БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
том 15 * № 7 * 1989

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 547.964.057 + 577.175.829'17.017

ДЕРМОРФИН: СИНТЕЗ АНАЛОГОВ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОТНОШЕНИЯ

Коршунова Г. А., Сумбатян Н. В.

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Межфакультетская проблемная научно-исследовательская лаборатория им. А. Н. Белозерского и химический факультет

Дерморфин — один из самых активных природных опиоидов, обладающий уникальной структурой и сильной продолжительной опиоидной активностью. В обзоре обобщены данные по синтетическим аналогам дерморфина и их биологическим опиоидным свойствам. Систематизирован материал, охватывающий более 300 аналогов: приведены их физико-химические характеристики и данные биологических испытаний in vitro и in vivo. Обсуждается связь между структурой и функцией в ряду дерморфиновых пептидов.

Содержание

Введение
I. Основные сведения об опиоидной активности дерморфина.
II. Синтез дерморфина.
III. Структурно-функциональные отношения в ряду дерморфиновых пептидов.
III.1. Гептапептидные аналоги дерморфина.
III.2. Укороченные аналоги дерморфина.
III.3. Удлиненные аналоги дерморфина.

В работе использованы сокращения, рекомендованные комиссией IUPAC — IUB (Eur. J. Biochem. 1984. V. 138. № 1. P. 9—37), и следующие: Aal — 2-амино-3-(аденин-9-ил) пропионовая кислота, Abu — 2-аминомасляная кислота, Ad — 1-адамантил, Adoc — адамантил-1-оксикарбонил, Aib — 2-аминоизомасляная кислота, ATyr — N-амидинотирозин, Aze — азетидин-2-карбоновая кислота, Azgly — азаглицин, Azglyt — азатиоглицин, But — бутирил, Cha — 2-амино-3-циклогексилпропионовая кислота, Cpn — циклопентил, DAGO — [*D*-Ala^2, MePhe^4, Glyol^5] энкефалин, DADLE — [*D*-Ala^2, *D*-Leu^5]энкефалин, DCC — N,N′-дициклогексилкарбодиимид, DM — дерморфин, DMF — диметилформамид, DM-OH — дерморфиновая кислота, ΔPhe — α, β-дегидрофенилаланин (*Z*-конфигурация), Δ^{3}Pro —3,4-дегидропролин, gGly — 1,1-диаминометан, Glyol — этаноламин, Glyt — тиоглицин, gPhe — 1,1-диамино-2-фенилэтан, Har — гомоаргинин, HDM — [6-(4-гидроксипролин)]дерморфин, [4Hyp^6]дерморфин, HDM-OH — [6-(4-гидроксипролин)]дерморфиновая кислота, HOBt — 1-гидроксибензотрпазол, Hpp — 3-(4-гидроксифенил)пропионовая кислота, Lau — лаурил, mGly — малоновая кислота, MePhe — N-метилфенилаланин, MetO — метионин-S-оксид, $MetO_2$ — метионин-S,S-диоксид, mTyr — (*RS*)-2-(4-гидроксибензил)-малоновая кислота, NDPP — норборн-5-ен-2,3-дикарбоксимидодифенилфосфат, Nva — норвалин (2-аминовалерьяновая кислота), OAla — 2-аминоксипропионовая кислота-OGly — аминоксиуксусная кислота, ONp — 4-нитрофенокси, OPfp — пентафторфенокси, Pab — 2-амино-4-фенилмасляная кислота, Ph(OH) — *n*-гидроксифенил, Phe(Cl) — *n*-хлорфенилаланин, Phe(F) — *n*-фторфенилаланин, Phe(NO_2) — *n*-нитрофенилаланин, Pheol — 2-амино-3-фенилпропан-1-ол, Phet — тиофенилаланин, Phg — фенилглицин, Phg(OH) — *n*-гидроксифенилглицин, Pip — пипеколиновая кислота, Ppd — пиперидид, Prd — пирролидид, Py — пиридин, *r* перед аминокислотным остатком обозначает обращение его ориентации относительно полипептидной цепи, Sar — саркозин, Tal — 2-амино-3-(тимин-1-ил)пропионовая кислота, TFA — трифторуксусная кислота, Thi — 3-(тиенил-2)аланин, Thz — тиазолидин-4-карбоновая кислота, Tyr(NO_2) — 3-нитротирозин, Ual — 2-амино-3-(урацил-1-ил)пропионовая кислота, Z(OMe) — *n*-метоксибензилоксикарбонил, ПКМС — подвздошная кишка морской свинки, СПМ — семявыносящий проток мыши, в/б — внутрибрюшинно; в/в — внутривенно; в/ж — введение в желудочки мозга; п/к — подкожно, РРА — радиорецепторный анализ, ТГП — тест горячей пластинки, ТОХ — тест отдергивания хвоста.

Введение

В 1980 г. из кожи южноамериканской лягушки рода *Phylomedusa* был выделен и затем охарактеризован пептид с сильной и продолжительной морфиноподобной активностью — дерморфин (DM) [1—3]. Он представляет собой гептапептид (1) с уникальной для пептидов небактериального происхождения особенностью строения — присутствием аминокислотного остатка в *D*-конфигурации:

Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH_2.

Одновременно был выделен [3] аналог дерморфина — HDM с 4-гидроксипролином в положении 6, незначительно уступающий по биологической активности самому дерморфину. Своеобразие структуры выделенного гептапептида дерморфина и его необычайно высокая биологическая активность привлекли к нему внимание.

Интенсивные исследования нового опиоидного пептида были направлены как на всестороннее изучение его биологических свойств, так и на установление структурно-функциональных отношений. Наиболее широко исследования по структуре и функции велись в трех различных лабораториях: де Кастильоне в Милане, Томатиса в университете Феррары и в лаборатории Гржонки Гданьского университета. Несколько обзоров [4—7] посвящено анализу связи между структурой и активностью в ряду дерморфиновых пептидов, а также фармакологии этих соединений. Наиболее полный и доступный из них [4] представляет работы автора и еще двух упомянутых выше лабораторий вплоть до 1983 г. и охватывает данные по биологической активности около 140 соединений.

К настоящему времени число синтезированных аналогов дерморфина, опубликованных в открытой печати, возросло почти в 2,5 раза, к ним можно прибавить приблизительно такое же количество запатентованных фармакологически активных веществ этого ряда. Однако в литературе до сих пор не было попыток обобщить данные по синтезу дерморфина и его аналогов. В связи с этим нам представлялось целесообразным систематизировать материал по синтетическим аналогам дерморфина, обобщить структурно-функциональные закономерности, существующие в ряду этих соединений, а также рассмотреть модификации, наиболее важные для конструирования полезных биологически активных веществ.

I. Основные сведения об опиоидной активности дерморфина

Из всего разнообразия биологических свойств дерморфина и его аналогов [7—11] для анализа структурно-функциональных отношений выбрана общая для всех соединений морфиноподобная (опиоидная) активность в тестах in vitro и in vivo.

Среди тестов in vitro наиболее простыми и широко используемыми в настоящее время являются тесты на взаимодействие с опиатными рецепторами изолированных органов (периферические рецепторы). Ранее было показано, что опиатные алкалоиды уменьшают амплитуду сокращений гладкой мускулатуры изолированного сегмента подвздошной кишки морской свинки (ПКМС) [12] и семявыносящего протока мыши (СПМ) [13], стимулируемых электрическими импульсами. Поскольку препарат ПКМС содержит преимущественно μ-рецепторы, а препарат СПМ — δ-рецепторы, тесты ПКМС и СПМ служат для определения периферической μ- и δ-рецепторной активности соответственно. Ее оценивают величиной IC_{50}, обозначающей концентрацию лиганда, при которой амплитуда сокращения мускулатуры ингибируется на 50%. В связи с неоднородностью рецепторов, содержащихся в периферических органах, строгая количественная оценка μ- и δ-рецепторной активности возможна лишь при условии отсутствия у изучаемых соединений специфичности к другим типам рецепторов или после предварительного функционального элиминирования этих рецепторов [14]. Отношение IC_{50} (ПКМС)/IC_{50} (СПМ) характеризует селективность

Таблица 1

Сравнительная активность опиоидных пептидов и морфина [6]*

Соединение	Тесты		Анальгетическая активность**	
	ПКМС	СПМ	ТГП	ТОХ
Дерморфин	100	100	100	100
[Met⁵]энкефалин	1,5—2	100—120	$<0,01$	$<0,01$
[Leu⁵]энкефалин	0,35	100—130	$<0,01$	$<0,01$
β-Эндорфин	5—7	6	—	4—6
Динорфин-(1—13)	300—500	40—70	—	0,1
β-Казоморфин-(1—7)	0,05	0,15—0,4	0,1	—
Морфин	2,5	2,5	0,05	0,13

* Активность выражена в процентах по отношению к соответствующей активности дерморфина, принятой за 100, и рассчитывалась по формулам

$$\frac{IC_{50}\text{ (для дерморфина)}}{IC_{50}\text{ (для аналога)}} \cdot 100\text{и}$$

$$\frac{ED_{50}\text{ (для дерморфина)}}{ED_{50}\text{ (для аналога)}} \cdot 100.$$

** Опыты на крысах, введение в желудочки мозга.

данного опиоида к тому или другому типу рецепторов: чем оно меньше, тем большее сродство имеет лиганд к μ-рецептору, и наоборот, лиганд с высоким отношением взаимодействует преимущественно с δ-рецепторами. Для дерморфина показано, что он так же, как опиатные алкалоиды, взаимодействует главным образом с μ-опиатными рецепторами [6, 11, 15—20] и в значительно меньшей степени с δ-рецепторами. Еще хуже дерморфин связывается с ε-рецепторами и практически не связывается с κ-рецепторами [15, 21].

Величины периферической активности in vitro IC_{50}, полученные для дерморфина в различных лабораториях, заметно расходятся и равны в тесте ПМКС 3,3 [11], 1,41 [22], 0,2 [4], 0,052 нМ [23]; в тесте СПМ 29 [11], 19,28 [22], 91 [4], 7,73 нМ [15]. Такое расхождение затрудняет сравнительный анализ в ряду дерморфиновых пептидов. Поэтому в дальнейшем при определении величин относительных активностей (по отношению к активности дерморфина) того или иного аналога мы пользовались теми данными по биологическому действию дерморфина, которые были получены авторами, исследовавшими этот аналог.

Дерморфин по активности в тесте ПКМС уступает лишь динорфину-(1—13), но в 50—60 раз активнее [Met⁵]энкефалина и почти в 300 раз — [Leu⁵]энкефалина (табл. 1). Активность β-эндорфина составляет 5—7%, а морфина — 2,5% от ПКМС-активности дерморфина. Самой низкой активностью обладает β-казоморфин-(1—7) — в 2000 раз ниже активности дерморфина. По активности в тесте СПМ дерморфин приближается к энкефалинам, но в 40 раз превышает эффект морфина.

Кроме фармакологических тестов на изолированных органах существуют также биохимические методы исследования опиоидной активности in vitro, основанные на взаимодействии лиганда с рецепторами головного мозга животных (центральные рецепторы). Суть методов состоит в конкурентном вытеснении исследуемым веществом специфических для данного рецептора меченых лигандов (радиорецепторный анализ (РРА)). Марастони и др. [21, 24] определяли сродство дерморфина и ряда его аналогов к рецепторам, содержащимся в препарате мембран мозга морской свинки. В качестве специфических μ- и δ-лигандов использовались меченные тритием DAGO и DADLE соответственно. Для характеристики центральной рецепторной активности пользуются величиной IC_{50}, соответствующей концентрации исследуемого вещества, которая необходима для замещения 50% специфически связанного лиганда. Значения IC_{50}, определенные для дерморфина с помощью радиорецепторного анализа, составляют $5,7 \pm 0,8$ (связывание с μ-рецепторами) и 210 ± 25 нМ (связывание с δ-рецепторами), селективность действия его (отношение IC_{50} (μ) к IC_{50} (δ))

равна 0,027 и сравнима с таковой для морфина (0,021). Это говорит о том, что дерморфин — сильный μ-агонист. Тот же вывод следует из результатов тестов ПКМС и СПМ, хотя μ-селективность для дерморфина и морфина в этом случае примерно на порядок ниже и составляет 0,11 и 0,12 соответственно [11].

Преимущественное взаимодействие дерморфина с μ-рецепторами, ответственными за проявление антиноцицептивного действия, и обусловливает его высокую анальгетическую активность.

Для определения опиоидного действия in vivo существует ряд антиноцицептивных тестов, различающихся видом повреждающего раздражителя. Наиболее часто используют тесты горячей пластинки (ТГП) (hot plate) [25], отдергивания хвоста (ТОХ) (tail flick) [26], защемления хвоста (tail pinch) [27] и сдавления хвоста (tail pressure) [28]. При этом способы введения вещества могут быть различными. Под центральным введением подразумевают введение веществ непосредственно в отдельные структуры мозга или спинномозговую жидкость. Различают введение в мозг интрацеребровентрикулярное (в желудочки мозга, в/ж) и интрацистернальное (в цистерны мозга). При периферическом (или системном) введении веществ исследуемый препарат первично попадает в кровь или любую ткань организма, кроме мозга (внутримышечное, внутрибрюшинное, подкожное и внутривенное). Количественной характеристикой опиоидной активности в тестах in vivo является эффективная доза ED_{50}, которая соответствует дозе вещества, вызывающего биологический эффект у 50% подопытных животных. Анальгетическая активность дерморфина в различных тестах по данным разных авторов [10, 11, 23, 29—36] колеблется в пределах 0,07—0,6 нмоль/кг при интрацеребровентрикулярном и 1,0—5,7 мкмоль/кг при периферическом введении. Поэтому при сравнительном анализе анальгетического действия аналогов дерморфина, как и в случае активности in vitro, следует пользоваться характеристиками дерморфина, полученными теми же авторами (или лучше в той же самой публикации), которые синтезировали и рассматриваемый аналог.

По центральному антиноцицептивному действию с дерморфином не может конкурировать ни одно природное соединение (табл. 1). Один из сильнейших анальгетиков, β-эндорфин, обладает лишь 4—6% анальгетической активности дерморфина. Активность морфина составляет только 0,05—0,13%, а динорфина-(1—13) и β-казоморфина-(1—7) — 0,1% активности дерморфина. Самые слабые в этом ряду-энкефалины (меньше 0,01% активности дерморфина).

Несмотря на то что решающее условие проявления соединением анальгетической активности — его взаимодействие с опиатными рецепторами, существует еще ряд факторов, от которых сильно зависит биологический эффект вещества: транспорт к месту связывания с рецептором, прохождение через гематоэнцефалический барьер, расщепление протеолитическими ферментами и др. Поэтому часто отсутствует корреляция между μ-рецепторной активностью соединения и его центральным обезболивающим эффектом [37]. О важности всех этих факторов в обезболивающем эффекте дерморфина свидетельствует то, что при внутривенном введении его крысам только 0,01% введенного вещества проходит через гематоэнцефалический барьер, 0,5% выводится из организма, а бо́льшая часть попадает из крови в почки и печень и там расщепляется с образованием неактивных фрагментов, причем время полураспада дерморфина составляет 1,3 мин [6, 38]. По этой же причине анальгетическая активность дерморфина при системном введении (внутривенно или подкожно) значительно уступает активности при центральном введении [1, 6, 35].

В первичной структуре дерморфина заложены особенности, которые способствуют повышенной устойчивости этого соединения по отношению к некоторым протеолитическим ферментам. Остаток *D*-аланина-2 и С-концевой амид защищают пептид от атаки экзопептидазами, а пролин (или гидроксипролин) в положении 6 препятствует или существенно уменьшает действие карбоксидипептидаз, в частности энкефалиназы А [4]. Деградацию дерморфина под действием протеолитических ферментов изучали

японские и итальянские исследователи [38, 39]. Ими предложены две схемы расщепления природного гептапептида. По одной из них в результате образуется неактивный N-концевой трипептид (такой распад происходит в плазме, почках и печени), по другой — образуется N-концевой тетрапептид, у которого сохраняется 10—20% анальгетической активности дерморфина (этот путь реализуется в мозге).

Дерморфин проявляет и другие виды активности, свойственные опиоидным пептидам. Он воздействует на сердечно-сосудистую систему [9, 40] и желудочно-кишечный тракт [10, 41—44], участвует в регуляции эндокринных функций организма [8, 10, 45—49], терморегуляции [50], влияет на систему дыхания [40], на различные поведенческие реакции [51—56], сон [51] и многое другое.

Все перечисленные фармакологические эффекты дерморфина in vitro и in vivo обусловлены взаимодействием с опиатными рецепторами, так как они полностью подавляются налоксоном — антагонистом указанных рецепторов [7].

II. Синтез дерморфина

Первый синтез дерморфина и его аналога — [4Hyp^6]DM был осуществлен де Кастильоне [57] классическим методом в растворе с использованием фрагментной конденсации по схеме 4 + 3. Не предполагая наличия в природном пептиде *D*-аминокислотных остатков, авторы сначала получили [*L*-Ala^2]дерморфин. Однако этот пептид отличался от природного и имел незначительную биологическую активность. После уточнения структуры выделенного дерморфина был синтезирован идентичный природному гептапептид, содержащий в положении 2 остаток *D*-аланина. С целью разработки оптимального метода синтеза дерморфина и его аналогов были исследованы различные способы конденсации (метод смешанных ангидридов, карбодиимидный с добавкой 1-гидроксибензотриазола, активированных эфиров и азидный), а также деблокирования защитных групп (хлористый водород в уксусной кислоте или в тетрагидрофуране, трифторуксусная кислота, гидрогенолиз). Целевые соединения очищали противоточным распределением и тщательно охарактеризовывали (элементный и аминокислотный анализ, ТСХ на силикагеле, высоковольтный электрофорез на бумаге). В настоящее время опубликовано несколько вариантов синтеза дерморфина, которые включают как классический синтез в растворе с конденсацией фрагментов по схеме 4 + 3, так и ступенчатый твердофазный синтез (табл. 2). Некоторые физико-химические константы дерморфина (1) и его гидроксипролинового аналога (2) представлены в табл. 3.

