

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 760539 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 760539

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C 103/52 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 02.03.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 02.03.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 12.09.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

11.03.1975	CH	3055/75	20.03.1975	CH	3572/75
14.08.1975	CH	10610/75	22.09.1975	CH	12282/75
29.09.1975	CH	12586/75	21.11.1975	CH	15117/75
21.11.1975	CH	15118/75	21.11.1975	CH	15119/75
25.11.1975	CH	15152/75			

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Sandrin, Edmond, Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Bauer, Wilfred, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

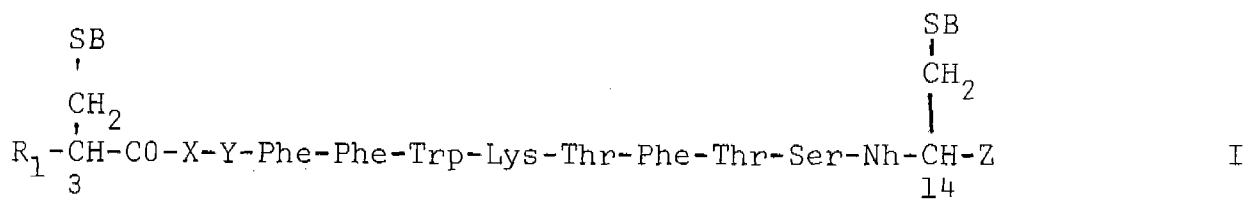
Uusia orgaanisia yhdisteitä, niiden valmistus ja käyttö

Nya organiska föreningar, deras framställning och användning

Sandoz A.G., Basel, Sveitsi.

Uusia orgaanisia yhdisteitä, niiden valmistus ja käyttö
- Nya organiska föreningar, deras framställning och användning

Tämä keksintö koskee uusia yhdisteitä, jotka vastaavat kaavaa I



jossa R_1 on (i) H,

(ii) NH_2 ,

(iii) H-Ala-NH-;

H-Tyr-NH-;

H-Cys-NH-;

H-Val-NH-;

H-Lys-NH-;

H-(α -amino-isobutyryyli)-NH-;

H-Phe-NH-;

(iv) $\text{NH}_2\text{-NH-CO-NH}$;

(v) $\text{C}_6\text{H}_5\text{.NH-CO-Gly-NH-}$;

H-Ala-Gly-NH- ;

H-Val-Gly-NH- ;

$\text{H-}\text{L}\text{-fennyli-Gly-NH-}$;

(vi) $\text{R}_2\text{-A-CO-NH-}$,

jossa R_2 vastaa pienalkyyliä, fennyliä tai fennyliä, jossa on substituenttina halogeeni hydroksi, amino, pienalkyyli tai pienalkoksi, A vastaa suoraa sidosta, alkyleeniradikaalia, jossa on kulloinkin enintään 6 hiiliatomia tai ryhmää -NH- ,

(vii) $\text{R}_2\text{-Ala-NH-}$;

$\text{R}_2\text{-Ala-Gly-NH-}$;

jossa R_2 :lla on edellä mainittu merkitys,

(viii) $\text{C}_6\text{H}_5\text{.A}^{\text{I}}\text{.CO-M-NH-}$,

jossa A^{I} vastaa alkyleeniradikaalia, jossa on enintään 6 hiiliatomia ja -M- merkitsee ryhmää $\text{-(mono- tai di-Hal)-Phe-}$, -Gly- tai -Ala- ,

(ix) $\text{T-(mono- tai di-Hal)-Phe-NH-}$,

jossa T- vastaa ryhmää H- , H-Val- tai bentsoyyliä,

(x) $(\text{CH}_2)_n \text{CH.A}^{\text{I}}\text{.CO-L-NH}$,

jossa A^{I} :llä on edellä mainittu merkitys ja -L- vastaa ryhmää -Val- , $\text{-Val-(mono- tai di-Hal)-Phe-}$, L-fennyli-Gly- ja n vastaa kokonaislukua 4-10,

