

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 820689 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 820689

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.02.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.02.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.09.1982**

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

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

06.03.1981 CH 1531/81 04.09.1981 CH 5723/81

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bauer, Wilfried, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

2 • Pless, J., Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

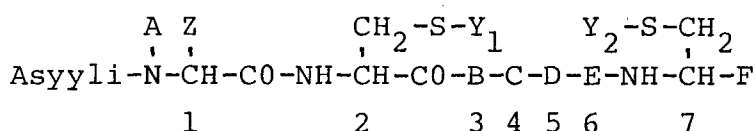
Uusia N-asyylipolypeptidejä ja menetelmiä niiden valmistamiseksi.

Nya N-acylpolypeptider och förfaranden för deras framställning.

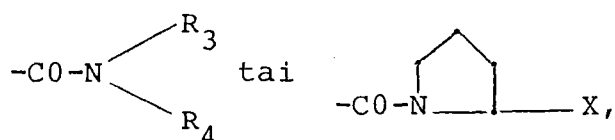
Uusia N-asyylipolypeptidejä ja menetelmiä niiden valmistamiseksi

5 Tämä keksintö koskee uusia N-asyylipolypeptidejä, menetelmiä niiden valmistamiseksi, näitä N-asyylipolypeptidejä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia ja niiden käyttöä farmaseuttisesti aktiivisina aineina.

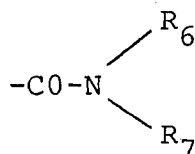
10 Erityisesti keksinnön kohteena ovat N-asyylipolypeptidit, joilla on kaava I



jossa "asyyli" on orgaanisen tai epäorgaanisen hapon
15 happotähde, A on vety tai C₁₋₃-alkyyli, >N-CH(Z)-CO-
on a) (L)- tai (D)-fenyylialaniiniryhmä, jonka rengas
on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, NO₂-,
NH₂-, OH-, C₁₋₃-alkyyli- ja/tai C₁₋₃-alkoksiryhmillä,
tai b) luonnossa esiintyvän muun kuin kohdassa a) mää-
20 ritellyn α-aminohapon tai vastaavan (D)-aminohapon
tähde, jolloin Z) ryhmässä >N-CH(Z)-CO- tarkoittaa
kohdassa a) tai b) mainitun tähteen muutaosaa, B on
-Phe-, jonka rengas on mahdollisesti substituoitu ha-
logeenilla, NO₂-, NH₂-, OH-, C₁₋₃-alkyyli- ja/tai
25 C₁₋₃-alkoksiryhmillä, C on -Trp- tai (D)-Trp-, joka
on mahdollisesti α-N-metyloitu ja mahdollisesti
substituoitu bentseenirenkaaseen halogeenilla,
NO₂-, NH₂-, OH-, C₁₋₃-alkyyli- ja/tai C₁₋₃-alkoksi-
ryhmillä, D on -Lys-, joka on mahdollisesti α-N-me-
30 tyloitu ja mahdollisesti ε-N-C₁₋₃-alkyloitu, E on
luonnossa esiintyvän α-aminohapon tai vastaavan (D)-
aminohapon tähde, joka on mahdollisesti α-N-metyloi-
tu, F on ryhmä, jolla on kaava -COOR₁, -CH₂OR₂,



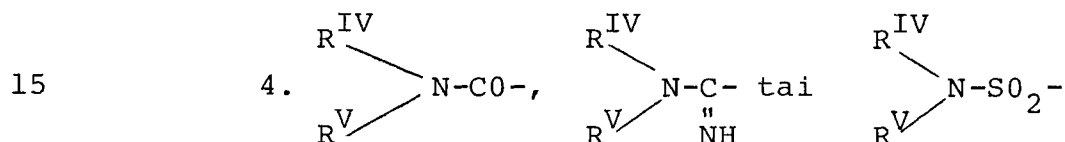
- joissa kaavoissa R_1 on vety tai C_{1-3} -alkyyli, R_2 on vety tai fysiologisesti hyväksyttävä, fysiologisesti hydrolysoituva esteri, R_3 on vety, C_{1-3} -alkyyli, fenyyli tai C_{7-10} -fenyylialkyyli, R_4 on vety, C_{1-3} -alkyyli, tai R_3 :n ollessa vety tai metyyli myös kaavan $-\text{CH}(\text{R}_5)-\text{X}$ mukainen ryhmä, R_5 on vety, $-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$ tai $-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$ tai luonnossa esiintyvän α -aminohapon α -hiileen liittynyt substituentti, ja X on kaavan $-\text{COOR}_1$, $-\text{CH}_2\text{OR}_2$ tai



- mukainen ryhmä, jossa R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, R_6 on vety tai C_{1-3} -alkyyli, ja R_7 on vety, C_{1-3} -alkyyli, fenyyli tai C_{7-10} -fenyylialkyyli, ja ryhmä-lä $-\text{CH}(\text{R}_5)-\text{X}$ on (D)- tai (L)-konfiguraatio, ja Y_1 ja Y_2 ovat molemmat vetyjä tai merkitsevät yhdessä suoraa sidosta, jolloin 2- ja 7-asemissa olevat ryhmät voivat kumpikin toisistaan riippumatta olla (L)- tai (D)-konfiguraatiossa, sillä edellytyksellä, että
- i) (L)- ja/tai (D)-kysteinitähde voi olla läsnä vain 2- ja 7-asemissa, ja
 - ii) "asyyli" ei voi merkitä sellaista edellä määritettyä ryhmää $>\text{N}-\text{CH}(\text{Z})-\text{CO}-$, jossa α -aminoryhmä on substituoimaton tai mono- tai di- C_{1-12} -alkyyliisubstituoitu, sekä näiden yhdisteiden suolat ja kompleksit.
- Ilmaisulla "halogeeni" tarkoitetaan selityksessä ja patenttivaatimuksissa fluoria, klooria tai bromia. Aminohapotähteistä käytetään vakiintuneen käytännön mukaisia lyhenteitä, esim. -Phe-, -Cys- jne., ja niiden katsotaan olevan (L)-konfiguraatiossa, jollei muuta ilmoiteta.
- Asyyli-tähteillä, kuten ilmaisulla "asyyli"

tarkoitetaan varsinkin orgaanisten karboksyylihappojen, sulfonihappojen, sulfamiinihappojen ja hiilihappojen ja niiden johdannaisten asyyli- tai tähteitä. Sopivia asyyli- tai tähteitä ovat esim. ryhmät:

1. $R^I\text{CO}-$ jossa R^I on alifaattinen, sykloalifaattinen, aromaattinen tai heterosyklinen ryhmä, varsinkin C_{1-20} -alkyyli, C_{3-20} -alkenyli, C_{3-20} -alkynyli, fenyyli, naftyyli tai C_{7-10} -(fenyylialkyyli);
2. $R^{II}\text{SO}_2-$ jossa R^{II} on C_{1-10} -alkyyli, fenyyli tai C_{7-10} -(fenyylialkyyli);
3. $R^{III}\text{O-CO}-$ jossa R^{III} on C_{1-10} -alkyyli tai C_{7-10} -(fenyylialkyyli); ja



joissa R^{IV} on vety, C_{1-10} -alkyyli, fenyyli tai C_{7-10} -(fenyylialkyyli), ja R^V on vety tai C_{1-10} -alkyyli.