III. Структурно-функциональные отношения в ряду дерморфиновых пептидов

Уникальная структура дерморфина и его необычайная биологическая активность привлекли многих исследователей к изучению взаимосвязи структуры и функции этого пептида. Структурно-функциональные исследования включают систематическое изменение специфических структурных характеристик пептида с помощью синтеза и изучение влияния этих структурных модификаций на биологическую активность. Такой подход позволяет оценить относительную важность различных функциональных групп исследуемого соединения для его биологической активности, а также имеет практическое значение для создания терапевтически полезных веществ, обладающих сильным и избирательным биологическим действием. Существуют некоторые общие принципы структурной модификации биологически активных молекул [62]. Наиболее традиционные среди них: 1) замена одного или более аминокислотных остатков на другие остатки белковых или небелковых аминокислот; 2) изменение длины пептидной цепи в сторону уменьшения или увеличения числа аминокислотных остатков; 3) модификация пептидного остова. С учетом этих принципов в настоящем обзоре весь имеющийся в литературе материал по аналогам дермор-

Таблица 2

Варианты синтеза дерморфина

Схема и метод синтеза *	Защитные или активирующие группировки																	Литература
	Tyr			*D*-Ala		Phe		Gly		Tyr			Pro		Ser			
	NH_2–	–OH	–COOH	NH_2–	–COOH	NH_2–	–COOH	NH_2–	–COOH	NH_2–	–OH	–COOH	–NH–	–COOH	NH_2–	–OH	–COOH	
(4+3) DCC + HOBt, CA, азидный	Boc	—	—	Boc	—	Boc	—	—	OEt, NHNHZ	Boc	Bzl	—	Boc	—	—	Bzl	NH_2	57
Ступенчатый ТФС (Cl-CH_2-P) * DCC, CA	Boc	Bzl	—	Boc	—	Boc	—	Boc	—	Boc	Bzl	—	Boc	—	Boc	Bzl	**P****	58
(4+3) азидный, CA, АЭ	Boc	—	—	Boc	—	Boc	—	Boc	OBzl	Z	Bu^t	ONp	—	OMe	—	—	NH_2	22
(4+3) NDDP, азидный	Boc	—	—	Z(OMe)	—	Z(OMe)	—	—	OEt	Boc	—	—	—	—	—	Bzl	NH_2	59
(4+3) DCC + HOBt	Boc	—	—	Boc	—	Boc	—	Boc	—	Boc	Bzl	ONp	Boc	—	—	—	NH_2	60
(4+3) АЭ	Boc	Bzl	OPfp	Boc	OPfp	Z	OPfp	—	OBu^t	Boc	Bzl	OPfp	—	OPfp	—	Bzl	NH_2	61

* CA — метод смешанных ангидридов, ТФС — твердофазный синтез, АЭ — метод активированных эфиров.
**P — сополимер стирола и дивинилбензола.

Таблица 3

Гептапептидные аналоги дерморфина

Номер соединения	Соединение	$[\alpha]_D^{19-25}$ (с 1; MeOH), град	Т. пл., °С	R_f *	Относительная активность ** (DM = 100)				Литература
					Тесты				
					ПКМС	СПМ	ТГП	ТОХ	
1	DM (TFA)	+5,5	159—160	0,51	100	100	100	100	57
	DM (TFA)	+5,7	—	—	100	100	100	100	32
	DM (HCl)	+5,8	165—170	0,51	100	100	100	100	36
	DM	—5,4	158—159	—	100	100	100	100	22
	DM	+4,95 [3*]	—	0,60	100	100	100	100	32
2	HDM (HCl)	+10,1	210—220	0,44	87	87	100	75; 98 [15*]	4, 10, 36
3	[Ac-Tyr^1]DM	+3,2 [3*]	—	0,69	0	—	0,1 [13*]	—	4, 23, 32
4	[Boc-Tyr^1]DM	—8,0	170	0,80	0,35	0,15	0	0	4, 36
5	[Boc-Tyr^1]HDM	—1,4	156—160	0,75	0	0,2	0	0	4, 36
6	[Tyr(Me)^1]DM	+7,6 [3*]	—	0,70	11	—	1,6 [13*]	—	4, 23, 32
7	[Tyr(Bzl)^1]DM (HCl)	—	189—192	0,66	1,7	2,5	—	—	4, 36
8	[Tyr(SO_3Na)^1]DM	—10,8 [4*]	200—202	0,37	0	0	—	—	66
9	[ATyr^1]DM (HCl)	—	207—209	—	—	—	—	328 [15*]	35, 65
10	[*D*-Tyr^1]DM	—7,4 [5*]	—	0,35 [10*]	0	—	—	—	67
11	[Phe^1]DM	+3,5 [3*]	220	0,58	0	—	6,1 [13*]	—	23, 32
	[Phe^1]DM (HCl)	+6,5	220	0,59	1,6	2,7	2	0,3	4, 36
12	[*D*-Phe^1]DM	—6,0 [3*]	—	—	0	—	—	—	4, 32
13	[Phe(NO_2)^1]DM	+36,0 [6*]	—	0,40 [1*]	0	1,1	—	—	67
14	[Ala^1]DM	—9,0 [3*]	—	0,39	0	$\leqslant$0,3	1,55 [13*]	—	4, 23, 32, 67
15	[Pip^1]DM	—10,5 [5*]	—	0,60 [10*]	0	0,4	—	—	67
16	[Hpp^1]DM	—10,8	210	0,69	0	1	—	—	4, 36
17	[Ala^2]DM	—15,2 [5*]	—	0,32 [10*]	0	0,4	—	—	67
	[Ala^2]DM (TFA)	—17,7	152—156	0,39	0	0	0	—	11, 36, 57
18	[*D*-Met^2]DM (HCl)	—	—	0,56	2,7	6,5	0	0	4, 36
19	[*D*-MetO^2]DM (TFA·3H_2O)	—	155	0,14 [10*]	11,6	—	—	44,7 [16*]	59, 68
20	[Gly^2]DM	—	—	—	—	—	—	—	61
21	[*D*-Arg^2]DM (2 AcOH·4 H_2O)	—16,5 [7*]	—	0,32 [10*]	3,8	—	25 [14*]	150 [17*]	34, 69
22	[Gly^3]DM (HF)	—	218	0,35	0	0,1	0	—	4, 6, 36
23	[Ala^3]DM	—5,1 [8*]	—	0,28 [10*]	2,2; 0,8	1,1	—	—	4, 23, 67
24	[Ile^3]DM	—3,9 [5*]	—	0,34 [10*]	0,5	0,55	—	—	67
25	[*D*-Phe^3]DM	+14,2 [8*]	—	0,42 [10*]	0,25	1,1	—	—	67
26	[*D*-Phe(NO_2)^3]DM	—	—	0,50 [10*]	0,45	0,49	—	—	70

Таблица 3 (продолжение)

Номер соединения	Соединение	$[\alpha]_D^{19-25}$ (с 1; MeOH), град	Т. пл., °С	R_f *	Относительная активность[12*] (DM = 100)				Литература
					Тесты				
					ПКМС	СПМ	ТГП	ТОХ	
27	[Ala⁴]DM	−3,1[3*]	—	0,46[10*]	12; 31,7	3,2	—	—	4, 23, 67
	[Ala⁴]DM (HCl)	—	201—206	0,49	—	—	—	16,5[15*]	35
28	[*D*-Ala⁴]DM (HCl)	+18,5	175—180	0,52	—	—	—	100[15*]	35, 65, 71
29	[Sar⁴]DM (HCl)	+18,0	195—200	0,50	125	115	100	70; 38[15*]	4, 10, 36
30	[Pro⁴]DM (HCl)	−29,8	200—205	0,46	1	1,5	3	1	4, 36
31	[Phe⁴]DM (HCl)	+3,8	195—200	0,68	27	27	10	—	4, 36
32	[MePhe⁴]DM (HCl)	−49,9[4*]	210	0,74	7,5	7,5	7	2	4, 36
33	[Tal⁴]DM (HCl)	−2,9	204—205	0,27	—	—	—	—	72
34	[Gly⁵]DM (HCl)	0	180	0,32	0,4	0,7	0,5	0,1	4, 36
35	[Ala⁵]DM	−1,5[8*]	—	0,30[10*]	0,5; 1,3	5,7	—	—	4, 23, 67
36	[Phe⁵]DM	+2,1[8*]	—	0,58[10*]	7,6	169	—	—	67
	[Phe⁵]DM (HCl)	+4,4	190—195	0,39	45	52	70	15	4, 6, 36
	[Phe⁵]DM (TFA)	+3,1	153—155	0,52[11*]	71	—	—	48[18*]	73
37	[Phe⁵]HDM (HCl)	+1,8	300	0,47	75	50	70	5; 117[15*]	4, 6, 10
38	[*D*-Tyr⁵]DM	−13,5[5*]	—	0,60[10*]	0,52	7,8	—	—	67
39	[Tyr(Me)⁵]DM (HCl)	+6,2	150—160	0,49	—	—	—	37[15*]	35
		+5,9[8*]	—	0,37[10*]	450	0,73	—	—	67
40	[Tyr(Bzl)⁵]DM (HCl)	+5,4	169	0,65	4	45	2	<0,5	4, 36
41	[Trp⁵]DM (HCl)	+3,8	210—220	0,54	55	55	30	4	4, 36
42	[ΔPhe⁵]DM (TFA)	−96,6	159—161	0,53[12*]	10	—	—	7[18*]	73
43	[Gly⁶]DM (TFA)	+29,7	180—190	0,51	30	13	10	—	4, 36, 63, 64
44	[Ala⁶]DM	+18,0[3*]	—	0,50[10*]	18; 49	17	—	—	4, 23, 67
45	[Val⁶]DM (TFA)	—	203—206 (193)	0,56	18	18	5	—	4, 6, 36, 63, 64
46	[Sar⁶]DM	+25,2[5*]	—	0,36[10*]	38,5	91,6	—	—	67
47	[Δ³Pro⁶]DM	—	—	—	90	100	48[15*]	15	4, 35, 63, 64
48	[*D*-Δ³Pro⁶]DM	—	—	—	14	15	—	1	4
49	[Thz⁶]DM	—	—	—	47	50	—	—	4, 63, 64
50	[Pip⁶]DM	—	—	—	13	21	—	—	4, 63, 64
51	DM-OH (HCl)	+2,4	215	0,57	27	65	<0,5	0,1	4, 36
52	HDM-OH (HCl)	+4,7	203—205	0,50	25	50	—	0,35	4, 36
53	DM-OMe (HCl)	−4,5[9*]	240	0,66	80	90	—	—	4, 36, 63, 64

Таблица 3 (окончание)

Номер соединения	Соединение	$[\alpha]_D^{19-25}$ (с 1; MeOH), град	Т. пл., °С	R_f *	Относительная активность [2*] (DM = 100): Тесты ПКМС	СПМ	ТГП	ТОХ	Литература
54	DM-NHMe (HCl)	0	240	0,55	80	90	30	1; 49 [15*]	4, 10, 36, 63
55	DM-NHEt (HCl)	−3,54	235	0,62	75	90	5	1	4, 36, 63, 64
56	DM-NHNH$_2$ (2 HCl)	−1,4	198—200	0,52	85	75	75	11	4, 36
57	DM-NHNHZ (HCl)	−1,8	170	0,69	140	150	120	27	4, 36
58	[Ser(Bzl)^7]DM (HCl)	+4,8	174	0,79	80	285	20	8	4, 36
59	[Gly^7]DM (HCl)	+14,8	179—185	0,57	75	67	20	8	4, 6, 36
60	[Ala^7]DM	−3,1 [3*]	—	0,51 [10*]	12; 31,8	5,7	—	—	4, 23, 67
61	[*D*-Ala^7]DM	+13,2 [6*]	—	0,40	55	157	—	—	67
62	[Abu^7]DM (HCl)	—	205	0,67	75	70	—	—	4, 6, 36
63	[Tyr(Bzl)^5, Ser(Bzl)^7]DM (HCl)	+9,9	160	0,81	3,7	250—500	0,5	1	4, 36
64	[Tyr(Bzl)^5, Ser(Bzl)^7]HDM (HCl)	+10,3	175—180	0,67	15	300—1500	10	—	4, 36
65	[Phe^1, Tyr(Bzl)^5]DM (HCl)	+0,9	168—180	0,75	2	2,5	0,7	0,1	4, 36
66	[Phe^5, Ser(Bzl)^7]HDM (HCl)	—	160—170	0,65	75	82	55	—	4, 36
67	[Gly^3, Phe^4]DM (HCl)	—	195	0,57	8,5	17	1	—	4, 6
68	[ΔPhe^3, Phe^5]DM (TFA)	−3,0	163—165	0,53 [12*]	1,4	—	—	4 [18*]	73
69	[ΔPhe^3, ΔPhe^5]DM	−23	156—159	0,57 [12*]	0,4	—	—	3 [18*]	73
70	[(Boc-Tyr)^1]DM-NHNHZ	−20,3	140—150	0,92	—	—	—	—	64
71	[(Boc-Tyr)^1, Val^6]DM	—	230	—	—	—	—	—	63, 64
72	[(Boc-Tyr)^1, Gly^6]DM	—	245—250	0,79	—	—	—	—	63, 64
73	[(Boc-Tyr)^1, Phe^5]DM	—	155—160	0,80	—	—	—	—	63, 64
74	[(Boc-Tyr)^1, Phe^5]HDM	—	165—170	0,75	—	—	—	—	63
75	[(Boc-Tyr)^1, Trp^5]DM	—	175—180	0,81	—	—	—	—	63
76	[(Boc-Tyr)^1, Phe^4]DM	—	140—145	0,88	—	—	—	—	63, 64
77	[(Boc-Tyr)^1, Phe^5, Ser(Bzl)^7]DM	—	140—145	0,90	—	—	—	—	63, 64
78	[(Boc-Tyr)^1, Tyr(Bzl)^5, Ser(Bzl)^7]HDM	—	130—136	0,95	—	—	—	—	63, 64
79	[*D*-Arg^2, Gly^3, Phe^4]DM (2 AcOH·3 H$_2$O)	+8,6 [3*]	—	—	—	—	—	37 [14*]	39
80	[Tal^1, Tyr(Bzl)^5, Ser(Bzl)^7]DM (HCl)	+11,8	186—187	0,48	—	—	—	—	72
81	[gPhe^3, mGly^4]DM (AcOH)	−16,0 [4*]	144—146	0,57 [11*]	0,7	—	—	2,6 [18*]	74
82	[gGly^{4}mTyr^5]DM (AcOH)	+1,7 [4*]	158—160	0,57 [11*]	2,6	—	—	3,65 [18*]	74
83	[gPhe^3, rGly^4, mTyr^5]DM (AcOH)	−8,9 [4*]	149—151	0,56 [11*]	0,6	—	—	0,85 [18*]	74

* ТСХ, силикагель (*n*BuOH—AcOH—H$_2$O, 4 : 1 : 1). [2*] Тесты in vivo (ТГП и ТОХ), где не указано особо, проводили на крысах при введении в желудочки мозга (в/ж). Здесь и далее соединения, относительная активность которых по литературным данным <0,1%, приведены как неактивные (активность равна 0). В случае большого разброса данных (различие в 2—3 раза) приводятся обе величины. [3*] AcOH. [4*] DMF. [5*] с 0,1; AcOH. [6*] с 0,2; AcOH. [7*] H$_2$O. [8*] с 0,5; AcOH. [9*] При 28° С. [10*] *n*BuOH—AcOH—H$_2$O (4 : 1 : 5), верхняя фаза. [11*] AcOEt—Py—AcOH—H$_2$O (60 : 20 : 6 : 11). [12*] *n* BuOH—AcOH—H$_2$O (6 : 1 : 5). [13*] Опыты на мышах, в/б. [14*] Опыты на мышах, тест сдавления хвоста. [15*] Тест зашемления хвоста, п/к. [16*] Опыты на мышах, п/к. [17*] Опыты на мышах, тест сдавления хвоста, п/к. [18*] Опыты на мышах.

фина разбит на 3 основные группы, которые включают соответственно аналоги природного гептапептида дерморфина, укороченные аналоги дерморфина и аналоги дерморфина с удлиненной пептидной цепью. Внутри каждой из этих групп аналоги рассматриваются в соответствии с положением модифицированного остатка в пептидной цепи. Наибольшего внимания с точки зрения анализа структуры и функции заслуживают аналоги с единичными заменами аминокислотных остатков. Что касается комбинированных модификаций (более чем одна замена), то они также представляют интерес, так как позволяют получить аналоги с высокой физиологической активностью, избирательностью действия и другими полезными свойствами.

Некоторые физико-химические характеристики и данные биологических испытаний для всех описанных в литературе соединений представлены в табл. 3—12 и сопровождаются комментариями в тексте. Информация, которая содержится в патентной литературе, из-за отсутствия подробных сведений не всегда включена в таблицы. В таблицах приводится относительная молярная активность аналогов в тестах in vitro (ПКМС и СПМ), а также анальгетическая активность (активность дерморфина принята за 100) в указанных ранее тестах при центральном или системном способах введения.

III.1. Гептапептидные аналоги дерморфина

Общее количество аналогов дерморфина с неизмененной длиной пептидной цепи в настоящее время насчитывает свыше 200. Больше половины из них исследовано и запатентовано итальянской фирмой Farmitalia Carlo Erba в качестве физиологически активных соединений [63—65]. Как правило, это пептиды, родственные дерморфину, содержащие мультиплетные модификации (модификации более чем одного аминокислотного остатка). Некоторые из таких аналогов будут рассмотрены дальше.