B vastaa vetyä tai molemmat B:t S-atomien välistä suoraa sidosta,

X vastaa ryhmää -Lys- , -Nle- tai -Cys- ja

Y vastaa ryhmää -Asn- , -Gln- tai -Thr- ja

Z vastaa tähteitä (i) H; (ii) COOH ; (iii) COOR_3 (jossa R_3 merkitsee pientä alkyyliryhmää); (iv) $\text{-CO-NR}_4\text{R}_5$ (jossa R_4 ja R_5 toisistaan riippumatta merkitsevät vetyä tai pientä alkyyliryhmää); (v)

$\text{-CON(CH}_2)_n$, (jossa n:llä on edellä mainittu merkitys); (vi)

CH_2OH ; (vii) -CO-asparaginoli ; -CO-leusinoli ; -CO-isoleusinoli ;

-CO-valinoli ; -CO-norleusinoli ; -CO-glutaminoli ; -CO-treoninoli ;

(viii) -CO-Leu ; -CO-Ser ; -CO-Iso-Leu ; -CO-Val ja niiden vastaavia

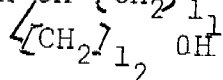
amideja, joissa amidiosa merkitsee tähdettä $\text{-CO-NR}_4\text{R}_5$ tai $\text{-CO-N(CH}_2)_n$

(joissa merkeillä n, R_4 ja R_5 on edellä mainittu merkitys), tai

(ix) -CO-ThrOR_3 tai -CO-SerOR_3 , (joissa R_3 :lla on edellä mainittu

merkitys); (x) $\text{-CO-NH-(CH}_2)_k\text{-OH}$ (jossa k merkitsee kokonaislukua 2-6),

tai $\text{-CO-NH-CH-(CH}_2)_{l_1}\text{OH}$ (jossa l_1 ja l_2 toisistaan riippumatta



merkitsevät kokonaislukua 1 - 6); (xi) $-CO-N\text{---}$; (xii) $-CO-NH-R_6$ (jossa R_6 merkitsee 5- tai 6-jäsenistä tyydytettyä heterosyklistä rengasta, jossa on rengasjäsenenä yksi happiatomi, tai 5- tai 6-jäsenistä laktoonirengasta), jolloin kaavan I radikaalit R_1 , X, Y, ja Z, samoin kuin myös peptidisekvenssin muista yksiköistä ainakin yksi yksikkö, voivat olla D-muodossa,

jolloin jos X merkitsee ryhmää Lys ja Y ryhmää Asn ja kaikki muut peptidisekvenssin yksiköt 3-14 ovat D- tai L-muodossa, ja jos

- (i) R_1 merkitsee ryhmää H-Ala-Gly-NH- tai H-(D)-Ala-Gly-NH-,

Z ei voi vastata ryhmää $COOH$, $COOR_3$, CH_2OH tai $CONR_4R_5$ tai jos

- (ii) R_1 merkitsee tähdettä H, NH_2 tai H-(D)-Ala-Gly-NH, Z ei voi vastata tähdettä H, $COOH$, $CONR_4R_5$ tai $CON(CH_2)_4$ tai 5 tai, jos

- (iii) R_1 merkitsee ryhmää H-(~~L~~amino-isobutyryyli)-NH- tai H-(D)-Ala-NH,

Z ei voi vastata tähdettä H tai $COOH$ tai, jos

- (iv) R_1 merkitsee ryhmää H-Ala-Gly-NH-, Z ei voi vastata vetyä tai, jos

- (v) R_1 merkitsee ryhmää H-Ala-NH-, tai $R_2'-CO-NH-$, (jossa R_2' vastaa pienalkyyliä substituimatonta fenyyliä), Z ei voi vastata ryhmää $COOH$, ja

jolloin jos R_1 merkitsee ryhmää H-Cys-NH- tai H-(D)-Cys-NH ja/tai X -Cys- tai -(D)-Cys, B-B ei voi vastata suoraa sidosta.

Halogeeni merkitsee bromia, fluoria ja lähinnä klooria.

