



УДК 547.964.4.07+541.69

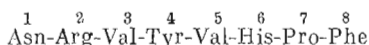
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА [1-АСПАРАГИН, 5-аза- α' -ГОМОВАЛИН]АНГИОТЕНЗИНА

Анцанс Ю. Е., Макарова Н. А., Мисиня И. П.,
Чипенс Г. И.

Институт органического синтеза Академии наук ЛатвССР, Рига

Синтезирован новый аналог [1-аспарагин]ангиотензина, содержащий в положении 5 остаток аза- α' -гомо-*L*-валина, и исследована его биологическая активность. Соединение не проявляет характерный для ангиотензина прессорный эффект *in vivo*. В опытах *in vitro* на *colon ascendens* крысы азааналог при концентрациях 10^{-11} – 10^{-10} М потенцирует действие ангиотензина, в более высоких концентрациях (10^{-9} – 10^{-5} М) действует как некоконкурентный антагонист гормона. На основе анализа кривых «концентрация — эффект» сделан вывод, что данный аналог действует на неспецифические для ангиотензина рецепторы.

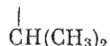
Исследование биологической активности аналогов ангиотензина



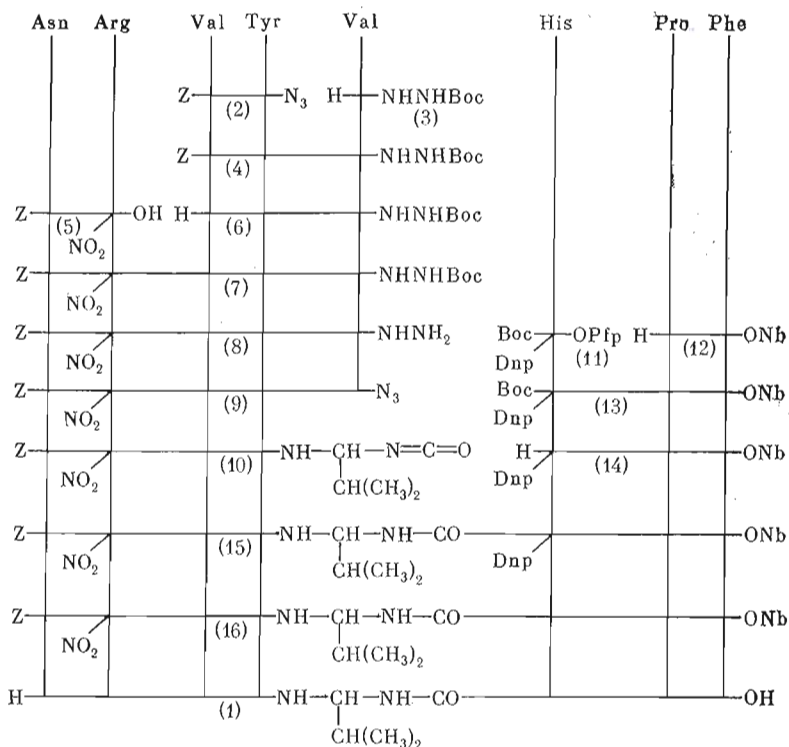
показало, что фрагментом минимальной длины, обладающей специфической для ангиотензина биологической активностью, является средний тетрапептид Val³-Tyr⁴-Val⁵-His⁶. Это соединение проявляет миотропную активность и действует как специфический антагонист гормона на *colon ascendens* (восходящая ободочная кишка) крысы, обладает также прессорным эффектом (0,45% от ангиотензина) и взаимодействует с антителами к ангиотензину [1]. Это позволяет сделать вывод, что именно эта часть молекулы отвечает за специфическую «посадку» гормона на рецептор, а также определяет его взаимодействие с гомологичными антителами. С другой стороны, ряд экспериментальных данных свидетельствует о том, что для активации рецепторов гладкомышечных клеток существенный вклад дают концевые фрагменты молекулы — N-концевой трипептид и боковой радикал остатка фенилаланина [2]. Согласно результатам полумэмпирического расчета пространственной структуры ангиотензина [3], эти «активные» группировки в пространстве сближены благодаря образованию квазициклической структуры (ионная связь между гуанидиновой группой аргинина и карбоксильной группой фенилаланина).