Наибольший интерес представляют гептапептидные аналоги дерморфина с одноточечными модификациями в пептидной цепи. Они будут обсуждаться по порядку, начиная с N-концевого аминокислотного остатка дерморфина. Сведения об описанных в литературе аналогах представлены в табл. 3.

Аналоги, модифицированные по положению 1

Чтобы оценить роль N-концевого остатка тирозина в проявлении природными дерморфинами биологической активности, рядом авторов [4, 10, 23, 32, 65, 66] были исследованы аналоги, в которых остаток *L*-тирозина-1 был модифицирован либо по аминогруппе, либо по гидроксилу (3—9) *, а также заменен на какой-либо другой аминокислотный остаток (10—16) [4, 23, 32, 36, 67]. Синтез пептидов проводили как фрагментной конденсацией в растворе [36, 66], так и на твердой фазе [32, 36, 67] с использованием хлорметилированного полимера [75]. Исследования показали, что любая модификация тирозина-1 приводит к резкому уменьшению биологической активности в тестах in vitro и in vivo. Наименьшее снижение активности в тесте ПКМС было обнаружено для аналога (6) с О-метилтирозином. Для него же было показано более высокое сродство к опиатным рецепторам, чем у природного пептида [23, 32]. Показано также, что аналоги (6, 11, 14) вызывают дозозависимую анальгезию на мышах при внутрибрюшинном введении [23, 32]. Наиболее интересным аналогом из этой серии оказался [ATyr^1]DM (9), который при подкожном введении обладает более высокой анальгетической активностью, чем дерморфин [35]. Несколько десятков подобных аналогов, содержащих N-концевой тирозин, у которого α-аминогруппа заменена гуанидиногруппой, были запатентованы как анальгетики, активные при системном способе введения [65]. Приведенные здесь факты подтверждают для дерморфина, как и для других опиоидных пептидов [76], решающую роль тирозина-1 для проявления активности. Кроме того, они свидетельствуют о важности положительно заряженной группы на N-конце молекулы [77].

* В скобках здесь и далее приведен номер аналога в соответствующих таблицах.

Аналоги, модифицированные по положению 2

Одним из первых синтезированных аналогов дерморфина был его *L*-Ala^2-аналог (17) [57], который оказался практически неактивным в тестах in vitro и in vivo. Позднее Гржонка и др. [67], изучая роль боковых радикалов аминокислот в биологической активности дерморфина, синтезировали этот аналог (17) и пришли к тем же самым выводам. Замена *D*-аланина на *D*-метионин (18) или *D*-метионин-S-оксид (19) также вызывает резкое уменьшение активности в тестах ПКМС и СПМ. Однако если аналоги (17) и (18) совершенно неактивны in vivo, то [*D*-MetO^2] дерморфин (19), по данным [59, 68], обнаруживает сильную и продолжительную анальгезию при подкожном введении мышам и сохраняет ~45% активности природного пептида (табл. 3). Еще более активным анальгетиком является [*D*-Arg^2]дерморфин (21). Аналоги дерморфина, содержащие аргинин в положении 2, активно изучаются японскими учеными [34, 39, 69, 78]. Синтез таких аналогов был предпринят с целью поиска сильных анальгетиков по аналогии с гибридными аналогами энкефалинов, имеющими на N-конце последовательность киоторфина Tyr-*D*-Arg и обладающими сильной анальгетической активностью [79]. Было показано, что [*D*-Arg^2]DM (21) при внутримозговом введении в 52 раза активнее морфина и сохраняет ~25% активности дерморфина [69], а при подкожном введении мышам обладает более высокой активностью, чем дерморфин [34] (табл. 3).

Аналоги, модифицированные по положению 3

Влияние структуры аминокислотного остатка в положении 3 на биологическую активность дерморфина изучалось с помощью аналогов, включающих остатки глицина (22), *L*-аланина (23), *L*-изолейцина (24), *D*-фенилаланина (25) и *D*-*n*-нитрофенилаланина (26). Аналоги были получены твердофазным пептидным синтезом [23, 36, 67, 70]. Замена фенилаланина на ахиральный или неароматический аминокислотный остаток, а также на модифицированный ароматический (введение нитрогруппы в бензольное кольцо, обращение конфигурации) существенно снижает активность in vitro (табл. 3). Шиллер и др. [70], изучавшие связывание *n*-нитрофенилаланиновых аналогов некоторых опиоидных пептидов с μ- и δ-рецепторами, обнаружили, что нитрование фенилаланина не изменяет рецепторной селективности пептидов, однако по-разному влияет на величину эффекта: повышает в случае энкефалинов и уменьшает в случае дерморфина и казоморфина. На основании этих фактов авторы делают вывод о том, что место связывания на рецепторе фенилаланина-3 у дерморфина иное, чем фенилаланина-4 у энкефалина, т. е. для взаимодействия с μ-рецепторами расстояние между остатками тирозина и фенилаланина опиоидного пептида должно быть меньше, чем для δ-рецепторов [70].

Аналоги, модифицированные по положению 4

Аналоги дерморфина по положению 4 представляют значительный интерес. Как было показано Дарлаком и др. [23], замена остатка глицина-4 на остаток *D*-аланина приводит в отличие от соответствующих аналогов по положениям 1 (14), 2 (17), 3 (23) и 5 (35) к сохранению некоторой активности in vitro. Такой же эффект наблюдается при введении в положение 4 ароматической аминокислоты (31, 32). Однако наиболее благоприятными заменами глицина-4 являются *D*-аланин (28) и саркозин (29). В том и другом случае анальгетическая активность пептидов (табл. 3) не отличается от таковой дерморфина. Что касается саркозинового аналога (29), то в тестах ПКМС и СПМ он даже превосходит природный гептапептид [36]. Эти данные послужили стимулом к созданию ряда аналогов с включением остатков *D*-аланина и саркозина, которые обладают интересными фармакологическими свойствами [63—65].

Аналоги, модифицированные по положению 5

В табл. 3 приведены описанные в настоящее время аналоги с единичной заменой тирозина-5 (34—42). Синтез их выполнен либо классическим методом в растворе [36, 73], либо с использованием твердой фазы [23, 36, 67]. Введение в положение 5 дерморфина неароматических аминокислотных остатков (34, 35) практически инактивирует гептапептид [4, 36, 67]. То же самое можно сказать и об аналоге (38), в котором изменена конфигурация тирозина [67]. Активность природных гептапептидов дерморфина (1) и [6-(4-гидроксипролин)]дерморфина (2) в значительной степени сохраняется при замещении тирозина-5 на остаток фенилаланина (36 и 37) и триптофана (41). Алкилирование фенольного гидроксила тирозина оказывает различное действие на биологические свойства пептидов. Так, метилирование приводит к резкому повышению активности в тесте ПКМС при сохранении лишь менее 1% СПМ-активности, т. е. к увеличению селективности по отношению к μ-рецептору (39) [67]. Напротив, у аналога с О-бензилированным тирозином (40) возрастает δ-агонистическая активность, не свойственная нативному гептапептиду [36]. Аналог (42) с непредельной двойной связью, содержащий остаток α,β-дегидрофенилаланина в положении 5, обнаруживает только $^1/_{10}$ активности дерморфина на периферических μ-рецепторах [73]. Низкая ПКМС-активность аналога свидетельствует о том, что введение ненасыщенного аминокислотного остатка в положение 5 вызывает неблагоприятные для взаимодействия с μ-рецепторами конформационные изменения.

Аналоги, модифицированные по положению 6

Аналоги дерморфина по положению 6 интересны уже потому, что в природе существует разновидность дерморфина, содержащего в этом положении остаток 4-гидроксипролина. По опиоидной активности [4Hyp^6]-дерморфин (2) лишь немного уступает самому дерморфину (табл. 3) [6]. Синтезированы аналоги дерморфина с включением в положение 6 остатков как белковых аминокислот — глицина (43), аланина (44), валина (45) [23, 36, 67], так и непротеиногенных — саркозина (46), 3,4-дегидропролина (47), 3,4-дегидро-*D*-пролина (48), тиазолидин-4-карбоновой кислоты (49) и пипеколиновой кислоты (50) [35, 63, 64, 67]. Все эти аналоги несколько менее активны, чем исходный природный пептид, в тестах in vitro. Наличие двойной связи в положении 3 пирролидинового кольца (47), так же как и введение гидроксигруппы в это кольцо (HDM), почти полностью сохраняет активность дерморфина в тестах на изолированных органах. Известно, что остаток пролина-6 обеспечивает образование биологически активной конформации пептида [80]. По-видимому, тот же самый эффект достигается включением тиазолидин-4-карбоновой кислоты (49) или саркозина (46), которые сильно ограничивают конформационную подвижность пептидного остова в С-концевой части молекулы. Данные об анальгетическом эффекте синтезированных аналогов, как правило, отсутствуют в открытых публикациях, тем не менее имеются сведения, что дерморфиновые гептапептиды, содержащие в положении 6 указанные выше аминокислотные остатки, а кроме того, *D*-аланин, *D*-пролин, β-аланин, азетидин-2-карбоновую кислоту, 3-гидроксипролин, 4-гидроксипролин в комбинации с другими модификациями, обладают обезболивающей активностью при системном и даже пероральном введении мышам [63, 64, 81].

Аналоги, модифицированные по положению 7

Поскольку серин является С-концевым аминокислотным остатком в последовательности дерморфина, модификация по положению 7 включает в себя как модификацию самого серина (по гидроксилу или карбоксамидной группе), так и замену его на другие аминокислотные остатки. С целью выяснения роли С-концевой амидной группы в дерморфине был получен [36] его дезамидированный аналог (51), активность которого составляет в среднем 27% активности природного пептида в тесте ПКМС и 65% в тесте СПМ. Анальгетический эффект, вызываемый этим аналогом, по разным

тестам на 2—3 порядка ниже. Такой факт может быть объяснен, с одной стороны, ухудшением связывания аналога (51) с опиатными рецепторами, с другой — большей подверженностью пептида со свободным карбоксилом действию карбоксипептидаз [4]. Аналогичные результаты получены для дезамидированного [4Нур^6]дерморфина (52). Этерификации С-концевого карбоксила (53), так же как и алкилирование С-концевого амида (54, 55), приводит к заметному увеличению активности in vitro. Наиболее благоприятными модификациями амидной группы серина являются ее замены на гидразидную (56) и особенно на карбобензоксигидразидную (57). В последнем случае опиоидная активность по ряду тестов превышает активность дерморфина. Бензилирование гидроксила серина (58), так же как и тирозина-5 (40), резко меняет рецепторную специфичность пептида, превращая его из μ-агониста, каким является дерморфин, в δ-агонист. С этим связано и уменьшение анальгетической активности у таких аналогов [36].

Ряд аналогов по положению 7 дерморфина был получен заменой С-концевого остатка серина на остатки глицина (59), *L*-аланина (60), *D*-аланина (61) и α-аминомасляной кислоты (62) [36, 67]. В отличие от других [*D*-Ala^7]дерморфин проявляет более высокую активность в тесте СПМ, чем в ПКМС.

Аналоги дерморфина с множественными заменами

Такие аналоги представляют интерес главным образом как сильнодействующие вещества с дифференцированной активностью, полезные в терапевтической практике, поэтому информация о них содержится преимущественно в патентах (некоторые, охарактеризованные в той или иной степени (63—80), см. в табл. 3).

Одновременное бензилирование тирозина-5 и серина-7 в природных дерморфинах, особенно в случае [4Нур^6]дерморфина, приводит к аналогам (63, 64) с чрезвычайно высокой активностью в тесте СПМ и соответственно низкой — в опытах in vivo. Если бензилирование тирозина-5 сочетают с заменой глицина-4 на фенилаланин, то получают пептид (65) с довольно слабым опиоидным действием без какого-либо предпочтения μ- или δ-рецептору. Также нет выраженной селективности и у аналога (66), хотя его периферическая активность близка к активности природного гептапептида (2). Перестановка местами фенилаланина-3 и глицина-4 (энкефалиноподобный аналог (67)), как и следовало ожидать, дает пептид с очень низкой анальгетической активностью (1% активности исходного пептида). По данным Сасаки и др. [39], изучавших протеолитическую деградацию *D*-Arg^2-содержащих аналогов дерморфина, связь Gly-Phe^4 обусловливает повышенную чувствительность пептида к протеиназам мозга, что согласуется с уменьшением активности in vivo для пептидов (67) и (79). Дегидродерморфины (68, 69), как уже указывалось ранее, не представляют особого интереса [73]. В табл. 3 приводятся также аналоги с модификацией тирозина-1 (N-*трет*-бутилоксикарбонильная группа) и заменой еще какого-либо аминокислотного остатка (70—78). Они проявляют антиноцицептивное действие при системном введении мышам в дозах 0,2—50 мг/кг [63, 64].

Согласно патентным данным, наиболее часто встречаются следующие модификации:

в положении	1	Boc-Tyr [63,64], ATyr [65];
—»—	2	*D*-Arg [65], Pro [82];
—»—	3	Phg, Trp, Phe(Cl), Phe(F) [65];
—»—	4	*D*-Ala [65,81], Sar, Phe, MePhe [63,64], Val [82];
—»—	5	Tyr(Bzl), Phe, Phe(F), Phe(NO_2), Phg, Cha, Trp [63,64], Glu [82];
—»—	6	Gly, Val, β-Ala, Aze, Thz, Pip, Δ^3Pro [63,64], *D*-Ala, *D*-Pro [81];
—»—	7	Ser(Bzl) [63,64], Ile [82].

Аналоги дерморфина, полученные модификацией пептидного остова

Как было показано [4, 38, 39], наиболее уязвимы для протеолитических ферментов связи Phe^3-Gly^4 и Gly^4-Tyr^5 в природном дерморфине. С целью защиты от расщепления ферментами Сальвадори и др. [74] синтезировали и изучали биологическую активность частично модифицированных аналогов гептапептида, в которых обращена одна из указанных пептидных связей (81, 82) или обе сразу (83). Псевдопептиды показали низкую опиоидную активность и сохраняли в лучшем случае 2—3% активности дерморфина. Снижение опиоидной активности авторы объясняют тем, что водородные связи с участием Phe^3-Gly^4 и/или Gly^4-Tyr^5 играют решающую роль в поддержании биологически активной конформации при взаимодействии с рецептором [74]. Следует отметить, что закономерности, найденные для гептапептидных аналогов, не сохраняются в ряду тетрапептидов, о чем пойдет речь дальше.

С целью получения конформационно ограниченных аналогов синтезированы цикло(7 → 2)[*D*-Orn^2, Glu^7]- и цикло(7 → 2)[*D*-Lys^2, Glu^7]дерморфины [61, 83].

III. 2. Укороченные аналоги дерморфина

Первый этап изучения структурно-функциональной организации пептидной молекулы — определение минимальной аминокислотной последовательности, необходимой для проявления биологической активности. Традиционный подход заключается в сравнительном изучении пептидов, полученных в результате последовательного удаления аминокислотных остатков с N- и/или С-конца молекулы. Было показано [84], что удаление N-концевого остатка тирозина у природного гептапептида и его *D*-Arg^2-аналога приводит к полной потере опиоидной активности (табл. 4, соединения (84) и (85)). По данным де Кастильоне [36], С-концевой трипептид дерморфина (86) (удалены четыре аминокислоты с N-конца) также неактивен.

Для установления минимального фрагмента, обладающего биологическим действием, был осуществлен синтез аналогов дерморфина (87—90), укороченных с С-конца [22, 36]. Хотя данные авторов несколько расходятся, тем не менее видно (табл. 4), что анальгетическая активность, а также активность на изолированных органах падает с уменьшением длины пептидной цепи [4, 6, 11, 22, 36, 85], но в достаточной степени сохраняется еще у тетрапептида (89). N-Концевой трипептидамид (90) и его дезамидированный аналог (91) на один-два порядка слабее последнего. В отличие от природного дерморфина, где минимальный фрагмент, обладающий опиоидной активностью,— тетрапептид, для аналога дерморфина, содержащего *D*-аргинин в положении 2, таким фрагментом в опытах in vitro и in vivo является N-концевой трипептид [69].

Делеция глицина-4 и тирозина-5 приводит к инактивации гексапептидов (92, 93), в то время как делеция пролина-6 не вызывает столь сильного ухудшения опиоидной активности (ПКМС, СПМ) аналога (94) [85]. Из анализа данных [87], полученных в тестах in vitro, следует, что гомологи дерморфина, как и сам природный пептид, обладают большим сродством к μ-рецепторам.

Тот факт, что три аминокислотных остатка на С-конце молекулы дерморфина (серин, пролин и тирозин) не являются решающими в проявлении пептидом биологической активности, послужил стимулом для создания огромного числа укороченных с С-конца аналогов этого природного соединения. Среди них подавляющее большинство составляют тетра- и пентапептиды.