- R^I :n tarkoittamat alifaattiset ryhmät voivat olla tyydyttyneitä tai tyydyttymättömiä, suora- tai haarautunutketjuisia. Vastaavasti ryhminä R^I-R^V mainitut alkyyli, alkenyli ja alkynyli sekä fenyylialkyyli-ryhmiin sisältävät alkyyli-ryhmät voivat olla suora- tai haarautunutketjuisia. Kaikissa ryhmissä R^I-R^V voi lisäksi olla substituentteja. Sopivasti ryhmät R^I-R^V ovat substituoimattomia.

Kaavan I mukaisissa N-asyylipolypeptideissä seuraavat merkitykset tai niiden yhdistelmät ovat edullisia:

5. "Asyyli" on edellä kohdassa 1. tai 2. määritelty ryhmä $R^I\text{CO}-$ tai $R^{II}\text{SO}_2-$. Edullisimmin "asyyli" on ryhmä $R^I\text{CO}-$.
- 5.1 Kun "asyyli" on ryhmä $R^I\text{CO}-$, niin R^I on edullisesti C_{1-15} -alkyyli, fenyyli tai C_{7-10} -

- (fenyylialkyyli), varsinkin C_{1-15} -alkyyli.
- 5.2 Kun "asyyli" on ryhmä $R^{II}SO_2-$, niin R^{II} on edullisesti C_{1-10} -alkyyli tai fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu C_{1-3} alkyyylillä, varsinkin mono- tai di- C_{1-3} alkyyylisubstituoitu fenyyli. Edullisimmin R^{II} on C_{1-10} alkyyli.
6. A on vety tai metyyli, varsinkin vety.
- 7.1 Kun ryhmällä $>N-CH(Z)-CO-$ on merkitys a), niin se on edullisesti (L)- tai (D)-fenyylialaniini- tai (L)- tai (D)-tyrosiiniryhmä (olloin Z on bentsyyli tai p-OH-bentsyyli), edullisimmin se on (D)-fenyylialaniinitähde.
- 7.2 Kun ryhmällä $>N-CH(Z)-CO-$ on merkitys b), niin määriteltä ryhmä on edullisesti lipofiilinen. Edullisia ryhmiä b) ovat siten sellaiset, joissa Z on alkyyli, jossa 3, edullisesti 4 tai useampia hiiliatomeja, varsinkin (L)- tai (D)-leusiini- tai (L)- tai (D)-norleusiiniryhmä (jossa tapauksessa Z on vastaavasti isobutyli tai n-butyli).
- 7.3 Edullisimmin ryhmällä $>N-CH(Z)-CO-$ on merkitys a).
8. B on -Phe-.
9. C on -(D)Trp-.
10. D on -Lys- tai -MeLys-, varsinkin -Lys-.
11. E on luonnossa esiintyvän α -aminohapon tähde, varsinkin -Thr-.
12. F on kaavan
- $$-CO-N \begin{array}{l} \nearrow R_3 \\ \searrow R_4 \end{array}$$
- mukainen ryhmä, varsinkin
- kaavan
- $$-CO-N \begin{array}{l} \nearrow R_3 \\ \searrow CH(R_5)-X \end{array}$$
- mukainen ryhmä (jossa tapauksessa $R_3 = H$ tai CH_3). Viimeksi mainitussa tapauksessa ryhmällä $-CH(R_5)-X$ on edullisesti L-konfiguraatio.

- 12.1 R_3 on edullisesti vety.
- 12.2 luonnossa esiintyvän aminohapon (so. kaavan $H_2N-CH(R_5)-COOH$ mukaisen aminohapon) α -hiileen liittyvä substituentti R_5 on edullisesti $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)-OH$, isobutyryyli tai bentsoyyli, tai R_5 on $-(CH_2)_2-OH$ tai $-(CH_2)_3OH$. Varsinkin se on $-CH_2OH$ tai $-CH(CH_3)OH$.
- 12.3 X on edullisesti kaavan $-CO-N \begin{smallmatrix} R_6 \\ R_7 \end{smallmatrix}$ tai $-CH_2-OR_2$ mukainen ryhmä, varsinkin kaavan $-CH_2OR_2$ mukainen ryhmä, ja R_2 on edullisesti vety tai kohdassa 13 määriteltä. Edullisimmin se on vety.
13. Fysiologisesti hyväksyttävänä, fysiologisesti hydrolysoituvana esteriryhmänä R_2 on edullisesti HCO , C_{2-12} alkyylikarbonyyli, C_{8-12} -fenyylialkyylikarbonyyli tai bentsoyyli.
14. 2- ja 7-asemissa olevilla ryhmillä on edullisesti (L)-konfiguraatio.
15. Y_1 ja Y_2 merkitsevät edullisesti yhdessä suoraa sidosta.

Erityisen mielenkiintoisia kaavan I mukaisia N-asyylipolypeptidejä ovat sellaiset, joissa "asyyli" on ryhmä, johon sisältyy alifaattinen ryhmä (esim. edellä kohdissa 1-4 määriteltä R^I , R^{II} , R^{III} tai R^{IV}), jossa on vähintään 7, edullisesti vähintään 8 hiiliatomia, sillä tämän tyyppisille yhdisteille (joita seuraavassa nimitetään "T-tyyppin N-asyylipolypeptideiksi") on ominaista pidentynyt vaikutuksen kesto niitä annettaessa ihonalaisena injektiona. Edullisia T-tyyppin N-asyylipolypeptidejä ovat sellaiset, joissa "asyyli" on ryhmä R^ICO- tai $R^{II}SO_2-$, erityisesti ryhmä R^ICO- , jossa R^I on C_{7-15} -alkyyli, edullisesti C_{7-10} alkyyli, varsinkin C_{8-15} alkyyli, edullisesti C_{8-10} alkyyli, ja R^{II} on C_{7-10} alkyyli, erityisesti C_{8-10} alkyyli. Erityisen edullisia T-tyyppin N-asyylipolypeptidejä ovat sellaiset,

joissa muilla ryhmillä kaavassa I on edellä kohdissa 6-15 esitetv^t merkitykset.

Keksinnön mukaiset N-asyylipolypeptidit voivat olla suolojen tai kompleksien muodossa. Happoadditio-
 5 suoloja voidaan muodostaa esim. orgaanisten happojen, polymeeristen happojen ja epäorgaanisten happojen kanssa. Tällaisia happoadditiosuoloja ovat esimerkiksi hydrokloridit ja asetaatit. Kompleksit ovat tunnettua tyyppiä olevai yhdisteit^ä, joita kaavan I mukainen yh-
 10 diste muodostaa epäorgaanisten yhdisteiden kanssa, esim. epäorgaanisten suolojen, kuten Ca- ja Zn-suulojen kanssa, ja/tai lisättäessä polymeerisiä orgaanisia yhdisteit^ä.