Для дальнейшего исследования структурной и функциональной организации молекулы ангиотензина нами синтезирован новый аналог ангио-

Сокращения: ангиотензин — [1-аспарагин, 5-валин]ангиотензин II; азагомовалин (аза-Nva) — остаток аза- α' -гомо-*L*-валина, —NH—CH—NH—CO—;



метилформамид.

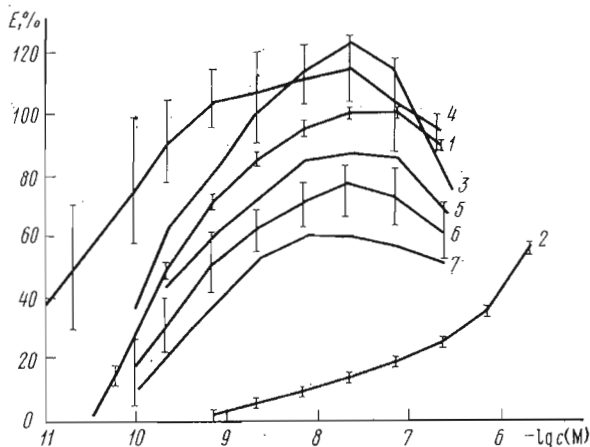


Dnp-2,4-динитрофенил-, OPfp-пентафторфенокси-, ONb-*n*-нитробензилокси-

тевзина, содержащий в положении 5 остаток аза- α' -гомо-*L*-валина, и исследована его биологическая активность.

Синтез [Asn¹, аза-Nva⁵] ангиотензина (I) проводили классическими методами пептидной химии (схема), промежуточные соединения (2), (3), (5), (11) и (12) получали согласно методикам, описанным в работах [4-8]; физико-химические константы этих соединений соответствовали литературным данным. *трет*-Бутилоксикарбонилгидразид бензилоксикарбонилвалил-тирозил-валина (4) получали конденсацией азида бензилоксикарбонилвалил-тирозина (2) с *трет*-бутилоксикарбонилгидразидом валина (3). Бензилоксикарбонильную группу в трипептиде (4) удаляли каталитическим гидронолизом, полученное соединение (6) конденсировали с бензилоксикарбониласпарагинил-N₂^с-нитроаргинином (5) карбодиимидным методом в присутствии 2 моль 1-оксибензотриазола. *трет*-Бутилоксикарбонильную защиту гидразидной группы пентапептида (7) отщепляли трифторуксусной кислотой. Далее гидразид (8) по методу Рудингера [9] перевели в азид (9), который после выделения и тщательного высушивания при температуре не выше 2°С выдерживали 1 ч при 50°С в растворе ДМФА. Перегруппировка Курциуса сопровождается выделением азота, что наблюдали в течение первых 10-15 мин от начала нагревания раствора азида.

Полученный таким путем изоцианат (10) вводили в реакцию с аминокон компонентом (14), полученным конденсацией пентафторфенилового эфира *трет*-бутилоксикарбонил-N^{1m}-2,4-динитрофенилгистидина (11) с *n*-нитробензиловым эфиром пролилфенилаланина (12). *Трет*-бутилоксикарбонильную группу в соединении (13) удаляли трифторуксусной кислотой. 2,4-Динитрофенильную группу октапептида (15) отщепляли 2-меркаптоэтанолом. После каталитического гидронолиза соединения (16) получали свободный октапептид (1), который подвергали очистке ионообменной хроматографией на см-целлюлозе в градиенте ацетата аммония.