Termin pienalkyyli tai pienalkoksi piiriin sisältyvät enintään 6-hiiliatomiset ryhmät, mutta vastaavat lähinnä ryhmiä, joissa on 2 hiiliatomia tai 1 hiiliatomi. Jos R_2 merkitsee substituotua fenyyliä, tämä on lähinnä mono- tai di-substituoitu, erityisesti kuitenkin mono-substituoitu. Substituentti on lähinnä para-asemassa.

Tapauksessa A^I tai A:n merkityksessä alkyleeniä, näissä on lähinnä enintään 3 hiiliatomia. Kun kyseessä on merkitys (viii) A^I merkitsee lähinnä trimetyleenä. Kun kyseessä on merkitys (x), A merkitsee lähinnä metyleeniä.

Esimerkkeinä -(mono- tai di-Hal)-Phe-osista ovat -(2Cl)Phe; -(3Cl)Phe-; -(4Cl)Phe- tai -(3,4-diCl)Phe-, n merkitsee lähinnä kokonaislukua 5 tai 4.

R_1 merkitsee lähinnä esim. ryhmää H-(mono- tai di-Hal)-Phe-NH-, fenyylim-CO-NH-, H-Val-(mono- tai di-Hal)-Phe-NH-, fenyylimbutyryyli-NH- tai tähdettä, jossa on ryhmä -(D)-Ala, bentsoyylim-(mono- tai di-Hal)-Phe-NH-, sykloheksyylimiasetyyli- -fenyylim-Gly-NH-, sykloheksyylimiasetyyli-Val-(mono- tai di-Hal)-Phe-NH-, sykloheksyylimiasetyyli-Val-NH-, H-Val-NH, H, H-(~~α~~-amino-isobutyryyli)-NH-, H-(mono- tai di-Hal)-Phe-NH-; X merkitsee lähinnä ryhmää Lys ja erityisesti ryhmää Nle, Y merkitsee lähinnä ryhmää Gln ja erityisesti ryhmää Asn. k merkitsee lähinnä lukua 2 tai 3.

Jos Z vastaa merkitystä (x) tai (xii), tämä vastaa lähinnä -CO-NH-CH-CH₂-O-sekvenssiä, ja merkitsee esimerkiksi ryhmää
 -CO.NH.CH(CH₂.OH)CH₂.CH₂.CH₂.OH;
 -CO-NH-CH(CH₂.OH).CH₂.CH₂.OH; -CO-NH-CH-CH₂.CH₂.CO.O.CH₂;
 -CO-NH-CH-CH₂.CO.O.CH₂; -CO-NH-CH-CH₂.CH₂.O.CH₂;
 -CO-NH-CH-CH₂.CH₂.CH₂.O.CH₂.

Ensisijaisesti Z ei merkitse tähdettä H, CH₂OH, COOH tai COOR₃.

Kun kyseessä ovat lähinnä edellä ilmoitetut merkitykset, aminohapot ovat sekä D- että myöskin L-muodossa.

Tämän keksinnön puitteisiin sisältyvät menetelmät edellä esitettyä kaavaa vastaavien yhdisteiden valmistamiseksi. Niitä voidaan valmistaa tämän tapaisten yhdisteiden yleisesti tunnetuin synteettisin valmistusmenetelmin tai kemiallisesti vastaavien yhdisteiden valmistusmenetelmin.

Edellä esitettyä kaavaa vastaavia yhdisteitä voidaan valmistaa esimerkiksi

a) poistamalla ainakin yksi suojaryhmä, joka on kaavan I yhteydessä ilmoitetun sekvenssin omaavassa suojatussa yhdisteessä, tai

b) liittämällä toisiinsa kaksi peptidiyksikköä, joista kussakin on ainakin yksi aminohappo suojattuna tai suojaamattomana amidisidoksen välityksellä, jolloin peptidisidoksen on muodostuttava siten, että saadaan syntymään kaavassa I oleva aminohapposekvenssi ja sen jälkeen suoritetaan tarvittaessa menetelmävaihe a), tai

c) muuttamalla ryhmä Z toiseksi ryhmäksi Z, joka vastaa edellä esitettyä määritelmää, jolloin saadaan suojaamaton tai suojattu kaavaa I vastaava yhdiste, ja viimeksi mainitussa tapauksessa suoritetaan menetelmävaihe a), tai

d) hapettamalla kaavaa I vastaava yhdiste, jossa B vastaa vetyä, jolloin saadaan kaavaa I vastaavaa yhdistettä, jossa B-B merkitsee suoraa sidosta.

