(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 894747 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 894747

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07C271/18
C07C271/22
C07K 5/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **06.10.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **06.10.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **08.04.1990**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

07.10.1988 US 254762

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Merrell Dow Pharmaceuticals Inc.,** 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, OH 45215-6300, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Bey, Philippe,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 • **Angelastro, Michael Richard,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 • **Mehdi, Shujaath,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Uusia peptidaasi-inhibiittoreita

Nya peptidasinhibitorer

Uusia peptidaasi-inhibiittoreita

Tämä keksintö koskee proteaasientsyymi-inhibiittoreita, jotka ovat käyttökelpoisia lukuisissa fysiologisissa loppukäyttösovellutuksissa.

Laajimmassa merkityksessään tämä keksintö koskee peptidaasisubstraattien analogeja, joissa substraattipeptidin irtileikkautuvan amidiryhmän typpiatomi on korvattu vedyllä tai substituoidulla karbonyyliryhmällä. Nämä peptidaasisubstraattien analogit inhiboivat spesifisesti erilaisia proteaasientsyymejä, joiden inhibitiolla on hyödyllisiä fysiologisia seuraamuksia moninaisissa sairaustiloissa.

Spesifisemmissä näkökohdissaan tämä keksintö koskee tiettyjä peptidaasisubstraattijohdannaisia, jotka soveltuvat inhiboimaan seriini-, tio-, karboksyylihappo- ja metalloryhmäriippuvaisia proteaasientsyymejä, joiden inhibitiolla on hyödyllisiä fysiologisia seuraamuksia erilaisissa sairaustiloissa.

Edelleen spesifisemmin tämä keksintö koskee peptidaasisubstraattien johdannaisia, jotka lukeutuvat seuraaviin yleisiin ryhmittymiin, joita luonnehditaan niiden aktiivisten keskusten riippuvuuksien mukaan. Näitä yleisiä ryhmittymiä ovat:

I. Seriiniriippuvaiset entsyymit: näihin lukeutuvat sellaiset entsyymit kuten elastaasi (ihmisen valkosolu -), katepsiini-G, trombiini, plasmiini, C-1-esteraasi, C-3-konvertaasi, urokinaasi, plasminogeeniaktivaattori, akrosiini, β-laktamaasi, D-alaniini-D-alaniinikarboksipeptidaasi, kymotrypsiini, trypsiini ja kallikreinssi.

II. Tioliriippuvaiset entsyymit: katepsiini-B ja kalpaiini.

III. Karboksyylihapporiippuvaiset entsyymit: näihin lukeutuu spesifisiä entsyymejä kuten katepsiini-D.

IV. Metalloryhmäriippuvaiset entsyymit: näitä ovat angiotensiiniä konvertoiva entsyymi, enkefalinaasi, Pseudomonas-elastaasi, leusiiniaminopeptidaasi ja HIV.

Edeltävien entsyymien tarkastelun kohteena olevat peptidaasi-inhibiittorit valitaan yhdisteistä, joiden yleinen kaava on

$$R_1NHCHR_2C(O)X$$

ja niiden hydraateista, isosteereistä ja farmaseuttisesti hyväksyttävistä suoloista, jolloin

X on H tai $C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on H, suojaryhmä, alfa-aminohappo tai 2 - 4 alfa-aminohappojäännöksen peptidi, joka valinnaisesti käsittää suojaryhmän,

R_2 on alfa-aminohapon jäännös, jonka toimesta tapahtuu inhibiittorin ohjaus entsyymin aktiiviseen keskukseen, tai on $-A-SiR_7R_8R_9$, C_{1-10}-alkyyli, aralkyyli tai aryyli, jolloin A on C_{1-6}-alkyleeni, ja R_7, R_8 ja R_9 ovat kukin tahollaan C_{1-10}-alkyyli, bentsyyli tai fenetyyli.

Ellei toisin mainittu edeltävien peptidaasisubstraattien alfa-aminohapot ovat edullisesti L-konfiguraatiossaan. Tämän keksinnön mukainen yhdiste voi olla vapaassa muodossa, esim. amfoteerisessä muodossa, tai suolan muodossa, esim. happoadditiosuolana tai anionisena suolana. Yhdiste voidaan muuttaa suolakseen tai emäsmuotoon alalla tunnettuun tapaan, suolasta emäkseksi ja päinvastoin. Edullisia suoloja ovat trifluoriasetaatti, hydrokloridi, natrium-, kalium- tai ammoniumsuolat, joskaan tässä käsitellyt suolat eivät rajoitu mainittuihin, vaan käsite suola on laajennettu kattamaan kaikki suolat, joita tiedetään käytettävän peptidikemian alalla.

Tässä käytettynä ilmaisun "C_{1-10}-alkyyli" piiriin kuuluvat sen suoraketjuiset, haarautuneen ketjun omaavat

ja sykliset ilmentymät, erityisesti sellaiset ryhmät kuten metyyli, etyyli, n-butyyli, t-butyyli, syklopropyyli, n-propyyli, pentyyli, syklopentyyli, n-heksyyli, n-nonyyli, desyyli, sykloheksyyli ja sykloheksyylimetyyli. Ilmaisu "aralkyyli" kattaa C_{1-4}-alkyleeniin kiinnittyneet aryyliryhmät. R_2:n ja R_3:n määritelmiin sisältyvä ilmaisu "aryyli" kattaa sekä hiilisykliset että heterosykliset ryhmät. Edullisia aralkyyli- ja aryyliryhmiä ovat fenyyli, bentsyyli, naftyylimetyyli, fenetyyli, 2-pyridyylimetyyli, indolyyli, pyridyyli, indatsolyyli, furyyli ja tienyyli. Muita hiilisyklisiä ryhmiä ovat fuusioidut aryyliryhmät kuten pentalenyyli, indenyyli, naftalenyyli, naftyylimetyyli, atsulenyyli, heptalenyyli, asenaftylenyyli, fluorenyyli, fenalenyyli, fenantrenyyli, antrasenyyli, asefenantrylenyyli, aseantrylenyyli, trifenylenyyli, pyrenyyli, krysenyyli ja naftasenyyli. Ilmaisussa "-A-$SiR_7R_8R_9$" alkyleeniosuus (eli "A") on suoran tai haarautuneen ketjun omaava alkyleeniosuus, joka erottaa "$SiR_7R_8R_9$"-osuuden hiiliatomista, johon "-A-$SiR_7R_8R_9$"-radikaali on kiinnittynyt. Piiatomiin kiinnittyneistä radikaaleista R_7, R_8 ja R_9 edullisesti kaksi tai kolme on C_{1-10}-(alempi alkyyli)-radikaaleja (edullisesti metyyli- tai etyyli-) ja yhden näistä radikaaleista sisältäessä aryyliradikaalin tämä radikaali on edullisesti bentsyyli- tai fenetyyliradikaali. Alkyleeniosuus on edullisesti metyleeni. Edullisia ryhmiä ovat trimetyylisilyylimetyyli, trietyylisilyylimetyyli, bentsyylidietyylisilyylimetyyli, bentsyylidimetyylisilyylimetyyli, bentsyylietyylimetyylisilyylimetyyli ja muut samankaltaiset.

Ennen kuin määrittelemme tarkemmin ja/tai esittelemme kaavan I piiriin kuuluvien peptidaasisubstraatti-inhibiittorien moninaisuutta, lienee käytännöllistä esittää joitakin peptideihin liittyviä peruskäsitteitä. Esimerkiksi lukuunottamatta proliinia kaikki proteiineissa tavattavat alfa-aminohapot omaavat yhteisenä piirteenä

vapaan karboksyyliryhmän ja vapaan, ei-substituoidun aminoryhmän alfa-hiiliatomissa (koska proliinin alfa-aminoryhmä on substituoitu, se itseasiassa on alfa-iminohappo, mutta käytännöllisyyden vuoksi myös sitä kutsutaan alfa-aminoryhmäksi). Lisäksi kukin alfa-aminohappo omaa sille tunnusomaisen "R-ryhmän", jolloin tämä R-ryhmä on sivuketju tai jäännös, joka on kiinnittynyt alfa-aminohapon alfa-hiiliatomiin. Esimerkiksi glysiinin R-ryhmäjäännös on vety, alaniinin R-ryhmäjäännös on metyyli ja valiinin isopropyyli. (Täten kautta tämä patenttiselityksen R_2-osuus on kulloinkin kyseessä olevan alfa-aminohapon R-ryhmäjäännös). Alfa-aminohappojen spesifisten R-ryhmien - tai sivuketjujen - osalta suositellaan tutustumista A.L. Lehningerin kirjaan "Biochemistry" (siinä erityisesti kappaleeseen 4).

Seuraavana käytännön näkökohtana kaavan I yleisen käsitteen piiriin kuuluvien yhdisteiden kattaman alueen sekä tässä keksinnössä esiintyviin yksittäisiin entsyymeihin kuhunkin liittyvien yleistä tasoa alempien käsitteiden määrittelemiseksi eri alfa-aminohapot on luokiteltu ryhmiin, jotka tuottavat samantapaisia funktionaalisia ominaisuuksia kullekin, kaavan I mukaisilla peptidaasisubstraateilla inhiboitavalle spesifiselle entsyymille. Nämä ryhmät esitetään taulukossa II ja alfa-aminohapporyhmittymistä yleisesti käytetyt lyhenteet taulukossa I.

TAULUKKO 1

Aminohappo	Symboli
Alaniini	Ala
Arginiini	Arg
Asparagiini	Asn
Asparagiinihappo	Asp
Asn + Asp	Asx
Kysteiini	Cys
Glutamiini	Gln
Glutamiinihappo	Glu
Gln + Glu	Glx
Glysiini	Gly
Histidiini	His
Isoleusiini	Ile
Leusiini	Leu
Lysiini	Lys
Metioniini	Met
Fenyylialaniini	Phe
Proliini	Pro
Seriini	Ser
Treoniini	Thr
Tryptofaani	Trp
Tyrosiini	Tyr
Valiini	Val
Norvaliini	n-Val
Norleusiini	n-Leu
1-Naftyylialaniini	Nal(1)
2-Indoliinikarboksyylihappo	Ind
Sarkosiini	Sar

TAULUKKO II

Ryhmä A: Lys ja Arg

B: Glu, Asp

C: Ser, Thr, Gln, Asn, Cys, His, (3-pyratsolyyli)-Ala, (4-pyrimidinyyli)Ala ja N-metyylijohdannaiset

C': Ser, Thr, Gln, Asn ja Cys ja niiden N-metyylijohdannaiset

D: Pro, Ind

E: Ala, β-Ala, Leu, Ile, Val, n-Val, β-Val, Met, β-valiini, β-alaniini, n-Leu ja N-metyylijohdannaiset (β on beta)

E': Leu, Ile, n-Val, Met, n-Leu, CHM ja niiden N-metyylijohdannaiset

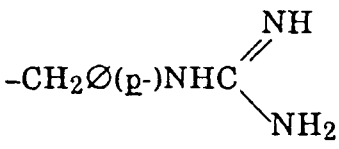
F: Phe, Tyr, O-metyylityrosiini, (3-pyratsolyyli)-Ala, (4-pyrimidinyyli)Ala, Trp, Nal(1) ja N-metyylijohdannaiset

F': Phe, Tyr, O-metyylityrosiini, Tpr, Nal(1) ja niiden N-metyylijohdannaiset

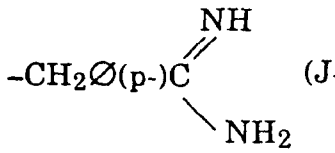
G: Gly, Sar

G': Gly

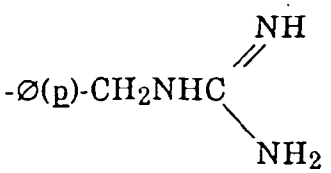
J:



(J-1)

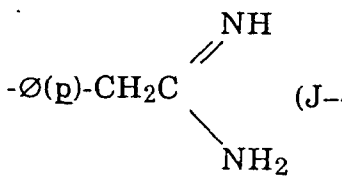


(J-2)



(J-3)

ja



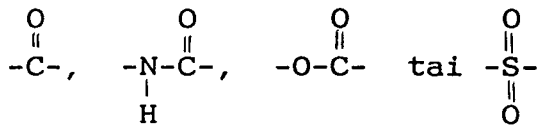
(J-4)

jossa Ø on luonnollisesti fenyyli (jolloin oletetaan, että J1-4:n sidos on aina kiinnittynyt aminohappoon)

K: asetyyli (Ac), sukkinyyli (Suc), metoksisukkinyyli (H_3COSuc), bentsoyyli (Bz), t-butyylioksikarbonyyli

(Boc), karbobentsoksi (CBZ), tosyyli (Ts), dansyyli (DNS), isovaleryyli (Iva), metoksisukkinyyli (MeOSuc), 1-adamantaanisulfonyyli ($AdSO_2$), 1-adamantaaniasetyyli (AdAc), 2-karboksibentsoyyli (2-CBZ), fenyyliasetyyli, t-butyyliasetyyli (Tba), bis-[(1-naftyyli)metyyli]asetyyli (BNMA) tai K'

K': A-Rz, jossa A on



ja Rz on aryyliryhmä, joka sisältää 6, 10 tai 12 hiiliatomia ja on sopivasti substituoitu 1 - 3 substituentilla, jotka valitaan toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, bromi, jodi, trifluorimetyyli, hydroksyyli, 1 - 6 hiiliatomia käsittävä alkyyli, 1 - 6 hiiliatomia käsittävä alkoksi, tai karboksyyli, alkyylikarbonyyliamino, jossa alkyyliryhmä sisältää 1 - 6 hiiliatomia, 5-tetratsolo ja asyylisulfonamido (eli asyyliaminosulfonyyli ja sulfonyyliaminokarbonyyli), joka sisältää 1 - 15 hiiliatomia, varauksella, että asyylisulfonamidon sisältäessä aryylin tämä voi olla edelleen substituoitu substituentilla, joka valitaan fluorin, kloorin, bromin, jodin ja nitron muodostamasta ryhmästä; ja muut päätyaminon suojaryhmät, jotka ovat mainittuihin nähden funktionaalisesti samanarvoisia.