Keksinnön kohteena on myös menetelmä kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Näitä yhdisteit^ä voidaan valmistaa peptidikemiasta tunnetuin menetelmin tai niiden kanssa kemiallisesti ekvivalenttisin menetelmin esimerkiksi seuraavasti:

a) suojatusta N-asyylipolypeptidistä, jolla on kaavassa I esitetty sekvenssi, poistetaan suojaryhmä tai suojaryhmät,

b) kaksi peptidiyksikköä, joista kumpikin sisältää ainakin yhden aminohappo- tai aminoalkoholiryhmän suojatussa tai suojaamattomassa muodossa liitetään yhteen amidisidoksella, jolloin peptidiyksiköt ovat sellaisia, että ne muodostavat suojatun ja suojaamattoman kaavan I mukaisen N-asyylipolypeptidin, ja tarvittaessa suoritetaan vaihe a);

c) suojatussa tai suojaamattomassa N-asyylipolypeptidissä, jolla on kaavassa I esitetty sekvenssi, oleva ryhmä F muutetaan toiseksi ryhmäksi F', ja tarvittaessa suoritetaan vaihe a);

d) hapetetaan sellainen kaavan I mukainen N-asyylipolypeptidi, jossa Y_1 ja Y_2 ovat vetyjä, sellaiseksi kaavan I mukaiseksi N-asyylipolypeptidiksi, jossa Y_1

ja Y_2 merkitsevät yhdessä suoraa sidosta,
ja näin saatu N-asyylipolypeptidi otetaan talteen
vapaana tai suolan muodossa tai kompleksina.

Edellä esitetty menetelmä voidaan suorittaa
5 esimerkiksi siten kuin liitteenä olevissa suoritus-
esimerkeissä on kuvattu. Kun lähtöaineiden valmistusta
ei ole erikseen kuvattu, niin yhdisteet ovat tunnettu-
tai voidaan valmistaa ja puhdistaa alalla tunnetuin
menetelmin.

10 Seuraavissa esimerkeissä $[\alpha]_D^{20}$ -arvot ovat kor-
jaamattomia. Seuraavia lyhenteistä käytetään;

AcOH = etikkahappo

AcOEt = etyyliasetaatti

BOC = tert-butoksikarbonyyli

15 BTFA = boori-tris-trifluoriasetaatti

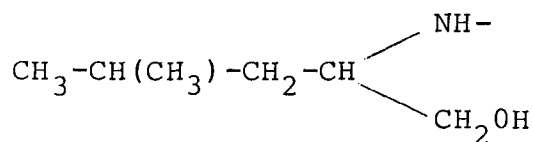
DCCI = disykloheksyylikarbodi-imidi

DMF = N,N-dimetyyliformamidi

HOBt = N-hydroksibentsotriatsoli

Leu-ol = leusinoliryhmä

20



MBzl = p-metoksibentsyyli

Me = metyyli

25 MeOH = metanoli

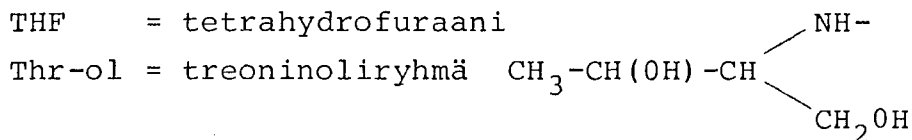
NEt₃ = trietyyliamiini

ONP = 4-nitrofenoksi

Phe(pNO₂) = p-NO₂-fenyylialaniini

TFA = trifluorietikkahappo

30 THF = tetrahydrofuraani



Z = bentsyylioksikarbonyyli.

35

Esimerkki 1: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-(\text{D})\text{Phe}-$

$\text{Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol}$

7,1 g $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8\text{CO}-(\text{D})\text{Phe-Cys-(MBzl)-Phe-(D)Trp-Lys(Z)-Thr-Cys-(MBzl)-Thr-ol}$ ia ja 54 ml
 5 tioanisolia liuotetaan 120 ml:aan TFA:ta 0°C :ssa.
 Liuos jäädytetään -10°C :seen, siihen lisätään 92 ml
 noin 2-m BTFA:n TFA-liuosta, ja liuosta sekoite-
 taan 1,5 tuntia $-10^\circ - -5^\circ\text{C}$:ssa. Saatua reaktioseos li-
 sätään sitten sekoittaen -70°C :ssa 400 ml:aan abs.
 10 MeOH:ta, ja 5 minuutin kuluttua seos sekoitetaan
 noin 5-n HCl/etyylieetterin (20 ml) ja abs. etyyli-
 eetterin (9 l) seokseen.

Saostunut tuote suodatetaan, pestään etyyli-
 eetterillä ja liuotetaan välittömästi 16 litraan diök-
 15 saani/vesiseosta (7:3). Liuokseen lisätään sekoitta-
 en 4-n NH_4OH :ta, kunnes pH on 7-7,5, ja liuosta sekoit-
 tetaan avoimessa astiassa, kunnes -SH ryhmiä osoittava
 koe (esim. Ellmann-menetelmä) on negatiivinen.

pH säädetään arvoon noin 3-4 lisäämällä lai-
 20 meata HCl:ää, liuos konsentroidaan vakuuissa ja lyo-
 filisoidaan. Raakatuote puhdistetaan kromatografoimal-
 la silikageelillä käyttäen eluenttina $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}/$ -
 H_2O -seosta. Haluttua tuotetta sisältävät fraktiot yhdis-
 tetään, laimennetaan H_2O :lla, konsentroidaan ja lyo-
 25 filisoidaan, jolloin saadaan otsikon yhdiste puhtaassa
 muodossa:

$[\alpha]_D^{20} = -43,7^\circ$ (c = 0,92, 95-%:inen AcOH).

Lähtöaine valmistetaan seuraavasti:

a) Boc-Cys(MBzl)-Thr-ol

30 2,1 ml N-metyylimorfoliinia lisätään sekoitta-
 en Boc-Cys(MBzl)-OH:n (6,3 g) liuokseen THF:ssä (50 ml),
 sitten lisätään tipoittain -15°C :ssa 2,4 ml kloorimuu-
 rahaishappoisobutyryyliesteriä. 5 minuutin sekoittamisen
 jälkeen -15°C :ssa lisätään H-Thr-ol-hydrokloridin (3,3 g)

ja N-metyylimorfoliinin (4,1 ml) -10°C :einen liuos 30 ml:ssa DMF:ää. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia 0°C :ssa ja sitten vielä 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Seokseen lisätään 50 ml 10-%:ista KHCO_3 -liuosta, ja seos konsentroidaan vakuumissa. Jäännökseen lisätään AcOEt :tä, se pestään 2-n sitruunahappoliuoksella (3 x). KHCO_3 -liuoksella (3 x) ja NaCl -liuoksella (1 x), orgaaninen faasi kuivataan Na_2SO_4 :llä ja haihdutetaan vakuumissa, jolloin saadaan otsikon yhdiste:

10 $(\alpha)_D^{20} = -31^{\circ}$ ($c = 1,3$, DMF).

b) H-Cys(MBzl)-Thr-ol-trifluoriasetaatti
 7,1 g BOC-Cys(MBzl)-Thr-olia ja 5 ml tioanisolia liuotetaan 25 ml:aan metyleenikloridia. Liuos lisätään 50 ml:aan TFA:ta, ja seos saa seistä 20 minuuttia huoneen lämpötilassa. Seos laimennetaan noin 1,5 litralla etyylietteriä, saostunut tuote suodatetaan ja kuivataan, jolloin saadaan otsikon yhdiste:

15 $(\alpha)_D^{20} = 8,3$ ($c = 1,1$, 95-%:inen AcOH); sp. 152°C .

c) BOC-Thr-Cys(MBzl)-Thr-ol
 20 5,9 ml kloorimuuraishappoisobutyyliesteriä lisätään tipoitain Boc-Thr-OH:n (9,7 g) ja N-metyylimorfoliinin -25°C :seen jäähdytettyyn liuokseen 50 ml:ssa THF:ää. Liuosta sekoitetaan 5 minuuttia -15°C :ssa, sitten siihen lisätään etukäteen -10°C :seen jäähdytetty

25 H-Cys(MBzl)-Thr-ol-trifluoriasetaatin (20 g) ja N-metyylimorfoliinin (9,8 ml) liuos 50 ml:ssa THF:ää. Reaktioseosta sekoitetaan 0°C :ssa 2 tuntia ja huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Seokseen lisätään 20 ml 10-%:ista KHCO_3 -liuosta, ja seos haihdutetaan vakuumissa. Tuote

30 laimennetaan AcOEt :llä ja pestään 2-n sitruunahappoliuoksella, 10-%:isella KHCO_3 -liuoksella ja sitten 30-%:isella NaCl -liuoksella. AcOEt -faasi kuivataan Na_2SO_4 :llä ja haihdutetaan vakuumissa, jäännös kiteytetään $\text{Me}\text{OH}/\text{Ac}\text{OEt}$ -heksaaniseoksesta. Otsikon yhdiste suodatetaan, pestään

35 eetterillä ja kuivataan:

$[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ (c = 1, DMF); sp. 117°C.

d) H-Thr-Cys(MBzl)-Thr-ol-trifluoriasetaatti

150 ml TFA:ta lisätään BOC-Thr-Cys(MBzl)-Thr-olin (16 g) ja tioanisolin (17 ml) 0°C:seen jäähdytettyyn liuokseen 100 ml:ssa metyleenikloridia. 20 minuutin seisoituksen jälkeen huoneen lämpötilassa seos sekoitetaan etyylietteriin. Muodostunut sakka suodatetaan, pestään etyylietterillä ja kuivataan, jolloin saadaan otsikon yhdiste:

10 $[\alpha]_D^{20} = +0,6^\circ$ (c = 1, 95-%:inen AcOH); sp. 72°C.

e) BOC-(D)Trp-Lys(Z)-OMe

9,8 ml NEt_3 :a, 11,8 g HOBt:tä ja 21,3 g BOC-(D)Trp-OH:ta lisätään 23,3 g:aan H-Lys(Z)-OMe-hydrokloridia 300 ml:ssa DMF:ää, ja liuos jäähdytetään -15°C:seen. Reaktioseokseen lisätään 15,6 g DCCI:tä 50 ml:ssa DMF:ää, ja seosta sekoitetaan noin 16 tuntia 0°C:ssa ja sitten 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimennetaan AcOEt/etyylietteriseoksella, ja disykloheksyyliurea suodatetaan pois. Suodos pestään 20 2-n sitruunahappoliuoksella, vedellä, 10-%:isella KHCO_3 -liuoksella ja 30-%:isella NaCl-liuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan Na_2SO_4 :llä ja konsentroidaan piekeen tilavuuteen vakuuimissa. Lisättäessä etyylietteri/heksaaniseosta tuote kiteytyy, se suodatetaan, pestään 25 etyylietteri/heksaaniseoksella ja kuivataan, jolloin saadaan otsikon yhdiste:

$[\alpha]_D^{20} = -12,6^\circ$ (c = 1, DMF); sp. 140°C.

f) H-(D)Trp-Lys(Z)-OMe-hydrokloridi

150 ml TFA:ta lisätään 0°C:seen jäähdytettyyn 30 BOC-(D)Trp-Lys(Z)-OMe:n (30 g) ja metyleenikloridin (150 ml) seokseen. Sekoitetaan 40 minuuttia huoneen lämpötilassa, sitten seokseen lisätään noin 5-n HCl-etyylietterin (30 ml) liuosta 4 litrassa etyylietteriä. Perusteellisen sekoittamisen jälkeen sakka suodatetaan, pestään 35 etyylietterillä ja kuivataan, jolloin saadaan otsikon yhdiste:

$[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$ ($c = 1$, 95-%:nen AcOH); sp. 101°C .

g) BOC-Phe-(D)Trp-Lys(Z)-OMe

9,5 ml NEt_3 :a, 13 g HOBt:tä ja 17 g BOC-Phe-OH:ta lisätään 35 g:aan H-(D)Trp-Lys(Z)-OMe-hydrokloridia 350 ml:ssa DMF:ää. Liuos jäädytetään -20°C :seen, ja siihen lisätään 14,5 g DCCI:tä liuotettuna 50 ml:aan DMF:ää. Reaktioseosta sekoitetaan noin 18 tuntia 0°C :ssa ja sitten vuorokauden ajan huoneen lämpötilassa. Saostunut disykloheksyyliurea suodatetaan pois, ja suodos konsentroidaan, laimennetaan sitten metanolilla, ja siihen lisätään vettä, kunnes muodostuu sakka. Sakka suodatetaan, pestään $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ -seoksella (4:1) ja kuivataan, jolloin saadaan otsikon yhdiste:

$[\alpha]_D^{20} = +1,1^\circ$ ($c = 1$, DMF); sp. 180°C .

h) BOC-Phe-(D)Trp-Lys(Z)-OH

26 ml 1-n NaOH-liuosta lisätään BOC-Phe-(D)Trp-Lys(Z)-OMe:n (16 g) suspensioon dioksaani/ H_2O -seokses-
sa (8:2), ja reaktioseosta sekoitetaan 1,5 tuntia huoneen lämpötilassa. Saatua liuos laimennetaan vedellä noin 500 ml:ksi ja konsentroidaan sitten vakuu-
missa. pH säädetään arvoon 1,5-2 lisäämällä sekoittaen 1-n HCl-liuosta, saostunut tuote suodatetaan, pestään vedellä neutraaliksi ja kuivataan, jolloin saadaan otsikon yhdiste:

$[\alpha]_D^{20} = +7,6^\circ$ ($c = 1$, DMF); hajoaa $85-90^\circ\text{C}$:ssa.