Аналоги, модифицированные по положению 1

Группой Томатиса [30, 31, 86, 88, 89] синтезировано и исследовано на биологическую активность большое число так называемых малых дерморфинов. В табл. 5 представлены некоторые из них с заменой тирозина-1 на остатки фенилаланина (95), *п*-гидроксифенилглицина (96),

Таблица 4

Делеционные аналоги дерморфина

Номер соединения	Соединение	$[\alpha]_D^{19-26}$ (с 1: MeOH), град	Т. пл., °С	R_f *	Относительная активность[2**] (DM = 100)				Литература
					Тесты				
					ПКМС	СПМ	ТГП	ТОХ	
84	des-Tyr[1]-DM (2 AcON·0,35 H_2O)	−44,4[3*]	—	0,28[6*]	—	—	—	—	84
85	des-Tyr[1]-[*D*-Arg[2]]DM (0,25 AcOH·0,15 H_2O)	−45,1[3*]	—	0,28[6*]	—	—	—	—	84
86	Tyr-Pro-Ser-NH_2 (TFA)	−10,7	—	0,23	0	0,1	0	—	36
87	des-Ser[7]-DM	−20,6[4*]	156—158	—	39	29	—	58[8**]	22, 85
	des-Ser[7]-DM (TFA)	+8,1	220	0,53	44—52	35—40	25	14	4, 6, 36
	des-Ser[7]-DM (HCl)	—	~200 (разл.)	0,58	—	—	—	—	63, 64
88	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-NH_2	−19,0[4*]	130—131	—	26	22	—	50[8**]	22
	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-NH_2 (TFA)	+34,5	145—146	0,65	40—45	54—62	27	12	6, 36
89	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NH_2	+39,4[5*]	134—136	0,49[7*]	3,1	3,8	—	16[8**]	22, 86
	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NH_2 (HCl)	+49,9	209—212	0,57	2,5—3,5	3—3,5	22	12	36, 63, 64
90	Tyr-*D*-Ala-Phe-NH_2	−37,4[4*]	116—118	—	0,5	0,4	—	0,98[8**]	4, 22
91	Tyr-*D*-Ala-Phe-OH (HF)	—	—	0,67	0	0	<0,2	0	4, 36
92	des-Gly[4]-DM	—	—	—	0,5	1	—	<0,5	4, 6, 85
93	des-Tyr[5]-DM	—	—	—	0,1	0,15	2,5	1	4, 6, 85
94	des-Pro[6]-DM (TFA)	—	150—153	0,59	35	42	8	1	4, 63, 85

* ТСХ, силикагель (*n*BuOH—AcOH—H_2O, 4 : 1 : 1). 2** Тесты in vivo (ТГП и ТОХ), где не указано особо, проводили на крысах при введении в желудочки мозга (в/ж). 3** с 0,5; H_2O. 4** с 0,5; DMF. 5** EtOH. 6** *n*BuOH—AcOH—H_2O (4 : 1 : 5), верхняя фаза. 7** AcOEt—Py—AcOH—H_2O (60 : 20 : 6 : 11). 8** Опыты на мышах.

Таблица 5

Укороченные аналоги дерморфина, модифицированные по положению 1

Номер соединения	Соединение	$[\alpha]_D^{19-26}$ (с 1; MeOH), град	Т. пл., °С	R_f *	Относительная активность (DM = 100)				Литература
					Тесты		ТОХ 2*		
					ПКМС	СПМ	в/ж	п/к	
95	Phe-*D*-Ala-Phe-Gly-NH_2	—	—	—	0	0	0,1	—	4
96	Phg(OH)-*D*-Ala-Phe-Gly-NH_2	—	—	—	0	0	0	—	4
97	*D*-Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NH_2	—	—	—	0	0	0	—	4
98	Ac-Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NH_2 (AcOH)	+29,5	138—140	0,81[a]	0	0	—	—	4, 90
99	ATyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NH_2 (AcOH)	+15,9	180—181	0,41[a]	14	22	80	—	4, 86, 88, 90
100	ATyr-*D*-Ala-Phe-Gly-OMe (AcOH)	+14,6	148—150	0,52[a]	3	4,9	26	—	4, 86
101	ATyr-*D*-Ala-Phe-Gly-OEt (AcOH)	+11,6	154—156	0,54[a]	3	4,8	27	—	4, 86
102	ATyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHAd	+8,3	174—176	0,62[a]	504	722	370	—	4, 30, 90
103	ATyr-*D*-Ala-Phe-Gly-*D*-NHCH(Me)Ph	—	—	—	504	—	384	—	31
104	ATyr-*D*-Ala-Phe-Sar-NH_2 (AcOH)	+39,6	154—156	0,50[c]	15,5	21,5	28,6	—	89
105	ATyr-*D*-Ala-Phe-Sar-*D*-NHCH(Me)Ph	+69,5	150—152	0,51[c]	1566	2797	128	—	89
106	Tyr(Et)-*D*-Arg-Phe-Gly-OEt (2 AcOH·0,5 H_2O)	+27,7 [3*]	—	0,41[b]	—	—	1,6 [9*]	0	33, 34
107	ATyr-*D*-MetO-Phe-Gly-*D*-NHCH(Me)Ph	+13,3 [4*]	149—151	0,62[d]	3,9	—	36	—	31, 91
108	ATyr-*D*-MetO-Phe-Gly-NH_2 (AcOH)	+18 [4*]	161—163	0,22[e]	114 [7*]	70 [8*]	570	519	24
109	ATyr-*D*-MetO-Phe-Gly-OMe (AcOH)	−9,8 [5*]	173—175	0,38[e]	24,2 [7*]	73,7 [8*]	73,5	115	24
110	ATyr-*D*-MetO-Phe-Sar-OMe (AcOH)	−5,3 [6*]	186—188	0,44[e]	24,8 [7*]	140 [8*]	29,9	367	24
111	ATyr-*D*-MetO-Phe-*D*-Ala-OMe (AcOH)	+0,4 [4*]	158—160	0,49[e]	2,0 [7*]	7,8 [8*]	5,45	38	24

* ТСХ на силикагеле в системах: [a] AcOEt—Py—AcOH—H_2O (60 : 20 : 6 : 11); [b] *n*BuOH—AcOH—H_2O (4 : 1 : 5), верхняя фаза; [c] AcOEt—Py—AcOH—H_2O (30 : 10 : 3 : 5); [d] *n*BuOH—AcOH—H_2O (6 : 1 : 5); [e] $CHCl_3$—MeOH—C_6H_6 (85 : 10 : 5). 2* Опыты на крысах. 3* H_2O. 4* с 0,5. 5* DMF. 6* с 0,5; DMF. 7* PPA (DAGO). 8* PPA (DADLE). 9* Тест сдавления хвоста.

D-тирозина (97), N-ацетилтирозина (98), N-амидинотирозина (99), а также с комбинированными модификациями N- и С-концевой аминокислоты (100—105). Как видно из таблицы, любая модификация тирозина-1, за исключением замены α-аминогруппы на гуанидиногруппу, приводит к почти полностью неактивным соединениям (95—98). То же самое можно сказать и об аналоге (106) с этилированным фенольным гидроксилом. Введение амидиногруппы в остаток тирозина-1 вызывает увеличение опиоидной активности у аналога (99) по сравнению с тетрапептидом дерморфина (89) (табл. 4). Пасторе с др. [92] сообщили, что подобная модификация фенилаланина-1 в таком неактивном аналоге, как (95), в 7 раз увеличивает его ПКМС-активность. Наибольший эффект достигается, когда наличие N-амидиногруппы в остатке тирозина-1 сочетается с другими благоприятными заменами в молекуле пептида, в частности с заменой глицина-4 на саркозин (104, 105) и/или введением липофильных заместителей в амидную группу на С-конце молекулы (102, 103, 105). Последние три в настоящее время пожалуй, самые активные укороченные аналоги дерморфина, которые в тестах in vitro и in vivo значительно превышают активность самого дерморфина (табл. 5).

С целью поиска сильных анальгетиков в ряду тетрапептидных аналогов дерморфина были синтезированы и исследованы на опиоидную активность амидинированные по N-концу пептиды, у которых *D*-аланин в положении 2 заменен на *D*-метионин-S-оксид (107—111) [24, 31]. Результаты радиорецепторного анализа показали, что амидиногруппа поразному влияет на сродство к рецепторам. Если у аналога (108) μ-селективность практически не изменяется, то у пептидов (109—111) уменьшается примерно на порядок по сравнению с исходными пептидами без амидиногруппы (аналоги (135, 137, 147, 151) в табл. 7) [24]. Наибольшей активностью в опытах на мышах при внутримозговом и системном способах введения обладает тетрапептид (108), который приблизительно в 30 и 100 раз соответственно превосходит в этом отношении дерморфин-(1—4) и в несколько раз природный гептапептид [24].

Аналоги, модифицированные по положению 2

Поскольку отличительной особенностью молекулы дерморфина является наличие в положении 2 остатка *D*-аланина, с которым, в частности, связывают чрезвычайно высокую биологическую активность пептида [11], при синтезе большинства аналогов предпочитают либо не менять этот остаток, либо заменять его на *D*-аминокислоту. Наибольший интерес в этом смысле представляют *D*-аргинин и *D*-метионин-S-оксид. Японские исследователи [34, 84, 93, 94] описали синтез целого ряда укороченных пептидов дерморфина с включением *D*-аргинина в положение 2 (табл. 6), который приводит к аналогам с сильным пролонгированным анальгетическим действием. Изучая влияние длины пептидной цепи на анальгетическую активность, авторы [84] обнаружили, что [*D*-Arg^2]DM-(1—6) (112) имеет тот же уровень активности, что и гептапептид (21) при подкожном введении мышам, а [*D* - Arg^2]DM-(1—5) (113) — значительно меньшую. Однако необычно высокую активность проявляет N-концевой тетрапептид (114): он в 9 раз активнее дерморфина и в 6 раз активнее [*D*-Arg^2]DM. Трипептид (115) и дипептид (116) неактивны in vivo при указанном способе введения, однако при центральном введении [*D*-Arg^2]DM-(1—3) сохраняет $^1/_{10}$ активности [*D*-Arg^2]дерморфина [69]. Такая высокая активность *D*-Arg^2-содержащих аналогов дерморфина может быть объяснена большей по сравнению с природным пептидом устойчивостью к воздействию эндогенных протеолитических ферментов [39, 94]. Этерификация С-концевой карбоксильной группы (118, 119) несущественно меняет анальгетические свойства тетрапептида (117), в то время как введение в положение 4 остатков саркозина (120—122) и *D*-аланина (123) увеличивает активность, по-видимому, благодаря повышению устойчивости к ферментам [34]. Среди исследованных аналогов наиболее высокую активность обнаружил тетрапептид (120): он вызывает анальгезию, продолжающуюся 3 ч с максимальным эффектом через 45 мин, в то время как

Таблица 6

Укороченные аналоги дерморфина, содержащие в положении 2 аргинин *

Номер соединения	Соединение	$[\alpha]_D^{20-23}$ (с 1; H_2O), град	R_f [2**]		Относительная активность [3**] (ДМ = 100)	Время МВЭ [4**], мин	Литература
			a	*b*			
112	Tyr-*D*-Arg-Phe-Gly-Tyr-Pro-NH_2 (3 AcOH·5 H_2O)	+6,2	0,32	0,73	197	—	84, 94
113	Tyr-*D*-Arg-Phe-Gly-Tyr-NH_2 (0,25 AcOH·0,25 H_2O)	+33,7	0,36	0,62	63,6	—	84, 94
114	Tyr-*D*-Arg-Phe-Gly-NH_2 (0,35 AcOH)	+43,1	0,35	0,69	939	—	84, 94
115	Tyr-*D*-Arg-Phe-NH_2 (2 AcOH·0,15 H_2O)	+47,9	0,31	0,65	—	—	84, 94
116	Tyr-*D*-Arg-NH_2 (2 AcOH·H_2O)	+65,1	0,14	0,37	—	—	84, 94
117	Tyr-*D*-Arg-Phe-Gly-OH (2 AcOH·2 H_2O)	+36,0	0,28	0,57	145	45	34, 93
118	Tyr-*D*-Arg-Phe-Gly-OEt (2 AcOH·H_2O)	+31,9	0,52	0,74	148,5; 45,6 [5*]	45	33, 34, 93
119	Tyr-*D*-Arg-Phe-Gly-OPr (2 AcOH·H_2O)	+26,2	0,57	0,74	227	45	34, 93
120	Tyr-*D*-Arg-Phe-Sar-OH (2 AcOH·H_2O)	+45,2	0,30	0,59	648,5	45	34, 93
121	Tyr-*D*-Arg-Phe-Sar-OMe (2 AcOH·H_2O)	+38,2	0,41	0,72	306	45	34, 93
122	Tyr-*D*-Arg-Phe-Sar-OEt (2 AcOH·0,25 H_2O)	+41,0	0,48	0,73	282	45	34, 93
123	Tyr-*D*-Arg-Phe-*D*-Ala-OH (AcOH·3 H_2O)	+39,7	0,33	0,72	230	45	34
124	Tyr-*D*-Arg-Phe-Pro-OH (2 AcOH·0,25 H_2O)	+22,0	0,34	0,64	—	30	34
125	Tyr-*D*-Arg-Phe-Leu-OH (2 AcOH·H_2O)	+22,6	0,47	0,73	—	45	34
126	Tyr-*D*-Arg-Phe-*D*-Leu-OMe (2 AcOH·H_2O)	+50,9	0,46	0,81	—	30	34
127	Tyr-*D*-Arg-Tyr-Gly-OH (2 AcOH·2 H_2O)	+33,7	0,26	0,58	—	30	34
128	Tyr-*D*-Arg-Trp-Gly-OEt (2 AcOH·0,5H_2O)	+12,1	0,41	0,67	—	30	34
129	Tyr-*D*-Arg-*D*-Phg-Sar-OEt (2 AcOH·0,15 H_2O)	+57,4	0,37	0,72	—	15	34
130	Tyr-*D*-Arg-Phe(NO_2)-Gly-OEt (0,25 AcOH·4 H_2O)	+33,8	0,46	0,81	—	30	34
131	Tyr-Arg-Phe-Gly-OH (AcOH·H_2O)	+7,0	0,26	0,57	—	—	34
132	Tyr-*D*-Arg(NO_2)-Phe-Gly-OEt (AcOH·H_2O)	+26,0	0,64	0,86	48,5	30	34
133	Tyr-*D*-Har-Phe-Gly-OEt (2 AcOH·0,5 H_2O)	+26,6	0,43	0,77	—	15	34
134	Tyr-*D*-Lys-Phe-Gly-OEt (2 AcOH·0,5 H_2O)	+21,4	0,39	0,72	—	45	34

* Аналоги (133) и (134) содержат в положении 2 *D*-Har и *D*-Lys. [2**] ТСХ на силикагеле в системе *n* BuOH—AcOH—H_2O, 4 : 1 : 5, верхняя фаза (*a*) и *n*BuOH—Py—AcOH—H_2O, 15: 10 : 3 : 12 (*b*). [3**] Опыты на мышах, тест сдавления хвоста, п/к. [4**] МВЭ — максимально возможный эффект; для морфина время МВЭ равно 30 мин. [5*] в/ж

анальгетическое действие морфина продолжается в течение 1 ч. Остальные замены — глицина-4 на пролин (124) и *L*- или *D*-лейцин (125, 126), а также фенилаланина-3 на тирозин (127), триптофан (128), *D*-фенилглицин (129) и *n*-нитрофенилаланин (130) — приводят к заметной потере активности. Изменение *D*-конфигурации аргинина на *L* в положении 2 полностью инактивирует пептид (131) при указанном методе тестирования. Снижение активности при блокировании гуанидиногруппы аргинина (132) при замене его на *D*-гомоаргинин (133) и *D*-лизин (134) говорит о важности для активности не только гуанидиновой функции, но и длины боковой цепи аминокислотного остатка в положении 2 пептида [34].

Ранее было показано, что введение метионин-S-оксида в положение 2 природного гептапептида вызывает сильный и продолжительный анальгетический эффект при подкожном способе введения [59]. Позднее итальянские исследователи синтезировали серию тетрапептидов дерморфина (135—137, 139, 142—151), содержащих метионин-S-оксид в положении 2 с одновременной модификацией С-концевого аминокислотного остатка [21, 24, 31]. Полученные соединения (см. табл. 7) изучались in vitro на взаимодействие как с периферическими (135, 138, 139, 141—144, 148), так и с центральными (135—137, 139, 142—151) рецепторами, а также в тестах in vivo. По ПКМС-активности все исследованные пептиды эффективнее, чем морфин (относительная активность морфина 2,2 [21]). Результаты по связыванию с центральными μ-рецепторами (на препаратах мозга морской свинки по вытеснению DAGO) качественно согласуются с данными теста ПКМС, однако, как уже указывалось, между ними нет строгой корреляции. Различия (почти на порядок) в величинах относительной μ-активности, определяемых из данных радиорецепторного анализа и теста ПКМС, могут быть объяснены, по мнению авторов, фактом существования подтипов μ-рецепторов [31]. Среди тетрапептидов [*D*-MetO^2]дерморфина соединения (137) и (151) обнаружили очень высокое предпочтение μ-рецепторам: отношения $IC_{50}(\mu)/IC_{50}(\delta)$ соответственно равны $5{,}8\cdot10^{-3}$ и $6{,}4\cdot10^{-3}$ [24]. Исключительно сильной анальгезией обладает тетрапептид (135), который при интрацеребровентрикулярном и подкожном введении в несколько раз превышает дерморфин. Введение остатков саркозина (145) и *D*-аланина (150) в положение 4 тетрапептида дерморфина благоприятно влияет на их активность in vivo при подкожном введении, по-видимому, из-за устойчивости к действию ферментов.

Замещение *D*-аланина в положении 2 тетрапептидов на остатки глицина (152), *D*-метионина (153, 154), *L*- и *D*-2-аминоксипропионовой кислоты (155, 156) приводит к потере опиоидной активности [4, 88].

Интересные результаты получены Кисо и др. [59] для ди- и трипептидов дерморфина, содержащих в положении 2 остаток метионин-S-оксида. В продолжение своих исследований в ряду энкефалинов [95] они синтезировали гидразид трипептида (157), а также ряд моно- и дизамещенных алкиламидов дипептида Туг-*D*-MetO (158—161) [59, 96]. Было показано, что опиоидные пептиды (157—159) обладают значительной активностью в тесте ПКМС, особенно высокой в случае (159), и пролонгированным и сильным действием при системном введении [59]. На примере аналога (159) можно судить о влиянии, которое оказывает включение *D*-метионин-S-оксида в молекулу пептида: его ПКМС-активность в 4,5 раза выше соответствующего *D*-Ala-аналога [59].