Tapauksissa, joissa alfa-aminohapon normaali R-ryhmäjäännös sisältää -OH-radikaalin (esim. seriini, treoniini ja tyrosiini), oletetaan, että tämä radikaali voi olla johdannaisen muodossa. Esimerkiksi kussakin edeltävässä tapauksessa -OH-radikaali on voitu muuttaa eetteriksi. Kun näistä radikaaleista on tällä tavalla muodostettu esimerkiksi metyylieetterijohdannainen, niitä kutsutaan nimillä O-metyyli-Ser, O-metyyli-Thr ja vastaavasti O-metyyli-Tyr. Nämä metyylieetteriradikaalit voidaan esittää myös vastaa-

villa kaavoilla:

| | |

CH_2OMe, $H_3CHC\text{-}OMe$ ja $CH_2Ø\text{-}OMe(p)$. Samoin muuntyyppiset johdannaiset voidaan esittää vastaavalla tavalla.

Tapauksissa, joissa ryhmä K on -A-Rz-ryhmittymä, A on edullisesti -C(=O)- ja Rz on edullisesti asyylisulfonamido, erityisesti halogeenilla substituoidun aryyliryhmittymän (edullisesti fenyylin) sisältävä asyylisulfonamido. Edulliset -A-Rz-ryhmittymät ovat 4-[(4-kloorifenyyli)-sulfonyyliaminokarbonyyli]fenyylikarbonyyli, 4-[(4-bromifenyyli)sulfonyyliaminokarbonyyli]fenyylikarbonyyli ja 4-[fenyylisulfonyyliaminokarbonyyli]fenyylikarbonyyli (sanotut ryhmittymät lyhennetään 4-Cl-Ø-SAC-Bz, 4-Br-Ø-SAC-Bz ja vastaavasti Ø-SAC-Bz).

Aivan ilmeisesti tämän keksinnön mukaisten peptidaasisubstraattien irtileikkautuvan amidisidoksen modifikaatiot tuovat mukanaan tiettyjä nimeämisvaikeuksia. Yleisen johdonmukaisuuden säilyttämiseksi kautta koko patenttihakemustekstin esitetään seuraavat selvennökset tämän keksinnön kattamaan alueeseen ja tarkoitukseen liittyvien mahdollisten epäselvyyksien välttämiseksi.

Esimerkin saamiseksi olettakaamme, että R_1 on dipeptidi, joka sisältää kaksi aminohappoa, Phe ja Val, asemassa P_3 ja vastaavasti P_2, ja jonka päätyamiini käsittää K-ryhmänä CBZ-osuuden, R_2 on alfa-aminohappojäännös asemassa P_1 ja tässä esimerkissä Arg. Oletetaan 4 yhdistettä, joissa R_3 on joko H, metyyli, -OH tai OCH_3. Tällöin nämä neljä yhdistettä voidaan kirjoittaa:

CBZ-Phe-Val-Arg[C(O)H],

CBZ-Phe-Val-Arg[$C(O)CH_3$],

CBZ-Phe-Val-Arg[C(O)-OH],

CBZ-Phe-Val-Arg[$C(O)\text{-}OCH_3$].

Hakasulkuja käytetään osoittamassa kohta, jossa $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R_3$ -ryhmittymä sijaitsee. Silloin kun missä tahansa

esitetyssä asemassa P sijaitseva alfa-aminohappo sisältää N-alkyylin (tai muun johdannaisen), esimerkiksi edeltävä esimerkkiyhdiste CBZ-Phe-Val-Arg[C(O)H], jos P_2-asemassa sijaitsevan alfa-aminohapon typpiatomi käsittäisi metyyliryhmän, merkittäisiin CBZ-Phe-N-Me-Val-Arg[C(O)H]. Luonnollisesti oletetaan, että merkinnät [C(O)H], [C(O)CH_3], [C(O)-OH] ja [C(O)-OCH_3] esittävät ryhmittymiä

$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}H$, $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$, $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH$ ja vastaavasti $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OCH_3$, jotka

ovat kiinnittyneet P_1-alfa-aminohapon karbonyyliosuuteen. Jos X on vety, edeltäviä R_1- ja R_2-ryhmiä käyttäen yhdiste tulisi merkittäväksi CBZ-Phe-Val-Arg-H.

Edellä esitetyssä viitekehyksessä tämän keksinnön mukaisiksi määritellään yhdisteet, joiden kaava on

$$R_1NHCHR_2C(O)X$$

ja (I)

$$R_1NHCHR_2CH(OH)X$$

mukaanlukien niiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jolloin kaavassa (I)

X on H tai $C(O)R_3$,

R_1 on H, ryhmä-K-suojaryhmä, alfa-aminohappo, 2 - 4 alfa-aminohaposta koostuva peptidi, ryhmä-K-suojaryhmän käsittävä alfa-aminohappo, tai peptidi, joka koostuu 2 - 4 alfa-aminohaposta ja jonka pääty-alfa-aminohappo käsittää ryhmä-K-suojaryhmän,

R_2 on alfa-aminohappojäännös, C_{1-10}-alkyyli, aralkyyli, aryyli tai $-A-SiR_7R_8R_9$,

A on C_{1-6}-alkyleeni, kukin

R_7, R_8, R_9 on tahollaan C_{1-10}-alkyyli, bentsyyli tai fenetyyli,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi, jolloin sanotut alfa-aminohapporyhmät ja ryhmä-K-suojaryhmät määritellään seuraavasti:

A: Lys ja Arg

B: Glu, Asp

C: Ser, Thr, Gln, Asn, Cys, His, (3-pyratsolyyli)-Ala, (4-pyrimidinyyli)Ala ja N-metyylijohdannaiset

C': Ser, Thr, Gln, Asn ja Cys ja niiden N-metyylijohdannaiset

D: Pro, Ind

E: Ala, β-Ala, Leu, Ile, Val, n-Val, β-Val, Met, β-valiini, β-alaniini, n-Leu ja N-metyylijohdannaiset (β on beta)

E': Leu, Ile, n-Val, Met, n-Leu, CHM ja niiden N-metyylijohdannaiset

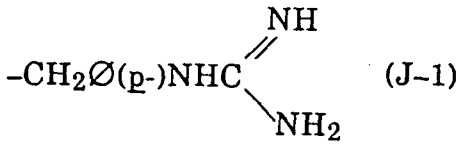
F: Phe, Tyr, O-metyylityrosiini, (3-pyratsolyyli)-Ala, (4-pyrimidinyyli)Ala, Trp, Nal(1) ja N-metyylijohdannaiset

F': Phe, Tyr, O-metyylityrosiini, Tpr, Nal(1) ja niiden N-metyylijohdannaiset

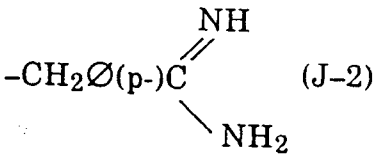
G: Gly, Sar

G': Gly

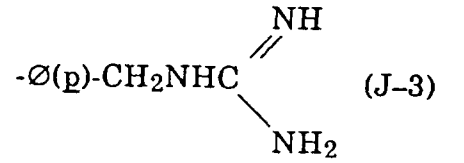
J:



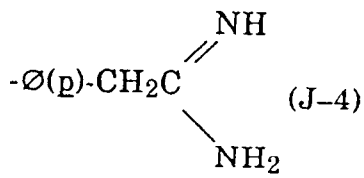
(J-1)



(J-2)



(J-3) ja

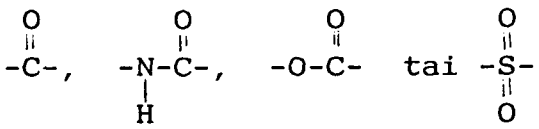


(J-4)

K: asetyyli (Ac), sukkinyyli (Suc), metoksisukkinyyli (H_3COSuc), bentsoyyli (Bz), t-butyylioksikarbonyyli (Boc), karbobentsoksi (CBZ), tosyyli (Ts), dansyyli (DNS), isovaleryyli (Iva), metoksisukkinyyli (MeOSuc), 1-adamantaanisulfonyyli (AdSO_2), 1-adamantaaniasetyyli (AdAc), 2-

karboksibentsoyyli (2-CBZ), fenyyliasetyyli, t-butyyliasetyyli (Tba), bis-[(1-naftyyli)metyyli]asetyyli (BNMA) tai K'

K': A-Rz, jossa A on



ja Rz on aryyliryhmä, joka sisältää 6, 10 tai 12 hiiliatomia ja on sopivasti substituoitu 1 - 3 substituentilla, jotka valitaan toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, bromi, jodi, trifluorimetyyli, hydroksyyli, 1 - 6 hiiliatomia käsittävä alkyyli, 1 - 6 hiiliatomia käsittävä alkoksi, tai karboksyyli, alkyylikarbonyyliamino, jossa alkyyliryhmä sisältää 1 - 6 hiiliatomia, 5-tetratsolo ja asyylisulfonamido, joka sisältää 1 - 15 hiiliatomia, varauksella, että asyylisulfonamidon sisältäessä aryylin tämä voi olla edelleen substituoitu substituentilla, joka valitaan fluorin, kloorin, bromin, jodin ja nitron muodostamasta ryhmästä.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä ihmisen valkosoluelastaasin inhibiittoreina, kaava on:

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (Ia)$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on $P_2P_3P_4$ tai $P_2P_3P_4P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti MeOSuc, $AdSO_2$, 4-ClØSac-Bz, 4-BrØSac-Bz, ØSac-Bz tai 2-CBZ,

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä D, E tai F, edullisesti Pro,

P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä E, tai puuttuu, ja on edullisesti Ala,

P_4 puuttuu tai on alfa-aminohappo ryhmästä E, edullisesti Ala,

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä E tai G jäännös, edullisesti norvaliini tai valiini.

Ihmisen valkosoluelastaasia vapautuu tulehduskeskuksissa monimuototumavalkosoluista ja se on siten myötävaikuttava tekijä monessa sairaustilassa. Täten kaavan (Ia) mukaisilla peptidaasisubstraateilla on tulehdusvastainen vaikutus, jota voidaan käyttää hyödyksi kihdin, nivelreuman ja muiden tulehdussairauksien hoidossa, sekä keuhkolaajentuman hoidossa. Kaavan (Ia) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutuksessa niiden entsyymi-inhibiittorio-minaisuuksista voidaan vaikeuksitta varmistua alalla hyvin tunnettujen tavanomaisten biokemiallisten menettelyiden avulla. Loppukäyttösovellutuksessa näiden yhdisteiden kyseeseen tuleva annostaso riippuu luonnollisesti hoitavan lääkärin määrittämästä sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta, jolloin edellä mainittujen sairaustilojen yhteydessä sovelias alue on 0,01 - 10 mg/kg ruumiinpainoa päivässä. Tätä entsyymiä silmälläpitäen edulliset yhdisteet ovat:

MeOSuc-Ala-Ile-Pro-Val[$C(O)CH_3$],

(alfa-N-AdSO_2)-(epsilon-N-2-CBZ-Lys)-Pro-Val-[$C(O)CH_3$],

4-Cl-Ø-SAC-Bz-Val-Pro-Val-[$C(O)CH_3$],

4-Br-Ø-SAC-Bz-Val-Pro-Val-[$C(O)CH_3$],

Ø-SAC-Bz-Val-Pro-Val-[$C(O)CH_3$],

Br-Ø-SAC-Bz-Val-Pro-Val-[C(O)H],

Cl-Ø-SAC-Bz-Val-Pro-Val-[C(O)H],

Ø-SAC-Bz-Val-Pro-Val-[C(O)H].

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä katepsiini-G:n inhibiittoreina, kaava on:

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad \text{(Ib)}$$

jolloin mukaan luetaan niiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on $P_2P_3P_4$ tai $P_2P_3P_4P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti Suc, MeOSuc, Boc, 4-ClØSac-Bz tai ØSac-Bz,

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä D, E tai G, edullisesti Pro,

P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä E tai G, edullisesti Ala,

P_4 on alfa-aminohappo ryhmästä E tai G, tai puuttuu, ja on edullisesti Ala tai Val, ja

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä E tai F jäännös, edullisesti Phe.

