



ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

УДК 577.175.829'17:547.964.4'415.1.057

ВЕЩЕСТВО Р. ЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ НОВОГО ТИПА

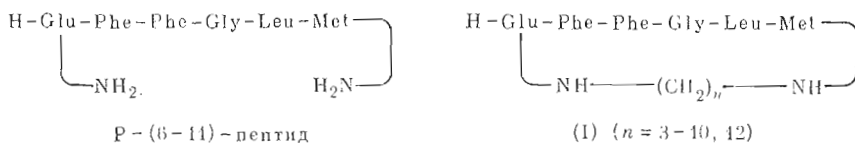
*Мутулис Ф. К., Мутуле И. Э., Мауронс Г. Х.,
Секацис И. П., Григорьева В. Д., Кукайн Э. М.,
Голубева В. В., Мышлякова И. В., Клуша В. Е., Чипене Г. И.*

Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига

В последние годы резко возрос интерес к конформационно ограниченным, в частности циклическим, аналогам линейных пептидных биорегуляторов, которые можно рассматривать как производные отдельных конформеров природного пептида. Фиксация «биологически активной» конформации биорегулятора за счет образования цикла приводит к созданию веществ, обладающих селективной, пролонгированной или сверхвысокой активностью. Используя данный подход, удается получить новые сведения относительно процесса гормон-рецепторного взаимодействия и конформации биорегулятора на рецепторе [1, 2].

Развитию эффективных исследований такого рода препятствует большая трудоемкость синтеза гомомерных циклопептидов. Это обусловлено, в частности, тем, что для образования каждой циклической структуры необходимо синтезировать специальный, используемый только для этой цели линейный предшественник. При этом, как правило, на стадии циклизации образуется лишь одна пептидная связь.

В настоящем сообщении на примере циклических аналогов вещества Р описывается новый подход к «закреплению» конформаций, позволяющий из одного линейного предшественника получить многие циклопептиды. Согласно этому подходу, предшественник, содержащий две активированные карбоксильные группы, вводится в реакцию с различными первичными диаминами, в результате чего в одной стадии синтеза образуются две пептидные связи. При этом получают своеобразные циклические молекулы, включающие в себя остаток диамина, например структуры, подобные (I). Выбор этих объектов синтеза основывался на данных полуэмпирического расчета [3], согласно которым в наиболее стабильных конформерах вещества Р γ -амидная группа остатка Gln⁶ сближена с амидной группой Met¹¹. Мы считаем, что в соединениях типа (I) ограничение конформационной подвижности функционально важного участка вещества Р — фрагмента (6—11) за счет циклизации сопровождается минимальной его модификацией:



Соединения типа (I) получали согласно схеме. Соединения (VII) и (IX) синтезировали карбодимидным методом, соединение (XI) — с промежуточным образованием пентафторфенилового эфира. В предва-

Принятые сокращения: DMF — диметилформамид, Pfp — пентафторфенил, Nb — *n*-нитробензил.

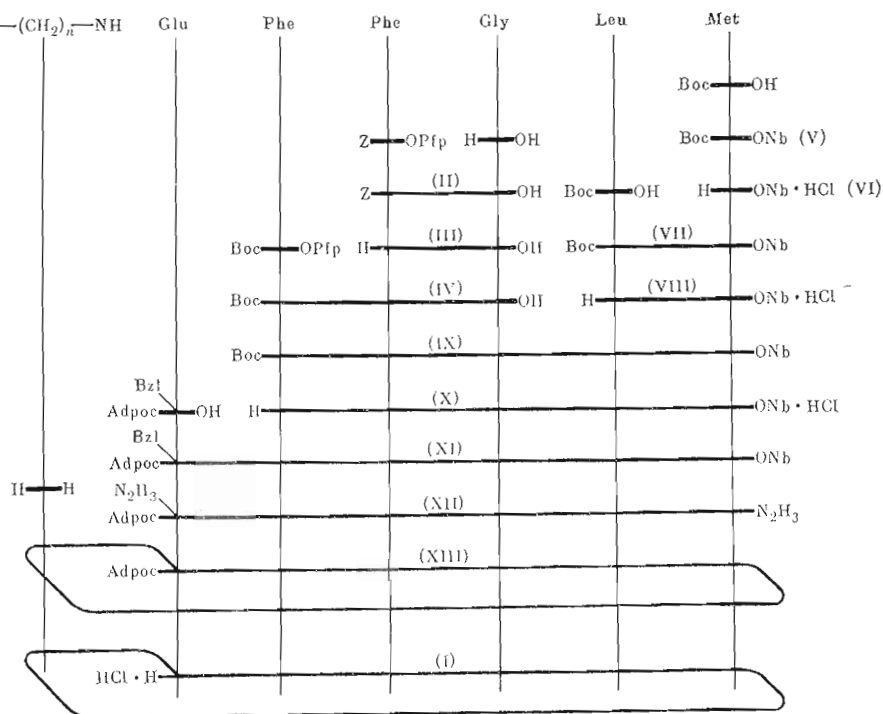
Физико-химические характеристики и свойства хлоридратов соединений типа (I)