Ваврек и др. [97] в поисках минимального фрагмента энкефалинов, обладающего опиоидной активностью, синтезировали серию трипептидных аналогов с делецией глицина-2, которые одновременно можно рассматривать как короткие аналоги дерморфина. В табл. 8 представлены аналоги по положению 2 (162—178), их активности на изолированных органах (ПКМС и СПМ), отнесенные к активности [Met^5]энкефалина, принятой за 100, а также отношение IC_{50}(ПКМС)/IC_{50}(СПМ). Видно, что трипептидные аналоги обладают μ-рецепторной селективностью, особенно значительной в случае аналога морфицептина (168) и пептида (178), в котором от молекулы дерморфина остался только тирозин-1 [97].

Таблица 7

Укороченные аналоги дерморфина, содержащие в положении 2 *D*-метионин-S-оксид *

Номер соединения	Соединение	$[\alpha]_D^{20-22}$ (с 1; MeOH), град	Т. пл., °С	R_f [2*]	Относительная активность (DM = 100)				Литература
					PPA [3*]		TOX [4*]		
					(DAGO) (μ)	(DADLE) (δ)	в/ж	п/к	
135	Tyr-*D*-MetO-Phe-Gly-NH_2	+28,6	146—148	0,54	90,5[a]; 10,4[a]	67,3	567	417	21, 24, 31
136	Tyr-*D*-MetO-Phe-Gly-OH (TFA)	+26,1	152—154	0,44	9,3	10,6	56	593	24
137	Tyr-*D*-MetO-Phe-Gly-OMe	+35,2 [5*]	197—199	0,52	114	24,7	114	65,3	24
138	Tyr-*D*-MetO-Phe-Gly-OEt (TFA·H_2O)	—	115—118	0,60 [2a]	6,7[a]	—	—	49,2	59, 68
139	Tyr-*D*-MetO-Phe-Gly-ol	+12,8	93—95	0,57	68; 8,4[a]	48	129,5	98,6	21, 31
140	Tyr-*D*-MetO-Phe-Gly-$NHNH_2$ (2 TFA·3 H_2O)	—	—	0,15 [2a]	—	—	—	—	68
141	Tyr-*D*-MetO-Phe-Gly-NHNHZ	—	—	—	8,5[a]	19[b]	<0,5	12	4, 35
142	Tyr-*D*-MetO-Phe-Gly-NHAd (AcOH)	+20,7	161—163	0,67	37; 6,4[a]	49	38	69,9	21, 31
143	Tyr-*D*-MetO-Phe-Gly-NHBzl (AcOH)	−6,9 [6*]	131—133	0,62	63; 6,6[a]	156	63	78,3	21, 31
144	Tyr-*D*-MetO-Phe-Gly-*D*-NHCH(Me)Ph (AcOH)	+54,2 [7*]	141—143	0,64	28; 3,6[a]	132	14	47,3	21, 31
145	Tyr-*D*-MetO-Phe-Sar-NH_2 (TFA)	+4,4 [6*]	135—137	0,45	95	47,7	207	573	24
146	Tyr-*D*-MetO-Phe-Sar-OH (TFA)	+28,3	164—166	0,49	7,4	9,9	25,9	59,4	24
147	Tyr-*D*-MetO-Phe-Sar-OMe	+13,6	108—109	0,54	95	41,2	24,8	67,9	24
148	Tyr-*D*-MetO-Phe-Sar-NHAd (AcOH)	+5,9 [8*]	159—161	0,68	48; 5[a]	172	19	57,0	21, 31
149	Tyr-*D*-MetO-Phe-*D*-Ala-NH_2	−1,1 [8*]	139—141	0,48	33,5	23,3	34,5	62,8	24
150	Tyr-*D*-MetO-Phe-*D*-Ala-OH (TFA)	+30,9	142—144	0,58	4,7	8,7	136	764	24
151	Tyr-*D*-MetO-Phe-*D*-Ala-OMe	+10,3 [7*]	109—111	0,54	63,3	15	62,6	53,3	24
152	Tyr-Gly-Phe-Gly-NH_2	—	—	—	0	0	0,1	—	4
153	Tyr-*D*-Met-Phe-Gly-NH_2 (AcOH)	+14,5 [6*]	175—177	0,56	63; 0,1[a], 3,3[a]	45; 0,2[b]; 13[b]	13	22,7	4, 21, 31
154	Tyr-*D*-Met-Phe-Gly-$NHNH_2$	—	—	—	1,4[a]	5,5[b]	<0,5 [9*]	—	4
155	Tyr-OAla-Phe-Gly-NH_2 (AcOH)	−12,1	129—131	0,53 [2b]	0	0	—	—	4, 86
156	Tyr-*D*-OAla-Phe-Gly-NH_2 (AcOH)	+36,8	139—140	0,54 [2b]	0	0	0	—	4, 86
157	Tyr-*D*-MetO-Phe-$NHNH_2$	—	—	—	29,3[a]	—	—	73,5	59
158	Tyr-*D*-MetO-$NHCH_2CH_2Ph$	—	—	—	12,3[a]	—	—	—	59
159	Tyr-*D*-MetO-$NHCH_2CH_2CH_2Ph$	—	—	—	88,3[a]	—	—	1,6	59
160	Tyr-*D*-MetO-N(Me)CH_2Ph	—	—	—	0	—	—	—	59
161	Tyr-*D*-MetO-N(Me)CH_2CH_2Ph	—	—	—	0,19[a]	—	—	—	59

* Аналоги (152)—(156) не содержат метионин-S-оксид. [2*] ТСХ, силикагель в системе *n*BuOH—AcOH—H_2O, 6 : 1 : 5, или *n*BuOH—AcOH—H_2O, 4 : 1 : 5, верхняя фаза [2a] и AcOEt—Py—AcOH—H_2O, 60 : 20 : 6 : 11 [2b]. [3*] Данные с верхним индексом «а» получены в тесте ПКМС, с индексом «b» — в тесте СПМ. [4*] Опыты на мышах. [5*] AcOH. [6*] DMF. [7*] с 0,5. [8*] с 0,5; DMF. [5*] Опыты на крысах.

Таблица 8

Трипептидные аналоги дерморфина, модифицированные по положению 2 [97]

Номер соединения	Соединение	Относительная активность * в тестах		Отношение IC_{50}(ПКМС)/ /IC_{50}(СПМ)
		ПКМС	СПМ	
162	Tyr-*D*-Met-Phe-NH_2	47	1,4	34
163	Tyr-*D*-MetO_2-Phe-NH_2	28	0,6	47
164	Tyr-Ala-Phe-NH_2	0	0	—
165	Tyr-*D*-Lys-Phe-NH_2	7	0,5	14
166	Tyr-*D*-Trp-Phe-NH_2	3	0,2	15
167	Tyr-*D*-Phe-Phe-NH_2	23	1,1	21
168	Tyr-Pro-Phe-NH_2	19	0,3	63
169	Tyr-*D*-Pro-Phe-NH_2	0,1	0	—
170	Tyr-Δ^3Pro-Phe-NH_2	4	0,1	40
171	Tyr-*D*-Ser-Phe-NH_2	20	1,8	11
172	Tyr-*D*-Phe(Cl)-Phe-NH_2	44	5,3	8
173	Tyr-*D*-Thi-Phe-NH_2	3	1,6	2
174	Tyr-*D*-Aze-Phe-NH_2	8	0,6	13
175	Tyr-Thz-Phe-NH_2	15	1,3	12
176	Tyr-Hyp-Phe-NH_2	0	0	—
177	Tyr-Aib-Phe-NH_2	2	0,1	20
178	Tyr-*D*-Phe-Trp-NH_2	22	0,3	73

* Относительно [Met^5]энкефалина, активность которого принята за 100.

Аналоги, модифицированные по положению 3

В ряду укороченных аналогов дерморфина остаток фенилаланина-3 замещали в основном на подобные аминокислотные остатки: *D*-фенилаланина (179, 180) [98, 99], α, β-дегидрофенилаланина (181—185) [73, 98, 99] и тиофенилаланина (186—188) [100]. Ни одна из этих модификаций не привела к успеху. В отличие от некоторых аналогов энкефалинов, содержащих α, β-дегидрофенилаланин и имеющих высокую опиоидную активность [14], подобные аналоги в ряду дерморфина обладают низкой μ-рецепторной активностью, что объясняют неблагоприятными конформационными изменениями в молекуле пептида [99]. Среди тиофенилаланиновых аналогов дерморфина наблюдается возрастание анальгетической активности при переходе от свободной кислоты (186) к этиловому (187) и затем к бензиловому эфиру (188) [100] (табл. 9).

С целью повышения устойчивости к протеолизу синтезированы аналоги, в которых обращена наиболее уязвимая пептидная связь Phe^3-Gly^4 (189—194), а также модифицированная С-концевая карбоксамидная функция (195—198) [101, 102]. Все эти псевдопептиды активны в тесте ПКМС, а также проявляют анальгетическую активность, предотвращаемую налоксоном. Тем не менее только пептиды (188, 190—192, 196—198), имеющие на С-конце молекулы объемные заместители, превосходят по активности в тесте ПКМС тетрапептид дерморфина (89) (см. табл. 4), при этом наиболее активными in vitro оказались аналоги (191) и (192). При системном введении ни один из рассмотренных аналогов не проявил ожидаемой активности, что невозможно объяснить только их повышенной протеолитической устойчивостью [101].

Аналоги, модифицированные по положению 4

Тетрапептидные аналоги дерморфина по положению 4 представляют наиболее многочисленную группу соединений. Как уже указывалось ранее, для сохранения активности дерморфина необходимо присутствие четырех N-концевых аминокислотных остатков, причем три первые наиболее важны. Этим объясняется стремление к различной модификации С-концевого глицина-4 заменой его на другие аминокислотные остатки или изменением С-концевой карбоксильной группы. С целью выяснения роли глицина-4 в дерморфиновых пептидах получены аналоги с единич-

Таблица 9

Укороченные аналоги дерморфина, модифицированные по положению 3

Номер соединения	Соединение	$[\alpha]_D^{24-25}$ (с 1; MeOH), град	Т. пл., °С	R_f^*	Относительная активность (DM = 100)			Литература
					Тест ПКМС	ТОХ [2*]		
						в/ж	п/к	
179	Tyr-*D*-Ala-*D*-Phe-Gly-NH_2	+47,2	—	0,57 [a]	0,12	—	—	99
180	Tyr-*D*-Ala-*D*-Phe-Gly-Tyr-NH_2	+56,7	146—148	0,62	0,7	—	—	98
181	Tyr-*D*-Ala-ΔPhe-Gly-Phe-Pro-NH_2 (TFA)	—4,3 [3*]	175—178	0,52 [b]	0,3	3,3	—	73
182	Tyr-*D*-Ala-ΔPhe-Gly-ΔPhe-Pro-NH_2 (TFA)	+77,0 [3*]	181—183	0,58 [b]	0,2	2,9	—	73
183	Tyr-*D*-Ala-ΔPhe-Gly-Phe-NH_2 (AcOH)	—17,2	132—135	0,55 [b]	1,5	—	—	98
184	Tyr-*D*-Ala-ΔPhe-Gly-ΔPhe-NH_2 (AcOH)	+168,2	154—157	0,57 [b]	0,7	—	—	98
185	Tyr-*D*-Ala-ΔPhe-Gly-NH_2	+29,1	—	0,61 [a]	0	—	—	99
186	Tyr-*D*-Ala-Phet-Gly-OH (TFA)	+27,3	117—119	0,61	2,2	9,8	—	100
187	Tyr-*D*-Ala-Phet-Gly-OEt (HCl)	+24,5	120—122	0,69	2,3	10,5	—	100
188	Tyr-*D*-Ala-Phet-Gly-OBzl (HCl)	+37,2	129—131	0,74	6,2	26,6	—	100
189	Tyr-*D*-Ala-gPhe-mGly-NH_2 (AcOH)	+27,8 [3*]	213—215	0,52	0,6	1,2	—	101, 102
190	Tyr-*D*-Ala-gPhe-mGly-NHBzl (AcOH)	+19,6 [3*]	130—132	0,55	7,7	2,0	—	101, 102
191	Tyr-*D*-Ala-gPhe-mGly-*D*-NHCH(Me)Ph (TFA)	+74,1 [4*]	176—178	0,59	68,8	12,8	6,2	101, 102
192	Tyr-*D*-Ala-gPhe-mGly-NHAd (TFA)	+27,5 [3*]	122—124	0,75	31,7	12,9	4,9	101, 102
193	Tyr-*D*-Ala-gPhe-mGly-OH	+77,7 [3*]	164—166	0,46	0,4	0,7	—	101, 102
194	Tyr-*D*-Ala-gPhe-mGly-OEt (AcOH)	+52,6 [4*]	148—150	0,53	0,4	0,7	—	101, 102
195	Tyr-*D*-Ala-gPhe-rGly-CHO (TFA)	+63,9	130—132	0,53	0,37	1,8	—	101, 102
196	Tyr-*D*-Ala-gPhe-rGly-COBzl (AcOH)	+26,9 [3*]	152—154	0,57	5,6	3,9	—	101, 102
197	Tyr-*D*-Ala-gPhe-rGly-*D*-COCH(Me)Ph (AcOH)	+37,8	135—137	0,59	4,5	4,2	—	101, 102
198	Tyr-*D*-Ala-gPhe-rGly-COAd (TFA)	+49,6	158—160	0,73	7,3	4,6	—	101, 102

* ТСХ на силикагеле в системе AcOEt—Py—AcOH—H_2O, 60 : 20 : 6 : 11, или *n*BuOH—AcOH—H_2O—Py, 15 : 3 : 12 : 10 (a) или *n*BuOH—AcOH—H_2O, 6 : 1 : 5 (b). [2*] Опыты на мышах. [3*] При 22° С. [4*] с 0,5; AcOH. [6*] AcOH.

Таблица 10

Укороченные аналоги дерморфина, модифицированные по положению 4

Номер соединения	Соединение	$[\alpha]_D^{19-26}$ (с 1; MeOH), град	Т. пл., °С	R_f^*	Относительная активность (ДМ = 100)			Литература
					Тесты		ТОХ [2]*	
					ПКМС	СПМ		
199	Tyr-*D*-Ala-Phe-Sar-NH_2 (AcOH·H_2O)	+55,8	187—190	0,54 [a]	4	3; 7,7	10	4, 89
200	Tyr-*D*-Ala-Phe-Glyt-NH_2 (TFA)	+49,2	130—132	0,59 [b]	5,3	3,9	14	4, 86, 100
201	Tyr-*D*-Ala-Phe-Azgly-NH_2 (HCl)	+10,1	194—196	0,61 [b]	2,4	3,6	14	4, 86
202	Tyr-*D*-Ala-Phe-Azglyt-NH_2 (AcOH)	+30,0	132—134	0,62 [b]	1,6	3,6	1,4	4, 86, 100
203	Tyr-*D*-Ala-Phe-OGly-NH_2	+34,1	116—118	0,59 [b]	0,3	—	0,97	103
204	Tyr-*D*-Ala-Phe-βAla-NH_2 (TFA)	+30,3	128—130	0,61 [b]	3,0	4,5	11,5	104
205	Tyr-*D*-Ala-Phe-Tal-NH_2 (HCl)	+21,4	198—200	0,34 [c]	—	—	—	72
206	Tyr-*D*-Ala-Phe-Ual-Tyr-NH_2 (HCl)	+13	209—213	0,1 [d]	0,44	6	—	105
207	Tyr-*D*-Ala-Phe-Tal-Tyr-NH_2 (HCl)	+16	200—201	0,16 [d]	1	4,5	—	105
208	Tyr-*D*-Ala-Phe-Aal-Tyr-NH_2 (HCl)	+14	>240	0,15 [d]	0	0,42	—	105
209	Tyr-*D*-Ala-Phe-Val-Tyr-NH_2 (HCl)	+8	186—189	—	0	1,1	—	105
210	Tyr-*D*-Ala-Phe-Leu-Tyr-NH_2 (HCl)	+12	135—138	0,15 [d]	3,0	21	—	105
211	Tyr-*D*-Ala-Phe-Ile-Tyr-NH_2 (HCl)	+9	170—173	0,08 [d]	5,1	80	—	105
212	Tyr-*D*-Ala-Phe-*D*-Gln-Tyr-NH_2	+29 [3]*	152—154	0,17 [d]	0	0,74	—	105
213	Tyr-*D*-Ala-Phe-Sar-Pheol (TFA)	+40,4	125—127	0,71 [b]	87	74	37	4, 106, 107
214	Tyr-*D*-Ala-Phe-Sar-Tyr-NHNHZ	—	—	—	62	115	30 [6]*	4, 63, 64
215	Tyr-*D*-Ala-Phe-Pro-Gly-NH_2 (HCl)	+16,1	250—260	0,42 [c]	—	—	—	35
216	Tyr-*D*-Ala-Phe-*D*-Ala-Phe-NH_2	—	—	—	140	—	—	81
217	Tyr-*D*-Ala-Phe-Ile-Tyr(NO_2)-NH_2	—4	202—204	0,26 [d]	0,26	39	—	105
218	Tyr-*D*-Ala-Phe-Val-Tyr(NO_2)-NH_2	—8 [4]*	180	0,29 [d]	—	—	—	105
219	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-OH (TFA)	+34,6	139—140	0,40 [b]	2,6	2,5	7,8	4, 86, 90, 101, 108
220	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-OMe (TFA)	+34,9	166—168	0,63 [b]	0,5	1,5	2,2	4, 86, 90
221	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-OEt (TFA)	+24,5	174—176	0,61 [b]	0,7; 1,5	1,2	2,2	4, 59, 86, 90, 101
222	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-OBzl	—	—	—	23	36	36	4, 109
223	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHOH	+39,6	139—141	0,52 [e]	1,5	2,1	10	4, 90, 108
224	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHEt	+30,6	145—148	0,58 [e]	3	4,9	7,3	4, 90, 108, 109