i) BOC-Phe-(D)Trp-Lys(Z)-Thr-Cys(MBzl)-Thr-ol

2,5 ml NEt_3 :a, 11,2 g BOC-Phe-(D)Trp-Lys(Z)-OH:ta ja 4 g HOBt:tä lisätään 9 g:aan H-Thr-Cys(MBzl)-Thr-ol-trifluoriasetaattia 100 ml:ssa DMF:ää. Liuokseen lisätään -20°C :ssa 3,7 g DCCI:tä 10 ml:ssa DMF:ää, ja seosta sekoitetaan 0°C :ssa noin 18 tuntia ja huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Saostunut disykloheksyyliurea suodatetaan, ja suodos konsentroidaan vakuu-
missa, jäännökseen lisätään metanolia ja sitten vettä, kunnes saadaan sakka, se suodatetaan, pestään $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ -seoksella (4:1) ja kui-

vataan, jolloin saadaan otsikon yhdiste:

$$[\alpha]_D^{20} = -14^{\circ} \text{ (c = 1, DMF); sp. } 135^{\circ}\text{C.}$$

j) H-Phe-(D)Trp-Lys(Z)-Thr-Cys(MBzl)-Thr-ol-
hydrokloridi

5 13 g BOC-Phe-(D)Trp-Lys(Z)-Thr-Cys(MBzl)-Thr-olia
liuotetaan 60 ml:aan kylmää TFA/H₂O-seosta (15:1), ja
liuoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 30 minuut-
tia. Reaktioseos lisätään sekoittaen etyylietterin (3 l)
ja noin 5-n HCl-etyylietterin (20 ml) seokseen, sakka
10 suodatetaan, pestään etyylietterillä ja kuivataan, jol-
loin saadaan otsikon yhdiste:

$$[\alpha]_D^{20} = -3^{\circ} \text{ (c = 1, DMF); hajoaa } 110^{\circ}\text{C:ssa.}$$

k) BOC-(D)Phe-Cys(MBzl)-OH

7,73 g BOC-(D)Phe-ONP:tä lisätään H-Cys(MBzl)-
15 OH:n (4,83 g) liuokseen 100 ml:ssa dioksaani/H₂O-seos-
ta (7:3), joka sisältää 20 ml 1-n NaOH:ta, ja reaktio-
seosta sekoitetaan 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Reak-
tioseos laimennetaan vedellä ja dioksaani poistetaan
vakuumissa. Vesifaasi pestään eetterillä ja sen pH sääde-
20 tään 2:ksi lisäämällä HCl:ää. Saostunut tuote uutetaan
AcOEt/etyylietteriseoksella, orgaaninen faasi pestään
vedellä, kuivataan Na₂SO₄:llä ja haihdutetaan vakuumissa,
jolloin saadaan otsikon yhdiste vaahtona:

$$[\alpha]_D^{20} = -17^{\circ} \text{ (c = 0,9, DMF).}$$

25 1) H-(D)-Phe-Cys(MBzl)-OH-hydrokloridi

5 g BOC-(D)Phe-Cys(MBzl)-OH:ta liuotetaan TFA:n
(80 ml) ja veden (10 ml) seokseen, ja liuoksen annetaan
seistä huoneen lämpötilassa 45 minuuttia. Liuos laimen-
netaan etyylietterillä, ja siihen lisätään 20 ml
30 noin 5-n HCl-etyylietteriliuosta, sakka suodatetaan,
pestään etyylietterillä ja kuivataan, jolloin saadaan
otsikon yhdiste:

$$[\alpha]_D^{20} = -38,5^{\circ} \text{ (c = 0,93, 95-%:inen AcOH); sp. } 189^{\circ}\text{C.}$$

m) $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-(\text{D})\text{Phe-Cys}(\text{MBzl})-\text{OH}$

23,3 ml 1-n NaOH-liuosta lisätään 10,0 g:aan H-(D)Phe-Cys(MBzl)-OH-hydrokloridia 100 ml:ssa dioksaania. Sitten lisätään tipoittain ja sekoittaen 7 ml

5 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COCl}$:ää ja samanaikaisesti 1-n NaOH-liuosta siten, että pH pysyy arvossa 8. Saatua reaktioseosta sekoitetaan 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseoksen pH säädetään arvoon 2 lisäämällä 4-n HCl-liuosta, seos konsentroidaan vakuuissa, laimennetaan vedellä ja uute-

10 taan AcOEt :llä. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan Na_2SO_4 :llä ja haihdutetaan vakuuissa. Jäännös puhdistetaan kromatografoimalla silikageelillä käyttäen eluointiin metyleenikloridi/MeOH-seosta, jolloin saadaan otsikon yhdiste:

15 $[\alpha]_D^{20} = -19,3^\circ$ (c = 2,6, DMF); sp. 124°C .

n) $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-(\text{D})\text{Phe-Cys}(\text{MBzl})-\text{Phe}-(\text{D})\text{Trp-}$

$\text{Lys}(\text{Z})-\text{Thr-Cys}(\text{MBzl})-\text{Thr-ol}$

0,7 ml N-metyylimorfoliinia lisätään H-Phe-(D)Trp-Lys(Z)-Thr-Cys(MBzl)-Thr-ol-hydrokloridin (5,7 g),

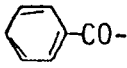
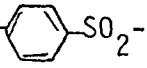
20 HOBT:n (0,8 g) ja $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-(\text{D})\text{Phe-Cys}(\text{MBzl})-\text{OH}$:n (2,7 g) liuokseen 60 ml:ssa DMF:ää. Liuos jäähdytetään -15°C :seen, siihen lisätään 1,20 g DCCI:tä 10 ml:ssa DMF:ää, ja reaktioseosta sekoitetaan 70 tuntia $0^\circ-4^\circ\text{C}$:ssa. Saostunut disykloheksyyliurea suodatetaan, suodos laimennetaan

25 MaOH:lla ja seokseen lisätään sekoittaen vettä, kunnes tuote saostuu. Se suodatetaan noin 2 tunnin kuluttua, pestään MeOH/vesiseoksella (2:1) ja kuivataan vakuuissa, jolloin saadaan otsikon yhdiste:

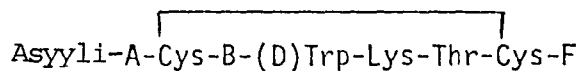
30 $[\alpha]_D^{20} = -20,5^\circ$ (c 0,8, DMF).

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa analogisesti esimerkin 1 menetelmän kanssa (akki mainitut yhdisteet ovat asetaatteina):

Asyyli-(D)Phe-Cys-Phe-(D)Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol

Esimerkki no.	"Asyyli"	$[\alpha]_D^{20}$, 95-%:inen AcOH
2	$\text{CH}_3\text{CO}-$	$-42,8^\circ$ ($c = 0,5$)
3	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}-$	$-35,8^\circ$ ($c = 0,53$)
4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}-$	$-34,0^\circ$ ($c = 0,40$)
5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CO}-$	$-35,6^\circ$ ($c = 0,69$)
6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$	$-36,5^\circ$ ($c = 0,50$)
7	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$	$-27,3^\circ$ ($c = 0,50$)
8	$t.\text{C}_4\text{H}_9\text{-CO}-$	$-24,0^\circ$ ($c = 1,0$)
9	 $\text{-CO}-$	$-33,0^\circ$ ($c = 1,0$)
10	$\text{CH}_3\text{-}$  -SO_2-	$-14,3^\circ$ ($c = 1,0$)
11	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH-CO}-$	$-32,2^\circ$ ($c = 0,46$)

Esimerkki no.	"Asyyli"	$[\alpha]_D^{20}$, 95-%:inen AcOH
12	D(+)-biotinyyli	-16,9° (c = 1,0)
13	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9\text{SO}_2^-$	-31,0° (c = 0,5)

