

За цією заявкою заявлено пріоритет відповідно до патентної заявки Р 02-0105123 (AR), що зареєстрована 27 грудня 2003 р.

Ця заявка відноситься до аналогів 1-дезаміно-8-D-аргинилвазопресину, зокрема, до аналогів 1-дезаміно-8-D-аргинилвазопресину, що містять заміщення в позиціях 4 і 5.

1-дезаміно-8-D-аргинилвазопресин (десмопресин) є олігопептидом 8 амінокислот. Дме. патент США 3,497, 491 (Zaoral et al.); Huguenin et al., *Helv. Chi. Acta*, 49: 695 (1966); Zaoral et al., *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 32: 1250 (1967). Антидіуретична активність цього пептиду відома фахівцям. Див. Vavra et al., *Lancet*, 1: 948 (1968). десмопресин використовують для лікування неадекватної секреції антидіуретичного гормону (diabetis insipidus) і дитячого енурезу.

Фахівцям відомі також гемостатичні й профібринолітичні властивості цього олігопептиду. Введення десмопресину зв'язують із підвищенням плазматичних рівнів коагуляційного фактора VIII, фактора Фон Вилебранда й тканинного активатора плазминогену. Див. Manucci et al., *Br.J. Haematol*, 30: 81-93 (1975). Ці властивості десмопресину дозволяють застосовувати його при деяких порушеннях коагуляції, зокрема, при хірургічному лікуванні пацієнтів у випадку небезпеки крововиливу. Пізніше відкрили також протипухлинну дію десмопресину. Застосування цього олігопептиду зв'язували зі зниженням метастатичної колонізації в органах, вилучених від циркулюючих ракових клітин, та інгібуванням розвитку метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах після хірургічних процедур. Див. AR P990100736; EP 1,031,352; US200220013262 (Alonso et al.); Alonso et al., *Breast Cancer Res. Treat.*, 57: 271-275 (1999); Gixonetal, *J. Surg. Oncol.*, 81: 38-44 (2002).

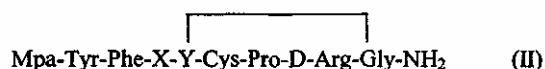
Фахівцям відомо також про існування аналогів десмопресину, що мають біологічну активність рівну, або більш високу, ніж у десмопресину. Такі аналоги одержують, наприклад, у результаті метилування або заміщення однієї або декількох амінокислот з пептидного ланцюга десмопресину або його попередника - вазопресину. Див. Loukoti, *J. Pept. Sci* 6(3): 123-9 (2000); Kihlberg et al., *J. Med. Chem.*, 38 (1): 161-9 (1995); Barth et al, *Eur.J. Pharmacol.*, 232(2-3): 223-6 (1993); Barth, *J. Recept. Res.*, 13(1-4): 305-11 (1993); Lammek et al., *J. Med. Chem.*, 32 (1): 244-7 (1989); US 4,876,243 (Marshall et al.). Однак дотепер не описане одночасне заміщення амінокислот у позиціях 4 і 5 пептидного ланцюга десмопресину в сполученні з видаленням дисульфідного зв'язку в позиціях 1 і 6.

Задачею цього винаходу є аналоги 1-дезаміно-8-D-аргинилвазопресину, не відомі раніше. Деякі з описаних отут олігопептидів проявляють високу здатність інгібування міграції метастазів і канцерогенних клітин. Додатковими позитивними якостями описаних тут олігопептидів є простота їхнього синтезу й відносно низька вартість одержання.