Kaavan (Ib) mukaisten, katepsiini-G:tä inhiboivien yhdisteiden loppukäyttösovellutukset ovat sama kuin ihmisen valkosolu(elastaasi) -inhibiittoreidenkin, mukaanlukien niveltulehduksen, kihdin ja keuhkolaajentuman hoito, mutta niihin lukeutuvat myös munuaiskerästulehduksen ja keuhkotulehdusten aikaansaamien keuhkojen loistartuntojen hoito. Kaavan (Ib) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen tavanomaisten biokemiallisten menettelyiden avulla. Näiden yhdisteiden spesifisessä loppukäyttösovellutuksessa niiden tosiasialliset annostasot riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta, siten kuin hoitava lääkäri nämä määrittää. Oletettavasti loppukäyttösovellutuksen yleinen annostaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi. Edullisia kaavan (Ib) mukaisia yhdisteitä ovat:

Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-[$C(O)CH_3$],

Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-[C(O)H],

Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-[C(O)Et],

Pg*-Ala-Ala-Pro-Phe-[C(O)CH_3],
Pg*-Val-Ala-Pro-Phe-[C(O)CH_3],
Pg*-Ala-Ala-Pro-Phe-[C(O)Et],
Pg*-Ala-Ala-Pro-Phe-[C(O)H],
jolloin Pg* on 4-Cl tai BrØ-SAC-Bz, Ø-SAC-Bz tai Boc.

Niiden kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä trombiini-inhibiittoreina, kaava on

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (Ic)$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat ja jolloin kaavassa
X on H tai -C(O)R_3,
R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,
R_1 on ryhmä-K-suojaryhmä tai (a) P_2P_3 tai $P_2P_3P_g$ tai (b) $P_2P_3P_4$ tai $P_2P_3P_4P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti suojaryhmä DNS, Ts tai Bz,
(a) P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä D, E tai F, edullisesti Pro, P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä F, edullisesti näiden D-konfiguraatiossa, edullisesti D-Phe,
(b) P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä E, edullisesti Ala, P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä C, G tai E, edullisesti Ser, P_4 puuttuu tai on alfa-aminohappo ryhmästä F, G tai E, edullisesti Phe, ja
R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä A tai J jäännös, edullisesti Arg.

Kaavan (Ic) piiriin kuuluvat yhdisteet inhiboivat trombiinia, minkä vuoksi näitä yhdisteitä voidaan esimerkiksi hepariinia käytettäessä käyttää alustavasti koaguloitumista estävinä aineina laskimotulehduksen, johon liittyy veritulppa, sekä sepelvaltimoveritulpan yhteydessä. Kaavan (Ic) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista

parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan poteman sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi. Edulliset yhdisteet ovat samat kuin mainittu katepsiini-G:lle käsittäen niinikään seuraavat:

H-(D)-Phe-Pro-Arg[C(O)H],

H-(D)-Phe-Pro-Arg[$C(O)CH_3$],

DNS-Arg-[C(O)H],

H-Phe-Ser-Ala-[C(O)H],

H-Phe-Ser-Ala-[$C(O)CH_3$],

Bz-J1-[C(O)H],

Bz-J1-[$C(O)CH_3$].

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä kymotrypsiini-inhibiittoreina, kaava on:

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (Id)$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on ryhmä-K-suojaryhmä, $P_2P_3P_4$ tai $P_2P_3P_4P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, R_1 on edullisesti ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti Bz,

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä D, E tai G,

P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä E tai G tai puuttuu, ja on edullisesti Ala,

P_4 on alfa-aminohappo ryhmästä E tai G, tai puuttuu, ja on edullisesti Ala,

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä E tai F jäännös, edullisesti Phe tai Tyr.

Kaavan (Id) mukaisten, kymotrypsiiniä inhiboivien yhdisteiden loppukäyttösovellutus on haimatulehduksen hoito. Kaavan (Id) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan poteman sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi. Edulliset yhdisteet ovat samat kuin mainittu katepsiini-G:lle käsittäen niinikään seuraavat:

Bz-Phe-[C(O)H],
Bz-Phe-[C(O)Me],
Bz-Tyr-[C(O)H],
Bz-Tyr-[C(O)Me],
Pg*-Val-Pro-Phe-[$C(O)CH_3$],
Pg*-Ala-Ala-Phe-[$C(O)CH_3$],

jolloin *Pg on Bz, Boc, 4-Cl tai 4-BrØ-SAC-Bz tai Ø-SAC-Bz.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä trypsiini-inhibiittoreina, kaava on:

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad \text{(Ie)}$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on ryhmä-K-suojaryhmä, tai (a) $P_2P_3P_g$ tai P_2P_3, tai (b) $P_2P_3P_4$ tai $P_2P_3P_4P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti suojaryhmä DNS tai tosyyli,

(a) P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä D, E tai F, edullisesti D-konfiguraatiossaan, edullisesti D-Phe,

P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä F, edullisesti D-Ala,

(b) P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä D tai E, edullisesti Pro tai Ala,

P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä C, E tai G, edullisesti Ser,

P_4 on alfa-aminohappo ryhmästä C tai E, edullisesti Phe, ja

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä A tai J jäännös, edullisesti Arg.

Kaavan (Ie) mukaisten, trypsiiniä inhiboivien yhdisteiden loppukäyttösovellutus on haimatulehduksen hoito. Kaavan (Ie) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan poteman sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi. Trypsiinin inhiboimiseksi käyttökelpoiset edulliset yhdisteet ovat samat kuin trombiinin inhiboimiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä plasmiini-inhibiittoreina, kaava on:

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad \text{(If)}$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, iso-

steerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on P_2P_3 tai $P_2P_3P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti DNS,

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä F, edullisesti Phe,

P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä B tai F, edullisesti Glu, ja

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä A tai J jäännös, edullisesti Lys.

Kaavan (If) piiriin kuuluvat yhdisteet inhiboivat plasmiinia, minkä vuoksi ne ovat solukasvua estäviä, liiallisen solukasvun hoidossa hyödyllisiä aineita, erityisesti eturauhasen hyvälaatuisen solukasvun sekä eturauhassyövän hoitamiseksi, sekä hilsetystaudin hoitamiseksi. Kaavan (If) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan poteman sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi. Edullisia yhdisteitä ovat:

DNS-Glu-Phe-Lys-[C(O)H],

DNS-Glu-Phe-Lys-[$C(O)CH_3$].

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä C1-esteraasin inhibiittoreina, kaava on:

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (Ig)$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on P_2 tai P_2P_g, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti CBZ,

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä A, B, C, D, E, F tai G, edullisesti Ala,

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä A tai J jäännös, edullisesti Arg.

Kaavan (Ig) mukaiset yhdisteet inhiboivat C1-esteraasia, minkä vuoksi ne ovat hyödyllisiä systeemisen punahukan, niveltulehduksen, autoimmuunianemian, johon liittyy punasolujen hajoamista, ja munuaiskerästulehduksen hoidossa. Kaavan (Ig) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan poteman sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi.

Edullisia yhdisteitä ovat:

CBZ-Ala-Arg-[C(O)H],

CBZ-Ala-Arg-[C(O)Me],

CBZ-Ala-(p-gua)Phe-[C(O)H].

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä C3-konvertaasin inhibiittoreina, kaava on:

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad \text{(Ih)}$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on P_2P_3 tai $P_2P_3P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti Bz,

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä E tai F, edullisesti Ala,

P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä E tai F, edullisesti Leu, ja

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä A tai J jäännös, edullisesti Arg.

Kaavan (Ih) mukaiset yhdisteet inhiboivat C3-konvertaasia, minkä vuoksi ne ovat hyödyllisiä systeemisen punahukan, niveltulehduksen, autoimmuunianemian, johon liittyy punasolujen hajoamista, ja munuaiskerästulehduksen hoidossa. Kaavan (Ih) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan poteman sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi.

Edullisia yhdisteitä ovat:

Bz-Leu-Ala-Arg-[C(O)H],

Bz-Leu-Ala-Arg[$C(O)OCH_3$],

Bz-Leu-Ala-Arg-[C(O)OH].

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä urokinaasi-inhibiittoreina, kaava on:

$R_1NHCHR_2C(O)X$ (Ii)

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on P_2P_3 tai $P_2P_3P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti CBZ,

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä E tai G, edullisesti Ala tai Gly, ja

P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä B, edullisesti Glu,

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä A tai J jäännös, edullisesti Arg tai J-1 (eli p-guanidiini-Phe).

Edullisia urokinaasi-inhibiittoreita ovat:

H-Glu-Gly-Arg[C(O)Me],

H-Glu-Gly-Arg[C(O)H],

H-Gly-Gly-(p-gua)*Phe-[C(O)Me],

jolloin *(p-gua) on para-guanidino.

Kaavan (Ii) mukaiset yhdisteet inhiboivat urokinaasia, minkä vuoksi ne ovat höydyllisiä liiallista solukasvua käsittävien sairaustilojen hoidossa. Näin muodoin nämä yhdisteet ovat hyödyllisiä eturauhasen hyvälaatuisen solukasvun sekä eturauhassyövän hoidossa, sekä hilsetystaudin hoidossa, sekä keskenmenon aiheuttavina aineina. Kaavan (Ii) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan poteman sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä plasminogeeniaktivaattorin inhibiittoreina, kaava on

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (Ij)$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on P_2P_3 tai $P_2P_3P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti DNS,

P_2 on Gly,

P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä B, edullisesti Glu, ja

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä A tai J jäännös, edullisesti Arg tai J-1.

Edullisia yhdisteitä ovat:

DNS-Glu-Gly-Arg-[C(O)Me],

DNS-Glu-Gly-Arg-[C(O)H],

DNS-Glu-Gly-(p-gua)Phe-[C(O)Et].

Kaavan (Ij) mukaiset yhdisteet inhiboivat plasminogeeniaktivaattoria, minkä vuoksi ne ovat hyödyllisiä liiallista solukasvua käsittävien sairaustilojen hoidossa. Näin muodoin nämä yhdisteet ovat hyödyllisiä eturauhasen hyvälaatuisen solukasvun sekä eturauhassyövän hoidossa, sekä hilsetystaudin hoidossa, sekä keskenmenon aiheuttavina aineina. Kaavan (Ij) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan poteman sai-

raustilan luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä akrosiini-inhibiittoreina, kaava on:

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (Ik)$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on P_2P_3 tai $P_2P_3P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti BOC,

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä E, edullisesti Leu,

P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä E, edullisesti Leu, ja

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä A tai J jäännös, edullisesti Arg.

Edullisia yhdisteitä ovat:

Boc-Leu-Leu-Arg-[C(O)H],

Boc-Leu-Leu-Arg-[C(O)Me].

Kaavan (Ik) mukaiset yhdisteet inhiboivat akrosiinia, ja ovat täten hyödyllisiä hedelmällisyyttä alentavina aineina, koska ne kykenevät ominaispiirteidensä mukaisesti estämään sperman tunkeutumisen muutoin hedelmöittymiskelpoiseen munasoluun. Kaavan (Ik) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittorio-minaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan tilasta hoita-

van lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä β-laktamaasi-inhibiittoreina, kaava on:

$$R_1NHCHR_2C(O)X$$

tai (Il)

$$R_1NHCHR_2CH(OH)X$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavoissa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti CBZ tai Bz,

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä C, E tai G jäännös, edullisesti Gly.

Edullisia yhdisteitä, jotka edullisesti ovat kemiallisesti pelkistyneessä muodossaan, ovat:

Bz-Gly-[C(O)H],

Bz-Gly-[C(O)Me],

CBZ-Gly-[C(O)H],

CBZ-Gly-[C(O)Me].

Kaavan (Il) mukaiset yhdisteet inhiboivat β-laktamaasia ja ovat täten hyödyllisiä bakteerivastaisten aineiden, erityisesti β-laktaamibakteerivastaisten aineiden, vaikutusta tehostamassa. Kaavan (Il) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan sairaustilan

luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä D-Ala-D-Ala-karboksipeptidaasin inhibiittoreina, kaava on

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (Im)$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on P_2 tai P_2P_g, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti Ac,

P_2 on epsilon-N-Ac-Lys tai alfa-aminohappo ryhmästä C tai E, edullisesti epsilon-N-Ac-Lys, ja

R_2 on D-Ala.

Edullisia yhdisteitä ovat:

(N-alfa,epsilon)-di-Ac-Lys-D-Ala[C(O)H],

(N-alfa,epsilon)-di-Ac-Lys-D-Ala[$C(O)CH_3$].