Tällöin ovat kyseessä peptidikemian tunnetut menetelmät; ne ovat toteutettavissa seuraavissa esimerkeissä kuvattujen menetelmien mukaisesti.

Ellei lähtötuotteiden valmistusta ole erikseen selostettu, nämä yhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa ja puhdistaa tunnetuin menetelmin. Näitä voidaan valmistaa myös esimerkeissä selostetuin menetelmin.

Yhdisteet voivat olla suolan muodossa tai kompleksiyhdisteinää Haptoadditiosuoloina mainittakoon erityisesti suolahapon ja etikkahapon suolat.

Komplekseilla tarkoitetaan kompleksimaisia tunnettuja, rakenteensa osalta vielä selvittämättömiä yhdisteitä, joista tiettyjä epäorgaanisia tai orgaanisia aineita lisäämällä muodostuu kaavaa I vastaavia yhdisteitä. Sellaisia epäorgaanisia aineita ovat yhdisteet, jotka ovat metallien, kuten kalsiumin, magnesiumin, aluminiumin, koboltin ja erityisesti sinkin johdannaisia, ennen kaikkea vaikeasti liukenevat suolat kuten fosfaatit, pyrofosfaatit ja polyfosfaatit samoin kuin näiden metallien hydroksidit, sekä edelleen alkalimetallipolyfosfaatit. Orgaanisia aineita ovat esim. ei-antigeeniset gelatiinit, esim. oksipolygelatiinit, polyvinyylipyrrolidoni ja karboksimeetyyliselluloosa, edelleen algiinihapon sulfonihappo- tai fosforihappoesterit, dekstraani, polyfenolit ja polyalkoholit, ennen kaikkea polyfloretiinifosfaatti ja fytiinihappo, samoin kuin aminohappojen polymeraatit, esim. protamiini, polyglutamiinihappo tai polyasparagiinihappo.

Yhdisteillä on farmakologista vaikutusta. Erityisesti niillä on GH-erittymistä ehkäisevä vaikutus. Sen vuoksi niitä voidaan käyttää sokeritaudin yhteydessä, jättikärkisyyden, verisuonitaudin hoitoon, ja samoin näitä yhdisteitä voidaan käyttää myös diagnostisiin tarkoituksiin. Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan antaa farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen muodossa tai komplekseina. Sellaisia suola- tai kompleksimuotoja voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin vapaista emäksistä tai päinvastoin. Tämän keksinnön puitteisiin sisältyvät myös farmaseuttiset preparaatit, jotka sisältävät kaavaa I vastaavaa yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävässä

suola- tai kompleksimuodossa ja seoksena kantajan tai liuottimen kanssa. Sellaiset lääkepreparaatit voivat olla tabletteina tai injektio- tai ruiskeliuoksina. Lääkeliuos voi olla puskuroitu esim. pH-välillä 5-8.

Tämän keksinnön piiriin sisältyvät myös lääkevalmisteet, jotka sisältävät kaavaa I vastaavia yhdisteitä, joissa R_1 merkitsee ryhmää H-(L-amino)-isobutyryyli-NH- tai H-(D)-Ala-NH, X ryhmää Lys, Y ryhmää Asn, Z ryhmää $-CONR_4R_5$ tai $-CO-N(CH_2)_4$ tai 5. Kukin B vastaa lähinnä vetyä.

Seuraavissa esimerkeissä kaikki lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina ja ovat korjaamattomia.

Tällöin käytetään seuraavia lyhenteitä:

Cbo = karbobentsyylioksi
 MBzl = p-metoksibentsyyli
 Iabu = H-(L-amino-isobutyryyli)-
 (4Cl)Phe = p-kloorifenyyli-alanyyli
 AcOH = etikkahappo
 OCP = trikloorifenyyli-esteri
 Trp = L-tryptofanyyli
 OSu = O-sukkiini-imidi.