Олігопептиди згідно цьому винаходу синтезували способом Хогтена (спосіб чайних пакетиків). Див. Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 52: 5131-35 (1985); Houghten et al, *Int. J. Peptide Protein Res.*, 27: 673-678 (1985); US 5, 486,596 (Prochazka et al.). При використанні способу Хогтена синтез пептидів виконують за допомогою мініатюрних пористих пакетиків, які виготовлені з поліпропілену (чайні пакетики) і містять амінокислоти, що зв'язані зі смолою. Пакетики занурюють у розчини, що містять активовані амінокислоти, щоб викликати з'єднання амінокислот, що є присутніми в розчині, з амінокислотами, що зв'язані зі смолою. На цій стадії процесу амінокислоти, зв'язані зі смолою, вимиваються й звільняються від захисту, що сприяє їхньому з'єднанню з активованими амінокислотами, які знаходяться в розчині. Поліпропіленовий пакетик витягають із першого реакційного розчину й занурюють у другий розчин, що містить інші активовані амінокислоти, щоб таким чином увести в пептидний ланцюг додаткові амінокислоти. Процес повторюють кілька разів, щоб одержати необхідний пептид. Цей спосіб, а також його видозміни відомі фахівцям. Див. Grant, G., Ed., "Synthetic Peptides" (W. H. Freeman & Co., New York, 1992) стор.78-142. В одному з варіантів реалізації цього винаходу аналоги і-дезаміно-8-D-аргинилвазопресину мають наступну загальну формулу:



В інших варіантах реалізації цього винаходу аналоги 1-дезаміно-8-D-аргинилвазопресин містять дисульфідний зв'язок між групою Гра в позиції 1 і цистеїном у позиції 6. У цих випадках аналоги 1-дезаміно-8-D-аргинилвазопресину мають наступну загальну формулу:



Х являє собою переважно слабку полярну або неполярну амінокислоту. Найбільш переважно амінокислота є аспарагіном або глютаміном, якщо використовують слабку полярну амінокислоту, або аланіном, валіном, лейцином або ізолейцином, якщо використовують неполярну амінокислоту. Y являє собою переважно слабку полярну або неполярну амінокислоту. Найбільш переважно амінокислота є аспарагіном або глютаміном, якщо використовують слабку полярну амінокислоту, або аланіном, валіном, лейцином або ізолейцином, якщо використовують неполярну амінокислоту.

Використовуване в цьому описі позначення "Мра" являє собою радикал 1-меркаптопропіонової кислоти з формулою SH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH.

Загальні процедури

Пептиди, згідно цьому винаходу, синтезували відповідно до описаних нижче процедур:

1. Синтез

Пептиди синтезували за допомогою смоли метилбензилгідриламіну з використанням методики Boc/Bencil відповідно до наступного протоколу:

1. Пористі пакетики з поліпропілену заповнили метилбензилгідриламіновою смолою. Потім пакетики помістили в колбу Nalgen™ і додали діхлорметан до їхнього повного покриття. Потім колбу Nalgen™ струшували протягом п'яти хвилин, щоб забезпечити насичення смоли. Екстрагували розчин діхлорметану.

2. Поліпропіленові пакетики з попередньої операції три рази промили діхлорметаном, що містить 5% діізопропіламіну. Кожне промивання тривало дві хвилини. Потім поліпропіленові пакетики три рази промили діхлорметаном, щораз - протягом 1 хвилини, щоб видалити надлишок діізопропіламіну.

3. Поліпропіленові пакетики з попередньої операції помістили в колбу Nalgen™, що містить розчин відповідної амінокислоти в діхлорметані. Потім додали діізопропілкарбодимід у кількості, рівній розчиненій у діхлорметані, щоб активувати з'єднання амінокислоти, розчиненій у метилбензилгідриламінів смолі. Колбу Nalgen™ струшували протягом 1 години до закінчення реакції.

4. Реакційний розчин із попередньої операції видалили. Поліпропіленові пакетики з попередньої операції двічі промили N,N-діметилформамідом, щораз - протягом 1 хвилини, щоб видалити надлишок амінокислот і інших вторинних продуктів.

5. Поліпропіленові пакетики з попередньої операції двічі промили діхлорметаном, щораз - протягом 1 хвилини, щоб видалити надлишок N,N-діметилформаміду. Захисну групу N-α-тер-бутилоксикарбонілу (N-a-t-Boc) видалили кислотним лізисом за допомогою 55% розчину трифтороцтової кислоти в діхлорметані. Поліпропіленові пакетики витримали в розчині трифтороцтової кислоти протягом 30 хвилин. В результаті реакції одержали сіль α-аміногрупи.