Кумулятивные кривые «концентрация — эффект» (КККЭ), полученные в опытах *in vitro* на *colom ascendens* крысы для ангиотензина (1), [5-aza-Hva]ангиотензина (2) и для ангиотензина в присутствии аналога (1) в концентрации 10^{-11} (3), 10^{-10} (4), 10^{-9} (5), 10^{-7} (6), 10^{-6} М (7). Ось ординат — миотропная активность в % к максимальной активности, проявляемой ангиотензином; ось абсцисс — концентрация ангиотензина или его аналога (1). Отклонение кривых 3, 5 и 7 от средних значений в отдельных экспериментах близки таковым для кривой 6

Состав и однородность полученного аналога доказана аминокислотным и элементным анализами; на хромато- и электрофореграммах имеется одно пятно с положительной реакцией на нингидрин, реактив Сакагучи, Паули, Рейнделя-Хоппе и Эрлиха (на уреидную группу).

Для исследования и характеристики биологической активности синтезированного аналога ангиотензина нами изучалась зависимость между концентрацией гормона и его миотропной реакцией путем построения кумулятивных кривых «концентрация — эффект» (КККЭ). Как тест-объект был использован *colom ascendens* крысы — один из наиболее специфических и чувствительных к ангиотензину препаратов гладкой мускулатуры [10].

Согласно данным [10], КККЭ ангиотензина и подавляющего большинства полученных до сих пор его аналогов, исследованных на самых различных объектах гладкой мускулатуры, можно описать, используя уравнение действующих масс и классическую теорию эффектор-рецепторного взаимодействия, Кларка-Ариенса. Однако, как видно из рисунка, КККЭ [5-азагомовалин]ангиотензина, полученная регистрацией изотонических сокращений *colom ascendens* крысы, не подчиняется закону действующих масс — кривая имеет вогнутый вид и не выходит на плато даже при высоких концентрациях соединения. При концентрациях 10^{-10} – 10^{-9} М, где ангиотензин показывает больше половины от своего максимального эффекта, соединение (1) практически неактивно.

В опытах на наркотизированных крысах прессорная активность аналога (1) также незначительна ($0,1 \pm 0,02\%$), влияние этого аналога на вазопрессорное действие ангиотензина в опытах *in vivo* при концентрациях 0,5–50 мг/кг не обнаружено.

Для определения специфичности действия соединения (1) представляло интерес исследовать его влияние на миотропный эффект ангиотензина также в опытах *in vitro*. В случае обратимого действия аналога на специфические для ангиотензина рецепторы следует ожидать конкурентного антагонизма. Как видно из рисунка, в зависимости от концентрации аналога (1) наблюдаются весьма различные эффекты.

При концентрациях 10^{-11} – 10^{-10} М соединение (1) собственной активности не проявляет, но потенцирует миотропный эффект ангиотензина

и сенсибилизирует его клеточные рецепторы (перемещение КККЭ в сторону низких концентраций, рисунок, 3), превышая максимальный для ангиотензина миотропный эффект. С увеличением концентрации (1) выше 10^{-9} М проявляется эффект совершенно другого характера — неконкурентный антагонизм (рисунок, 5—7), который переходит в полную блокаду рецепторов ангиотензина при концентрации 10^{-5} М. Полученные результаты позволяют полагать, что в действие ангиотензина и его азааналога (1) вовлечен определенный район клеточной мембраны, в котором локализована система взаимосвязанных рецепторных участков, имеющих отличающиеся константы сродства к ангиотензину и его азааналогу (1). В зависимости от концентрации лигандов и их констант ассоциации включаются те или другие центры связывания, что и приводит к соответствующим эффектам.

Данные биологических исследований свидетельствуют, что остаток валина в положении 5 или оказывает существенное стерическое влияние на функциональные группы С-концевой части молекулы (например, на пространственную ориентацию амидной связи Val⁵-His⁶ или бокового радикала гистидина), или его эффект проявляется на уровне рецептора. Более вероятно первое предположение, так как соединение (1) не только не обладает антагонистической активностью, но и не проявляет свойства конкурентного антагониста. Это подтверждает ранее высказанное предположение о значении средней части молекулы в определении специфического узнавания ангиотензина рецепторами.

