

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 192 206

B

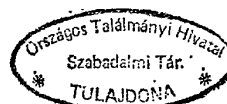
A bejelentés napja: (22) 1985. 04. 12. (21) (1373/85)

A bejelentés elsőbbsége: (33) (32) (31)  
NL: 1984. 04. 13. (84.01187)

A közzététel napja: (41) (42) 1986. 02. 28.

Megjelent: (45) 1989. 11. 28.

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO,  
C 07 K 7/16  
A 61 K 37/34



Feltaláló(k): (72)  
prof. dr. DE WIED David, Bilthoven, NL

Szabadalmas: (73)  
AKZO N.V., Arnhem, NL

(54)

## ELJÁRÁS ÚJ PEPTIDEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

### (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű peptidek és savaddíciós sóik, valamint az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. Az (I) általános képletben A jelentése L—Arg vagy L—Leu,

R jelentése  $\begin{array}{c} | \\ \text{H—L—Cys—OH} \end{array}$  vagy  
H—L—Asn—L— $\begin{array}{c} | \\ \text{Cys—L—Pro—L—A—OH} \end{array}$   
képletű csoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő, amino- és/vagy karboxilvédőcsoportokat és/vagy adott esetben szilárd hordozót tartalmazó (I) általános képletű vegyületekből a védőcsoportok és/vagy a szilárd hordozó eltávolításával állítják elő és kívánt esetben savaddíciós sóik formájában különítik el.



A találmány tárgya eljárás pszichofarmakológiás hatással bíró új peptidok és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Közelebbről, a találmány tárgya eljárás lényegében a vazopresszin és az oxitocin fragmentumainak tekinthető peptidok előállítására.

Mind az oxitocint, mind a vazopresszint hormonális hatásukon kívül neuropeptidként is leírják, ugyanis ezek a peptidok többek között az emlékezési folyamatokra is hatnak.

Olyan új peptideket állítottunk elő, amelyek az oxitocin és a vazopresszin aminosav szekvenciájának csak egy részét tartalmazzák, az emlékezési folyamatokra kifejtett hatásuk az előbbiekenél erősebb és specifikusabb, míg az oxitocin és a vazopresszin hormonális hatásaitól mentesek.

Ilyen, vazopresszinből vagy oxitocinból származtatott, peptideket ismertettek már a 82/03949. számú és a 82/04881. számú közzétett holland szabadalmi leírásokban, amelyek nem tekinthetők korábbi közleménynek.

Ezeknek a peptidoknak az aminosavszekvenciája az oxitocin és a vazopresszin 4-8., illetve 4-9. aminosavjának megfelelő, azzal az eltéréssel, hogy a 4-helyzetű aminosav-maradék glutaminil-maradék helyett piroglutamil-maradék és a 6-helyzetű aminosav cisztin (Cyt).

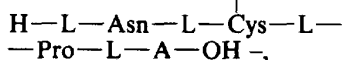
Mivel az oxitocin 5-9 (Cyt<sup>6</sup>) fragmentuma bizonyos emlékezési tesztekben nem bizonyult hatásosnak, ezideig azt feltételezték, hogy a 4-helyzetű aminosav szerepe lényeges az említett emlékezési folyamatokban, így ez az aminosav nem hagyható el.

Nem várt módon azt találtuk, hogy az oxitocin és a vazopresszin 5-8 (Cyt<sup>6</sup>) aminosav fragmentuma legalább azonosan erős hatást fejt ki az emlékezési folyamatokra, mint az előzőekben ismertetett hosszabb fragmentumok.

Ennek megfelelően a találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek – ahol

A jelentése L—Arg vagy L—Leu aminosav-maradék és

R jelentése H—L—C<sub>ys</sub>—OH vagy



valamint savaddíciós sóik előállítása.

Az (I) általános képletű peptidok és savaddíciós sóikat a peptidkémiaiban szokásos eljárással állítjuk elő. Ilyen szokásos eljárás például a szükséges aminosavaknak homogén fázisban vagy ún. szilárd fázisban végzett kondenzálással való összekapcsolása.