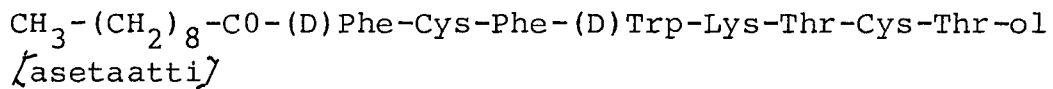


Esimerkki no.	"Asyyli"	A	B	F
14	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO}-$	$-(\text{D})\text{Phe}(\text{pNO}_2)-$	-Phe-	-Thr-ol
15	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}-$	$-(\text{D})\text{Nle}-$	-Phe-	-Thr-ol
16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CO}-$	$-(\text{D})\text{Phe}-$	$-\text{Phe}(\text{pNO}_2)-$	-Thr-ol
17	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$	$-(\text{D})\text{Phe}-$	-Phe-	$-(\text{D})\text{Thr-NH}_2$
18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$	$-(\text{D})\text{Phe}-$	-Phe-	-Phe-OMe
19	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}-$	$-(\text{D})\text{Phe}-$	-Phe-	-Leu-ol

Esimerkki 20

Noudattaen esimerkkien 1-19 menetelmää, jolloin kuitenkin viimeinen hapetusvaihe jätetään suorittamatta, saadaan kutakin mainittua monosyklistä polypeptidiä vas-

taava suoraketjuinen N-asyylipolypeptidi (so. polypeptidi, jossa 2- ja 7-asemissa olevat -Cys-ryhmät eivät ole liittyneet toisiinsa). Näin ollen suorittamalla esimerkin 1 menetelmä ilman viimeistä hapetusvaihetta
 5 saadaan suoraketjuinen N-asyylipolypeptidi, jolla on kaava



$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33,8^{\circ}; (c = 0,42, 95\text{-}\%:\text{nen AcOH}).$$

10 Keksinnön mukaisilla N-asyylipolypeptideillä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla ja komplekseilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia, kuten on voitu osoittaa eläinkokeissa. Niillä on erityisesti GH-eritystä ehkäisevää aktiivisuutta, mikä
 15 on osoitettu esim. rotan seerumin GH-tason alenemisella.

Koe suoritetaan käyttäen nembutal-narkoosissa olevia urosrottia, N-asyylipolypeptidi-koeyhdistettä annetaan rotille ihonalaisena injektiona vaihtelevina,
 20 logaritmisesti kasvavina annoksina noin 0,1-1000 $\mu\text{g/kg}$ käyttäen vähintään 4 rottia annosta kohti. Rotat tapetaan 60 minuuttia yhdisteen antamisesta, niiden veri kootaan, ja seerumin GH-taso määritetään radioimmuno-

25 Edellä kuvattua koetta voidaan soveltaa myös vaikutuksen määrittämiseen pidempinä ajanjaksoina, esim. tappamalla rotat 6 tai 18 tunnin kuluttua yhdisteen antamisesta. Edellä määritellyt T-tyypin N-asyylipolypeptidit ovat erityisen mielenkiintoisia, koska niillä
 30 on edellä kuvatussa kokeessa mainituilla annostuksilla aktiivisuutta, joka kestää kauan, aina 18 tuntiin asti.

N-asyylipolypeptidejä, niiden suoloja ja komplekseja voidaan siten käyttää liialliseen GH-eritykseen liittyvissä häiriöissä, esim. sokeritaudin, angiopatian
 35 sekä akromegalian käsittelyyn.

Nämä N-asyylipolypeptidit, niiden suolat ja kompleksit ehkäisevät myös mahahapon ja haiman liikaeritystä, kuten on voitu osoittaa eläimillä suoritetuissa standardikokeissa esim. menetelmillä, joita ovat kuvanneet Doepfner et al., Triangle 16, 2, 105 (1977) ja Konturek et al., Scand. J. Gastroent. 6, 423 (1971); annostukset ovat myös tällöin suuruusluokkaa 0,1-1000 $\mu\text{g/kg}$.

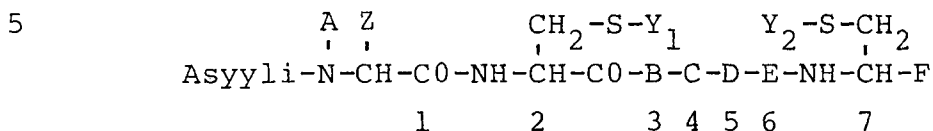
Näitä N-asyylipolypeptidejä, niiden suoloja ja komplekseja voidaan siten käyttää maha-suolistohäiriöiden käsittelyyn, esimerkiksi mahahaavan, maha-suolistoalueen verenvuodon ja akuutin haimatulehduksen hoitoon.

Näihin käyttötarkoituksiin vuorokausiannos on noin 0,01-100 mg N-asyylipolypeptidiä annettuna sopivasti yksikköannosmuodossa 2-4 osa-annoksena vrk:ssa, tai annettuna hidastetusti lääkeainetta vapauttavana muotona. Sopivat yksikköannosmuodot sisältävät noin 0,0025-50 mg keksinnön mukaista N-asyylipolypeptidiä tai vastaavan määrän sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai kompleksia yhdessä kiinteän tai nestemäisen farmaseuttisen laimennus- tai kantaja-aineen kanssa.

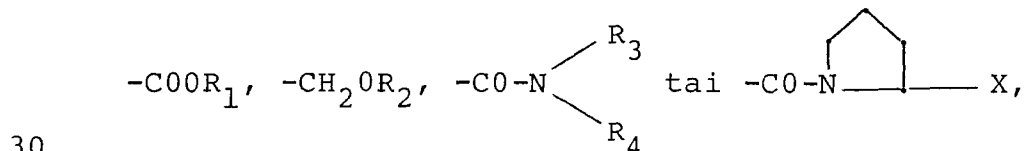
Edellä olevan mukaisesti keksinnön kohteena on lisäksi 1) keksinnön mukaisen N-asyylipolypeptidin tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan tai kompleksin lääkekäyttö (esim. GH-erityksen estäminen käsiteltäessä ylimääräiseen GH-eritykseen liittyviä tautitiloja, kuten sokeritautia, angiopatiaa tai akromegaliaa, tai mahahapon tai haiman liikaerityksen ehkäisyyn käsiteltäessä maha-suolistoalueen häiriöitä, kuten mahahaavaa, verenvuotoa maha-suolistoalueella ja akuuttia haimatulehdusta) ja 2) farmaseuttinen koostumus, jotka sisältää keksinnön mukaista N-asyylipolypeptidiä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai kompleksia yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennus- tai kantaja-aineen kanssa.