Kaikkia lopullisia yhdisteitä on luonnehdittu hydrokloridi-suolana. Ellei toisin ole ilmoitettu, aminohapot ovat L-muodossaan.

Seuraavassa taulukossa $(L)^{20}_D$ vastaa 1-prosenttista (v/v/ AcOH-liuosta (c=1), ellei toisin mainita.

- (1) tarkoittaa, että AcOH:n konsentraatio on 20 % v/v (c=1)
- (2) tarkoittaa, että AcOH:n konsentraatio on 1 % v/v (c=0,25)
- (3) tarkoittaa, että AcOH:n konsentraatio on 30 % v/v (c=1)
- (4) tarkoittaa, että AcOH:n konsentraatio on 40 % v/v (c=1)
- (5) tarkoittaa, että AcOH:n konsentraatio on 50 % v/v (c=1).

Esimerkki 1: H-(4Cl)Phe-Cys-Lys-Asn-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH

480 mg yhdistettä Cbo-(4Cl)Phe-Cys(MBzl)-Lys(BOC)-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl, 410 mg yhdistettä H-Trp-OH, 320 mg yhdistettä H-Cys-OH.HCl ja 1,2 ml tioanisolia liuotetaan 0^o:ssa 5 ml:aan trifluorietikkahappoa ja liuokseen lisätään 10 ml Bortris-yhdistettä (trifluoriasetaattia), 2-molaarista trifluorietikkahapossa. Seosta ravistellaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa,

jäähdytetään ja lisätään 50 ml tert.-butyylialkoholia, haihdutetaan kuiviin vakuumissa ja jäännökseen lisätään liuos, jossa on 0,01 moolia 2-merkapto-etanolia eetteriliuoksena. Sen jälkeen sentrifugoidaan. Kiinteä jäännös liuotetaan pieneen määrään 10 %:sta etikkahappoa ja puhdistetaan kromatograafisesti käyttämällä valmistetta Sephadex G 25 ja systeemiä, jossa on 0,01 moolia merkapttoetanolia 10 %:ssa etikkahapossa. Jäännös voidaan liuottaa myös 30 %:seen etikkahappoon tai seokseen n-butanoli/jääetikka/vesi (esim. 4:2:1) ja puhdistaa kromatograafisesti käyttämällä valmistetta Sephadex G 25 ja systeemiä 0,01 moolia merkapttoetanolia 30 %:ssa etikkahapossa, tai seosta butanoli/jääetikka/vesi. Haluttua tuotetta sisältävät fraktiot yhdistetään, liuotetaan, 0,1-normaaliseen suolahappoon ja lyofiloidaan, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

Sp. 195° (haj.); $[\alpha]_D^{20} = -20,5^{\circ}$ AcOH (c=1).

Lähtöainetta valmistetaan seuraavasti:

a) Cbo-Lys(BOC)-Asn-Phe-OMe

74,8 g yhdistettä Cbo-Lys(BOC)-ONP annetaan reagoida liuoksessa, jossa on 51 g yhdistettä H-Asn-Phe-OMe.HCl ja 21 ml trietyyliamiinia 300 ml:ssa dimetyyliformamidia. Jatkokäsittelyn jälkeen muodostuu otsikon yhdistettä.

Sp. 175° ; $[\alpha]_D^{20} = -4,4^{\circ}$ dimetyyliformamidissa (c=1,0).

b) H-Lys(BOC)-Asn-Phe-OMe

92 g yhdistettä Cbo-Lys(BOC)-Asn-Phe-OMe suspendoidaan liuokseen, jossa on 2 l dioksaania ja 400 ml vettä. Lisätään palladiumhiiltä ja hydrataan normaalipaineessa. Jatkokäsittelyn jälkeen muodostuu otsikon yhdistettä.