A homogén fázisban való kondenzálást a következő módon végezzük:

a) szabad karboxilcsoporttal rendelkező aminosavat vagy peptidet – amelynek a többi reakcióképes csoportja védve van – szabad aminosocsoporttal rendelkező aminosavval vagy peptiddel – amelynek a többi reakcióképes csoportja védve van – kondenzálószer jelenlétében reagáltatunk vagy

b) aktivált karboxilcsoporttal és adott esetben védett egyéb reakcióképes csoportokkal rendelkező aminosavat vagy peptidet reagáltatunk szabad

aminocsoporttal és adott esetben védett egyéb reakcióképes csoportokkal rendelkező aminosavval vagy peptiddel, vagy

c) szabad karboxilcsoporttal rendelkező aminosavat vagy peptidet – amelynek a többi reakcióképes csoportja védett – aktivált aminosocsoportot és adott esetben védett egyéb reakcióképes csoportokat tartalmazó aminosavval vagy peptiddel reagáltatunk.

A karboxilcsoport aktiválása többek között történhet a karboxilcsoportnak sav-halogeniddé, -aziddá, -anhidriddé, -imidazoliddá vagy aktivált észterre, például N-hidroxi-szukcinimiddé, N-hidroxi-benzotriazolá vagy p-nitro-fenil-észterre való alakításával.

Az aminosocsoport a „foszfor-azo” eljárás alkalmazásával foszfit-amiddá alakítva aktiválható.

Az előzőekben említett kondenzálás végrehajtására a legszokásosabb eljárások a karbodiimid-eljárás, az azid-eljárás, a vegyesanhidrid-eljárás és az aktivált észter eljárás [lásd: The Peptides, Vol. I., 1965 (Academic Press) E. Schröder and K. Lübke].

Az (I) általános képletű vegyületek szilárd fázisú eljárással is előállíthatók [ld. Merrifield; J. Amer. Chem. Soc. 85, 2149 (1963)]. Az előállítandó peptidok aminosavjainak összekapcsolását a lánc karboxil-terminálisa felől kezdjük. Ehhez olyan szilárd hordozó szükséges, amelyen reakcióképes csoportok vannak jelen, vagy amelyhez szükség szerint ilyen csoportok kapcsolhatók. Ilyen hordozó lehet például a reakcióképes klór-metil-csoporttal bíró benzol-divinil-benzol kopolimer vagy valamely, hidroxil-metil- vagy benzil-amin-csoporttal reakcióképesé tett polimer hordozó.

Ha például klór-metil-csoportot tartalmazó hordozót alkalmazunk, az első α-amino-csoporton védett aminosavat észter kötéssel kapcsoljuk a hordozóhoz. Az (I) általános képletű, A helyettesítőként L—Leu-t tartalmazó vegyületek előállítása esetén ennek az első lépésnek a terméke a (II) általános képletű vegyület – a képletben R<sub>p</sub> jelentése az α-amino-csoportot védő csoport. Az R<sub>p</sub> csoport eltávolítása után a következő, az α-amino-csoporton védett aminosavat (a jelen példában védett α-amino-csoportot tartalmazó prolint) kapcsolunk például kondenzációs reakcióval a (II) általános képletű vegyülethez, majd az α-amino-csoportot védő csoport eltávolítása után a következő aminosavat kapcsolhatjuk a hordozóhoz kötött dipeptidre stb. Sok esetben kívánatos, hogy az α-amino-csoporton védett aminosavat jelentős feleslegben használjuk.

A peptidet, miután a megfelelő aminosavak megfelelő sorrendben való összekapcsolódásával felépítettük, leválasztjuk a hordozóról. A leválasztást végezhetjük például hidrogén-fluoriddal vagy trifluor-metánszulfonsavval. A peptidet a hordozóról rövidszénlancú alkohollal, előnyösen metanollal vagy etanollal való átészterezéssel is leválaszthatjuk. Így közvetlenül a peptid rövidszénlancú alkil-észterét nyerjük. A peptidet a hordozóról például ammóniával leválasztva az (I) általános képletű peptid C-terminális amidját nyerjük. Ezeket a vegyületeket ismert módon szabad peptiddé alakíthatjuk.

Azokat a reakcióképes csoportokat, amelyek nem vesznek részt a reakcióban, könnyen, például hidrolizissal vagy redukálással eltávolítható csoporttal védjük. A karboxilcsoportot hatásosan védhetjük például metanollal, etanollal, terc-butanollal, benzil-alkohollal vagy p-nitro-benzil-alkohollal való észterezéssel.