n	Выход на стадии циклизации, %	Т. п.л., °C	[α] _D ²⁰ , град (c1, C ₂ H ₅ OH)	k' *	Гипотензивная активность **	
					величина эффекта, мм рт. ст.	продолжительность действия, мин
3	34	233 разл.	-56,0	2,9	15	2-4
4	30	224-230 разл.	-22,5	2,9	-	-
5	28	240-241	-22,7	3,6	-	-
6	23	235-236	-8,9	4,2	-	-
7	21	219-220	-14,0	5,6	19	20
8	19	224-226	-6,2	7,4	-	-
9	18	157-160 разл.	-3,0	11,2	-	-
10	11	227-228 »	-8,7	14,9	-	-
12	12	235-236 »	-10,0	12,3	14	2-4

* Коэффициент емкости на носителе Zorbax C₈, элюент — CH₃CN — 0,2 М CH₃COONH₄ 2 : 3).

** Влияние на артериальное давление наркотизированных крыс при внутривенном введении в дозе 0,5 мкмоль/кг массы животного.

рительных опытах было установлено, что при кислотной обработке соединений, подобных соединению (XIII), легко протекают побочные реакции, затрагивающие остаток Met. Поэтому для защиты N-концевой α-аминогруппы мы использовали особо кислотолабильную 2-(1-адамантил)-2-пропоксикарбонил (Adpoc) группу, для введения которой применяли Adpoc-азид [4]. Гидразилиз гексапептида (XI) проводили в DMF при 18°С, циклизацию, протекающую с включением остатка диамина, осуществляли азидным методом по Рудингеру в DMF при высоком разбавлении. Соединения типа (XIII), строение которых подтверждено двухдимерсионной ПМР-спектроскопией, выделяли хроматографией на силикагеле. Выход на стадии циклизации находится в обратной зависимости от размера цикла (таблица). Удаление Adpoc-группы в тщательно контролируемых условиях (3% HCl в CH₂Cl₂, -8°С, 5 мин) привело к получению целевых веществ в индивидуальном состоянии. Индивидуальность соединений подтверждали высокоэффективной обращенно-фазовой хроматографией на колонках с Zorbax C₈ в системе ацетонитрил — 0,2 М ацетат аммония.



Биологические испытания показали, что данные циклопептиды обладают своеобразными свойствами. Лишь соединения с n 3, 7 и 12 проявляют гипотензивную активность (таблица). В опытах на изолированной подвздошной кишке морской свинки все вещества обнаруживают двухфазное миотропное действие: в концентрациях 10^{-16} – 10^{-11} М величина эффекта зависит от дозы (α^* достигает 0,3), при увеличении дозы до 10^{-7} М ответная реакция органа не меняется, дальнейшее увеличение концентрации приводит к повторному увеличению эффекта: α при концентрации циклопептида 10^{-6} М составляет 0,5–0,8. Мы полагаем, что данные соединения связываются с двумя типами рецепторов, с которыми они имеют различное сродство.

Авторы выражают благодарность проф. В. Т. Иванову (ИБХ им. М. М. Шемякина АН СССР, Москва) за ценные консультации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ovchinnikov Y., Chipens G., Ivanov V. In: Peptides 1982 (Proc. XVII Eur. Pept. Symp.)/Eds Blaha K., Malon P. Berlin, New York: W. de Gruyter, 1983, p. 1–18.
2. Нгуы В. Life Sci., 1982, v. 26, № 3, p. 189–199.
3. Никифорович Г. В., Балодис Ю. Ю., Чипенс Г. И. Биоорг. химия, 1981, т. 7, № 5, с. 645–654.
4. Мутулис Ф. К., Мутуле И. Э., Полис Я. Ю., Рагуэль Б. П., Бривкале Л. А., Гаварс М. П., Секацис И. П., Чипенс Г. И. Тез. докл. VI Всесоюз. симпоз. по хими белков и пептидов. Рига, 1983, с. 230–231.

Поступило в редакцию
26.III.1985.

SUBSTANCE P. A NOVEL TYPE OF CYCLIC ANALOGUES

MUTULIS F. K., MUTULE I. E., MAUOPS G. H., SEKACIS I. P.,
GRIGORYEVA V. D., KUKAINE E. M., GOLUBEVA V. V.,
MYSHLYAKOVA N. V., KLUSHA V. E., CHIPENS G. I.

*Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of the
Latvian SSR, Riga*

[Adpoc-Glu(N₃)⁶, (Met-N₃)¹¹]substance P-(6–11)-peptide was reacted with diamines H₂N(CH₂)_nNH₂ ($n=3-10, 12$) to give cyclopeptides. Subsequent careful cleavage of the Adpoc group leads to the formation of compounds of type *cyclo*-[H-Glu-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH-(CH₂)_n-NH]-HCl. The substances produce a specific two-phase myotropic effect in experiments on isolated guinea pig ileum. The compounds where n is 3, 7, 12 exhibit also a hypotensive activity when assayed on anaesthetized rats.

* α – внутренняя активность (относительно вещества P, характеризует способность вещества вызывать эффект).