Тотальный полуэмпирический расчет структур конформеров аналогов ангиотензина, содержащих аза- α' -гомоаминокислотные остатки, показал, что набор низкоэнергетических пространственных структур впервые синтезированного аналога (1) существенно отличается от стабильных конформаций ангиотензина и его «азааналогов», модифицированных в положениях 3, 4 и 6 [11], что и является причиной отсутствия специфической биологической активности [aza·Hva⁵]ангиотензина.

Экспериментальная часть

Температуру плавления (или разложения) соединений определяли в открытых капиллярах без исправления. Удельное оптическое вращение измеряли на цифровом поляриметре модели 141 фирмы Perkin-Elmer (США). Электрофорез проводили на бумаге FN-16 (Filtrak, ГДР) в 1 н. (рН 2,4) и 30% (рН 1,9) уксусной кислоте при 18 В/см; электрофоретическая подвижность соединений приведена по отношению к гистидину (E_{His}). Для нисходящей хроматографии на бумаге FN-16 (Filtrak, ГДР) использовали системы: *n*-бутанол — пиридин — уксусная кислота — вода, 30:20:6:24 (А); *n*-бутанол — уксусная кислота — вода, 5:1:2 (Б). ТСХ проводили на пластинках Silufol (Kavalier, Чехословакия) в системах: этилацетат — пиридин — уксусная кислота — вода, 5:5:1:3 (В); *n*-бутанол — изопропанол — вода — монохлоруксусная кислота, 65:15:20:3 (Г); *n*-бутанол — уксусная кислота — вода, 4:1:1 (Д); метанол — хлороформ, 15:85 (Е); хлороформ — этанол — этилацетат — вода, 5:5:1,5:6,5 (Ж); этилацетат — пиридин — уксусная кислота — вода, 90:5:2:3 (З); хлороформ — метанол — уксусная кислота — вода, 85:5:8:2,0,5 (И); вещества на хромато- и электрофореграммах обнаруживали нингидрином и следующими реактивами: Паули [12], Рейнделя-Хоппе [13], Сакагучи и Эрлиха [14]. Вещества сушили в вакуум-эксикаторе над P₂O₅/КОН при остаточном давлении 0,1 мм рт.ст.; для элементного анализа — в пистолете Фишера в течение 24 ч над P₂O₅ при 60° С и давлении 0,1 мм рт. ст. Данные элементного анализа в синтезированных соединениях соответствовали вычисленным.

Кислотный гидролиз пептидов проводили в 6 н. соляной кислоте при 105° С в запаянных ампулах в течение 24 ч. Аминокислотный состав определяли на автоматическом анализаторе ВС-200 (Biocal, ФРГ).

Кумулятивные кривые «концентрация — эффект» (КККЭ) в опытах *in vitro* получали согласно методике Ван-Россума [15], регистрируя изотонические сокращения изолированного препарата *colom ascendens* крысы на модифицированном приборе ВН6-5МА [16, 17]. Инкубация изолированного органа проводилась в растворе Кребса при 37° С, экспозиция органа с [аза-Нва⁵]ангиотензином при определении его влияния на ангиотензин составила 3 мин. При вычислении КККЭ применена машинная обработка экспериментальных данных (каждая точка определялась как средняя 6—10 опытов). В опытах *in vivo* регистрировали кровяное давление у наркотизированных уретаном крыс.

Трет-Бутилоксикарбонилгидразид бензилоксикарбонилвалил-тирозил-валина (4). К охлажденному до -25° С раствору 2,14 г (5 ммоль) гидразида бензилоксикарбонилвалил-тирозина в 10 мл ДМФА и 3 мл 4 н. НСl в тетрагидрофуране прибавляли 0,6 мл *трет*-бутилнитрита, перемешивали 10 мин при -10° С, затем охлаждали до -35° С и доводили рН реакционной смеси третиламином до 8 (~1,2 мл). К полученному азиду (2) добавляли раствор 1,4 г (6 ммоль) *трет*-бутилоксикарбонилгидразида валина (3) в 3 мл ДМФА, реакционную массу выдерживали 24 ч при 0° С и при интенсивном перемешивании выливали в 100 мл 5% раствора КНСО₄. Продукт отфильтровывали, промывали водой, 10% раствором NaНСО₃, водой, охлажденным этанолом (10 мл), этилацетатом (50 мл) и высушивали в вакууме. Выход 2,5 г (80%); т.пл. 252—255° С, [α]_D²² -22° (с 1, ДМФА); R_f 0,87 (Б); 0,28 (К).