Таблица 10 (продолжение)

Номер соединения	Соединение	$[\alpha]_D^{19-26}$ (с 1; MeOH), град	Т. пл., °С	R_f^*	Относительная активность (DM = 100)			Литература
					Тесты		ТОХ 2**	
					ПКМС	СПМ		
225	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHCH$_2$CH$_2$OH	+42,4	120—123	0,58 [e]	1,5	2,7	14	4, 90, 108
226	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHCH$_2$CH$_2$OMe	+29,5	95—96	0,60 [e]	1,8	4,1	8	4, 90, 108
227	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHBzl	+36,0	132—134	0,61 [e]	47,5	100	33	4, 90, 101, 108
228	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHCH$_2$CH$_2$Ph	+38,2	120—122	0,62 [e]	15	22	44	4, 90, 108
229	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHCH$_2$CH$_2$Ph(OH)	+35,7	128—130	0,61 [e]	19	35	33	4, 90, 108
230	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NH-*L*-CH(Me)Ph	+1,6	134—136	0,60 [e]	14	35	13	4, 90, 108
231	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NH-*D*-CH(Me)Ph	+70,8	132—134	0,60 [e]	239	341	145	4, 31, 90, 101, 108
232	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHCpn	+28,5	150—152	0,59 [e]	21	86	12	4, 90, 108, 109
233	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHAd	+28,7	165—167	0,74 [e]	69	43	215	4, 90, 101, 108
	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHAd (HCl)	+21,5	179—183	0,79 [c]	—	—	223	30, 31, 35
234	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHCH$_2$Ad	+31,5	156—158	0,73 [e]	138	393	66	4, 108, 109
235	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-N(Et)$_2$	+17,8	73—75	0,62 [e]	0,1	0,1	0,9	4, 108
236	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-N(Me)Bzl	+27,7	128—130	0,63 [e]	9,9	10	7,9	4, 108
237	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-N(Me)CH$_2$CH$_2$Ph	+25,4	126—128	0,64 [e]	2,4	2,4	4,1	4, 108
238	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHCH$_2$CH$_2$NMe$_2$ (HCl)	+31,8	115—117	0,35 [f]	—	—	—	35
239	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHCH$_2$CH$_2$N(O)Me$_2$ (HCl)	—	—	0,18 [c]	—	—	13 [3]*	35
240	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHNH$_2$ (2HCl)	—	190—195	0,50 [c]	1,5	1,4	—	4, 63, 64
241	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHNHZ	+33,0	215	0,70 [c]	4,2	6,0	—	4, 64
242	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHNHBoc	+27,9	154	0,79 [c]	2,4	4,2	—	4, 63, 64
243	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHNHAdoc	+20,7	142—144	0,78 [c]	3,2	4	—	4, 63, 64
244	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHNHBut	—	—	—	2	15	—	4
245	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHNHLau	+46,0	191—198	0,84 [c]	0,4	2,5	—	4, 63, 64
246	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHNHBz	+41,4	254—258	0,79 [c]	2,1	3,1	—	4, 63, 64

Таблица 10 (окончание)

Номер соединения	Соединение	$[\alpha]_D^{19-26}$ (с 1; MeOH), град	Т. пл., °С	R_f^*	Относительная активность (DM = 100)			Литература
					Тесты		ТОХ [2*]	
					ПКМС	СПМ		
247	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHNH ← *D*Tyr	+13,5	210—215	0,48 [c]	2,5	2	—	4, 64
248	Tyr-*D*-Ala-Phe-Sar-OH	+43,4	215—217	0,44 [a]	0,6	1,2	1,5	89
249	Tyr-*D*-Ala-Phe-Sar-OBzl	+39,4	116—118	0,57 [a]	51,8	57,1	52	89
250	Tyr-*D*-Ala-Phe-Sar-$NHNH_2$ (2 HCl)	—	193—197	0,43 [c]	2,7	4	—	4, 63, 64
251	Tyr-*D*-Ala-Phe-Sar-NHNHZ (HCl)	—	150—155	0,70 [c]	9	25	—	4, 63, 64
252	Tyr-*D*-Ala-Phe-Sar-NHAd	+43,9	148—150	0,63 [a]	52,6	75,4	44	31, 89
253	Tyr-*D*-Ala-Phe-Sar-*D*-NHCH(Me)Ph	+78,4	131—133	0,59 [a]	1007	861	110	89
254	Tyr-*D*-Ala-Phe-βAla-OH (TFA)	+37,9	127—128	0,54 [b]	0,6	0,9	1,1	104, 110
255	Tyr-*D*-Ala-Phe-βAla-OEt (TFA)	+24,7	110—112	0,69 [b]	0,8	1,1	1,5	104, 110
256	Tyr-*D*-Ala-Phe-βAla-OBzl (TFA)	+23,7	115—117	0,74 [b]	2,6	3,8	3,0	104, 110
257	Tyr-*D*-Ala-Phe-βAla-NHAd (TFA)	+25,5	156—158	0,79 [b]	22	29	15	104, 110
258	Tyr-*D*-Ala-Phe-βAla-*D*-NHCH(Me)Ph (TFA)	+47,3	137—139	0,64 [b]	54	73	24	104, 110
259	Tyr-*D*-Ala-Phe-gGly-CHO (AcOH)	+40,6 [5*]	131—133	0,53 [b]	3,6	—	7,3	101
260	Tyr-*D*-Ala-Phe-gGly-$COCH_2Ph$ (AcOH)	+31,9 [5*]	129—131	0,56 [b]	66,5	—	15,4	101
261	Tyr-*D*-Ala-Phe-gGly-*D*-COCH(Me)Ph	+9,3	138—140	0,60 [b]	282	—	59,3	101
262	Tyr-*D*-Ala-Phe-gGly-COAd (TFA)	+16,5	135—138	0,74 [b]	455	—	104	101
263	Tyr-*D*-Ala-Phe-CH_2CH_2COOH	—	128—131	0,5 [b]	0,1	0,2	—	111
264	Tyr-*D*-Ala-Phe-CH_2CH_2COOMe	—	119—121	0,65 [b]	0,1	0,3	—	111
265	Tyr-*D*-Ala-Phe-$CH_2CH_2CONH_2$	—	138—141	0,57 [b]	0,4	0,7	—	111
266	Tyr-*D*-Ala-Phe-CH_2CH_2CONH-*D*-CH(Me)Ph	—	111—113	0,61 [b]	5,8	9,8	—	111
267	Tyr-*D*-Ala-Phe-$CH_2CH_2CONHAd$	—	127—130	0,75 [b]	0,8	1,7	—	111
268	Tyr-*D*-Ala-Phe-Tal-NHCH(Me)Ph(HCl)	+5,8	185—187	0,60 [c]	0,1	0,4	—	72
269	Tyr-*D*-Ala-Phe-Tal-NHAd (HCl)	+27,4	201—202	0,64 [c]	1,3	4	—	72

* ТСХ на силикагеле в системе: [a] AcOEt—Py—AcOH—H_2O (30 : 10 : 3 : 5); [b] AcOEt—Py—AcOH—H_2O (60 : 20 : 6 : 11); [c] *n*BuOH—AcOH—H_2O (4 : 1 : 1); [d] $CHCl_3$—MeOH (8 : 12); [e] $CHCl_3$—MeOH—C_6H_6 (80 : 10 : 5); [f] *n*BuOH—AcOH—H_2O—Py (4 : 1 : 1 : 1). [2*] Опыты на мышах, введение в/ж. [5*] с 0,5. [4*] DMF. [5*] AcOH. [6*] ТГФ. [7*] Опыты на крысах, тест защемления хвоста, п/к.

ными заменами этой аминокислоты на саркозин (199), тиоглицин (200), азаглицин (201), азатиоглицин (202), аминоксиуксусную кислоту (203), β-аланин (204) и 2-амино-3-(тимин-1-ил)пропионовую кислоту (205).

Как видно из табл. 10, такое замещение глицина практически не влияет на активность пептидов in vitro и in vivo: она остается на уровне исходного амида DM-(1—4) (89) (см. табл. 4). Несколько худшие результаты были получены в пентапептидной серии, когда в положение 4 включали нуклеоаминокислоты (206—208), гидрофобные аминокислоты (209—211) и *D*-глутамин (212) [105, 112]. Из анализа активности соединений с комбинированными модификациями (213—218) следует, что наиболее благоприятны замены глицина-4 на саркозин (213, 214) и на *D*-аланин (216) [63—65, 81].

Большего внимания заслуживают данные по модификации карбоксильной группы С-концевого аминокислотного остатка в ряду тетрапептидов. Систематическое исследование модифицированных таким образом пептидов проведено Томатисом, Сальвадори и др. [86, 88, 89, 104, 108, 109]. Сведения об этих аналогах содержатся в табл. 10. Дезамидированный аналог (219), так же как и алкиловые эфиры тетрапептида (220, 221), уступают в активности исходному амиду дерморфина-(1—4) (89) (табл. 4). Бензиловый эфир (222), напротив, проявляет значительную активность в рассматриваемых тестах. Активность в тестах in vitro замещенных амидов (223—239) существенно зависит от свойств заместителей при атоме азота. При этом наблюдаются следующие закономерности: вторичные амиды с небольшими алкильными заместителями (224—226) и N-гидроксиамид (223) обладают такой же, как исходный амид тетрапептида (89), или меньшей активностью; вторичные амиды с объемными заместителями в 5—100 раз активнее его (227—234). Третичные амиды (235—237) менее активны, чем соответствующие им вторичные амиды. Наиболее активными аналогами из серии замещенных амидов являются амиды (227), (231), (233) и (234), которые во многих случаях даже превосходят активность дерморфина. При этом следует отметить, что аналоги (231, 233), а также ранее упомянутый аналог (102) (табл. 5), проявляющие столь высокую активность при центральном введении, оказались малоактивными при подкожной инъекции [30]. Такое расхождение в свойствах авторы объясняют тем, что наличие объемных гидрофобных групп на С-конце пептида, по-видимому, улучшает фармакокинетические свойства, такие, как диффузия из подкожной области, проникновение в кровь, прохождение через гематоэнцефалический барьер и другие, но только частично защищает пептид от протеолиза [30].

Замещенные гидразиды тетрапептидов (240—247) обнаруживают in vitro опиоидную активность, сравнимую с активностью дерморфина-(1—4) (89) [4]. Из патентных источников следует, что такие производные укороченных аналогов дерморфина обладают анальгетическим действием при системном и пероральном способах введения [63, 64].

Введение в положение 4 тетрапептидов остатка саркозина (199), как уже указывалось ранее, не дает само по себе значительного эффекта (особенно в анальгезии), однако в сочетании с модифицированной карбоксильной группой оно приводит иногда к аналогам (249, 252, 253) с высокой активностью in vitro и in vivo, причем активность возрастает в ряду: бензиловый эфир (249) — адамантиламид (252) — *D*-α-метилбензиламид (253) [89]. Аналогичные закономерности наблюдаются и для тетрапептидов с остатком β-аланина в положении 4 (254—258) [104, 110]. Бореа и др. при исследовании количественных структурно-функциональных отношений в серии олигопептидов дерморфина установили линейную зависимость между их фармакологической активностью и липофильным характером С-концевого заместителя [109, 110]. Для аналогов с ретромодификацией С-концевой карбоксамидной функции (259—262) использование указанных липофильных групп (260—262) оказалось плодотворным, в то же время такой подход не привел к успеху как в случае кетометиленовых аналогов (263—267), в которых глицин-4 заменен на пропионовую кислоту, так и в случае замены его на 2-амино-3(тимин-1-ил)пропионовую кислоту (268, 269).

Аналоги, модифицированные по положению 5

Среди гексапептидов имеется лишь несколько аналогов с единичной заменой тирозина-5 на фенилаланин (270), α,β-дегидрофенилаланин (271) и О-бензилтирозин (272), а также аналоги с двухточечными заменами, такие, как [Pro⁴, Gly⁵]DM-(1—6)(273) (см. табл. 11) и указанные ранее дегидродерморфины — [ΔPhe³, Phe⁵]DM-(1—6) (181) и [ΔPhe³, ΔPhe⁵]DM-(1—6) (182) (см. табл. 9). Эти аналоги не представляют значительного интереса, но они подтверждают те структурно-функциональные отношения, которые найдены для природного дерморфина: если включение остатка фенилаланина в положение 5 вполне допустимо с точки зрения сохранения активности, то остаток α,β-дегидрофенилаланина в этом положении существенно снижает опиоидную активность по сравнению с исходными пептидами [73]; бензилирование тирозина-5 вызывает разделение активностей в тестах in vitro.

Бóльшую часть аналогов, модифицированных по положению 5, составляют пентапептиды (274—302). Данные по их биологической активности заимствованы нами главным образом из обзора де Кастильоне [4], который содержит наиболее полную информацию по этому вопросу. Установлено, что наличие амидной (88) (см. табл. 4) или гидразидной (276) (см. табл. 11) функции на С-конце пептида более благоприятно, чем карбоксильной (274) и эфирной групп (275). В ряду липофильных производных пентапептидов (277—283) относительная активность в тесте СПМ больше, чем в ПКМС. Неожиданно низкой, в отличие от подобных производных тетрапептидной серии (аналоги 233, 234, 252), оказалась периферическая активность адамантиламида (281). Во многих случаях замещение остатка тирозина-5 на близкие ему по размеру аминокислотные остатки *L*- и *D*-конфигурации (284—290) приводит к повышению активности в тестах как in vitro, так и in vivo [4, 88], некоторые аналоги при этом становятся ярко выраженными δ-агонистами (288, 290) [107]. Менее интересными оказались аналоги, содержащие N-метилфенилаланин (291), α,β-дегидрофенилаланин (292), 3-нитротирозин (293) и пролин (294). Из аналогов, содержащих в положении 5 ациклические аминокислотные остатки, следует отметить [Ser⁵]DM-(1—5) (295) и [MetO⁵]DM-(1—5) (298), которые оказались активными in vivo при подкожном введении крысам, проявляя соответственно 24 и 65% анальгетической активности дерморфина [35]. Свыше 100 пентапептидов, родственных дерморфину, в 5-м положении которых введены остатки энантиомеров фенилаланина, тирозина, серина, треонина, лейцина, метионина, метионин-S-оксида, норвалина, норлейцина и др., а также модифицирована С-концевая карбоксильная группа, запатентованы итальянскими химиками в качестве анальгетиков, транквилизаторов и препаратов с гормональным действием [63—65].

III. 3. Удлиненные аналоги дерморфина

С целью изучения влияния на опиоидную активность удлинения С-концевого участка пептидной цепи, а также исследования процессинга гипотетических дерморфиновых предшественников синтезированы и испытаны дерморфиноил-Gly (303), дерморфиноил-Sar (304) и дерморфиноил-Gly-Arg (305) [29, 113]. В ПКМС-тесте полученные соединения сохраняли до 19% активности дерморфина и до 75% — дезамидированного дерморфина (51) (см. табл. 3). Анальгетическая активность при центральном введении у аналогов (304) и (305) выше, чем у дерморфиноил-Gly (303) [113]; однако при подкожном способе введения самым сильным оказался аналог (305), который в 2,5 раза активнее дерморфина (табл. 12) и на два порядка активнее дерморфиновой кислоты — DM-OH (51) (см. табл. 3).

Как аналог дерморфина с удлиненной пептидной цепью можно рассматривать его гибрид с верблюжьим β-эндорфином (306), в котором фрагмент (1—7) с N-конца соответствует последовательности дерморфина [114, 115]. Анальгетический эффект этого соединения приблизительно равен эффекту дерморфина, однако превышает в 4,5 раза эффект исход-

Укороченные аналоги дерморфина, модифицированные по положению 5 *Таблица 11*

Номер соединения	Соединение	$[\alpha]_D^{19-26}$ (с 1; MeOH), град	Т. пл., °С	R_f^*	Относительная активность (DM = 100)			Литература
					Тесты		ТОХ 2*	
					ПКМС	СПМ		
270	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Phe-Pro-NH_2 (TFA)	+2,9	141—143	0,54 [a]	33,9	—	26,8	73
271	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-ΔPhe-Pro-NH_2 (TFA)	+31,2	157—160	0,52 [a]	8,9	—	5,9	73
272	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr(Bzl)-Pro-NH_2 (HCl)	—	180	0,63 [b]	3	50	<0,5 5*	4, 63
273	Tyr-*D*-Ala-Phe-Pro-Gly-Pro-NH_2 (HF)	—	—	0,33 [b]	—	—	—	35
274	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-OH (TFA)	+11,6	139—140	0,54 [a]	10	9,8	22,5	4, 106, 107
275	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-OMe (TFA)	+23,6	144—146	0,70 [a]	8,6	9,6	17,5	4, 106, 107
276	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-$NHNH_2$	—	—	—	28	32	—	4
277	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-NHNHPh	—	—	—	14	85	—	4
278	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-NHNHZ (HCl)	+19,9	190	0,81 [b]	55	72	12 5*	4, 64
279	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-$NHCH_2CF_3$	—	—	—	17	30	<0,5 5*	4
280	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-NHCpn (TFA)	+24,5	150—152	0,64 [a]	14	47	7,5	4, 106, 107
281	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-NHAd	—	—	—	4,5	37	—	4
282	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-Prd (TFA)	+35,8	155—157	0,69 [a]	39	54	35	4, 88, 106, 107
283	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-Ppd (TFA)	+20,4	153—155	0,70 [a]	11	18	8,5	4, 88, 106, 107
284	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-*D*-Tyr-NH_2 (TFA)	+40,8	143—145	0,62 [a]	18	210	50	4, 22, 106, 107
285	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Phe-NH_2 (AcOH)	+36,5	141—143	0,64 [a]	75	156	86	88, 98, 106, 107
286	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-*D*-Phe-NH_2 (TFA)	+56,7	138—140	0,64 [a]	94	150	93,5	4, 88, 106, 107
287	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Phg-NH_2 (TFA)	+73,2	176—178	0,63 [a]	138	120,5	90	4, 88, 106, 107
288	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-*D*-Phg-NH_2 (TFA)	—5,9	154—155	0,62 [a]	37	1417	43,5	4, 88, 106, 107
289	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Cha-NH_2 (TFA)	+16,7	147—148	0,65 [a]	104	146	61,5	4, 88, 106, 107
290	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Pab-NH_2 (TFA)	+56,4	134—135	0,68 [a]	26	686	22,5	4, 88, 106, 107
291	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-MePhe-NH_2 (TFA)	—3,0	140—142	0,69 [a]	0,4	7,0	0	4, 88, 106, 107
292	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-ΔPhe-NH_2 (AcOH)	+26,5	142—144	0,65 [a]	5,6	—	—	98
293	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr(NO_2)-NH_2	+22 3*	173	0,24 [c]	0	4,3	—	105
294	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Pro-NH_2	—	—	—	0,15	0,75	—	4,6
295	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Ser-NH_2	—	—	—	4,5	6	24 5*	4,35
296	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Leu-NH_2 (HCl)	+8,1 4*	143—147	0,73 [b]	16	170	—	4, 6, 63
297	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Met-NH_2	+13,5	220—225	0,68 [b]	15	35	6 6*	4, 6, 35, 63
298	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-MetO-NH_2	—	—	—	5	9	65 6*	4, 35
299	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Nva-NH_2	—	—	—	10	50	—	4
300	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-*D*-Tyr-NHNHZ	—	—	—	10	28	—	4
301	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-*D*-Phg-OMe (TFA)	+32,4	156—158	0,74 [a]	24	88	10	4, 88, 106
302	Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Pheol (TFA)	+27,4	134—136	0,70 [a]	99	157	85	4, 88, 106

* ТСХ на силикагеле в системах: [a] AcOEt—Py—AcOH—H_2O (60 : 20 : 6 : 11), [b] *n*BuOH—AcOH—H_2O (4 : 1 : 1), [c] $CHCl_3$—MeOH (8 : 2), 2* Опыты на мышах, введение в/ж. 3* DMF. 4* При 28° С. 5* Опыты на крысах. 6* Опыты на крысах, тест защемления хвоста, п/к.