Sp. 122° ; $[\alpha]_D^{20} = -8,3^{\circ}$ dimetyyliformamidissa (c=1,0).

c) Cbo-(4Cl)Phe-Cys(MBzl)-NH-NH₂

20 g yhdistettä H-Cys(MBzl)-OMe.CH₃SO₃H ja 7 ml trietyyliamiini liuotetaan 120 ml:aan dimetyyliformamidia ja lisätään 18,2 g yhdistettä Cbo-(4Cl)Phe-ONP. Seoksen annetaan olla 16 tuntia paikoillaan ja haihdutetaan kuiviin huoneen lämpötilassa, jolloin jatkokäsittelyn jälkeen saadaan yhdistettä Cbo-(4Cl)Phe-Cys(MBzl)-OMe (sp. 115°). Viimemainittu liuotetaan metanoliin ja lisätään hydratsiinihydraattia. Seoksen annetaan olla päivän huoneen lämpötilassa. Jatkokäsittelyn jälkeen saadaan otsikon yhdistettä.

Sp. 158° ; $[\alpha]_D^{20} = -9,9^{\circ}$ dimetyyliformamidissa (c=1).

d) Cbo-(4Cl)Phe-Cys(MBzl)-Lys(BOC)-Asn-Phe-NH-NH₂

6 g yhdistettä Cbo-(4Cl)Phe-Cys(MBzl)-NH-NH₂ liuotetaan 80 ml:aan dimetyyliformamidia, jäädytetään -20^o:seen, lisätään 6 ml 5,3-norm. suolahapon dioksaaniliuosta, sitten 1,3 ml tert.-butyylinitriittiä ja sekoitetaan 10 minuuttia -20^o:ssa. Kun tähän on lisätty -20^o:ssa 5,5 ml trietyyliamiinia, lisätään 8,4 g yhdistettä H-Lys(BOC)-Asn-Phe-OMe, annetaan olla paikoillaan 0^o:ssa yön ajan, haihdutetaan kuiviin, lisätään 0^o:ssa vettä kunnes pH on 2. Sakka suodatetaan erilleen ja pestään vedellä. Muodostunut Cbo-(4Cl)-Phe-Cys(MBzl)-Lys(BOC)-Asn-Phe-OMe kiteytetään uudelleen metanolista, liuotetaan sitten dimetyyliformamidiin ja lisätään 7 ml hydratisiinihydraattia. Seoksen annetaan olla päivän huoneen lämpötilassa, haihdutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään uudelleen metanolista, jolloin saadaan otsikon yhdistettä.

Sp. 260^o; $[\alpha]_D^{20} = -23^{\circ}$ dimetyyliformamidissa (c=1,0).

e) BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl

2,3 g yhdistettä BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-NH-NH₂ annetaan reagoida samalla tavalla kuin kohdassa d) 1,86 g:n kanssa yhdistettä H-Cys(MBzl)-OBzl; saadaan otsikon yhdistettä.

Sp. 169^o; $[\alpha]_D^{20} = -16^{\circ}$ dimetyyliformamidissa (c = 1).

f) BOC-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl

2,3 g yhdistettä BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl liuotetaan seokseen, jossa on 10 ml metyleenikloridia ja 6 ml trifluorietikkahappoa ja seoksen annetaan olla paikoillaan 25 minuuttia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen H-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-trifluoriasetaatti saostetaan eetterillä, suodatetaan ja pestään hyvin eetterillä. Jäännös liuotetaan 7 ml:aan dimetyyliformamidia, lisätään 1,5 g yhdistettä BOC-Trp-OCF₃ ja 0,3 ml trietyyliamiinia, ja seoksen annetaan olla paikoillaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Tuote saostetaan eetteri/etikkaesteri-seoksella (1:1) ja suodatetaan. Kuivataan ja saadaan otsikon yhdistettä.

Sp. 167^o; $[\alpha]_D^{20} = -17,5^{\circ}$ dimetyyliformamidissa (c = 1).

g) BOC-Phe-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl

36 g yhdistettä BOC-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl annetaan reagoida 20 g:n kanssa yhdistettä BOC-Phe-ONP samalla tavalla kuin kohdassa f); saadaan otsikon yhdistettä.