Kaavan (Im) mukaiset yhdisteet ovat bakteerivastaisia aineita, jotka ovat erityisen hyödyllisiä gram-negatiivisia organismeja vastaan. Kaavan (Im) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöan-

nostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä katepsiini-B:n inhibiittoreina, kaava on

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (In)$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on P_2P_3 tai $P_2P_3P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti CBZ tai Ac,

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä E tai F, edullisesti Phe tai Leu,

P_3 puuttuu tai on alfa-aminohappo ryhmästä E tai F, edullisesti Leu, tai puuttuu, ja

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä A, E tai J jäännös tai Thr$OCH_2Ø$, edullisesti Arg tai Thr$OCH_2Ø$.

Edullisia yhdisteitä ovat:

CBZ-Phe-Thr-[C(O)H]
|
OBz

CBZ-Phe-Thr-[$C(O)CH_3$]
|
OBz.

Kaavan (In) mukaiset yhdisteet inhiboivat katepsiini-B:tä, minkä vuoksi ne ovat hyödyllisiä liiallista solukasvua käsittävien sairaustilojen hoidossa, esimerkiksi hyödyllisiä eturauhasen hyvälaatuisen solukasvun sekä eturauhassyövän hoidossa, sekä hilsetystaudin hoidossa, sekä keskenmenon aiheuttavina aineina. Lisäksi kaavan (In) mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä karjan ravintolisäaineina. Kaavan (In) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovel-

lutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan poteman sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä pepsiini-inhibiittoreina, kaava on

$$R_1NHCHR_2C(O)X$$

tai (Io)

$$R_1NHCHR_2CH(OH)X$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavoissa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on P_2P_3 tai $P_2P_3P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti Iva,

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä E tai F, edullisesti Val,

P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä E tai F, edullisesti Val, ja

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä E tai F jäännös, edullisesti Leu.

Edullinen yhdiste on:

Iva-Val-Val-Leu[C(O)H].

Kaavan (Io) mukaiset yhdisteet inhiboivat pepsiiniä, minkä vuoksi niillä on mahahaavavastainen vaikutus, joka on hyödyllinen maha-ja pohjukaissuolihaavaumien hoi-

tamiseksi ja estämiseksi. Kaavan (Io) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä katepsiini-D:n inhibiittoreina, kaava on

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (Ip)$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on P_2P_3 tai $P_2P_3P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti CBZ,

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä E tai F, edullisesti Val,

P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä E tai F, edullisesti Val, ja

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä E tai F jäännös, edullisesti Phe.

Edullinen yhdiste on:

CBZ-Val-Val-Phe-[C(O)H].

Kaavan (Ip) mukaiset yhdisteet inhiboivat katepsiini-D:tä, minkä vuoksi ne soveltuvat samoihin loppukäyttösovellutuksiin kuin esitetty ihmisen valkosoluelastaasi-inhibiittoreille (Ia), minkä ohella ne ovat hyödyllisiä

hermotupen myeliinikatoa vastustavina aineina, joiden avulla voidaan estää hermokudosvaurioita ja pysäyttää niiden eteneminen. Kaavan (Ip) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittorio-minaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan poteman sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä enkefalinaasin inhibiittoreina, kaava on

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (Iq)$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on P_2P_3 tai $P_2P_3P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti läsnä ei ole lainkaan ryhmä-K-suojaryhmää,

P_2 on Gly,

P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä F, tai puuttuu, ja on edullisesti Tyr, ja

R_2 on Gly.

Edullisia yhdisteitä ovat:

Tyr-Gly-Gly[C(O)H]

Tyr-Gly-Gly[C(O)OH].

Kaavan (Iq) mukaiset yhdisteet inhiboivat enkefalinaasia, ja ovat tämän vuoksi hyödyllisiä kipulääkkeinä.

Kaavan (Iq) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä Pseudomonas-elastaasin inhibiittoreina, kaava on

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (Ir)$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on P_2 tai P_2P_g, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti MeOSuc, ja

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä E, edullisesti Ala,

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä E tai G jäännös, edullisesti Ala.

Edullinen yhdiste on:
MeOSuc-Ala-Ala-[C(O)Et].

Kaavan (Ir) mukaiset yhdisteet inhiboivat Pseudomonas-elastaasia, minkä vuoksi ne soveltuvat bakteerivastaisiksi aineiksi, jotka ovat erityisen hyödyllisiä Pseudomonas-bakteerien aiheuttamissa tartunnoissa. Kaavan (Ir) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmis-

tutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen biokemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan poteman sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä leusiiniaminopeptidaasin inhibiittoreina, kaava on

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (Is)$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on H,

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä A, B, E, F tai J jäännös, edullisesti Phe, Leu, Glu, Arg tai J-1 (p-guanidiini-Phe).

Edullisia yhdisteitä ovat:

H-Leu[$C(O)CH_3$],

H-Val[$C(O)CH_3$],

H-Arg[C(O)H],

H-Arg[$C(O)CH_3$].

Kaavan (Is) mukaiset yhdisteet inhiboivat leusiiniaminopeptidaasia, minkä vuoksi ne ovat hyödyllisiä immuunijärjestelmää stimuloivina aineina, jotka soveltuvat käytettäviksi yhdistelmäterapiassa muilla tunnetuilla syöpävastaisilla aineilla tapahtuvan hoidon yhteydessä. Kaavan (Is) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen niiden entsyymi-inhibiittoriominaisuuksiin kuuluvista tehosta ja muista biokemiallisista parametreistä varmistutaan vaikeuksitta alalla hyvin tunnettujen bio-

kemiallisten menettelyiden avulla. Tosiasialliset annostasot niiden spesifistä loppukäyttösovellutusta silmälläpitäen riippuvat luonnollisesti hoidettavan ihmis- tai eläinpotilaan sairaustilan luonteesta ja vakavuudesta hoitavan lääkärin määrityksen mukaan. Oletettavasti yleinen loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä kudos- tai plasmakallikreinssin inhibiittoreina, kaava on

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (It)$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on P_2P_3 tai $P_2P_3P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti läsnä ei ole lainkaan suojaryhmää,

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä E tai F, edullisesti Phe,

P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä C, E tai F, edullisesti D-konfiguraatiossaan, edullisesti D-Pro,

R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä A jäännös, edullisesti Arg.

Edullisia yhdisteitä ovat:

D-Pro-Phe-Arg[C(O)H],

D-Pro-Phe-Arg[$C(O)CH_3$].

Kaavan (It) mukaiset yhdisteet inhiboivat kudos- tai plasmakallikreinssiä, minkä vuoksi ne estävät kiniinikerääntymien muodostusta. Kiniinien tiedetään yleisesti aiheuttavan esim. bakteeri- tai virustulehdukseen ja -tartuntaan liittyvää kipua ja verisuonien läpäisevyyttä; kiniinikerääntymien muodostuksen estokyky tekee näistä yhdisteistä hyödyllisiä kivun ja tulehduksen lievittämiseksi. Lisäksi nämä yhdisteet ovat hyödyllisiä miespuolis-

ten yksilöiden ehkäisyaineina, koska ne häiritsevät dramaattisella tavalla normaalia spermafunktiota. Niiden loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä kalpaiinin inhibiittoreina, kaava on

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (Iu)$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on ryhmä-K-suojaryhmä, P_2P_3 tai $P_2P_3P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisia suojaryhmiä ovat CBZ, Bz tai Ac,

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä E tai F, edullisesti Ala, Phe tai Lys,

P_3 puuttuu tai on alfa-aminohappo ryhmästä B, E tai F, edullisesti se puuttuu,

R_2 on H, alfa-aminohapon ryhmästä E, F tai J jäännös tai $-A-Si-R_7R_8R_9$, C_{1-7}-alkyyli, bentsyyli, fenetyyli tai naftyyli, edullisesti sykloheksyylimetyyli (CHM), naftyyli (NAP), trimetyylisilyylimetyyli (TMSM), bentsyylidimetyylisilyylimetyyli (BDMS-M), Lys tai Phe.

Edullisia kaavan (Iu) mukaisia yhdisteitä ovat:

Ac-Ala-Lys[$C(O)OCH_3$],

CBZ-Phe-[$C(O)CH_3$],

CBZ-Val-Phe-[$C(O)OCH_3$],

CBZ-Val-Phe-[$C(O)CH_3$],

CBZ-Val-Phe-[C(O)Et].

Koska kaavan (Iu) mukaiset yhdisteet inhiboivat kalpaiini- ja katepsiini-B-proteaaseja, (a) niillä on vaikutusta soluliikkuvuuteen solunulkoisessa matriisissa,

mikä tekee näistä yhdisteistä hyödyllisiä syövän etäpesäkkeiden hoitamiseksi; (b) ne aiheuttavat pitkäaikaisia muutoksia säätöproteiineissa (esim. proteiinikinaasi-C:n alassäätö) sekä hajottavat solun tukiverkostoa, mistä aiheutuu sekundäärivaikutuksia verihiutaleaktivaatioon (esim. hyytymän muodostuminen tehostuu), valkosolurakeiden hajottamiseen (tulehduksen ja immunologisten sairauksien, esim. niveltulehduksen, keuhkolaajentuman, pesäkekovettumataudin ja systeemisen punahukan, hoitosovellutus); (c) niillä on yleinen solunsisäinen proteolyyttinen erityisesti lihassoluihin kohdistuva vaikutus, jolla on sekundäärivaikutus verettömyys/uudelleenkierto-solukuolemiin, mikä tekee näistä yhdisteistä hyödyllisiä halvauksien ja sydänkohtauksien hoidossa; ja (d) ne edistävät punasolulyysin salpausta, mikä tekee näistä yhdisteistä hyödyllisiä tilojen hoidossa, joihin liittyy liiallista punasoluhajoamista, kuten sirppisoluanemia, sekä munuaisdialyysissä. Oletettavasti loppukäyttöannostustaso on noin 0,01 - 10 mg/kg päivässä tehokkaan terapeuttisen vaikutuksen saamiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden, jotka ovat hyödyllisiä replikaatiolle välttämättömien retrovirusproteaasien inhibiittoreina, kaava on

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (Iv)$$

jolloin mukaan luetaan näiden yhdisteiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja jolloin kaavassa

X on H tai $-C(O)R_3$,

R_3 on H, metyyli, etyyli, OH, metoksi tai etoksi,

R_1 on $P_2P_3P_4$ tai $P_2P_3P_4P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä, edullisesti P_g puuttuu,

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä C', E', F' tai G', edullisesti Asn, Gln tai Ala,

P_3 on alfa-aminohappo ryhmästä C', E', F' tai G', edullisesti Asn, Gln tai Ala,

P_4 on alfa-aminohappo ryhmästä C', β-Ala tai β-Val, edullisesti Ser tai Thr,

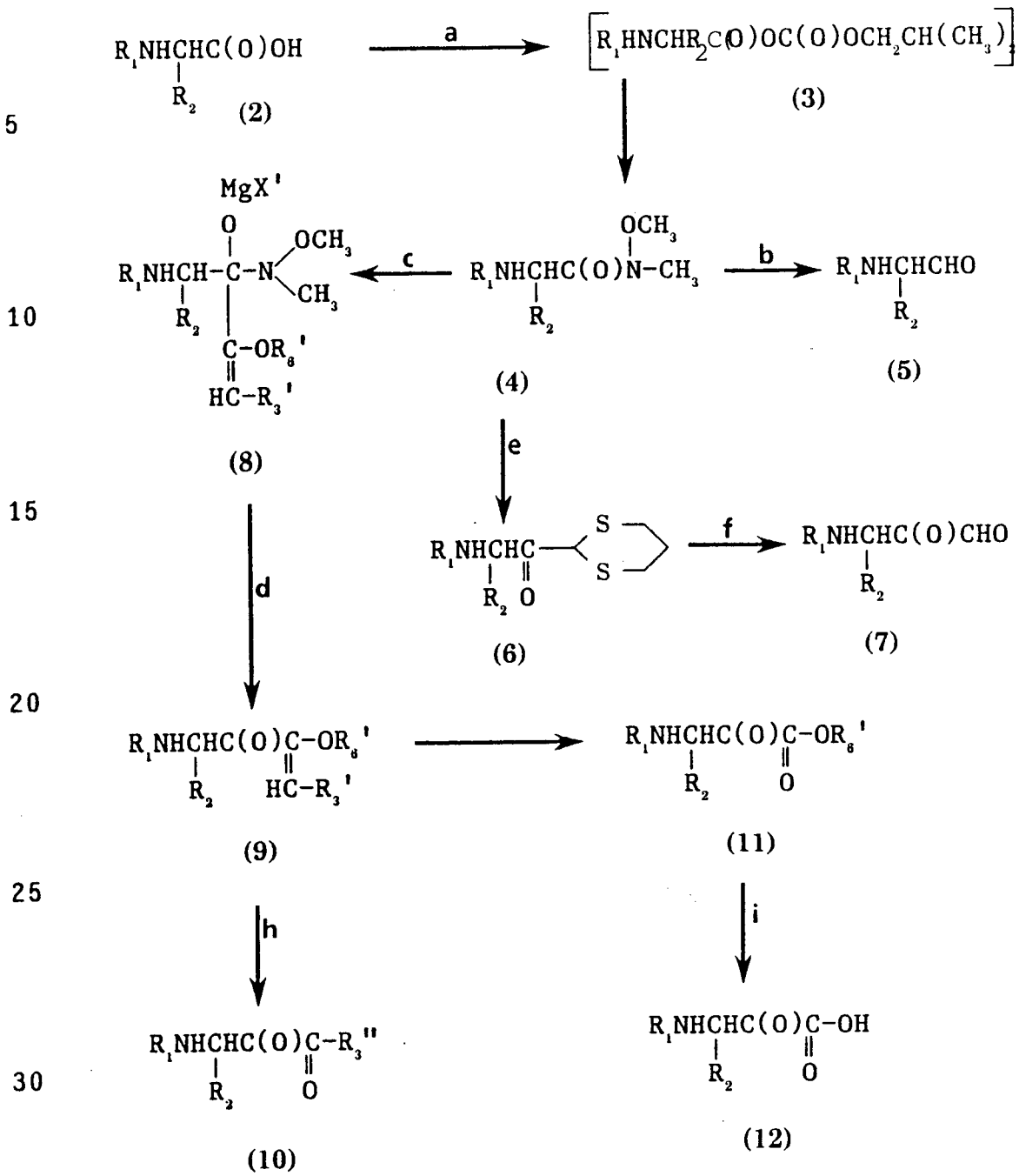
R_2 on alfa-aminohapon ryhmästä E' tai F' jäännös tai sykloheksyylimetyyli, edullisesti Tyr, Phe tai CHM.