Таблица 12

Удлиненные аналоги дерморфина

Номер соединения	Соединение	$[\alpha]_D^{21-26}$ (с 1; MeOH), град	Т. пл., °С	R_f^*	Относительная активность (DM = 100)			Литература
					Тесты		ТОХ [2*]	
					ПКМС	СПМ		
303	DM-Gly-OH (TFA)	−3,9 [4*]	172—174	0,52 [a]	6,4	—	9 [6*]; 26 [7*]	29,113
304	DM-Sar-OH (TFA)	−6,8 [4*]	181—183	0,50 [a]	18,8	—	41 [6*]; 79 [7*]	29,113
305	DM-Gly-Arg-OH (2 TFA)	−4,5 [4*]	167—169	0,42 [a]	13,8	—	40 [6*]; 264 [7*]	29,113
306	DM-βEP-(8-31) [3*]	—	—	0,53 [b]	75,7	130,8	98 [6*]	114, 115
307	Lys-Tyr-*D*-Ala-Phe-NH_2	—	—	—	23 [5*]	0,3 [5*]	—	116
308	Lys-Tyr-*D*-Ser-Phe-NH_2	—	—	—	79 [5*]	0,3 [5*]	—	116
309	Lys-Tyr-*D*-Arg-Phe-NH_2	—	—	—	27 [5*]	0,2 [5*]	—	116
310	endo-Gly [2a]-[Gly^2]DM	—	—	—	—	—	—	71
311	(Tyr-*D*-Ala-Phe-NH-)$_2$ (2 HCl)	+32,0	195—200	0,53 [c]	0,4	2,5	0	117, 118
312	(Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NH-)$_2$ (2 HCl)	+56,5	160—170	0,48 [c]	1,5	3,0	0	117, 118
313	(Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NHCH_2-)$_2$ (2 HCl)	+54,4	—	0,50 [c]	1,5	10	0	117, 118
314	[Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NH$(CH_2)_2$-]$_2$ (2 HCl)	+49,5	—	0,47 [c]	1,6	4,3	0	117, 118
315	[Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-NH$(CH_2)_6$-]$_2$ (2 HCl)	+32,0	—	0,75 [d]	0,3	4,5	0,3; 25 [8*]	117, 118
316	(Tyr-*D*-Ala-Phe-Sar-NCH_3-)$_2$	—	—	0,50 [c]	4	11,5	2	117, 118
317	(Tyr-*D*-Arg-Phe-Sar-NCH_3-)$_2$	—	—	—	5,2	10,5	25	117, 118
318	(Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-NH-)$_2$ (2 HCl)	+65,9	—	0,77 [d]	50	168	0,8; 5 [8*]	117, 118
319	(Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-NCH_3-)$_2$ (2 HCl)	+43,3	—	0,70 [c]	46	137	2; 3 [8*]	117, 118
320	(Tyr-*D*-Ala-Phe-*D*-Ala-Tyr-NH-)$_2$ (2 HCl)	+50,5	222—225	—	23	130	—	117, 118
321	(Tyr-*D*-Ala-Phe-Sar-Tyr-NH-)$_2$	—	—	0,77 [c]	82	130	4	117, 118
322	(Tyr-*D*-Arg-Phe-Sar-Tyr-NH-)$_2$	—	—	—	8,5	20,5	100	117, 118
323	(DM-NH-)$_2$ (2 HCl)	−1,1	—	0,49 [c]	100	100	15; 20 [8*]	117, 118

* ТСХ на силикагеле в системах: [a] *n*BuOH—AcOH—H_2O (6 : 1 : 5); [b] *n*BuOH—Py—AcOH—H_2O (5 : 5 : 1 : 4), [c] *n*BuOH—AcOH—H_2O (4 : 1 : 1), [d] *n*BuOH—Py—AcOH—H_2O (32 : 1 : 8 : 8). [2*] Опыты на крысах, введение, в/ж. [3*] βEP — верблюжий β-эндорфин. [4*] с 0,5; DMF. [5*] Относительно [Met^5]энкефалина, активность которого принята за 100. [6*] Опыты на мышах. [7*] Опыты на мышах, п/к. [8*] ТГП.

ного β-эндорфина [114]. Активность in vitro данного аналога (306) составляет 75% по тесту ПКМС и 130% по тесту СПМ от соответствующих активностей дерморфина (см. табл. 12) [115].

Удлинение N-конца гептапептида дерморфина в литературе не описано. Вавреком и сотр. [116] было показано, однако, что если к дерморфиноподобным трипептидам с N-конца присоединять остаток лизина, то образующиеся тетрапептиды (307—309) отличаются большей, чем исходные вещества, μ-селективностью.

Имеется сообщение [119] о синтезе серии удлиненных аналогов дерморфина, в том числе с заменой остатка *D*-аланина в положении 2 на дипептидный фрагмент Gly-Gly (310) [61, 71].

К этой группе аналогов могут быть отнесены димерные дерморфиновые пептиды. По аналогии с исследованиями в ряду энкефалинов [120, 121] де Кастильоне и др. [117] синтезировали димеры три, тетра, пента и гептапептидов, родственных дерморфину, в которых две молекулы пептида соединены между собой С-концевыми аминокислотными остатками с помощью мостика типа -HN-$(CH_2)_n$-NH-, где n = 0, 2, 4, 12 (311—323). Сравнение периферических активностей в тестах ПКМС и СПМ показало, что все полученные аналоги, за исключением последнего (323), который по активности подобен дерморфину, обнаруживают заметное увеличение (в 2—15 раз) относительной селективности (определяемой из относительных величин ПКМС- и СПМ-активностей) к δ-рецепторам (см. табл. 12). При этом для всех аналогов сохраняется абсолютная селективность по отношению к μ-рецепторам, за исключением аналога (315) с самым длинным связующим мостиком (n = 12). Данные по анальгезии плохо коррелируют с активностью in vitro: например, аналог (322) обладает низкой ПКМС-активностью, однако в антиноцицептивном тесте [11] он обладает такой же высокой активностью, как дерморфин.

Около 100 подобных димерных пептидов, а также содержащих на N-концевом тирозине аллильные или циклопропилметильные группировки, были запатентованы в качестве препаратов для лечения лекарственной (опиатной) и алкогольной зависимости [118].

Заключение

Необычайно высокая активность и сравнительно простая структура дерморфина привели к созданию огромного числа аналогов этого пептида и исследованию их биологических свойств. При получении этих аналогов, как правило, использовался эмпирический подход, основанный на применении традиционных приемов модификации пептидной молекулы, и мало использовались рациональные методы исследования связи между структурой и активностью, к которым резко возрос интерес в последнее время. К сожалению, не нашла достаточного развития идея синтеза циклических или конформационно ограниченных аналогов дерморфина, которая оказалась весьма плодотворной в ряду других пептидных биорегуляторов. Тем не менее указанный подход позволил быстро создать базу данных и выяснить функциональную роль каждого аминокислотного остатка в молекуле дерморфина. Таблица 13 дает некоторое представление о важности отдельных структурных элементов дерморфина в проявлении им биологической активности, а также благоприятных модификациях, ведущих к аналогам с сильной и дифференцированной опиоидной активностью. Показано, что наиболее важными аминокислотными остатками в молекуле пептида являются тирозин-1 и фенилаланин-3: заменой их на другие аминокислотные остатки не удалось получить аналоги более активные, чем исходный пептид. Исключение составляют только аналоги, содержащие амидиногруппу на N-концевом тирозине. Остальные аминокислотные остатки дерморфина не являются столь функционально важными, и модификация их привела к получению большого числа активных аналогов. К настоящему времени синтезировано свыше 50 таких соединений, которые имеют опиоидную активность, сравнимую с активностью дерморфина или превосходящую ее. Среди них основную массу составля-

Таблица 13

Функциональная роль аминокислотных остатков дерморфина и их модификации, ведущие к аналогам с сильной опиоидной активностью

Элемент структуры дерморфина	Функциональная важность, возможные модификации
Tyr^1	Критический остаток для проявления активности дерморфина: важно наличие свободной амино- и гидроксигруппы, единственная благоприятная модификация — превращение аминогруппы в гуанидиногруппу
D-Ala^2	Остаток, защищающий от протеолиза. Возможны замена на аминокислоты *D*-конфигурации: оптимальные замены — *D*-аргинин и *D*-метионин-S-оксид — вызывают увеличение активности in vivo при системном введении
Phe^3	Остаток, важный для проявления активности: необходимо наличие фенильного кольца, его ориентация по отношению к остатку тирозина-1 и расстояние между ними. Допустимые замены — фенилглицин или триптофан
Gly^4	Замещение глицина в широких пределах не сильно отражается на биологической активности. Наиболее успешные замены на саркозин, *D*-аланин приводят к высокоактивным аналогам. Делеция Gly^4 инактивирует пептид
Tyr^5	Замена тирозина на *L*- и *D*-аминокислотные остатки, близкие по размеру, вызывает общее увеличение активности in vivo и in vitro. Алкилирование гидроксигруппы приводит к разделению активностей в тестах in vitro
Pro^6	Остаток пролина повышает устойчивость к действию карбоксидипептидаз, обусловливает β-изгиб в биоактивной конформации дерморфина. Без заметной потери активности может быть заменен на остатки Hyp, ΔPro и Sar
Ser^7	Для биологической активности важна гидроксигруппа серина: бензилирование ее, особенно одновременно с тирозином-5, вызывает резкое увеличение сродства к δ-рецепторам и уменьшению анальгетической активности
$CONH_2$	Введение гидрофобных заместителей в амидную или гидразидную функцию на С-конце пептидной молекулы повышает активность в тестах ПКМС и СПМ, а также in vivo при центральном введении

ют укороченные аналоги дерморфина. Поскольку конечной целью структурно-функциональных исследований является создание активных in vivo веществ, наибольшего внимания заслуживают тетрапептиды, анальгетическая активность которых в отдельных случаях в несколько раз выше, чем у природного гептапептида, как при центральном, так и системном способах введения. Это прежде всего относится к аналогам дерморфина, содержащим в положении 2 остатки *D*-аргинина и *D*-метионин-S-оксида, особенно в сочетании с остатком саркозина в положении 4, которые проявляют высокую активность при подкожном способе введения. Модификация С-концевой части молекулы пептида липофильными заместителями также существенно повышает общую опиоидную активность в тестах in vitro и in vivo. Кроме того, большой интерес представляют аналоги, обладающие рядом биологически важных свойств, таких, как селективность действия, устойчивость к биодеградации, пролонгированное действие, способность проникать через гематоэнцефалический барьер и др. Все полученные данные расширяют наши знания об основных закономерностях строения и действия дерморфина, и можно надеяться, что дальнейшая работа в этом направлении приведет к созданию веществ, которые могут быть с успехом применены в практической медицине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Erspamer V., Melchiorri P.* // Crowth hormone and other biologically active peptides / Eds Pecile A., Müller E. E. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980. P. 185—200.
2. *Montecucchi P. C., de Castiglione R., Piani S., Gozzini L., Erspamer V.* // Int. J. Peptide and Protein Res. 1981. V. 17. № 3. P. 275—283.
3. *Montecucchi P. C., de Castiglione R., Erspamer V.* // Int. J. Peptide and Protein Res. 1981. V. 17. № 3. P. 316—321.
4. *de Castiglione R.* // Highlights in Receptor Chemistry / Eds Melchiorre C., Giannela M. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1984. P. 149—168.
5. *de Castiglione R., Rossi A. C.* // Peptides. 1985. V. 6. № 3 (suppl.). P. 117—125.
6. *Melchiorri P., Improta G., Negri L., Broccardo M.* // Peptide hormons, biomembranes and cell growth: Proc. of Intern. meet. on peptide hormons, biomembranes and cell growth, Oct. 12—14, 1983. Rome, Italy / Eds Bolis L., Verna K., Frai L. N. Y.; L.: Plenum Press, P. 127—142.
7. *Feuerstein G.* // NIDA Res. Monogr. 1986. V. 69. P. 112—127.
8. *Degli-Uberti E. C., Transforini G., Salvadori S., Margutti A., Tomatis R., Pansini R.* // Peptides. 1985. V. 6. № 3 (suppl.). P. 171—175.
9. *Feuerstein G., Zukowska G. Z.* // Neuropeptides. 1987. V. 9. № 2. P. 139—150.
10. *Rossi A., di Salle E., Briatico G., Arcari G., de Castiglione R., Perseo G.* // Peptides. 1983. V. 4. № 4. P. 577—580.
11. *Broccardo M., Erspamer V., Falconieri-Erspamer G., Improta G., Linari G., Melchiorri P., Montecucchi P. C.* // Brit. J. Pharmacol. 1981. V. 73. № 3. P. 625—631.
12. *Gyang E. A., Kosterlitz H. W.* // Brit. J. Pharmacol. 1966. V. 27. № 3. P. 514—527.
13. *Hughes J., Kosterlitz H. W., Leslie F. M.* // Brit. J. Pharmacol. 1975. V. 53. № 3. P. 371—381.
14. *Розенталь Г. Ф., Чипенс Г. И.* // Биоорган. химия. 1986. Т. 12. № 7. С. 869—897.
15. *Giagnoni G., Parolaro D., Casiraghi L., Crema G., Sala M., Andreis G., Gori E.* // Neuropeptides. 1984. V. 5. № 1—3. P. 157—160.
16. *Giagnoni G., Parolaro D., Crema G., Manahui L., Brini A., Casiraghi L., Sala M., Gori E.* // Peptides. 1985. V. 6. № 3 (suppl.). P. 155—159.
17. *Glaser T., Hubner K., de Castiglione R., Hamprecht B.* // J. Neurochem. 1981. V. 37. № 6. P. 1613—1617.
18. *Westphal M., Hammonds R. G. L., Li G. H.* // Peptides. 1985. V. 6. № 1. P. 149—152.
19. *Giagnoni G., Mennuni L., Pecora N., Basilico L., Parolaro D., Gori E.* // Pharmac. Res. Communs. 1987. V. 19. № 2. P. 173—181.
20. *Krumins S. A.* // Neuropeptides. 1987. V. 9. № 2. P. 93—102.
21. *Marastoni M., Salvadori S., Tomatis R., Borea P. A., Bertelli G.* // Farmaco. Ed. sci. 1987. V. 42. № 2. P. 125—131.
22. *Salvadori S., Sarto G., Tomatis R.* // Int. J. Peptide and Protein Res. 1982. V. 19. № 5. P. 536—542.
23. *Darlak K., Grzonka Z., Janicki P., Czlonkowski A., Gumulka S. W.* // Peptides. 1982. Proc. of the 17th Eur. Pept. Symp. / Eds Blaha K., Malon P. B. N. Y.: Walter de Gruyter, 1983. P. 501—504.
24. *Marastoni M., Salvadori S., Balboni G., Borea P. A., Marzola G., Tomatis R.* // J. Med. Chem. 1987. V. 30. № 9. P. 1538—1542.
25. *Ankier S. I.* // Eur. J. Pharmacol. 1974. V. 27. № 1. P. 1—4.
26. *D'Amour F. E., Smith D. L.* // J. Pharmacol and Exp. Ther. 1941. V. 72. № 1. P. 74—79.
27. *Bianchi C., Franeeschini I.* // Brit. J. Pharmacol. 1954. V. 9. № 3. P. 280—284.
28. *Takagi K., Kameyama T., Yano K.* // J. Pharm. Soc. Japan. 1957. V. 78. P. 553—556.
29. *Marastoni M., Salvadori S., Balboni G., Marzola G., Degli-Uberti E. C., Tomatis R.* // Int. J. Peptide and Protein Res. 1986. V. 28. № 3. P. 274—281.
30. *Sarto G., Degli-Uberti E. C., Salvadori S., Tomatis R.* // Farmaco. Ed. sci. 1983. V. 38. № 9. P. 647—652.
31. *Salvadori S., Marastoni M., Balboni G., Sarto G. P., Tomatis R.* // J. Med. Chem. 1986. V. 29. № 6. P. 889—894.
32. *Darlak K., Grzonka Z., Janiki P., Czlonkowski A., Gumulka S. W.* // J. Med. Chem. 1983. V. 26. № 10. P. 1445—1447.
33. *Sato T., Sakurada S., Sakurada T., Furuta S., Wakata N., Kisara K., Sasaki Y., Suzuki K.* // Neuropeptides. 1984. V. 4. № 4. P. 269—279.
34. *Sasaki Y., Matsui M., Fujita H., Hosono M., Taguchi M., Suzuki K., Sakurada S., Sato T., Sakurada T., Kisara K.* // Chem. and Pharm. Bull. 1985. V. 33. № 4. P. 1528—1536.
35. *Cervini M. A., Rossi A. C., Perseo G., de Castiglione R.* // Peptides. 1985. V. 6. № 3. P. 433—437.
36. *de Castiglione R., Faoro F., Perseo G., Piani S., Santangelo P., Melchiorri P., Erspamer G. F., Erspamer V., Guglietta A.* // Peptides. 1981. V. 2. № 3. P. 265—269.
37. *Audigier Y., Mazarguill H., Gout R., Cros J.* // Eur. J. Pharmacol. 1980. V. 63. № 1. P. 35—46.
38. *Negri L., Improta G.* // Pharmacol. Res. Communs. 1984. V. 16. № 12. P. 1183—1191.
39. *Sasaki Y., Hosono M., Matsui M., Fujita H., Suzuki K., Sakurada S., Sakurada T., Kisara K.* // Biochem. and Biophys. Res. Communs. 1985. V. 130. № 3. P. 964—970.
40. *Sander G. E., Giles T. D.* // Peptides. 1982. V. 3. № 6. P. 1017—1021.