Az aminocsoportot általában savcsoporttal, például alifás, aromás vagy heterogyűrűs karbonsavból származó csoporttal, mint acetyl-, benzoil- vagy piridin-karboxil-csoporttal, vagy szénsavból származó csoporttal, mint etoxi-karbonil-, benzil-oxi-karbonil, terc-butoxi-karbonil vagy p-metoxi-benzil-oxi-karbonil-csoporttal vagy szulfonsavból származó csoporttal, mint p-toluol-szulfonil csoporttal védhetjük hatásosan, de más csoportok is alkalmazhatók védőcsoportként, például helyettesített vagy helyettesítő nélküli aril- vagy aralkil-csoportok, például benzilcsoport, trifenil-metil-csoport, vagy olyan csoportok, mint például az o-nitro-fenil-szulfenil- vagy 2-benzoil-1-metil-vinil-csoport.

A lizin ε-amino-csoportját és az arginin guanidinocsoportját ugyancsak célszerű védeni. A lizin ε-amino-csoportjának védelmére szokásosan használt védőcsoportok a terc-butoxi-karbonil-csoport vagy a tozilcsoport (Tos), az arginin guanidinocsoportjának védelmére pedig a nitrocsoport, az Mbs, a Tos vagy a Pms csoport.

Bár az előzőekben említett aminosav kondenzálás során aminosavként cisztint használhatunk, ugyanolyan célravezető, ha helyette ciszteint használunk, amelynek tiolcsoportját (SH) valamely szokásos SH-védő csoporttal, például acetamido-metil vagy tritilcsoporttal védjük. Miután a teljes aminosav szekvenciát – a cisztin helyén ciszteinillel – szintetizáltuk, a peptidben lévő ciszteinil tiolcsoportját, adott esetben a tiol-védő csoport eltávolítása után, ismert módon hozzákapszoljuk egy másik cisztein molekula tiolcsoportjához vagy azonos peptid másik molekulájának a tiolcsoportjához.

A védőcsoportok lehasítása a kérdéses lehasítandó csoporttól függően a számos ismert eljárás valamelyikével, például trifluor-ecetsavval vagy metánszulfonsavval történhet.

Az (I) általános képletű peptidek savaddíciós sói előállíthatók a peptideknek közvetlenül a kívánt savas közegből történő izolálásával vagy a kinyert peptideket savval, például hidrogén-kloriddal, hidrogén-bromiddal, foszforsavval, kénsavval, ecetsavval, maleinsavval, borkósavval, citromsavval vagy poliglutaminsavval való reagáltatással savaddíciós sóvá alakítjuk.

A találmány szerint előállított peptidek, mint azt már említettük pszichofarmakológias hatásúak, főként az emlékezési folyamatra hatnak. Hatásuk jelentős, meglepő módon az ismert neuropeptidek, például az oxitocin és a vazopresszin hatásánál nagyobb.

Azok a találmány szerint előállított peptidek, amelyeknek (I) általános képletében A jelentése vagy L-Arg nagymértékben elősegítik az emlékezés megerősítését és visszanyerését. Ezek a peptidek általában olyan esetben használhatóak, amikor az emlékezési folyamat vagy a szellemi teljesítmény

serkentésére van szükség, így depresszió kezelésében, de főként a tanulási és emlékezési folyamatok zavarainak kezelésében, például az időskori szenilitás kezelésében.

Azok a találmány szerint előállított peptidek, amelyeknek (I) általános képletében A jelentése L-Leu gátolják az emlékezés megerősödését és visszanyerését. Ezek a peptidek általában olyan esetekben használhatóak, amikor a központi idegrendszer és főként a tanulási és emlékezési folyamatok gátlása kívánatos. Általában nyugtatóként és különösképpen kényszerneurozisz kezelésére használhatóak.

A találmány szerint előállított peptidek beadhatók orálisan, rektálisan, parenterálisan, szublingválisan és intranazálisan. A parenterális és intranazális adagolás abból a szempontból különösen előnyös, hogy a peptid felszívódása ezen adagolási módok mellett a legnagyobb. Ilyen alkalmazásukhoz a peptideket előnyösen valamely gyógyászati célra, ezen belül parenterális vagy intranazális adagoláshoz alkalmas segédanyaggal elegyítve oldattá, szuszpenzióvá (adott esetben mikrokapszulázással), emulzióvá vagy permetezhető készítménnyé alakítjuk.

Megfelelő segéd- és/vagy töltőanyagokkal a találmány szerint előállított peptidek orálisan alkalmazható készítménnyé, például pilulává, tablettává és bevonatos tablettává is alakíthatók.