Edullisina kaavan (Iv) mukaisia yhdisteitä ovat:

Ser-Gln-Asn-Tyr[C(O)OCH_3],
Ser-Gln-Asn-Phe[C(O)OCH_3],
Ser-Leu-Asn-Tyr[C(O)OCH_3],
Ser-Leu-Asn-Phe[C(O)OCH_3],
Ser-Gln-Asn-Tyr[C(O)CH_3],
Ser-Gln-Asn-Phe[C(O)CH_3],
Ser-Leu-Asn-Tyr[C(O)CH_3],
Ser-Leu-Asn-Phe[C(O)CH_3].

Kaavan (Iv) mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutuksessa retrovirustartuntojen hoitamiseksi niitä annetaan noin 1 - 100 mg/kg ruumiinpainoa päivässä, edullisesti laskimonsisäisesti.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa alalla tunnettuja tavanomaisia kemiallisia menettelyitä vastaavilla menetelmillä. Seuraavassa esitetään nämä menetelmät ja selostetaan niitä.


R1NHCHC(O)OH
R2
(2)
a
[R1HNCHR2C(O)OC(O)OCH2CH(CH3)2]
(3)
MgX'
O
OCH3
R1NHCH-C-N
CH3
R2
C-OR8'
HC-R3'
(8)
c
R1NHCHC(O)N-CH3
R2
(4)
b
R1NHCHCHO
R2
(5)
e
S
S
R1NHCHC
R2 O
(6)
f
R1NHCHC(O)CHO
R2
(7)
d
R1NHCHC(O)C-OR8'
R2
HC-R3'
(9)
R1NHCHC(O)C-OR8'
R2
O
(11)
h
R1NHCHC(O)C-R3''
R2
O
(10)
i
R1NHCHC(O)C-OH
R2
O
(12)

jolloin esitetyssä kaaviossa X' on kloori tai bromi, R_3' on H tai metyyli, R_3" on metyyli tai etyyli, R_6' on metyyli tai etyyli ja R_1 ja R_2 ovat kuten aiemmin määritelty.

Edeltävän reaktiokaavion reaktioiden suorittamiseksi lähtöaineilla (2) suoritetaan menetelmävaihe (a), joka aloitetaan anionisoimalla lähtöaine emäksellä, edullisesti N-metyylimorfoliinilla, trietyyliamiinilla (TEA:lla), diisopropyylietyyliamiinilla (DIEA:lla) tai muilla sopivilla amiineilla. Edullisesti anioni muodostetaan käyttäen ylimäärin amiinia, sekoittaen seosta noin -15 - 10°C:ssa, edullisesti 0°C:ssa. Lisäämällä ekvivalenttinen määrä isobutyylikloroformaattia samalla noin -20°C:ssa jäähdyttäen muodostetaan <u>in situ</u> seka-anhydridi (3). (Isobutyylikloroformaatin asemesta voidaan käyttää muita, funktionaalisesti samanarvoisia peptidikytkemisreagensseja, kuten dietyylisyaanifosfonaattia, DCC-, BOP-reagensseja, BOP-kloridia.) Lisäämällä mooliekvivalenttinen määrä N,O-dimetyylihydroksyyliamiinia aktivoituun <u>in situ</u> välituotteeseen (3) saadaan kaavan 4 mukainen dimetyylihydroksamiinihappojohdannainen (eli N-metyyli-N-metoksiamidi). Tämä vaihe kuten myös reaktiovaiheet (b) ja (g) suoritetaan inertissä suojakaasu-ilmakehässä (argon tai typpi) vedettömissä olosuhteissa.

Hydroksamiinijohdannaiset (4) voidaan pelkistää kemiallisesti vaiheessa (b) käyttäen tavanomaisia Castron pelkistysolosuhteita, esim. litiumaluminiumhydridiä THF:ssä 0 °C:ssa, tai muita funktionaalisesti samanarvoisia pelkistysolosuhteita, haluttujen aldehydien (5) saamiseksi, tai ne voidaan johtaa vaiheiden (c) ja (d) mukaisiin reaktio-olosuhteisiin yhdisteiden 9 muodostamiseksi. Vaihe (c) käsittää Grignard-reaktion tavanomaisissa reaktio-olosuhteissa, jolloin esimerkiksi reagoivat aineet saatetaan kosketuksiin inertissä liuottimessa, edullisesti tetrahydrofuraanissa, noin -20 - 0°C:n lämpötilassa. Grignard-reagenssi valmistetaan juuri ennen käyttöä jos-

tain organolitiumyhdisteestä, esim. lisäämällä t-butyylilitiumia etyylivinyylieetteriin, joka muutetaan etyylivinyylieetteri-Grignard-reagenssiksi reaktiossa magnesiumbromidin kanssa alalla hyvin tunnettuja tavanomaisia menettelyitä käyttäen. Hydroksamiinijohdannaiset (4) lisätään Grignard-reagenssiin in situ Grignard-kompleksin (8) muodostamiseksi, joka vaiheessa (d) muutetaan alfa-ketovinyylieetteriksi (9), minkä jälkeen sanottu alfa-ketovinyylieetteri muutetaan käsittelemällä kloorivetyhapolla dioksaani/vesi-seoksessa tai jossain muussa inertissä liuottimessa kuten tetrahydrofuraanissa halutuiksi kaavan 10 mukaisiksi diketoneiksi.

Halutun kaavan 7 mukaisen alfa-ketoaldehydin saamiseksi hydroksamiinihappojohdannaisiin 4 voidaan kohdistaa nukleofiilinen reaktio 2-metallo-1,3-ditiaania käyttäen D. Seebachin ja E.J. Coreyn (J.Org.Chem. 40 (1975) 231) kuvaamien menettelyiden mukaan yhdisteiden 6 muodostamiseksi. Edullisesti 2-metallo-1,3-ditiaani muodostetaan lisäämällä lievä ylimäärä (5 %) n-butyylilitiumia 1,3-ditiaanin -40 ^{o}C:seen jäähdytettyyn liuokseen tetrahydrofuraanissa. Tähän liuokseen lisätään 1/2-ekvivalenttia johdannaisia 4 inertissä liuottimessa ja seosta sekoitetaan noin -20 - 20°C:n lämpötilassa 1 - 24 tunnin ajan. Tioketaalijohdannaiset 6 voidaan hydrolysoida halutuiksi ketoaldehydijohdannaisiksi 7 noudattamalla tavanomaisia menettelyitä (J.Org.Chem. 36 (1971) 3553) kuten käyttämällä Lewis-happoja, $HgCl_2$:ta tai BF_3-eteraattia ei-liukoisen emäksen, HgO:n tai CO_3CO_2:n, läsnäollessa vesipohjaisessa polaarisessa liuottimessa, tai käyttämällä hapetinta, esim. N-halogeenisukkiini-imidiä asetonitriilin vesiliuoksessa.

Haluttujen alfa-ketoesterien saamiseksi kaavan 9 mukaisiin etyylivinyylieettereihin kohdistetaan otsonolyysi (g), joka käsittää käsittelyn otsonilla metyleenikloridissa tai muussa inertissä liuottimessa -78 ^{o}C:ssa iner-

tissä suojakaasu-ilmakehässä (typpi tai argon) otsonidin muodostamiseksi in situ, joka otsonidi saatetaan reagoimaan dimetyylisulfidin kanssa haluttujen, kaavan 11 mukaisten alfa-ketoesterien muodostamiseksi. Näihin yhdisteisiin (11) voidaan sitten kohdistaa happo- tai emäskatalysoitu hydrolyysi (edullisesti LiOH) kaavan 12 mukaisten yhdisteiden muodostamiseksi.

Luonnollisesti sen ollessa synteesin kannalta kätevämpää, kaavojen VII ja XI mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on suojaryhmä (edullisesti BOC), voidaan valmistaa analogisilla kemiallisilla menetelmillä ja käyttää niitä sitten kiinteäfaasisarja- ja lohkofaasisynteesimenettelyissä halutun R_1-osuuden omaavien yhdisteiden valmistamiseksi.

Kiinteäfaasisarjamenettely voidaan suorittaa käyttäen vakiintuneita automaattisia menetelmiä kuten käyttämällä automaattista peptidisyntetisaattoria. Tässä menettelyssä aminosuojattu aminohappo sidotaan hartsitukeen karboksyylipäädystään, minkä jälkeen aminohapon suojaryhmä aminoasemasta, johon peptidisidos halutaan, poistetaan, aminoryhmä neutraloidaan emäksellä ja seuraava halutun sekvenssin mukainen aminosuojattu aminohappo kytketään peptidisidoksella. Suojaryhmänpoisto-, neutralointi- ja kytkemisvaiheita toistetaan, kunnes haluttu polypeptidi on syntetisoitu. Kyseisen keksinnön mukaiset yhdisteet syntetisoidaan täten niiden karboksyylipäädystä niiden aminopäätyyn. Aminosuojattu aminohappo voi olla tavallinen aminohappo, sen johdannainen tai isomeeri, tai ulokeryhmä. Käytetty hartsituki voi olla mikä tahansa sopiva hartsi, jota alalla tavanomaisesti käytetään polypeptidien valmistamiseksi kiinteäfaasisynteesillä. Edullinen hartsi on polystyreeni, johon on ristikytketty noin 0,5 - noin 3 % divinyylibentseeniä, joka on joko bentshydryyliamidoitu, kloorimetyloitu tai hydroksimetyloitu amidi- tai esterimuodostuskeskusten saamiseksi ensimmäiseksi lisätylle aminosuojatulle aminohapolle.

Esimerkkiä hydroksimetyylihartsista kuvaavat Bodansky et.al. (Chem.Ind. (London) 38 (1966) 1597-1598). Kloorimetyyli- ja bentshydryyliamiinihartsien valmistusta kuvaavat Stewart et.al. ("Solid Phase Peptide Synthesis", 2. painos, Pierce Chemical Co., Rockford, Illinois (1984), luku 2, ss. 54-55). Monia näistä hartseista on kaupallisesti saatavana. Yleensä ottaen aminosuojattu aminohappo, jonka halutaan sijaitsevan peptidin karboksyylipäädyssä, sidotaan hartsiin alalla tunnettuja ja hyväksyttyjä tavanomaisia menettelyitä ja käytäntöjä käyttäen. Esimerkiksi aminosuojattu aminohappo voidaan sitoa hartsiin Gisinin menetelmän (Helv.Chim.Acta 56 (1973) 1476) mukaan. Haluttaessa käyttää hartsia, joka sisältää bentshydryyliamiiniosuuden hartsiin sitomiskeskuksena, aminosuojattu aminohappo kytketään hartsiin sen alfa-karboksyylihapon ja hartsin amino-osuuden välisellä amidisidoksella. Tämä kytkeminen suoritetaan käyttäen tavanomaisia, alla kuvatun mukaisia kytkemismenettelyitä. Monia hartsiin valmiiksi sidottuja aminohappoja on kaupallisesti saatavana.