Трет-бутилоксикарбонилгидразид валил-тирозил-валина (6). 2,4 г (3,7 ммоль) соединения (4) гидрировали 6 ч над палладиевой чернью (0,5 г) в 70 мл 94% этанола. Катализатор отфильтровывали, фильтрат упаривали до объема 5 мл, выдерживали 20 ч при 2° С, осадок отфильтровывали и промывали охлажденным этанолом (3 мл) и эфиром (50 мл). Высушивали в вакууме. Выход 1,7 г (90%); т.пл. 214—216° С; [α]_D²² -24,5° (с 1,05, ДМФА); E_{Н18} 0,57 (1 н. СН₃СООН); R_f 0,71 (Б); 0,70 (Д); 0,41 (Ж).

Трет-Бутилоксикарбонилгидразид бензилоксикарбониласпарагинил-N^G-нитроаргинил-валил-тирозил-валина (7). К охлажденному до 0° С раствору 1,35 г (2,74 ммоль) *трет*-бутилоксикарбонилгидразида валил-тирозил-валина (6), 1,28 г (2,74 ммоль) бензилоксикарбониласпарагинил-N^G-нитроаргинина (5) и 0,74 г (5,48) ммоль) 1-оксисбензотриазола в 10 мл ДМФА приливали раствор 9,618 г (3 ммоль) дициклогексилкарбодиемида в 3 мл ДМФА и выдерживали 24 ч при 2° С. Дициклогексилмочевину отфильтровывали, фильтрат выливали в 250 мл этилацетата, нагревали до 60° С, осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом. Вещество растворяли в 50 мл ДМФА и переосаждали этанолом (150 мл), промывали последовательно водой, 1 н. NaНСО₃, водой, 5% раствором КНСО₄, водой, этанолом и высушивали в вакууме. Выход 2,1 г (81%); т.пл. 234—236° С; [α]_D²² -20,3° (с 1,05, ДМФА); R_f 0,45 (Б); 0,90 (Г); 0,91 (Д); 0,84 (Ж).

Трифторацетат гидразида бензилоксикарбониласпарагинил-N^G-нитроаргинил-валил-тирозил-валина (8). Раствор 2 г (2,1 ммоль) производного (7) растворяли в 15 мл трифторуксусной кислоты, выдерживали 1 ч при 20° С и упаривали, остаток растирали с эфиром, отфильтровывали и высушивали в вакууме. Выход 2,0 г (95%); т.пл. 245—247° С (разл.); [α]_D²⁷ -16,4° (с 1, ДМФА); R_f 0,66 (Г).

n-Нитробензиловый эфир *трет*-бутилоксикарбонил-N^{1m}-2,4-динитрофенилгистидил-пропил-фенилаланина (13). К раствору 4,8 г (10 ммоль) дипептида (12) и 1,3 мл (10 ммоль) N-метилморфолина в 50 мл хлороформа добавляли 5,9 г (10 ммоль) пентафторфенилового эфира *трет*-бутилоксикарбонил-N^{1m}-2,4-динитрофенилгистидина (11) и выдерживали 2 ч при 20° С. Потом прибавляли 0,3 мл N,N-диметилэтиллендиамина и через 5 мин реакционную смесь разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали последовательно 10% раствором КНСО₄, водой, раствором NaНСО₃ и водой.

Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Полученное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент — этилацетат — пиридин — уксусная кислота — вода, 90:5:2:3. Выход 6,5 г (81%); т.пл. 135—138°С, $[\alpha]_D^{22} -2,0^\circ$ (с 1, ДМФА); R_f 0,88 (Б); 0,63 (З).