A találmány szerint előállított peptideket vagy peptidzármarékokat előnyösen napi 1 ng-5 µg/testsúly kg dózisban parenterálisan vagy intranazálisan adagoljuk. A humán felhasználásra javasolt dózis napi 1-100 µg. Az orális és rektális adagolás esetén a dózis általában 10-100-szoros.

A következő példákra vonatkozóan a következő megjegyzéseket tesszük:

I. Ahol az optikai konfigurációt nem jelöljük, az L-forma értendő.

II. A védő- és aktiválócsoportok jelölésére alkalmazott rövidítések jelentése a következő:

Scm = S-karbometoxi-szulfenil  
tBu = terc-butil  
Boc = terc-butoxi-karbonil  
Mbs = 4-metoxi-benzol-szulfonil  
Pms = pentametil-benzol-szulfonil  
Me = metil  
Trt = tritil

III. Az oldószerek és reagensek jelölésére alkalmazott rövidítések jelentése a következő:

EtOH = etanol  
BuOH = butanol  
Py = piridin  
HOAc = ecetsav  
tBuOH = terc-butanol  
MeOH = metanol  
DMF = dimetil-formamid  
THF = tetrahidrofurán  
DCC = diciklohexil-karbodiimid  
DCU = diciklohexil-karbamid  
TFA = trifluor-ecetsav  
To = toluol  
HOBT = N-hidroxi-benzotriazol  
MSA = metánszulfonsav

IV. Az aminosavcsoportok jelölésére a következő rövidítéseket használjuk:

Lys = lizil  
Arg = arginil  
Pro = prozil  
Cys = ciszteinil  
Asn = aszparaginil  
Cyt = cisztinil  
Leu = leucil

### 1. példa

a) Boc—Asn—Cys(Trt)—Pro—  
—Arg(Mbs)—OtBu előállítás

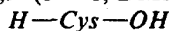
3,00 g, 3,56 mmól H—Cys(Trt)—Pro—  
—Arg(Mbs)—OtBu-t és 0,83 g, 3,56 mmól  
Boc—Asn—OH-t 30 ml DMF-ban oldunk és az oldatot -20 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezen a hőmérsékleten 0,58 g, 4,27 mmól HOBT-t és 0,81 g, 3,92 mmól DCC-t adunk az elegybe és 1 órán át keverjük. Ezután az elegyet 0 °C-on még egy órán át és szobahőmérsékleten éjszakán át keverjük, majd a képződött DCU-t kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk és a visszamaradó anyagot 100 ml 3 : 2 arányú metilén-klorid : 2-butanol elegyben oldjuk. Ezután az oldatot egymást követően háromszor 30 ml 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, háromszor 30 ml 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldattal, majd háromszor 30 ml 30%-os nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd éter hozzáadásával kicsapjuk belőle a peptidet. Ily módon 3,25 g terméket nyerünk.

$R_f = 0,22$  (toluol : etanol 8 : 2 arányú elegyben),  
 $[\alpha]_D^{20} = -1,9^\circ$  (c = 1, DMF).

b) Boc—Asn—Cys(Scm)—Pro—Arg(Mbs)—  
—OtBu előállítás

3,00 g (2,84 mmól) az a) lépés szerint előállított Boc—Asn—Cys(Trt)—Pro—Arg(Mbs)—OtBu-t 10 ml metanol és 50 ml metilén-klorid elegyben oldunk. Az oldathoz keverés mellett 0,4 ml Scm-kloridot adunk, majd 5 perc múlva az anyagot éterrel kicsapjuk. A csapadékot kiszűrjük, éterrel mossuk, majd szárítjuk. Ily módon 2,56 g terméket nyerünk.

$R_f = 0,17$  (toluol : etanol 8 : 2 arányú elegyben),  
 $[\alpha]_D^{20} = -66,9^\circ$  (c = 1, DMF).



c) Boc—Asn—Cys—Pro—Arg(Mbs)—  
—OtBu.HCl előállítás

2,4 g (1,47 mmól), a b) lépés szerint előállított peptidet 200 ml etanolban oldunk, majd az oldatot nitrogénatmoszférában, keverés mellett 10 ml metanolban oldott 650 mg (3,71 mmól) H—Cys—OH · HCl · H<sub>2</sub>O-t tartalmazó lombikba visszük. Az elegyet további 40 percig keverjük, bepároljuk, majd a peptidet éterrel kicsapjuk belőle. A csapadékot kiszűrjük és szárítjuk. Ily módon 2,48 g terméket nyerünk. A kapott peptidet 2-butanol : metilén-klorid 2 : 3 arányú elegyében oldjuk, majd az oldatot vízzel extraháljuk. A szerves fázisból a peptidet kicsapjuk, majd kiszűrjük és szárítjuk. Ily módon 850 mg terméket kapunk.