Kussakin polypeptidisekvenssiin vietävässä aminohapossa käytetty alfa-aminon suojaryhmä voi olla mikä tahansa tällainen alalla tunnettu ryhmä. Aminon suojaryhmäluokista tarkastellaan seuraavia: (1) asyylin tyyppiset suojaryhmät kuten formyyli, trifluoriasetyyli, ftalyyli, p-tolueenisulfonyyli (tosyyli), bentseenisulfonyyli, nitrofenyylisulfenyyli, trityylisulfenyyli, o-nitrofenoksiasetyyli ja alfa-klooributyryyli; (2) aromaattisen uretaanin tyyppiset suojaryhmät kuten bentsyylioksikarbonyyli ja substituoidut bentsyylioksikarbonyylit kuten p-kloori-bentsyylioksikarbonyyli, p-metoksibentsyylioksikarbonyyli, p-nitrobentsyylioksikarbonyyli, p-bromibentsyylioksikarbonyyli, 1-(p-bifenylyyli)-1-metyylietoksikarbonyyli, alfa,alfa-dimetyyli-3,5-dimetoksibentsyylioksikarbonyyli ja bentshydryylioksikarbonyyli; (3) alifaattisen uretaanin tyyppiset suojaryhmät kuten tert-butyylioksikarbonyyli

(Boc), di-isopropyylimetoksikarbonyyli, isopropyylioksikarbonyyli, etoksikarbonyyli ja allyylioksikarbonyyli; (4) sykloalkyyliuretaanin tyyppiset suojaryhmät kuten syklopentyylioksikarbonyyli, adamantyylioksikarbonyyli ja sykloheksyylioksikarbonyyli; (5) tiouretaanin tyyppiset suojaryhmät kuten fenyylitiokarbonyyli; (6) alkyylin tyyppiset suojaryhmät kuten trifenyylimetyyli (trityyli) ja bentsyyli (Bzl); (7) trialkyylisilaanisuojaryhmät kuten trimetyylisilaani. Edullinen alfa-aminon suojaryhmä on tert-butyylioksikarbonyyli (Boc). Boc:n käyttöä aminohappojen alfa-aminon suojaryhmänä kuvaavat Bodansky et.al. lähteessä "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berliini, 1984, s. 20.

Kun aminosuojattu aminohappo on kytketty hartsitukeen, alfa-aminon suojaryhmä poistetaan käyttäen mitä tahansa sopivaa menettelyä kuten käyttämällä trifluorietikkahappoa, trifluorietikkahappoa dikloorimetaanissa, tai kloorivetyä (HCl) dioksaanissa. Suojaryhmän poisto suoritetaan lämpötilassa 0 ^{o}C:sta huoneen lämpötilaan. Spesifisten aminon suojaryhmien poistamiseksi voidaan käyttää muita tavanomaisia pilkkomisreagensseja alalla tunnetuissa ja hyväksytyissä olosuhteissa.

Alfa-aminon suojaryhmän poistamisen ja neutraloinnin jälkeen seuraava haluttu aminosuojattu aminohappo kytketään peptidisidoksella. Tätä suojaryhmänpoisto-, neutralointi- ja kytkemismenettelyä toistetaan, kunnes halutun sekvenssin mukainen polypeptidi on valmis. Vaihtoehtoisesti useita aminohapporyhmiä voidaan kytkeä liuosmenetelmän mukaan ennen yhdistelmän kytkemistä hartsin tukemaan aminohapposekvenssiin.

Alan keskimääräinen taitaja kykenee valitsemaan sopivan kytkemisreagenssin ja käyttämään sitä tarkoituksenmukaisesti. Jos lisättävä aminohappo on Gln, Asn tai Arg, erityisen sopivia kytkemisreagensseja ovat N,N-disykloheksyylikarbodi-imidi ja 1-hydroksibentsotriatsoli. Näi-

tä reagenssejä käyttämällä estetään nitriilin tai laktaamin muodostuminen. Muita kytkemisreagensseja ovat (1) karbodi-imidit (esim. N,N-disykloheksyylikarbodi-imidi ja N-etyyli-N'-(gamma-dimetyyliaminopropyylikarbodi-imidi); (3) keteeni-imiinit; (4) isoksatsoliumsuolat (esim. N-etyyli-5-fenyyli-isoksatsolium-3-sulfonaatti); (5) monosykliset typpipitoiset heterosykliset luonteeltaan aromaattiset amidit, jotka sisältävät renkaassa 1 - 4 typpiatomia, kuten imidatsolidit, pyratsolidit ja 1,2,4-triatsolidit (käytettäväksi soveltuvia spesifisiä heterosyklisiä amideja ovat N,N-karbonyylidi-imidatsoli ja N,N-karbonyylidi-1,2,4-triatsoli); (6) alkoksyloitu asetyleeni (esim. etoksiasetyleeni); (7) aminohapon karboksyyliosuuden kanssa seka-anhydridin muodostavat reagenssit (esim. etyylikloroformaatti ja isobutyylikloroformaatti) tai kytkettävän aminohapon symmetrinen anhydridi (esim. Boc-Ala-o-Ala-Boc); (8) typpipitoiset heterosykliset yhdisteet, jotka käsittävät hydroksyyliryhmän yhdessä rengastypessä (esim. N-hydroksiftalimidi, N-hydroksisukkiini-imidi ja 1-hydroksibentsotriatsoli). Muita aktivointireagensseja ja niiden käyttöä peptidikytkennässä kuvaa Kapoor (J.Pharm.Sci. 59 (1970) 1-27). Yleensä edullinen kytkemismenetelmä kyseisessä keksinnössä käytetyille aminohapoille on symmetrisen anhydridin käyttö kytkemisreagenssina.

Edullinen kytkemismenetelmä aminohapoille Gln, Asn ja Arg on saattaa suojattu aminohappo tai sen johdannainen tai isomeeri reagoimaan N,N-disykloheksyylikarbodi-imidin ja 1-hydroksibentsotriatsolin (1:1) kanssa N,N-dimetyyliformamidissa (DMF:ssä) hartsin tai hartsiin sidotun aminohapon tai peptidin läsnäollessa. Edullisessa kytkemismenetelmässä muille aminohapoille suojattu aminohappo, tai sen johdannainen tai isomeeri, saatetaan reagoimaan N,N-disykloheksyylikarbodi-imidin kanssa dikloorimetaanissa symmetrisen anhydridin muodostamiseksi. Symmetrinen anhydridi viedään sitten kiinteäfaasireaktoriin, joka sisältää hart-

sin tai hartsiin sidotun aminohapon tai peptidin, ja suoritetaan kytkeminen DMF:ssä väliaineena tai dikloorimetaanissa tai DMF:dikloorimetaanissa (1:1). Edullinen on DMF-väliaine. Kytkemisreaktion onnistumista synteesin kussakin vaiheessa tarkkaillaan ninhydriinikokeen avulla kuten kuvanneet Kaiser et.al. (Analyt.Biochem. 34 (1970) 595). Tapauksissa, joissa kytkeytyminen on epätäydellinen, kytkemismenettely toistetaan. Jos kytkeytyminen on edelleen epätäydellinen, vailla suojaryhmää oleva amiini salvataan sopivalla salpaavalla reagenssilla, jolloin sen osallistuminen synteesiin estyy. Sopivat salpaavat reagenssit ja niiden käyttö ovat alalla tuttuja ja hyväksyttyjä. Esimerkkejä sopivista salpaavista reagensseista ovat asetanhydridi ja asetyyli-imidatsoli kuten kuvanneet Stewart et.al. ("Solid Phase Peptide Synthesis", 2. painos, Pierce Chemical Co., Rockford, Illinois, 1984, luku 2, s. 73).

Kun haluttu aminohapposekvenssi on saatu, peptidi lohkaistaan hartsista. Tämä voidaan suorittaa alalla tunnetuilla ja hyväksytyillä menettelyillä, kuten hydrolysoimalla hartsiin kiinnittynyt esteri- tai amidisidos. Edullisesti peptidi lohkaistaan bentshydryyliamiinihartsista liuoksella, jossa on dimetyylisulfidia, p-kresolia, tiokresolia tai anisolia vedettömässä fluorivedyssä. Lohkaisureaktio suoritetaan edullisesti lämpötilassa noin $0^{o}C$:sta noin huoneen lämpötilaan ja sen annetaan edullisesti kestää noin 5 minuutista noin 5 tuntiin.

Kuten peptidisynteesiin kiinteässä faasissa liittyen tiedetään, monet aminohapot käsittävät sivuketjufunktioita, jotka on suojattava peptidiä valmistettaessa. Tarkoituksenmukaisen suojaryhmän näitä sivuketjufunktioita silmälläpitäen valinta ja käyttö kuuluvat alan ammattilaisten taitamuksen piiriin ja ovat riippuvaisia suojattavasta aminohaposta sekä peptidin käsittämistä muista suojatuista aminohappojäännöksistä. Tällaisen sivuketjusuojaryhmän valinta on siinä mielessä tärkeätä, että ryhmä

ei saa irrota synteesin käsittämissä suojaryhmänpoisto- ja kytkemisvaiheissa. Esimerkiksi käytettäessä Boc:tä alfa-aminon suojaryhmänä seuraavat sivuketjun suojaryhmät soveltuvat käytettäviksi: p-tolueenisulfonyyli- (tosyyli-) osuuksilla voidaan suojata sellaisten aminohappojen kuten Lys ja Arg aminosivuketjut; p-metyylibentsyyli-, asetamidometyyli-, bentsyyli- (Bzl-) tai t-butyylisulfonyyliosuuksia voidaan käyttää sulfidipitoisten sivuketjujen sellaisissa aminohapoissa kuten kysteiini, homokysteiini, penisillamiini ja johdannaiset tai samankaltaiset suojaamiseksi; bentsyyli- (Bzl-) tai sykloheksyyliesteriosuuksilla voidaan suojata sellaisten aminohappojen kuten Asp ja Glu karboksyylihapposivuketjut; bentsyyli- (Bzl-) eetterillä voidaan suojata sellaisten aminohappojen kuten Ser ja Thr hydroksyyliryhmän käsittävät sivuketjut; ja 2-bromikarbobentsoksi- (2Br-Z-) osuudella voidaan suojata sellaisten aminohappojen kuten Tyr hydroksyyliryhmän käsittävät sivuketjut. Nämä sivuketjun suojaryhmät lisätään ja poistetaan alalla hyvin tunnettuja tavanomaisia käytäntöjä ja menettelyitä käyttäen. Edullisesti nämä sivuketjun suojaryhmät poistetaan anisolin liuoksella vedettömässä fluorivedyssä (1:10). Tyypillisesti sivuketjujen suojaryhmät poistetaan vasta sitten, kun peptidiketjun synteesi on päättynyt, mutta vaihtoehtoisesti nämä ryhmät voidaan poistaa minä tahansa tarkoituksenmukaisena ajankohtana. Edullisesti näiden sivuketjujen suojaryhmät poistetaan samalla, kun peptidi lohkaistaan hartsista.

Sitten yhdisteet eristetään ja niitä puhdistetaan tavanomaisilla menettelyillä. Halutut aminohapot, niiden johdannaiset tai isomeerit voidaan saada kaupallisina tuotteina tai ne voidaan syntetisoida alalla hyvin tunnettuja tavanomaisia käytäntöjä ja menettelyitä noudattaen.

Seuraavat spesifiset esimerkit annetaan tämän keksinnön mukaisen valmistuksen havainnollistamiseksi, jolloin yhdistevalikoiman tarkoitus ei ole rajata kaavan I piiriin kuuluvia yhdisteitä.

Esimerkki 1

Karbamiinihappo, [1-[[[3-etoksi-2-okso-1-(fenyylimetyyli)-3-butenyyli]amino]karbonyyli]-2-metyylipropyyli]-, fenyylimetyyliesteri

Liuos, jossa oli etyylivinyylieetteriä (3 ml) tetrahydrofuraanissa (20 ml), jäähdytettiin -78 °C:seen ja lisättiin t-butyylilitiumia (10 ml, 17 mmol, 1,7 M liuos pentaanissa). Seos lämmitettiin 0 °C:seen ja sekoitettiin 0,75 tunnin ajan. Seokseen lisättiin magnesiumbromidieteraattia (4,38 g, 17 mmol) ja sekoitettiin 5 minuuttia. Sitten seokseen lisättiin liuos, jossa oli L-fenyylialaniiniamidia, N-[(fenyylimetoksi)karbonyyli]-L-valyyli-N-metoksi-N-metyyli-, (1,75 g, 3,98 mmol) tetrahydrofuraanissa (5 ml), minkä jälkeen seosta sekoitettiin 1,5 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin laimeaan ammoniumkloridiliuokseen, vesifaasi erotettiin ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 75 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin laimealla natriumvetykarbonaattiliuoksella sekä kuivattiin natriumsulfaatilla. Poistamalla liuotin tyhjössä haihduttamalla saatiin 1,7 g raakatuotetta, jota puhdistettiin uudelleenkiteyttämällä 40 % etyyliasetaatti/-heksaanista, jolloin saalis oli 1,1 g.

Esimerkki 2

Karbamiinihappo, [1-[[[2,3-diokso-1-(fenyylimetyyli)-butyyli]amino]karbonyyli]-2-metyylipropyyli]-, fenyylimetyyliesteri

Liuokseen, jossa oli karbamiinihapon, [1-[[[3-etoksi-2-okso-1-(fenyylimetyyli)-3-butenyyli]amino]karbonyyli]-2-metyylipropyyli]-, fenyylimetyyliesteri, stereoisomeeriä (300 mg) 5:1 dioksaani/vesi-seoksessa (10 ml), lisättiin konsentroitua kloorivetyhappoa. Seosta sekoitettiin 24 tunnin ajan huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen se kaadettiin laimeaan natriumvetykarbonaattiliuokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Saadut etyyliasetaattifaasit yhdistettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla

sekä poistettiin liuotin tyhjössä haihduttamalla, jolloin saatiin 330 mg raakatuotetta, jota paisuntakromatografiaajossa (30 % etyyliasetaatti/heksaani) puhdistamalla saatiin 210 mg haluttua tuotetta.