*Трифторацетат *n*-нитробензилового эфира N^{1m} -2,4-динитрофенилгистидил-пролил-фенилаланина* [14]. Раствор 6 г соединения (13) в 20 мл трифторуксусной кислоты выдерживали 20 мин при 20°С, упаривали, остаток растирали с эфиром и высушивали в вакууме. Выход 5,8 г (95%); т.пл. 156—159°С; $[\alpha]_D^{22} -1,5^\circ$ (с 1, ДМФА); R_f 0,65 (Б); 0,26 (Г); 0,09 (З).

**n*-Нитробензиловый эфир бензилоксикарбониласпарагинил- N^c -нитроаргинилваллил-тирозил-азагововамил- N^{1m} -2,4-динитрофенилгистидил-пролил-фенилаланина* (15). 0,48 г (0,5 ммоль) гидразида (3) растворяли в смеси, состоящей из 15 мл ДМФА и 0,5 мл 4 н. HCl в тетрагидрофуране. Раствор охлаждали до -25°С, приливали 0,068 мл (0,6 ммоль) трет-бутилнитрита, выдерживали реакционную смесь 30 мин при температуре от -15 до -12°С, выливали в холодную воду, осадок отфильтровывали, промывали водой и этилацетатом. Влажный осадок высушивали в вакууме ($2 \cdot 10^{-3}$ мм рт. ст., -5°С) в течение 1 ч, затем растворяли в холодном ДМФА (0°С, 50 мл). Раствор высушивали над размельченными молекулярными ситами А4 (1 г) при интенсивном встряхивании в течение 25 мин, отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме (0,5 мм рт. ст., 30°С) до объема 20 мл и выдерживали 1 ч при 50°С. Добавляли 0,4 г (0,5 ммоль) производного (14) и 0,069 мл (0,5 ммоль) триэтиламина в 2 мл ДМФА, реакционную смесь оставляли 12 ч при 20°С и выливали в воду. Осадок отфильтровывали, промывали водой, 5% раствором KHSO_4 , водой, этанолом и этилацетатом. Очищали переосаждением из ДМФА этанолом. Выход 0,5 г (68%); т.пл. 209—213°С (разл.); $[\alpha]_D^{22} -12,3^\circ$ (с 1, ДМФА); R_f 0,88 (А); 0,89 (Б); 0,09 (Д); 0,41 (Е); 0,15 (И).

**n*-Нитробензиловый эфир бензилоксикарбониласпарагинил- N^c -нитроаргинил-валлил-тирозил-азагововамил-гистидил-пролил-фенилаланина* (16). К раствору 0,31 г (0,2 ммоль) соединения (15) в 3 мл ДМФА прибавляли 0,2 мл 2-меркаптоэтанола, перемешивали 2 ч при 20°С, прибавляли 30 мл этанола и выдерживали 4 ч при 0°С. Мелкокристаллический продукт отфильтровывали, промывали этанолом и высушивали на воздухе. Потом растворяли в 90% уксусной кислоте (3 мл), отфильтровывали нерастворившиеся примеси, к фильтрату добавляли 10 мл воды и выдерживали 3 ч при 2°С, осадок отфильтровывали, промывали водой, 5% раствором NaHCO_3 , водой и этанолом. Сушили в вакууме. Выход 0,24 г (86%); т.пл. 212—216°С (разл.); $[\alpha]_D^{22} -31^\circ$ (с 1, ДМФА); E_{His} 0,31 (30% CH_3COOH); R_f 0,78 (А); 0,74 (Б); 0,52 (Д); 0,06 (Е).