Sp. 210^o; $[\alpha]_D^{20} = 15^{\circ}$ dimetyyliformamidissa (c=1,0).

h) Cbo-(4Cl)Phe-Cys(MBzl)-Lys(BOC)-Asn-Phe-Phe-Trp-
Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl

1,5 g yhdistettä BOC-Phe-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-(MBzl)-OBzl liuotetaan 30 ml:aan metyleenikloridia ja 30 ml:aan tri-fluorietikkahappoa. Seoksen annetaan olla 25 minuuttia huoneen lämpötilassa, haihdutetaan kuiviin vakuuissa ja saostetaan eetterillä. Suodattamisen, eetterillä pesemisen ja kuivauksen jälkeen saadaan yhdistettä H-Phe-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl.tri-fluoriasetaatti. 0,9 g yhdistettä Cbo-(4Cl)Phe-Cys(MBzl)-Lys(BOC)-Asn-Phe-NH-NH₂ liuotetaan 20 ml:aan dimetyyliformamidia, jäähdytetään -20^o:seen ja lisätään 0,6 ml 5,3-norm. suolahapon dioksaaniliuosta, sitten 0,1 ml tert.-butyylinitriittiä ja sekoitetaan 15 minuuttia -20^o:ssa. Lisätään 0,7 ml trietyyliamiinia ja 1,5 g yhdistettä H-Phe-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl.trifluoriasetaatti. Seoksen annetaan olla paikoillaan yön ajan 0^o:ssa, haihdutetaan kuiviin vakuuissa, sekoitetaan 100 ml:n kanssa vettä, suodatetaan, jäännös pestään vedellä, sen jälkeen metanolilla, lämmitetään metanolissa, suodatetaan ja saadaan otsikon yhdistettä.

Sp. 270^o; $[\alpha]_D^{20} = -19,3^o$ dimetyyliformamidissa (c = 1).

Samalla tavalla suoritettujen vastaavien suojattujen yhdisteiden muodostamisen ja suojaryhmien lohkaisemisen jälkeen saadaan kaavaa A vastaavia yhdisteitä,

P-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Q

A

Esim. N:o	P	Q	Sp. / [α] _D ²⁰
A1	 -NH-CO-Cys-Lys-Asn	Cys-OH	160° / -17.2°
A2	 -NH-CO-Cys-Lys-Gln	Cys-OH	150° / -24.6°
A3	H-Tyr-Cys-Lys-Asn	Cys-OH	160° / -20.0°
A4	NH ₂ -  -CO-Cys-Lys-Asn	Cys-OH	170° / -19.8°
A5	 -(CH ₂) ₃ -CO-Cys-Lys-Asn	Cys-OH	160° / -33.1°
A6	 -(CH ₂) ₃ -CO-Gly-Cys-Lys-Asn	Cys-OH	170° / -27.7°
A7	 -NH-CO-Gly-Cys-Lys-Asn	Cys-OH	160° / -34.3°
A8	H-Cys-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	160° / -24.5°
A9	H-Cys-Cys-Asn	Cys-NH ₂	170° / -23.3°
A10	H-Lys-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	175° / -27.8°
A11	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	170° / -22.4°
A12	H-(4Cl)Phe-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	175° / -23.2°
A13	H-Iabu-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	165° / -21.0°
A14	H-Iabu-Cys-Lys-Thr	Cys-NH ₂	165° / -20.2°

Esim. N:o	P	Q	Sp. / [α] _D ²⁰
A15	 -(CH ₂) ₃ -CO-(4Cl)Phe-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	160° / -18.7°
A16	 -(CH ₂) ₃ -CO-Gly-Cys-Nle-Gln	Cys-NH ₂	155° / -18.7°
A17	 -(CH ₂) ₃ -CO-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	145° / -19.5°
A18	 -NH-CO-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	160° / -25.3° (1)
A19	 -NH-CO-Cys-Lys-Gln	Cys-NH ₂	135° / -29.5°
A20	 -NH-CO-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	145° / -10.7°
A21	 -NH-CO-Gly-Cys-Nle-Gln	Cys-NH ₂	150° / -13.4°
A22	NH ₂ -NH-CO-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	130° / -15.8°
A23	 -(CH ₂) ₃ -CO-(D)Ala-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	140° / -13.7°
A24	Bentsyyli-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	160° / -34.4°
A25	Bentsyyli-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	155° / -37.9°
A26	 -CO-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	
A27	H-(D)-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn	Cys-Val-NH ₂	220° / -47° (2)
A28	H-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn	Cys-N 	210° / -45° (2)