Esimerkki 3

L-Fenyylialaniiniamidi, N-[(fenyylimetoksi)karbonyyli]-L-valyyli-N-metoksi-N-metyyli

Lietteeseen, jossa oli L-fenyylialaniinia, N-[N-[(fenyylimetoksi)karbonyyli]-L-valyyli)-, (2,5 g, 6,25 mmol) metyleenikloridissa (25 ml), lisättiin N-metyylimorfoliinia (1,5 ml). Liuos jäähdytettiin -15 °C:seen, minkä jälkeen siihen lisättiin isobutyylikloroformaattia (0,8 ml). Liuosta sekoitettiin 20 minuutin ajan, minkä jälkeen siihen lisättiin N,O-dimetyylihydroksyyliamiini-hydrokloridia (1,0 g). Liuosta sekoitettiin -15 °C:ssa tunnin ajan ja sen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, jossa sitä sekoitettiin vielä 3 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin laimeaan natriumvetykarbonaattiliuokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 75 ml). Saadut etyyliasetaattifaasit yhdistettiin ja kuivattiin natriumsulfaatilla, liuotin poistettiin tyhjössä haihduttamalla ja saatu raakatuote panostettiin silikageelikolonniin puhdistusta silmälläpitäen. Odotusten mukainen tuote eluoitiin 75 % etyyliasetaatti/heksaanilla, jolloin saanto oli 1,8 g.

Esimerkki 4

L-N-(Fenyylimetoksi)karbonyyli-fenyylialaniiniamidi, N'-metoksi-N'-metyyli

Liuokseen, jossa oli L-N-(fenyylimetoksi)karbonyyli-fenyylialaniinia (25 g, 0,084 mol) metyleenikloridissa (300 ml), lisättiin N-metyylimorfoliinia (18,4 ml, 0,167 mol). Seos jäähdytettiin -15 °C:seen ja lisättiin isobutyylikloroformaattia (10,8 ml, 83,6 mmol). Seosta sekoitettiin -15 °C:ssa 15 minuutin ajan, minkä jälkeen siihen lisättiin N,O-dimetyylihydroksyyliamiini-hydrokloridia (8,5 g). Seosta sekoitettiin -15 °C:ssa tunnin ajan, minkä

jälkeen sen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, jossa sitä sekoitettiin 3 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin veteen (300 ml), vesifaasi erotettiin ja sitä uutettiin metyleenikloridilla (2 x 150 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin ja kuivattiin natriumsulfaatilla, minkä jälkeen ne konsentroitiin 100 ml:n tilavuuteen, ja liuos suodatettiin silikageelikerroksen (2 tuumaa = noin 5 cm) läpi. Silikageeli pestiin metyleenikloridilla (200 ml), suodokset yhdistettiin ja liuotin poistettiin, jolloin saatiin 26,14 g odotusten mukaista tuotetta.

Esimerkki 5

2-etoksi-5-fenyyli-4-[(fenyylimetoksi)karbonyyli]-amino-3-okso-1-penteeni

Liuos, jossa oli etyylivinyylieetteriä (1,38 ml, 14,5 mmol) tetrahydrofuraanissa (40 ml), jäähdytettiin -78 °C:seen ja siihen lisättiin t-butyylilitiumia (8,53 ml, 14,5 mmol, 1,7 M liuos pentaanissa). Seos lämmitettiin 0 °C:seen, jossa sitä sekoitettiin 45 minuutin ajan, minkä jälkeen se jäähdytettiin -30 °C:seen ja lisättiin magnesiumbromidieteraattia (3,74 g, 14,5 mmol). Seos lämmitettiin 0°C:seen 15 minuutissa, minkä jälkeen lisättiin L-N-(fenyylimetoksi)karbonyyli-fenyylialaniiniamidia, N'-metoksi-N'-metyyli-, (1,0 g, 2,9 mmol). Seoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin 3 tunnin ajan. Seos kaadettiin laimeaan ammoniumkloridiliuokseen ja uutettiin dietyylieetterillä (3 x 100 ml). Saadut eetterifaasit yhdistämällä, ne natriumsulfaatilla kuivaamalla ja liuotin poistamalla saatiin 0,8 g raakatuotetta. Raakatuote (600 mg) panostettiin silikageeliin, jota 20 % etyyliasetaatti/heksaanilla eluoimalla saatiin 410 mg odotusten mukaista tuotetta.

Esimerkki 6

2,3-diokso-5-fenyyli-4-[(fenyylimetoksi)karbonyyli]aminopentaani

Liuokseen, jossa oli 2-etoksi-5-fenyyli-4-[(fenyylimetoksi)karbonyyli]amino-3-okso-2-penteenia (100 mg)

metanolissa (10 ml), lisättiin konsentroitua kloorivetyhappoa (0,1 ml). Seosta sekoitettiin 24 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin veteen ja lisättiin natriumvetykarbonaattia. Vesifaasia uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 50 ml). Saadut orgaaniset faasit yhdistettiin ja kuivattiin natriumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin tyhjössä pois haihduttamalla saatiin 95 mg raakatuotetta. Tätä raakatuotetta paisuntakromatografia-ajossa (30 % etyyliasetaatti/-heksaani) puhdistamalla saatiin 65 mg haluttua tuotetta.

Esimerkki 7

Karbamiinihappo, [5-[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-6-(metoksimetyyliamino)-6-oksoheksyyli]-, fenyylimetyyliesteri

Liuos, jossa oli L-lysiiniä, N^2-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]-N^6-[(fenyylimetoksi)karbonyyli]-, (10 g, 26,3 mmol) metyleenikloridissa, jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin di-isopropyylietyyliamiinia (9,15 ml). Seokseen lisättiin isobutyylikloroformaattia (3,4 ml, 26,3 mmol), minkä jälkeen se jäähdytettiin -15 °C:seen, sekoitettiin 15 minuutin ajan ja lisättiin N,O-dimetyylihydroksyyliamiini-hydrokloridia (2,7 g). Seosta sekoitettiin -15 °C:ssa 2 tunnin ajan, minkä jälkeen sen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin 18 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin veteen (200 ml) ja uutettiin metyleenikloridilla (2 x 150 ml). Saadut metyleenikloridifaasit yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tyhjössä haihduttamalla, jolloin saatiin 13,5 g raakatuotetta. Tämä raakatuote (3,0 g) panostettiin silikageeliin puhdistusta silmälläpitäen, jolloin 50 % etyyliasetaatti/heksaanilla eluoimalla saatiin 2,01 g haluttua tuotetta.

Esimerkki 8

Karbamiinihappo, [5-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-7-etoksi-6-okso-7-oktenyyli]-, fenyylimetyyliesteri

Liuos, jossa oli etyylivinyylieetteriä (2 ml) tetrahydrofuraanissa, jäähdytettiin -78 °C:seen ja lisättiin t-butyylilitiumia (12 ml, 20,4 ml, 1,7 M liuos pentaanissa). Seosta sekoitettiin -78 °C:ssa tunnin ajan, minkä jälkeen se lämmitettiin 0 °C:seen ja sekoitettiin tunnin ajan. Seokseen lisättiin magnesiumbromidieteraattia (5,33 g, 20,6 mmol), minkä jälkeen sekoitettiin 15 minuutin ajan ja lisättiin karbamiinihappo, [5-[[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-6-(metoksimetyyliamino)-6-oksoheksyyli]-, fenyylimetyyliesteri, (1,75 g). Seosta sekoitettiin tunnin ajan 0°C:ssa, minkä jälkeen se kaadettiin laimeaan ammoniumkloridiliuokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 100 ml). Orgaaniset faasit yhdistettiin ja pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella, vedellä sekä kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin haihduttamalla tyhjössä, minkä jälkeen saatu raakatuote panostettiin silikageeliin puhdistamista silmälläpitäen. 50 % etyyliasetaatti/heksaanilla eluoimalla saatiin 0,97 g haluttua tuotetta.

Esimerkki 9

7-(Fenyylimetoksikarbonyyliamino)-3-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyliamino]-2-oksoheptaanihappo, etyyliesteri

Liuos, jossa oli karbamiinihappoa, [5-[(1,1-dimetyylietoksi)karbonyyli]amino]-7-etoksi-6-okso-7-oktenyyli]-, fenyylimetyyliesteri (2S), (100 mg) metyleenikloridin ja metanolin seoksessa (25/1 ml), jäähdytettiin 78 °C:seen, minkä jälkeen siihen kuplitettiin otsonia kunnes se värjäytyi siniseksi. Seokseen kuplitettiin happea otsoniylimäärän poistamiseksi, minkä jälkeen lisättiin dimetyylisulfidia (100 mg). Seos kaadettiin veteen ja uutet-

tiin metyleenikloridilla (2 x 40 ml). Saadut metyleenikloridifaasit yhdistettiin ja kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin haihduttamalla tyhjössä ja saatu raakatuote panostettiin silikageeliin puhdistamista silmälläpitäen. 50 % etyyliasetaatti/heksaanilla eluoimalla saatiin 45 mg haluttua tuotetta.

Esimerkki 10

L-Fenyylialaminaali, N-[(fenyylimetoksi)karbonyyli]-L-valyyli

Liuos, jossa oli L-fenyylialaniiniamidia, N-[(fenyylimetoksi)karbonyyli]-L-valyyli-N'-metoksi-N'-metyyli-, (3 g, 6,8 mol) tetrahydrofuraanissa (50 ml), jäähdytettiin 0 °C:seen ja lisättiin LAH:ta (250 mg). Seosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuutin ajan, minkä jälkeen reaktio keskeytettiin lisäämällä 10-%:ista kaliumvetysulfaattiliuosta. Seos kaadettiin veteen (400 ml), vesifaasi erotettiin ja sitä uutettiin etyyliasetaatilla (3 x 150 ml). Saadut orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tyhjössä haihduttamalla. Saatu raakatuote panostettiin silikageeliin puhdistusta silmälläpitäen ja tuote eluoitiin 55 % etyyliasetaatti/heksaanilla, jolloin saatiin 1,6 g odotusten mukaista yhdistettä.

Esimerkki 11

2-[L-N-(Fenyylimetoksikarbonyyli)amino)fenyylialaninyyli]-1,3-ditiaani

Liuokseen, jossa oli 1,3-ditiaania (6,0 g, 0,05 mol) tetrahydrofuraanissa (150 ml) -30 °C:ssa, lisättiin n-butyylilitiumia (27,5 ml 2,0 M n-butyylilitiumin liuosta pentaanissa, 0,055 mol). Seosta sekoitetaan 2 tunnin ajan, minkä jälkeen lisättiin liuos, jossa on L-N-[(fenyylimetoksi)karbonyyli]-N'-metoksi-N'-metyylifenyylialaniiniamidia (3,42 g, 10,0 mmol) tetrahydrofuraanissa (15 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 24 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin veteen ja uutettiin dietyylieette-

rillä. Saadut orgaaniset faasit yhdistettiin, pestiin vedellä, kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella sekä kuivattiin natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tyhjössä haihduttamalla ja saatua raakatuotetta puhdistettiin suorittamalla sen paisuntakromatografia-ajo silikageelissä.

Esimerkki 12

3-[((Fenyylimetoksi)karbonyyli)amino]-4-fenyyli-2-oksobutyraldehydi

Liuokseen, jossa oli 2-[L-N-(fenyylimetoksikarbonyyli)amino)fenyylialaninyyli]-1,3-ditiaania (387 mg, 1,0 mmol) asetonitriilin ja veden (9:1) seoksessa (10 ml), lisättiin bis(trifluoriasetoksi)jodibentseeniä (644 mg, 1,5 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa, kunnes reaktio oli ohutlevykromatografia-ajon mukaan mennyt loppuun, jolloin seos kaadettiin natriumvetykarbonaatin kyllästettyyn vesiliuokseen ja uutettiin dietyylieetterillä. Saadut orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla sekä liuotin poistettiin tyhjössä haihduttamalla, minkä jälkeen saatua raakatuotetta puhdistettiin paisuntakromatografia-ajolla silikageelissä.

Esimerkki 13

2-Okso-3-[((fenyylimetoksi)karbonyyli)amino]-4-fenyylivoihappo

2-Okso-3-[((fenyylimetoksi)karbonyyli)amino]-4-fenyylivoihappo-etyylieetteriä (355 mg, 1,0 mmol) liuotettiin dioksaanin ja veden seokseen (10:1, 20 ml), ja seokseen lisättiin LiOH:ta (72 mg, 3,0 mmol). Seosta sekoitettiin 5 tunnin ajan, minkä jälkeen se kaadettiin laimeaan kloorivetyhappoon ja uutettiin dietyylieetterillä. Saadut orgaaniset faasit yhdistettiin, kuivattiin natriumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tyhjössä haihduttamalla. Saatua raakatuotetta puhdistettiin paisuntakromatografia-ajolla silikageelissä.