41. *Improta G., Broccardo M., Lisi A., Melchiorri P.* // Regul. peptides. 1982. V. 3. № 3—4. P. 251—256.
42. *Poralaro D., Sala H., Crema G., Spazzi L., Cesana R., Gori E.* // Peptides. 1983. V. 4. № 1. P. 55—58.
43. *Melchiorri P., Guglietta A.* // Regul. peptides. 1983. V. 7. № 2. P. 110.
44. *Broccardo M., Improta G., Nargi M., Melchiorri P.* // Regul. peptides. 1982. V. 4. № 2. P. 91—96.
45. *Cocchi D., Degli-Uberti E., Transforini G., Salvadori S., Tomatis R., Torpis R.* // Life Sci. 1985. V. 36. № 18. P. 1707—1713.
46. *Petraglia F., Degli-Uberti E. C., Transforini G., Facchinetti F., Margutti A., Volpe A., Salvadori S., Tomatis R., Genazzani A. R.* // Peptides. 1985. V. 6. № 5. P. 869—872.
47. *Degli-Uberti E. C., Transforini G., Salvadori S., Margutti A., Teodori V., Rotola C., Tomatis R., Pansini R.* // Acta endocrinol. 1985. V. 108. № 1. P. 20—25.
48. *Degli-Uberti E. C., Roti E., Transforini G., Salvadori S., Margutti A., Robushi G., Tomatis R., Ghudi A., Pansini R., Braverman L. E.* // Horm. Res. 1986. V. 23. № 4. P. 207—212.
49. *Degli-Uberti E. C., Transforini G., Salvadori S., Marguitti A., Bianconi M., Teodori V., Tomatis R., Pansini R.* // Horm. Res. 1986. V. 24. № 4. P. 251—255.
50. *Tartara A., Maurelli M., Marchioni E.* // Farmaco Ed. sci. 1986. V. 41. № 3. P. 215—229.
51. *Nistico G., de Sarro G. B., Rotirati D., Melchiorri P., Erspamer V.* // Res. Commun. Psychol., Psychiat. and Behav. 1981. V. 6. № 4. P. 315—364.
52. *Puglisi-Allegra S., Castellano G., Filibeck U., Olivero A., Melchiorri P.* // Eur. J. Pharmacol. 1982. V. 82. № 3—4. P. 223—227.
53. *Pavone F., Castellano C., Oliverio A.* // Int. Meet. Ital. Soc. Endocrinol. 1st. 1983 (publ. 1984). P. 139—144.
54. *de Caro G., Massi M., Micossi L. G., Perfumi M.* // Int. Meet. Ital. Soc. Endocrinol. 1st 1983 (publ. 1984). P. 145—149.
55. Castellano C., Pavone F. // Behav. Neurosci. 1985. V. 99. № 6. P. 1120—1127.
56. *Broccardo M., Improta G., Negri L., Melchiorri P.* // Eur. J. Pharmocol. 1985. V. 110. № 1. P. 55—61.
57. *de Castiglione R., Faoro F., Piani S., Perseo G.* // Int. J. Peptide and Protein. Res. 1981. V. 17. № 2. P. 263—272.
58. *Darlak K., Crzonka Z.* // Pol. J. Chem. 1982. V. 56. № 7—9. P. 1201—1202.
59. *Kiso Y., Miyazaki T., Inai M., Kitagawa K., Akita T., Moritoki H., Nakamura H.* // Peptide Chemistry. 1982 / Ed. Sakakibara S. Osaka: Protein Research Foundation, 1983. P. 245—250.
60. *Данилова А. С., Королькоов В. И., Мартынов В. Ф., Окулова А. Н.* // Тез. докл. VI Всесоюз. симпоз. по химии белков и пептидов. Рига, 1983. С. 274.
61. *Deigin V., Yarova E.* // Peptides 1984: Proc. of the 18th Eur. Sympos. / Ed. Ragnarson U. Stockholm Sweden. P. 325—328.
62. *Morley J. S.* // Trends Pharmacol. Sci. 1980. V. 1. № 16. P. 463—468.
63. *de Castiglione R., Faoro F., Perseo G., Piani S., Santangelo F.* Pat. 3834897 A1 DE, C 07 C 103/52 A61K37/02, publ. 9. 4. 1981.
64. *de Castiglione R., Faoro F., Perseo G., Piani S., Santangelo F.* Pat. 4350627 US, 260-112, SE; C 07C103/52, publ. 21.9. 1982.
65. *Cerwini M. A., de Castiglione R., Mena R., Perseo G., Rossi A.* Pat. 3537405 A1 DE, C07K7/06, publ. 30.4. 1986.
66. *de Castiglione R., Perseo G.* // Int. J. Peptide and Protein. Res. 1983. V. 21. № 5. P. 471—474.
67. *Darlak K., Grzonka Z., Krzascik P., Janicki P., Gumulka S. W.* // Peptides. 1984. V. 5. № 4. P. 687—689.
68. Pat. 59199663, 84199663 JP, C07C103/52 Dainippon Pharmaceutica Company, publ. 12. 11. 1984.
69. *Kisara K., Sakurada S., Sakurada T., Sasaki Y., Sato T., Suzuki K., Watanabe H.* // Brit. J. Pharmacol. 1986. V. 87. № 1. P. 183—189.
70. *Schiller P. W., Nguyen T. M. D., Di Maio J., Lemieux C.* // Life Sci. 1983. V. 33, suppl. 1. P. 319—322.
71. *Дейгин В. И., Харламова Е. П., Михалева И. М., Иванов В. Т.* // Тез. VI двустороннего симпозиума СССР — Франция «Структура и функция белков и нуклеиновых кислот». Цхалтубо, 1982. С. 140—141.
72. *Сумбатян Н. В., Климентович О. В., Коршунова Г. А., Швачкин Ю. П.* // Тез. VII Всесоюз. симпоз. по химии белков и пептидов. Таллин, 1987. С. 248.
73. *Salvadori S., Marastoni M., Balboni G., Marzola G., Tomatis R.* // Int. J. Peptide and Protein Res. 1986. V. 28. № 3. P. 262—273.
74. *Salvadori S., Marastoni M., Balboni G., Sarto G. P., Tomatis R.* // Int. Peptide and Protein Res. 1985. V. 25. № 5. P. 526—533.
75. *Merrifield R. B.* // J. Amer. Chem. Soc. 1963. V. 85. № 14. P. 2149—2154.
76. *Morley J. S.* // Annual Rev. Pharmacol. and Toxicol. 1980. V. 20. P. 81—110.
77. *Hansen P. E., Morgan B. A.* // Peptides. V. 6. Opioid peptides: biology, chemistry and genetics / Eds Udenfriend S., Meienhofer J. N. Y. etc.: Acad. Press, 1984. P. 269—321.
78. *Sasaki Y., Matsui M., Fujita H., Hosono M., Taguchi M., Suzuki K., Sakurada S., Sato T., Sakurada T., Kisara K.* // Neuropeptides. 1985. V. 5. № 4—6. P. 391—394.

79. *Kubota M., Kojima H., Nagase O., Amano H., Takagi H., Yajima H.* // Chem. and Pharm. Bull. 1982. V. 30. № 7. P. 2447—2453.
80. *Scatturin A., Salvadori S., Vertuani G., Tomatis R.* // Farmaco. Ed. sci. 1985. № 10. P. 709—716.
81. Pat. PCT/DE 84/00191 W085/01292 CO7K7/06, A61K37/02 Brantl V., publ. 19.09. 1983.
82. Pat. 3435727 A1 DE, CO7K7/06 Brantl V., publ. 10.04. 1986.
83. *Шендерович М. Д., Никифорович Г. В.* // Тез. VI Всесоюз. симпоз. по химии белков и пептидов. Рига, 1983. С. 382—383.
84. *Suzuki K., Fujita H., Matsui M., Sasaki Y., Sakurada S., Sakurada T., Kisara K.*// Chem. and Pharm. Bull. 1985. V. 33. № 11. P. 4865—4869.
85. *Melchiorri P., Erspamer G. F., Erspamer V., Guglietta A., de Castiglione R., Faoro F., Perseo G., Piani S., Santangelo F.* // Peptides. 1982. V. 3 № 5. P. 745—748.
86. *Salvadori S., Marastoni M., Tomatis R., Sarto G. P.* // Farmaco. Ed. sci. 1982. V. 37. № 8. P. 514—518.
87. *Tomatis R., Salvadori S., Sarto G. P.* // Farmaco. Ed. sci. 1981. V. 36. № 11. P. 957—959.
88. *Tomatis R., Salvadori S., Sarto G. P.* // Peptides 1982. Proc. of 17th Eur. Pept. Symp. / Eds Blaha K., Malon P. B. N. Y.: Walter de Gruyter, 1983. P. 501—504.
89. *Salvadori S., Marastoni M., Balboni G., Sarto G. P., Tomatis R.* // Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 1984. B. 365. № 10. S. 1199—1206.
90. *Salvadori S., Sarto G. P., Tomatis R.* // Eur. J. Med. Chem. 1983. V. 18. № 6. P. 489—493.
91. *Salvadori S., Marastoni M., Balboni G., Degli-Uberti E. C., Tomatis R.* // Peptides. 1985. V. 6. № 3 (suppl.). P. 127—129.
92. *Pastore A., Tancredi T., Temussi P. A., Salvadori S., Tomatis R.* // Peptides: Structure and Function. Proc. of the 9th Amer. Pept. Symp. / Eds Deber C. M., Hruby V. J., Kopple K. D. 1985. P. 529—532.
93. *Sasaki Y., Matsui M., Taguchi M., Suzuki K., Sakurada S., Sato T., Sakurada T., Kisara K.* // Biochem. and Biophys. Res. Communs. 1984. V. 120. № 1. P. 214—218.
94. *Suzuki K., Sasaki Y., Fujita H., Matsui M., Sakurada S., Sakurada T., Kisara K.*// Peptide chemistry 1985 / Ed. Kiso Y. Osaka: Protein Research Foundation, 1986. P. 203—206.
95. *Kiso Y., Miyazaki T., Akita T., Moritoki H., Takei M., Nakamura H.* // FEBS Lett. 1981. V. 136. № 1. P. 101—104.
96. *Kiso Y., Miyazaki T., Satomi M., Inai M., Akita T., Moritoki H., Takei M., Nakamura H.* // Peptide Chemistry 1981 / Ed. Shioiri T. Osaka: Protein Research Foundation, 1982. P. 65—70.
97. *Vavrek R. J., Cui R. L., Stewart J. M.* // Life Sci. 1982. V. 31. № 20/21. P. 2249—2252.
98. *Salvadori S., Marastoni M., Balboni G., Marzola G., Tomatis R.* // Int. J. Peptide and Protein Res. 1986. V. 28. № 3. P. 254—261.
99. *Salvadori S., Marastoni M., Balboni G., Tomatis R.* // Farmaco. Ed. sci. 1985. V. 40. № 6. P. 454—458.
100. *Salvadori S., Marastoni M., Balboni G., Tomatis R.* // Farmaco. Ed. sci. 1984. V. 39. № 4. P. 316—321.
101. *Salvadori S., Marastoni M., Balboni G., Sarto G. P., Tomatis R.* // J. Med. Chem. 1985. V. 28. № 6. P. 769—774.
102. *Salvadori S., Balboni G., Marastoni M., Sarto G. P., Tomatis R.* // Peptides 1984. Proc. of the 18th Eur. Pept. Symp. / Ed. Ragnarson U. Stockholm, 1985. P. 309—312.
103. *Salvadori S., Minozzi L., Tomatis R.* // Farmaco. Ed. sci. 1986. V. 41. № 2. P. 103—110.
104. *Salvadori S., Marastoni M., Tomatis R., Sarto G. P.* // Farmaco. Ed. sci. 1983. V. 38. № 9. P. 640—646.
105. *Сумбатян Н. В., Грегер К., Коршунова Г. А., Швачкин Ю. П.* // Журн. общей химии. 1987. Т. 57. № 11. С. 2647—2648.
106. *Salvadori S., Marastoni M., Tomatis R., Sarto G. P.* // Farmaco. Ed. sci. 1983. V. 38. № 3. P. 153—160.
107. *Salvadori S., Sarto G. P., Tomatis R.* // Arzneimittel—Forsch. 1984. B. 34. № 4. S. 410—411.
108. *Salvadori S., Tomatis R., Sarto G. P.* // Farmaco. Ed. sci. 1982. V. 37. № 10. P. 669—673.
109. *Borea P. A., Sarto G. P., Salvadori S., Tomatis R.* // Farmaco. Ed. sci. 1983. V. 38. № 7. P. 521—526.
110. *Sarto G. P., Borea P. A., Salvadori S., Tomatis R.* // Pharmacology. 1984. V. 29. № 1. P. 56—60.
111. *Marastoni M., Balboni G., Salvadori S., Sarto G. P., Tomatis R.* // Arzneimittel—Forsch. 1985. B. 35. № 11. S. 1630—1632.
112. *Швачкин Ю. П.* // Журн. общей химии. 1979. Т. 49. № 5. С. 1157—1161.
113. *Salvadori S., Marastoni M., Balboni G., Tomatis R.* // Peptides 1986. Proc. of the 19th Eur. Pept. Symp. / Ed. Theodoropoulos D. Bruxelles: Univ. de Bruxelles, 1987. P. 421—424.
114. *Yamashiro D., Nicolas P., Li C. H.*// Int. J. Peptide and Protein Res. 1983. V. 21. № 3. P. 219—222.

115. *Ho C. L., Li C. H.* // Int. J. Peptide and Protein Res. 1987. V. 29. № 1. P. 134—139.
116. *Vavrek R. J., Cui R. L., York E. J., Stewart J. M., Paterson S., Kosterlitz H. W.* // Life Sci. 1983. V. 33. № 1 (suppl.). P. 451—454.
117. *de Castiglione R., Perseo G., Mena R., Erspamer G. F., Negri L.* // Peptides 1986. Proc. of the 19th Eur. Pept. Symp. / Ed. Theodoropoulos D. Bruxelles: Univ. de Bruxelles, 1987. P. 431—434.
118. *de Castiglione R., Perseo G., Mena R., Cervini M. A., Rossi A.* Pat. 0175323 A2 EP CO7K5/00, publ. 26.03.1986. Bulletin 86/13.
119. *Яроса Е. П., Дейгин В. И.* // Тез. VII Всесоюз. симпоз. по химии белков и пептидов. Таллин, 1987. С. 264—265.
120. *Shimohigashi Y., Costa T., Chen H. C., Rodbard D.* // Nature. 1982. V. 297. № 5864. P. 333—335.
121. *Lipkowski A. W., Konopka M., Osipak B., Gumulka W. S.* // Peptides 1982. Proc. of the Eur. Pept. Symp. / Eds Blaha K., Malon P. B. N. Y.: Walter de Gruyter, 1983. P. 481—486.

Поступила в редакцию
20.VII.1988

DERMORPHIN: SYNTHESIS OF ANALOGUES AND STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONS

KORSHUNOVA G. A., SUMBATYAN N. V.

A. N. Belozersky Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular Biology, and Department of Chemistry, M. V. Lomonosov State University, Moscow

The review analyzes structure-activity relations among dermorphin analogues. Dermorphin (Tyr-*D*-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH_2) is one of natural opioid peptides having a unique structure and exerting a very potent and prolonged antinociceptive effect. Methods of dermorphin synthesis are summarized together with data on more than 300 dermorphin-like peptides: the physico-chemical characteristics and data on opioid tests in vitro and in vivo are discussed. Based on these studies, conclusions have been drawn on the functional role of each amino acid residue in the dermorphin molecule and on modifications leading to analogues with high and differential opioid activity.