Аспарагинил-аргинил-валлил-тирозил-азагововамил-гистидил-пролил-фенилаланин (I). 0,21 г (0,15 ммоль) производного (16) гидрировали в 20 мл смеси метанол — уксусная кислота — вода (5:1:1) над 0,2 г палладиевой черни в течение 8 ч, катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали в вакууме до сиропообразной консистенции, приливали 50 мл абс. этанола и упаривание повторили, потом добавляли 30 мл абс. этанола и 100 мл этилацетата и выдерживали 15 ч при 2°С. Осадок отфильтровывали, промывали абс. этанолом (2 мл) и эфиром. Высушивали на воздухе. Очищали ионообменной хроматографией на СМ-целлюлозе и лиофилизировали. Выход 0,12 г (63%); т.пл. 208—212°С (разл.); $[\alpha]_D^{22} -42^\circ$ (с 0,5, H_2O); E_{His} 0,77 (1 н. CH_3COOH); R_f 0,09 (Б); 0,54 (В). Найдепо, %: С 52,94; Н 6,65; N 17,48. $\text{C}_{49}\text{H}_{71}\text{N}_{15}\text{O}_{11} \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (мол. вес брутто 1202,3). Вычислено, %: С 51,95; Н 6,96; N 17,48. Аминокислотный анализ: Asp 1,1; Arg 1,1; Val 1,0; Tyr 0,9; His 1,0; Pro 0,9; Phe 1,1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chipens G., Ancan J., Afanasyeva G., Balodis J., Indulen J., Klusha V., Kudryashova V., Liepinsh E., Makarova N., Mishlyakova N. (1976) in: Peptides 1976, Proceedings of the Fourteenth European Peptide Symposium, pp. 353—360, Wepion, Belgium.
2. Мышлякова Н. В., Индулен Ю. И., Клуша В. Е., Чипенс Г. И. (1976) Биохимия, **41**, 1008—1012.
3. Шендерович М. Д., Никифорович Г. В., Галактионов С. Г., Чипенс Г. И. (1978) Биооргани. химия, **4**, 318—339.
4. Schwarz H., Vumpus F. M., Page I. H. (1957) J. Amer. Chem. Soc., **79**, 5697—5703.
5. Wünsch E., Drees F. (1966) Chem. Ber., **99**, 110—120.
6. Schröder E. (1964) Lieb. Ann. Chem., **680**, 132—141.
7. Kisfaludy L., Nyeki O. (1975) Acta chim. Acad. scient. hung., **86**, 343—345.
8. Павар А. П., Чипенс Г. И. (1970) Ж. общ. химии, **41**, 467—476.
9. Honzl J., Rudinger J. (1961) Collect. Czech. Chem. Commun., **26**, 2333—2344.
10. Regoli D., Park W., Rioux F. (1974) Pharmacol. Rev., **26**, 69—123.
11. Chipens G. I., Ancan Yu. E., Nikiforovich G. V., Balodis Yu. Yu., Makarova N. A. (1978) Proceedings of the Fifteenth European Peptide Symposium, p. 120, Gdansk, Poland.
12. Von Arx E., Neher R. (1963) Chromatogr., **12**, 329—337.
13. Reindel F., Hoppe W. (1954) Chem. Ber., **87**, 1103—1107.
14. Гришштейн Д. Ж., Вивиц М. (1965) Химия аминокислот и пептидов, с. 784—786, «Мир», М.
15. Van Rossum J. M. (1963) Arch. int. Pharmacodyn., **143**, 299—330.
16. Беляков Н. В., Семушин Б. В. (1972) Лабор. дело, 630—632.
17. Индулен Ю. И., Розенблит А. Б., Клуша В. Е. (1974) в кн.: Вопросы фармакологии нейротропных средств, с. 49—52, Рига.

Поступила в редакцию
21.II.1979

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF [1-ASPARAGINE,5-AZA- α '-HOMO-VALINE]ANGIOTENSIN

ANCANS J. J., MAKAROVA N. A., MISINYA I. P., CHIPENS G. I.

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

A new analog of [1-asparagine]angiotensin with substitution in the 5-th position by aza- α -homo-valine was synthesized and its biological activity was investigated. This compound in vivo shows no pressor response characteristic of angiotensin. Aza-analog potentiates the action of angiotensin in experiments in vitro on colon ascendens of rat at 10^{-11} — 10^{-10} M concentrations at higher concentrations (10^{-9} — 10^{-5} M) it acts as noncompetitive antagonist of the hormone. A conclusion was made from analysis of «dose-response» curves that analog acts on nonspecific receptors for angiotensin.