Edeltävässä kuvataan yksityiskohtaisesti keksinnön kattaman alueen yleisiä ja spesifisiä näkökohtia sekä ku-

vataan, miten keksintö toteutetaan ja miten sitä käytetään. Tämän ohella oheen sisällytetään myös viitteitä, joissa esitellään alan teknisen tason mukaisia menettelyitä - vaikka nämä ovatkin alalla tunnettuja - joiden avulla voidaan arvioida näiden yhdisteiden biokemiallisia vaikutuksia.

Esimerkiksi humaanielastaasi määritetään in vitro käyttäen kromoforisia peptidejä, sukkinyylialanyylialanyylialanyyli-p-nitroanilidia, metoksisukkinyylialanyylialanyyliprolyylivalyyli-p-nitroanilidia ja vastaavia, joita kaikkia on kaupallisesti saatavana. Määrityspuskuri, pH 8,0, ja määritystekniikka ovat samankaltaisia kuin kuvanneet Lottenberg et.al. Entsyymi puhdistetaan ihmisen ysköksistä, vaikka nyttemmin sitä on kaupallisestikin saatavana. Välittömien inhibiittorien kineettinen karakterisointi suoritetaan käyttäen Dixon-kuvaajaa, kun puolestaan hitaasti ja/tai tiukasti sitoutuvien inhibiittorien karakterisoinnissa käytettiin atk-analyysimenettelyitä, joita ovat selostaneet Williams ja Morrison.

Vastaavasti muut proteaasit sekä niiden inhibiittorien vaikutukset määritetään in vitro samankaltaisia spektrianalyysitekniikoita käyttäen: katepsiini-G; trombiini; kymotrypsiini; trypsiini; plasmiini; C1-esteraasi; urokinaasi; plasminogeeniaktivaattori; akrosiini; β-laktamaasi; katepsiini-B; pepsiini; katepsiini-D ja leusiiniaminopeptidaasi. Pseudomonas-elastaasi mitataan yhdistelmämäärityksellä, jossa käytetään humaanielastaasisubstraattia ja mikrosomeista peräisin olevaa aminopeptidaasia.

Radiometriset määritykset angiotensiini-I:tä konvertoivan entsyymin ja enkefalinaasin sekä niiden inhibiittorien mittaamiseksi perustuvat Ryanin menetelmään, ja niissä käytetään valmistajalta Ventrex Laboratories, Inc., saatavana olevaa tritioitua substraattia. Reniinitutkimuksissa käytetään radioimmuunimääritystä. C3-konvertaasia mitataan kuten kuvanneet Tack et.al.

Arvellaan, että edellä mainittuja tekniikoita sekä muita tunnettuja tekniikoita hyödyntämällä kuten myös vertaamalla yhdisteisiin, jotka tiedetään hyödyllisiksi edellä mainittujen sairaustilojen hoidossa, käytettävissä on riittävästi materiaalia, jotta alan keskimääräinen taitaja voi käyttää keksintöä. Luonnollisesti tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden loppukäyttösovellutuksessa kyseiset yhdisteet edullisesti formuloidaan sopiviksi farmaseuttisiksi valmisteiksi kuten tableteiksi, kapseleiksi tai eliksiireiksi annettaviksi suun kautta tai steriileiksi liuoksiksi tai suspensioiksi annettaviksi ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti. Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa kyseistä hoitoa tarvitsevalle (eläin- tai ihmis-) potilaalle annostasoina 0,01 - 10 mg/kg ruumiinpainoa päivässä. Kuten edellä mainittu annos on riippuvainen kyseisen sairauden vakavuudesta, potilaan painosta ja muista sekoista, joihin alan ammattilainen kiinnittää huomiota.

Tyypillisesti edellä kuvatut yhdisteet formuloidaan farmaseuttisiksi koostumuksiksi kuten alla kuvattu.

Noin 10 - 500 mg kaavan I mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa tai mainittujen seosta koostetaan annostusyksikön muotoon käyttäen fysiologisesti hyväksyttävää väliainetta, kantajaa, täyteainetta, sideainetta, säilytysainetta, stabiloimisainetta, flavoriainetta jne. hyväksytyn farmasian alan käytännön mukaisesti. Vaikuttavan aineen määrä näissä koostumuksissa tai valmisteissa on sellainen, jolla päästään esitetyllä alueella sopivaan annostukseen.

Tabletteihin, kapseleihin ja vastaaviin voidaan sisällyttää esimerkiksi seuraavia apuaineita: sideaine, kuten traganttikumi, arabikumi, maissitärkkelys tai gelatiini; täyteaine kuten mikrokiteinen selluloosa; hajottava aine kuten maissitärkkelys, esigelatinoitu tärkkelys, algiinihappo ja vastaavat; voiteluaine kuten magnesiumstea-

raatti; makeutusaine kuten sakkaroosi, laktoosi tai sakkariini; flavoriaine kuten piparminttu, talvikki- tai kirsikkaöljy. Kun annostusyksikkö on kapseli, se voi edeltävää tyyppiä edustavien materiaalien ohella sisältää nestemäistä kantajaa kuten rasvaöljyä. Päällysteiksi tai annostusyksikön fysikaalisen muodon muutoin modifioimiseksi läsnä voi olla erilaisia muita materiaaleja. Esimerkiksi tabletit voidaan päällystää sellakalla, sokerilla tai molemmilla. Siirappi tai eliksiiri voi sisältää vaikuttavan yhdisteen, sakkaroosia makeutusaineena, metyyli- tai propyyliparabeenia säilytysaineena, väriä ja flavoriainetta kuten kirsikan tai appelsiinin makua.

Ruiskeena annettavat steriilit koostumukset voidaan koostaa tavanomaisen farmaseuttisen käytännön mukaan liuottamalla tai suspendoimalla vaikuttava ainesosa nestemäiseen väliaineeseen kuten injisointiveteen, luontaisesti esiintyvään kasviöljyyn kuten seesaminsiemenöljyyn, kookosöljyyn, maapähkinäöljyyn, puuvillansiemenöljyyn jne. tai synteettinen rasva -väliaineeseen kuten etyylioleaattiin tai vastaavaan. Tarpeen mukaan voidaan lisätä puskureita, säilytysaineita, hapetuksen estoaineita ja vastaavia.

Vaikka keksintöä on kuvattu liittyen sen spesifisiin suoritusmuotoihin, tulee ottaa huomioon, että sitä voidaan edelleen modifioida, jolloin tämän patenttihakemuksen tarkoitus on kattaa keksinnön kaikki muunnelmat, käytöt tai sovellutukset, jotka yleensä ottaen noudattavat keksinnön periaatteita, jolloin mukaan luetaan sellaiset poikkeamat kyseisestä julkistuksesta, jotka pysyttylevät keksinnön käsittelemällä alalla tunnetun tai tavanomaisen käytännön puitteissa ja jotka voivat koskea edellä esitettyjä oleellisia piirteitä ja pysyttelevät oheisten patenttivaatimuksien puitteissa.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä uusien peptidaasi-inhibiittorien valmistamiseksi, joilla on kaava (I):

$$R_1NHCHR_2C(O)X \qquad (I)$$

mukaanlukien niiden hydraatit, isosteerit ja farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, jolloin kaavassa (I)

X on H,

R_1 on ryhmä-K-suojaryhmä, P_2P_3 tai $P_2P_3P_g$, jolloin P_g on ryhmä-K-suojaryhmä,

P_2 on alfa-aminohappo ryhmästä E tai F, ja

P_3 puuttuu tai on alfa-aminohappo ryhmästä B, E tai F, ja

R_2 on H, alfa-aminohappo ryhmästä E, F tai J jäännös tai -A-Si-$R_7R_8R_9$, C_{1-7}-alkyyli, bentsyyli, fenetyyli tai naftyyli, jolloin

A on C_{1-6}-alkyleeni ja R_7, R_8, R_9 ovat itsenäisesti C_{1-10}-alkyyli, bentsyyli tai fenetyyli, ja

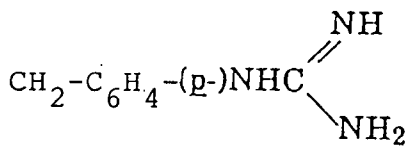
jolloin sanotut alfa-aminohapporyhmät ja ryhmä-K-suojaryhmät määritellään seuraavasti:

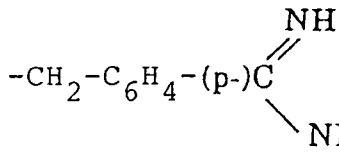
B: Glu, Asp

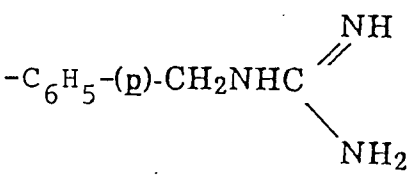
E: Ala, ß-Ala, Leu, Ile, Val, n-Val, ß-Val, Met, ß-valiini, ß-alaniini, n-Leu ja N-metyylijohdannaiset

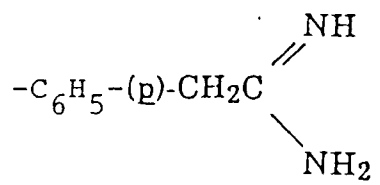
F: Phe, Tyr, O-metyylityrosiini, (3-pyratsolyyli)-Ala, (4-pyrimidinyyli)Ala, Trp, Nal(1) ja N-metyylijohdannaiset

J:


(J-1)


(J-2)

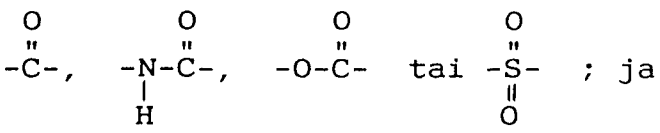

(J-3)


(J-4)

ja

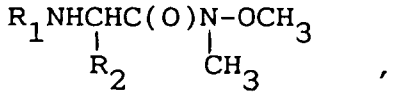
K: asetyyli (Ac), sukkinyyli (Suc), metoksisukkinyyli (H_3COSuc), bentsoyyli (Bz), t-butyylioksikarbonyyli (Boc), karbobentsoksi (CBZ), tosyyli (Ts), dansyyli (DNS), isovaleryyli (Iva), metoksisukkinyyli (MeOSuc), 1-adamantaanisulfonyyli ($AdSO_2$), 1-adamantaaniasetyyli (AdAc), 2-karboksibentsoyyli (2-CBZ), fenyyliasetyyli, t-butyyliasetyyli (Tba), bis-[(1-naftyyli)metyyli]asetyyli (BNMA) tai K'

K': A'-Rz, jossa A' on



; ja

Rz on aryyliryhmä, joka sisältää 6, 10 tai 12 hiiliatomia ja on sopivasti substituoitu 1 - 3 substituentilla, jotka valitaan toisistaan riippumatta ryhmästä, jonka muodostavat fluori, kloori, bromi, jodi, trifluorimetyyli, hydroksyyli, 1 - 6 hiiliatomia käsittävä alkyyli, 1 - 6 hiiliatomia käsittävä alkoksi, tai karboksyyli, alkyylikarbonyyliamino, jossa alkyyliryhmä sisältää 1 - 6 hiiliatomia, 5-tetratsolo ja asyylisulfonamido, joka sisältää 1 - 15 hiiliatomia, varauksella, että asyylisulfonamidon sisältäessä aryylin tämä voi olla edelleen substituoitu substituentilla, joka valitaan fluorin, kloorin, bromin, jodin ja nitron muodostamasta ryhmästä,
t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava



,

pelkistetään kemiallisesti.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan

Ac-Ala-Lys-[H],
CBZ-Phe-[H] tai
CBZ-Val-Phe-[H].

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan
CBZ-Val-Phe-[H].

PATENTTI-JA REKISTERIHALLITUS
PATENTTIOSASTO

TUTKIMUSRAPORTTI

PATENTTIHAK.NRO	LUOKKA	TUTKIJA	TUTKIMUSTUL. SAATU
894747	C07C 271/16	LH	EP

TUTKITUT LUOKAT	TUTKITUT MAAT FI SE NO DK CH DE WO EP GB US	TUTK. KESK. *)
C07C 271	X X X X	
C07K 5/02	X X X X	

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
1) FI-A-860484	C07K 5/00	
2)		
3)		
4)		
5)		
6)		
7)		
8)		
9)		

*) TUTKIMUS KESKEYTETTY ESTEEN LÖYTYMISEN TAKIA

KÄÄNNÄ!

PATENTTIVIRASTOJEN JULKAISUT	LUOKKA	HUOM!
10)		
11)		
12)		
13)		
14)		
15)		
16)		
17)		
18)		
19)		

MUITA JULKAISUJA / ON-LINE TUTKIMUS, JOS TEHTY (TIETOKANTA, HAKUSANAT YM.)

Chemical Abstracts Vol 100(1984), 19717u

HELSINKI 21.12.92
PÄIVÄYS

Helle
ALLEKIRJOITUS