Patenttivaatimukset

1. N-asyylipolypeptidi, jolla on kaava I



- jossa "asyyli" on orgaanisen tai epäorgaanisen hapon happotähde, A on vety tai C_{1-3} -alkyyli, $>\text{N-CH(Z)-CO-}$ on
- 10 a) (L)- tai (D)-fenyylialaniiniryhmä, jonka rengas on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, NO_2^- , NH_2^- , OH- , C_{1-3} -alkyyl- ja/tai C_{1-3} -alkoksiryhmällä, tai b) luonnossa esiintyvän muun kuin kohdassa a) määritellyn α -aminohapon tai vastaavan (D)-aminohapon tähde,
- 15 jolloin Z ryhmässä $>\text{N-CH(Z)-CO-}$ tarkoittaa kohdassa a) tai b) mainitun tähteen muutaosaa, B on -Phe-, jonka rengas on mahdollisesti substituoitu halogeenilla, NO_2^- , NH_2^- , OH- , C_{1-3} -alkyyli- ja/tai C_{1-3} -alkoksiryhmällä, C on -Trp- tai (D)-Trp-, joka on mahdollisesti
- 20 α -N-metyloitu ja mahdollisesti substituoitu bentseenirenkaaseen halogeenilla, NO_2^- , NH_2^- , OH- , C_{1-3} -alkyyli- ja/tai C_{1-3} -alkoksiryhmällä, D on -Lys-, joka on mahdollisesti α -N-metyloitu ja mahdollisesti ϵ -N- C_{1-3} -alkyloitu, E on luonnossa esiintyvän α -aminohapon
- 25 tai vastaavan (D)-aminohapon tähde, joka on mahdollisesti α -N-metyloitu, F on ryhmä, jolla on kaava



- 30 joissa kaavoissa R_1 on vety tai C_{1-3} -alkyyli, R_2 on vety tai fysiologisesti hyväksyttävä, fysiologisesti hydrolysoituva esteri, R_3 on vety, C_{1-3} -alkyyli, fenyyli tai C_{7-10} -fenyylialkyyli, R_4 on vety, C_{1-3} -alkyyli,
- 35 tai R_3 :n ollessa vety tai metyyli myös kaavan $-\text{CH(R}_5\text{)-X}$

mukainen ryhmä, R_5 on vety, $-(CH_2)_2-OH$ tai $-(CH_2)_3-OH$ tai luonnossa esiintyvän α -aminohapon α -hiileen liittynyt substituentti, ja X on kaavan $-COOR_1$, $-CH_2OR_2$

5 tai $-CO-N \begin{array}{l} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{array}$ mukainen ryhmä, jossa R_1 ja R_2 merkit-

sevät samaa kuin edellä, R_6 on vety tai C_{1-3} -alkyyli, ja R_7 on vety, C_{1-3} -alkyyli, fenyyli tai C_{7-10} -fenyyli-alkyyli, ja ryhmällä $-CH(R_5)-X$ on (D)- tai (L)-konfiguraatio, ja Y_1 ja Y_2 ovat molemmat vetyjä tai merkitse-

10 vät yhdessä suoraa sidosta, jolloin 2- ja 7-asemissa olevat ryhmät voivat kumpikin toisistaan riippumatta olla (L)- tai (D)-konfiguraatiossa, sillä edellytyksellä, että

15 i) (L)- ja/tai (D)-kysteiniinitähde voi olla läsnä vain 2- ja 7-asemissa, ja

ii) "asyyli" ei voi merkitä sellaista edellä määritettyä ryhmää $>N-CH(Z)-CO-$, jossa α -aminoryhmä on substituoimaton tai mono- tai di- C_{1-12} -alkyyli-

20 substituoitu, sekä näiden yhdisteiden suolat ja kompleksit.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen N-asyylipolypeptidi ja sen suolat ja kompleksit, t u n n e t t u siitä, että "asyyli" on ryhmä $R^I CO-$ tai $R^{II} SO_2-$, joissa

25 R^I on alifaattinen, sykloalifaattinen, aromaattinen tai heterosyklinen ryhmä, varsinkin C_{1-20} -alkyyli, C_{3-20} -alkenylyli, C_{3-20} -alkynylyli, fenyyli, naftyyli tai C_{7-10} -fenyylialkyyli ja erityisesti C_{1-15} alkyyli, fenyyli tai C_{7-10} (fenyylialkyyli); ja R^{II} on C_{1-10} alkyyli, fenyyli tai C_{7-10} (fenyylialkyyli).

30

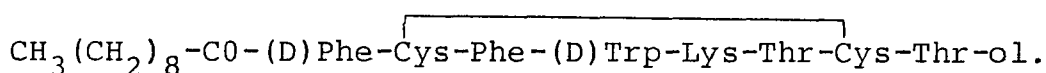
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen N-asyylipolypeptidi ja sen suolat ja kompleksit, t u n n e t t u siitä, että R^I on C_{7-15} alkyyli, varsinkin C_{8-15} alkyyli, ja R^{II} on C_{7-10} alkyyli, varsinkin C_{8-10} alkyyli.

35 4. Patenttivaatimuksen 2 tai 3 mukainen N-asyyli-

polypeptidi ja sen suolat ja kompleksit, t u n n e t -
t u siitä, että "asyyli" on ryhmä $R^I\text{CO}-$.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen N-asyylipolypeptidi ja sen happoadditiosuolat ja kompleksit.

5 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen N-asyylipolypeptidi ja sen suolat ja kompleksit, t u n n e t t u
siitä, että sillä on kaava



10 7. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) suojatusta N-asyylipolypeptidistä, jolla on kaavassa I esitetty sekvenssi, poistetaan suojaryhmä tai suojaryhmät;

15 b) kaksi peptidiyksikköä, joista kumpikin sisältää ainakin yhden aminohappo- tai aminoalkoholiryhmän suojatussa tai suojaamattomassa muodossa, liitetään yhteen amidisidoksella, jolloin peptidiyksiköt ovat sellaisia, että ne muodostavat suojatun tai suojaamattoman kaavan I mukaisen N-asyylipolypeptidin, ja tarvittaessa suoritetaan vaihe a);

20

c) suojatussa tai suojaamattomassa N-asyylipolypeptidissä, jolla on kaavassa I esitetty sekvenssi, oleva ryhmä F muutetaan toiseksi ryhmäksi F, ja tarvittaessa suoritetaan vaihe a);

25

d) hapetetaan sellainen kaavan I mukainen N-asyylipolypeptidi, jossa Y_1 ja Y_2 ovat vetyjä, sellaiseksi kaavan I mukaiseksi N-asyylipolypeptidiksi, jossa Y_1 ja Y_2 merkitsevät yhdessä suoraa sidosta, ja näin saatu N-asyylipolypeptidi otetaan talteen vapaana tai suolan tai kompleksin muodossa.

30

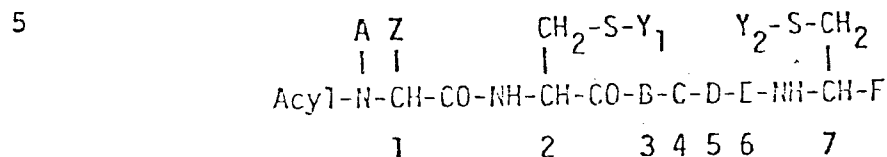
8. Patenttivaatimuksissa 1-6 määritelty N-asyylipolypeptidi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai kompleksi käytettäväksi lääkeaineena.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen N-asyylipolypeptidi tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai kompleksi käytettäväksi liialliseen GH-eritykseen liittyvän häiriön käsittelyyn tai mahahapon tai haiman liikaerityksen ehkäisyyn.