6. Поліпропіленові пакетики з попередньої операції послідовно промили: а) діхлорметаном, однократно - протягом однієї хвилини, б) ізопропанолом - двічі, щораз протягом однієї хвилини, в) діхлорметаном, однократно - протягом однієї хвилини.

Вищеописаний протокол повторили для кожної амінокислоти таким чином, щоб згідно цьому винаходу одержати аналоги десмопресину.

## 2. Екстракція

Пептиди, синтезовані відповідно до попередньої процедури, відокремили від смоли метилбензилгідриламіну відповідно до наступного протоколу:

1. Пептидний зв'язок зі смолою з попередньої процедури піддали дії фтористоводневої кислоти в присутності анізолу при 0°C протягом однієї години, щоб відокремити зазначений пептид від смоли.

2. Фтористоводневу кислоту видалили з реакційної суміші потоком азоту при 0°C протягом однієї години.

3. Смоли й пептид із попередньої операції двічі промили діетиловим ефіром.

4. Пептид екстрагували з реакційної суміші з попередньої операції 10% розчином оцтової кислоти. Процес повторили двічі.

5. Екстрагуючи розчини з попередньої операції, що містять пептид, ліофілізували.

6. Пептид зберігали в атмосфері азоту.

Вищеописаний протокол, згідно цьому винаходу, повторили для кожного з пептидів.

## 3. Очищення

Пептиди, отримані відповідно до попередньої процедури очистили за допомогою зворотньо-фазної вискоєфективної рідинної хроматографії, використовуючи колонкові Z<sub>18</sub>. У якості розчинників використали: а) водяний розчин, що містить 0,1% трифтороцтової кислоти й б) розчин ацетонітрилу, що містить 0,1% трифтороцтової кислоти. Після очищення відповідно до даної процедури пептиди ліофілізували.

Вищеописаний протокол згідно до цього винаходу повторили для кожного з пептидів.

## 4. Утворення дисульфідного зв'язку

Лінеаризовані пептиди, отримані відповідно до попередньої процедури, розчинили у воді до одержання початкового реакційного розчину з концентрацією 5мг/мол. У реакційний розчин повільно додали 1М розчину NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> до одержання слабо лужної концентрації із рН 7,5. Потім у реакційний розчин при легкому перемішуванні додали 1,5% розчин H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Отриманий реакційний розчин періодично аналізували за допомогою мас-спектроскопії, щоб визначити ступінь утворення дисульфідних зв'язків. Після утворення дисульфідних зв'язків кислотність реакційного розчину змінили до рН 4 за допомогою CH<sub>3</sub>COOH. Пептиди з дисульфідними зв'язками, отримані в результаті цієї процедури, очистили способом зворотньо-фазної вискоєфективної рідинної хроматографії.

Вищеописаний протокол згідно до цього винаходу повторили для кожного з пептидів.

## Приклад 1

Аналоги 1-дезаміно-8-D-аргинилвазопресину без дисульфідних зв'язків між позиціями 1 і 6

Відповідно до загальних процедур 1, 2 і 3 синтезували наступні аналоги десмопресину:

1) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-аланил-L-аспарагианил-L-аспарагил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

**Mpa-Tyr-Phe-Ala-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

2) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-аланил-L-глутамил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

**Mpa-Tyr-Phe-Ala-Gln-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

3) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-аланил-L-ізолейцил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

**Mpa-Tyr-Phe-Ala-Ile-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

4) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-аланил-L-лейцил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

**Mpa-Tyr-Phe-Ala-Leu-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

5) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-аланил-L-валил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

**Mpa-Tyr-Phe-Ala-Val-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

6) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-аспарагил-L-аспарагил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Asn-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

7) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланіл-L-аспарагіл-L-глутамініл-L-цистеїл-L-пропил-D-аргіл-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Asn-Gln-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

8) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланіл-L-аспарагіл-L-ізолейцил-L-цистеїл-L-пропіл-D-аргіл-L-гліцинамід:

**Mpa-Tyr-Phe-Asn-Ile-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

9) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланіл-L-аспарагіл-L-лейцил-L-цистеїл-L-пропіл-D-аргіл-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Asn-Leu-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

10) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланіл-L-аспарагил-L-валил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Asn-Val-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

11) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланіл-L-глутамініл-L-аспарагіл-L-цистеїл-L-пропіл-D-аргіл-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Gln-Asp-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

12) 3-меркаптопротонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-глутамініл-L-глутамініл-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Gln-Gln-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

13) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-глутамініл-L-ізолейцил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Gln-Ile-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

14) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланіл-L-глутамініл-L-лейцил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Gln-Leu-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

15) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-глутаминил-L-валил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Gln-Val-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

16) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланіл-L-ізолейцил-L-аспарагил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Ile-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

17) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-ізолейцил-L-глутамініл-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Ile-Gln-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

18) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланіл-L-ізолейцил-L-ізолейцил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргал-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Ile-Ile-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

19) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланіл-L-ізолейцил-L-лейцил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Ile-Leu-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

20) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланін-L-ізолейцил-L-валил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргін-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Ile-Val-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

21) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланін-L-лейцил-L-аспарагил-L-цистеїл-L-пропил-D-арган-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Leu-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

22) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланін-L-лейцил-L-глутамініл-L-цистеїл-L-пропил-D-аргін-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Leu-Gln-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

23) 3-меркаптоіфопіонил-L-тирозил-L-фенілаланіл-L-лейцил-L-ізолейцил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

Mpa-Tyr-Phe-Leu-Ile-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>

24) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланіл-L-лейцил-L-лейцил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамід:

**Мра-Tyr-Phe-Leu-Leu-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

25) 3-меркаптопротонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-лейцил-L-валил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамид:

**Мра-Tyr-Phe-Leu-Val-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

26) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-валил-L-аспарагил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамид:

**Мра-Tyr-Phe-Val-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

27) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-валил-L-глутаминил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамид:

**Мра-Tyr-Phe-Val-Gln-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

28) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-валил-L-ізолейцил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамид:

**Мра-Tyr-Phe-Val-Ile-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

29) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-валил-L-лейцил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамид:

**Мра-Tyr-Phe-Val-Leu-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

30) 3-меркаптопропіонил-L-тирозил-L-фенілаланил-L-валил-L-валил-L-цистеїл-L-пропил-D-аргил-L-гліцинамид:

**Мра-Tyr-Phe-Val-Val-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

Приклад 2

Аналоги 1-дезамін-8-D-аргинилвазопресину із дисульфідними зв'язками між позиціями 1 і 6

Відповідно до загальних процедур 1, 2, 3 і 4 синтезували наступні аналоги десмопресину:

1) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-L-Аланил-5-L-аспарагил-8-D-аргинилвазопресин:

**Мра-Tyr-Phe-Ala-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

2) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-L-Аланил-5-L-глутаминил-8-D-аргинилвазопресин:

**Мра-Tyr-Phe-Ala-Gln-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

3) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-L-Аланил-5-L-ізолейцил-8-D-аргинилвазопресин:

**Мра-Tyr-Phe-Ala-Ile-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

4) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-L-Аланил-5-L-лейцил-8-D-аргинилвазопресин:

**Мра-Tyr-Phe-Ala-Leu-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

5) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-L-Аланил-5-L-валил-8-D-аргинилвазопресин:

**Мра-Tyr-Phe-Ala-Val-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

6) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-L-Аспарагил-5-L-аспарагил-8-D-аргинилвазопресин:

**Мра-Tyr-Phe-Asn-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

7) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-L-Аспарагил-5-L-глутаминил-8-D-аргинилвазопресин:

**Мра-Tyr-Phe-Asn-Gln-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

8) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-L-Аспарагил-5-L-ізолейцил-8-D-аргинилвазопресин:

**Мра-Tyr-Phe-Asn-Ile-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

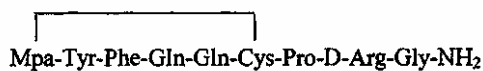
9) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-L-Аспарагил-5-L-лейцил-8-D-аргинилвазопресин:

**Мра-Tyr-Phe-Asn-Leu-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

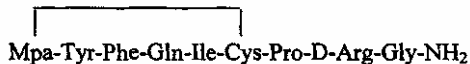
10) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-L-Аспарагил-5-L-валил-8-D-аргинилвазопресин:

**Мра-Tyr-Phe-Asn-Val-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

11) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-L-Глутаминил-5-L-глутаминил-8-D-аргинилвазопресин:



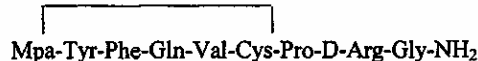
12) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Глутаминил-5-Л-изолейцил-8-Д-аргинилвазопресин:



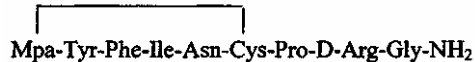
13) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Глутаминил-5-Л-лейцил-8-Д-аргинилвазопресин:



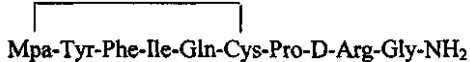
14) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Глутаминил-5-Л-валил-8-Д-аргинилвазопресин:



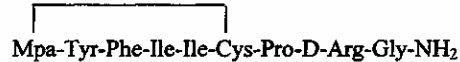
15) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Ізолейцил-5-Л-аспарагил-8-Д-аргинилвазопресин:



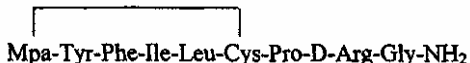
16) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Ізолейцил-5-Л-глутаминил-8-Д-аргинилвазопресин:



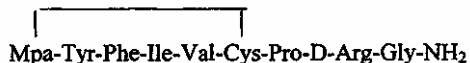
17) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Ізолейцил-5-Л-ізолейцил-8-Д-аргинилвазопресин:



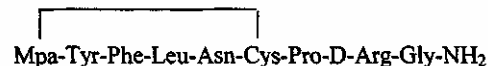
18) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Ізолейцил-5-Л-лейцил-8-Д-аргинилвазопресин:



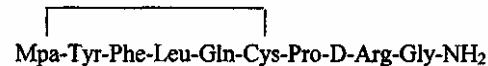
19) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Ізолейцил-5-Л-валил-8-Д-аргинилвазопресин:



20) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Лейцил-5-Л-аспарагил-8-Д-аргинилвазопресин:



21) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Лейцил-5-Л-глутаминил-8-Д-аргинилвазопресин:



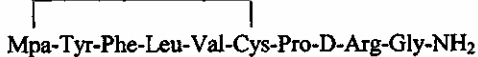
22) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Лейцил-5-Л-ізолейцил-8-Д-аргинилвазопресин:



23) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Лейцил-5-Л-лейцил-8-Д-аргинилвазопресин:



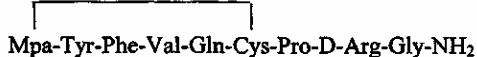
24) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Лейцил-5-Л-валил-8-Д-аргинилвазопресин:



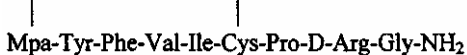
25) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Валил-5-Л-аспарагил-8-Д-аргинилвазопресин:



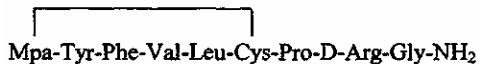
26) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Валил-5-Л-глутаминил-8-Д-аргинилвазопресин:



27) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Валил-5-Л-ізолейцил-8-Д-аргинилвазопресин:



28) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-Л-Валил-5-Л-лейцил-8-Д-аргинилвазопресин:



29) 1-(3-меркаптопропіонова кислота)-4-L-Валил-5-L-валил-8-D-аргинилвазопресин:

**Mpa-Tyr-Phe-Val-Val-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH<sub>2</sub>**

Цей винахід описаний з деякими подробицями й наведеними прикладами, які сприяють його розумінню й відтворюваності. Фахівці можуть внести певні зміни у форму й деталі без відхилення від справжнього завдання й області поширення винаходу відповідно до формули цього винаходу. Всі цитовані публікації повністю включаються в даний опис винаходу як посилання.