафтилаланин, D-(3-бензотиенил)аланин, D-2-хлорфенилаланин, D-2-бромфенилаланин, D-2-метилфенилаланин, D-2-трифторметилфенилаланин, D-2-цианофенилаланин, D-2-фенилфенилаланин, D-2,4-дихлорфенилаланин или D-2,6-диметилфенилаланин.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где AA1 представляет собой ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)глицин.

9. Соединение по п.8, где AA4 представляет собой тирозин; и/или где AA5 представляет собой ва-

лин или циклогексилглицин; и/или где AA8 представляет собой D-1-нафтилаланин, D-(3-бензотиенил)аланин, D-2-хлорфенилаланин, D-2-метилфенилаланин или D-2-фенилфенилаланин.

10. Соединение по п.1, представляющее собой

- (1) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (2) Sar-Arg-Val-Tyr-Lys-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (3) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-CF₃))-OH;
- (4) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (5) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-CN))-OH;
- (6) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH;
- (7) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2,4-diCl))-OH;
- (8) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2,6-diMe))-OH;
- (9) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH;
- (10) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-(3-бензотиенил)аланин)-OH;
- (11) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Br))-OH;
- (12) Sar-Arg-Val-Tyr-Tyr-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (13) Sar-Arg-Val-Tyr-Aph-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (14) Sar-Arg-Val-Tyr-Cha-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (15) Sar-Arg-Val-Tyr-Cpg-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (16) Sar-Arg-Val-Tyr-Phe-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (17) Sar-Arg-Val-Tyr-Thr(Me)-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (18) Sar-Arg-Val-Tyr-Cpg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (19) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (20) Sar-Arg-Val-Tyr-Aph-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (21) Sar-Arg-Val-Tyr-Thr(Me)-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (22) Sar-Arg-Val-Tyr-(3-Thi)-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (23) Sar-Arg-Val-Tyr-(2-Thi)-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (24) Sar-Arg-Val-Tyr-(Ala(4-Thz))-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (25) Sar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (26) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-CF₃))-OH;
- (27) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH;
- (28) Sar-Arg-Val-Tyr(3-Cl)-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (29) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (30) Sar-Arg-Val-(m-Tyr)-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (31) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (32) Sar-Arg-Val-DOPA-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (33) Sar-Arg-Val-Aph-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (34) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (35) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-(3-бензотиенил)аланин)-OH;
- (36) Sar-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH;
- (37) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (38) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-(3-бензотиенил)аланин)-OH;
- (39) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH;
- (40) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-1Nal)-OH;
- (41) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-(3-бензотиенил)аланин)-OH;
- (42) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Ph))-OH;
- (43) Glac-Arg-Val-Tyr-Cpg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (44) Glac-Arg-Val-Tyr-Cpg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH;
- (45) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH или
- (46) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH.

11. Соединение по п.1, представляющее собой

- (4) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (9) Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH;
- (29) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (31) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Cl))-OH;
- (45) Glac-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH или
- (46) Glac-Arg-Val-Tyr-Chg-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH.

12. Соединение по п.1, представляющее собой Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-(D-Phe(2-Me))-OH.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-12 и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Способ лечения расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по п.13, где расстройство выбрано из группы, состоящей из гипертензии, преэклампсии и почечного заболевания, вызванного беременностью.

15. Способ по п.14, где гипертензия вызвана беременностью.
16. Фармацевтическая композиция по п.13 для лечения гипертензии.
17. Фармацевтическая композиция по п.16, где гипертензия вызвана беременностью, преэклампсией или почечным заболеванием.
18. Фармацевтическая композиция по п.13 для лечения преэклампсии или почечного заболевания, вызванного беременностью.
19. Применение соединения по любому из пп.1-12 в изготовлении лекарственного средства для лечения гипертензии или преэклампсии или почечного заболевания, вызванного беременностью.
20. Применение соединения по п.19, где гипертензия вызвана беременностью, преэклампсией или почечным заболеванием.