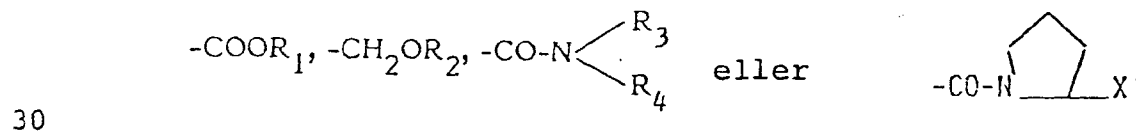
10. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksissa 1-6 määriteltyä N-asyylipolypeptidiä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai kompleksia yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän laimennusaineen tai kantaja-aineen kanssa.

Patentkrav

1. N-acyl-polypeptid med formeln 1

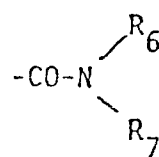


- 10 där "acyl" är acylresten av en organisk eller oorganisk syra, A är väte eller C₁₋₃-alkyl, >N-CH(Z)-CO- är
- a) en (L)- eller (D)-fenylalaninrest, som eventuellt är ringsubstituerad med halogen, NO₂, NH₂, OH, C₁₋₃-alkyl och/eller C₁₋₃-alkoxi, eller
- 15 b) resten av en annan naturlig α-aminosyra än den som definieras under a) ovan, eller av en motsvarande (D)-aminosyra, varvid Z i >N-CH(Z)-CO- betecknar återstoden av nämnda rest a) eller b), B är -Phe- som eventuellt är ring-
- substituerad med halogen, NO₂, NH₂, OH, C₁₋₃-alkyl och/
- 20 eller C₁₋₃-alkoxi, C är -Trp- eller (D)-Trp- som eventuellt är α-N-metylerad och eventuellt bensenringssubstituerad med halogen, NO₂, NH₂, OH, C₁₋₃-alkyl och/eller C₁₋₃-alkoxi, D är -Lys- som eventuellt är α-N-metylerad och eventuellt
- 25 ε-N-C₁₋₃-alkylerad, E är resten av en naturlig α-aminosyra eller av en motsvarande (D)-aminosyra, varvid nämnda rest eventuellt är α-N-metylerad, F är en grupp med formeln



- där R₁ är väte eller C₁₋₃-alkyl, R₂ är väte eller resten av en fysiologiskt godtagbar, fysiologiskt hydrolyserbar ester, R₃ är väte, C₁₋₃-alkyl, fenyl eller C₇₋₁₀-fenylalkyl, R₄ är väte, C₁₋₃-alkyl eller, när R₃ är väte eller metyl, även en
- 35 grupp med formeln -CH(R₅)-X, R₅ är väte, -(CH₂)₂-OH eller

-(CH₂)₃OH, eller betecknar den substituent som är bunden till -kolatomen i en naturlig -aminosyra och X är en grupp med formeln -COOR₁, -CH₂OR₂ eller



där

5

R₁ och R₂ har de ovan angivna betydelserna, R₆ är väte eller C₁₋₃-alkyl och R₇ är väte, C₁₋₃-alkyl, fenyl eller C₇₋₁₀-fenylalkyl, varvid gruppen -CH(R₅)-X har (D)-eller (L)-konfiguration, och Y₁ och Y₂ vardera är väte eller tillsammans betecknar en direkt bindning, varvid resterna i 2- och 7-ställning vardera oberoende har (L)- eller (D)-konfiguration, och med förbehållet att:

15 i) (L)- och/eller (D)-cysteinrester är närvarande i endast 2- och 7-ställningarna, och

ii) "acyl" inte kan beteckna en rest >N-CH(Z)-CO- enligt definitionen ovan, i vilken <-aminogruppen är osubstituerad eller är mono- eller di-C₁₋₁₂-alkyl-substituerad, liksom saltformer och komplex därav.

20 2. N-acyl-polypeptid enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att "Acyl" är en grupp R^ICO- eller R^{II}SO₂-, där R^I är en alifatisk, cykloalifatisk, aromatisk eller heterocyklisk grupp, särskilt C₁₋₂₀-alkyl, C₃₋₂₀-alkenyl, C₃₋₂₀-alkynyl, fenyl, naftyl eller C₇₋₁₀- (fenylalkyl), speciellt C₁₋₁₅-alkyl, fenyl eller C₇₋₁₀- (fenylalkyl); och R^{II} är C₁₋₁₀-alkyl, fenyl eller C₇₋₁₀- (fenylalkyl), liksom saltformer och komplex därav.

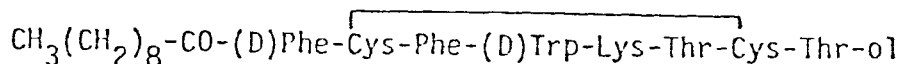
30 3. N-acyl-polypeptid enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^I är C₇₋₁₅-alkyl, särskilt C₈₋₁₅-alkyl och R^{II} är C₇₋₁₀-alkyl, särskilt C₈₋₁₀-alkyl, liksom saltformer och komplex därav.

4. N-acyl-polypeptid enligt patentkravet 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att "Acyl" är en grupp R^ICO-, liksom saltformer och komplex därav.

35 5. N-acyl-polypeptid enligt patentkravet 1, liksom

syraadditionssaltformer och komplex därav.

6. N-acyl-polypeptid enligt patentkravet 1 med formeln



likasom saltformer och komplex därav.

7. Sätt att framsälla en förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) avlägsnar skyddsgruppen eller - grupperna från en skyddad N-acyl-polypeptid med den för formel I i patentkravet 1 definierade sekvensen;

b) med en amidbindning hopkopplar två peptidenheter, av vilka var och en innehåller åtminstone en aminosyra- eller aminoalkoholrest i skyddad eller oskyddad form, varvid peptidenheterna är sådana att man får en skyddad eller oskyddad N-acyl-polypeptid med den för formeln I i patentkravet 1 definierade sekvensen, och, vid behov, utför förfarandesteget a);

c) omvandlar gruppen F i en skyddad eller oskyddad N-acyl-polypeptid med den för formeln I i patentkravet 1 definierade sekvensen till en annan grupp F, och, vid behov, utför förfarandesteget a);

d) oxiderar en N-acyl-polypeptid med formeln I enligt definitionen i patentkravet 1, där Y_1 och Y_2 vardera är väte, för att bilda en N-acyl-polypeptid med formeln I enligt definitionen i patentkravet 1, där Y_1 och Y_2 tillsammans är en direkt bindning, och utvinner den sålunda erhållna N-acyl-polypeptiden i fri eller saltform eller som ett komplex därav.

8. N-acyl-polypeptid enligt definitionen i något av patentkraven 1-6 eller ett farmaceutiskt godtagbart salt eller komplex därav för användning som farmaceutikum.

9. N-acyl-polypeptid eller farmaceutiskt godtagbart salt eller komplex därav enligt patentkravet 8 för användning vid behandling av sjukdomar med en etiologi som

innefattar eller är förbunden med för stor GH-sekretion eller för användning som mag- eller pankreassekretionshämmare.

- 5 10. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k -
n a d därav, att den innehåller en N-acyl-polypeptid
enligt definitionen i något av patentkraven 1 - 6 eller ett
farmaceutiskt godtagbart salt eller komplex därav till-
sammans med ett farmaceutiskt godtagbart spädningsmedel
eller en farmaceutiskt godtagbart bärare därför.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron K ja P.

RP H - 2262 (C07C103/52), H 17746 (C07C103/52)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Majid Sawa

Allekirjoitus