$R_f = 0,52$  (metilén-klorid : metanol : víz  
70 : 30 : 5 arányú elegyében).



d) H—Asn—Cys—Pro—Arg—OH acetátsó  
előállítás

850 mg (0,88 mmól) a c) lépés szerint előállított peptidet 15 ml TFA, 2,2 ml (35,2 mmól) MSA és 0,2 ml tio-anizol elegyében oldunk, és az oldatot 5 órán át keverjük. A reakcióelegyet ezután éterbe öntjük, a kiváló csapadékot kiszűrjük és éterrel mossuk. A csapadékot ezután terc-butanol : víz 1 : 1 arányú elegyében oldjuk, majd acetát formájú ioncserélőt (Dowex 2 × 8) adunk az oldathoz, és az elegyet 1 órán át keverjük, majd szűrjük. A kapott szűrletet fagyaszttva-szárítjuk. A kapott anyagot szilikagél oszlopon tisztítjuk, butanol : ecetsav : víz 2 : 1 : 1 arányú elegyet alkalmazva eluensként. Ily módon 315 mg terméket nyerünk.

$[\alpha]_D^{20} = -136,3^\circ$  (c = 0,25, 10% HOAc).

### 2. példa

a) Boc—Asn—Cys(Trt)—Pro—Leu—OtBu  
előállítás

2,50 g (2,86 mmól) Trt—Cys(Trt)—Pro—  
—Leu—OtBu-t 25 ml ecetsavban oldunk, majd 2,5 ml vizet adunk hozzá. Az elegyet 1 órán át keverjük, majd 10 ml vizet adunk hozzá, és a képződött csapadékot kiszűrjük. A szűrletet bepároljuk, a visszamaradó anyagot etil-acetátban oldjuk, majd az oldatot háromszor 50 ml 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, és háromszor telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó anyagot 25 ml DMF-ban oldjuk, majd 655 mg (2,86 mmól) Boc—Asn—OH-t adunk hozzá. Az elegyet -15 °C hőmérsékletre hűtjük, majd egymás után 464 mg (3,43 mmól) HOBT-t és 651 mg (3,15 mmól) DCC-t adunk hozzá. Az elegyet még egy ideig keverjük, majd -25 °C-ra hűtjük. Ezután a DCU-t kiszűrjük, majd a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó anyagot 50 ml etil-acetátban oldjuk, majd az oldatot háromszor 25 ml 5%-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, háromszor 25 ml 5%-os kálium-hidrogén-szulfát-oldattal, majd háromszor 25 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A visszamaradó anyagot éterben oldjuk, és a peptidet kikristályosítjuk. A kristályokat kiszűrjük és szárítjuk. Ily módon 1,64 g anyagot nyerünk, a kapott termék olvadáspontja 127–128 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -18,1^\circ$  (c = 1, DMF)

b) Boc—Asn—Cys(Scm)—Pro—Leu—OtBu  
előállítás

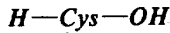
1,50 g (1,78 mmól) az a) lépés szerint előállított peptidet 10 ml metilén-kloridban oldunk, majd 0,3 ml Scm-kloridot adunk hozzá. Az elegyet 5 percig keverjük, majd a képződött csapadékot kiszűrjük belőle. A csapadékot éterrel mossuk és szárítjuk.

Ily módon 0,95 g terméket nyerünk. A kapott termék olvadáspontja 123 °C (bomlik).  
 $[\alpha]_D^{20} = 103,8^\circ$  (c = 1, DMF).



c) Boc—Asn—Cys—Pro—Leu—OtBu.HCl előállítása

500 mg (0,71 mmól) b) lépés szerint előállított peptidet 10 ml trifluor-etanolban oldunk, majd 249 mg (1,42 mmól) cisztein.H<sub>2</sub>O.HCl 1 ml metanolos oldatát adjuk az oldathoz. Az oldatot 4 órán át keverjük, majd bepároljuk. A visszamaradó anyaghoz étert adunk. Ily módon 600 mg terméket nyerünk.



d) H—Asn—Cys—Pro—Leu—OH-acetátsó előállítása

600 mg (0,71 mmól) a c) lépés szerint előállított peptidet 10 ml 90%-os TFA-ban oldunk, és az oldatot 45 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet éterben öntjük, a képződött csapadékot kiszűrjük, éterrel mossuk és szárítjuk. A kapott csapadékot vízben oldjuk, ioncserés eljárással, az 1. példában ismertetett módon acetát-formára alakítjuk, majd fagyasztva-szárítjuk. A fagyasztva-szárított anyagot ellenáramú megoszlással, butanol : HOAc : víz 4 : 1 : 5 arányú elegyének alkalmazásával tisztítjuk; (a kapott anyagot szilikagél oszlopon tovább tisztítjuk).

Ily módon 200 mg terméket nyerünk.

$R_f = 0,18$  (BuOH : Py : HOAc : víz 8 : 3 : 1 : 4).

(Az  $R_f$  érték a megfelelő szabad peptidre vonatkozik.)

### 3. példa

a) (Boc—Asn—Cys—Pro—Leu—OtBu)<sub>2</sub> előállítása

500 mg (0,58 mmól) 2a) példa szerint előállított Boc—Asn—Cys(TrT)—Pro—Leu—OtBu-t 127 ml 0,005 mól/l-es jódoldatban oldunk, és az elegyet 1 órán át keverjük. Ezután annyi 1 n nátrium-tioszulfátot adunk hozzá, hogy a barnásvörös szín eltűnjön. Az elegyhez 0,7 ml 1 n nátrium-hidroxidot és 150 ml vizet adva csapadék képződik. A keletkezett csapadékot kiszűrjük, metilén-kloridban oldjuk, majd 1 : 1 arányú éter : hexán eleggyel ismét kicsapjuk. A csapadékot szűrjük és szárítjuk. Ily módon 310 mg terméket nyerünk.

$R_f = 0,70$  (szilícium-dioxidon, metilén-klorid : metanol : víz 70 : 30 : 5 elegyben).

b) (H—Asn—Cys—Pro—Leu—OH)<sub>2</sub> előállítása

300 mg (0,24 mmól) az a) lépésben előállított peptidet 10 ml 90%-os TFA-ban oldunk, és az olda-

tot 1 órán át keverjük, majd éterbe öntjük. A képződött csapadékot kiszűrjük, majd vízben újra oldjuk és ioncserélő eljárással acetát-formára alakítjuk. Az oldatot ezután szilikagél oszlopon tisztítjuk, eluensként BuOH : Py : HOAc : víz 8 : 3 : 1 : 4 arányú elegyét használjuk. Ily módon 105 mg terméket nyerünk.

$R_f = 0,18$  (az eluensként megadott elegyben, szilícium-dioxidon).

(Az  $R_f$  értéke megfelelő szabad peptidre vonatkozik.)

### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű új peptidok és savaddíciós sóik előállítására – a képletben A jelentése L—Arg vagy L—Leu,

R jelentése H—L—Cys—OH vagy

H—L—Asn—L—Cys—L—Pro—L—A—  
—OH csoport –

azzal jellemezve, hogy az amino- és/vagy karboxilvédőcsoportokat és/vagy adott esetben jelenlévő szilárd hordozót eltávolítjuk a védett és/vagy szilárd hordozóhoz kötött (I) általános képletű peptidről és a peptidet a reakcióelegyből kívánt esetben savaddíciós sója formájában különítjük el.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (Ia) általános képletű vegyületek – a képletben R<sup>1</sup> jelentése

H—L—Cys—OH vagy

H—L—Asn—L—Cys—L—Pro—L—Leu—OH csoport – előállítására, azzal jellemezve, hogy a tárgyi körben megadott R<sup>1</sup> helyettesítőt tartalmazó (Ia) általános képletű kiindulási anyagot alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó (Ib) általános képletű vegyületek – a képletben R<sup>2</sup> jelentése

H—L—Cys—OH vagy

H—L—Asn—L—Cys—L—Pro—L—Arg—  
—OH csoport – előállítására, azzal jellemezve, hogy a tárgyi körben megadott R<sup>2</sup> helyettesítőt tartalmazó (Ib) általános képletű kiindulási anyagot alkalmazunk.

4. Eljárás az emlékezősi folyamatokra ható gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként az 1–3. igénypontok bármelyike szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket – a képletben az A és R helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott – gyógyászati célra alkalmas hordozó és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

1 oldal rajz.