Esin. N:o	P	Q	Sp. / [α] _D ²⁰
A29	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-	155° / -22.5°
A30	H-Iabu-Cys-Nle-Asn	Cys-	150° / -44.3°
A31	H-Iabu-Cys-Lys-Asn	Cys-	160° / -47.4°
A32	H-(D)-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn	Cys-	150° / -52.7°
A33	H-(D)-Ala-Gly-Cys-Nle-Asn	Cys-	165° / -49.5° (1)
A34	H-(D)-Val-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	175° / -47.0°
A35	H-(α -fenyyliglysyli)-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	180° / -33.3°
A36	H-(D)-Val-(4Cl)Phe-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	165° / -30.9°
A37	H-(D)-Ala-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	
A38	H-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	180° / -27.5°
A39	Sykloheksyyliasetyyli-(D)-Val-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	160° / -19.8° (3)
A40	Sykloheksyylietyyli-(α -fenyyliglysyli)-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	165° / -19.6° (5)
A41	Sykloheksyyliasetyyli-(D)-Val-(4Cl)Phe-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	165° / -23.7° (3)
A42	Bentsyyli-(3,4-dikloori)Phe-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	180° / -22.5° (4)
A43	Bentsyyli-(3,4-dikloori)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	175° / -23.5° (4)
A44	H-(D)-Ala-Gly-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	160° / -23.9° (4)

Esim. N:o	P	Q	Sp. [α] _D ²⁰ /
A45	H-(D)-Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	175° / -29.1° (3)
A46	H-Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	170° / -30.8° (3)
A47	H-(3Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-asparagi- noli	165° / -35.0° (3)
A48	H-(2Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-asparagi- noli	170° / -29.8° (3)
A49	H-(3,4diCl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-asparagi- noli	162° / -25.5° (3)
A50	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-NH-CH $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}_2-\text{O} \end{array}$	165° / -17.8° (3)

Esimerkki 2:

~~H-(D)-Ala-Gly-Cys-Nle-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-aspa-~~
raginoli

0,4 g esimerkissä A33 saatua yhdistettä liuotetaan metanolin ja 0,5 prosenttisen etikkahapon seokseen ja pH säädetään ammoniumhydroksidi-liuosta lisäämällä ja sekoittaen arvoon 6. Lisätään hitaasti ja sekoittaen 0,1-mol. kaliumferrisyanidi-liuosta kunnes keltainen väri jää pysyväksi. 15 minuuttia tämän jälkeen jatkuneen sekoittamisen jälkeen pH säädetään etikkahapolla arvoon 4-5. Suodatetaan lyhyen ionivaihtajapylvään läpi, jona käytetään valmistetta Bio Rad Ag 3/x4 (Cl⁻-muoto) [ζ = heikosti emäksistä anionivaihtajaa]. Suodoksen annetaan sen jälkeen juosta hitaasti 0^o:ssa pylvään läpi, jossa on valmistettu Bio Rex 70 (-COOH-muoto) [ζ = heikosti hapanta kationivaihtajaa]. Pylväs eluoidaan sen jälkeen etikkahappo-gradien-teilla etikkahappo-konsentraation kasvaessa asteettain tai etikka-happo-pyridiini-gradien-teilla. Haluttua tuotetta sisältävät fraktiot yhdistetään ja lyofiloidaan. Lyofilaatti liuotetaan pieneen määrään n-butanoli/etikkaesteri/vesi-seosta (2:1:1) tai 30 %:seen etikka-happoon ja puhdistetaan kromatograafisesti Sephadex G.25-valmisteella samaa seosta käyttäen. Haluttua tuotetta sisältävät fraktiot yhdis-tetään, lyofiloidaan ja saadaan otsikon yhdistettä.

$[\alpha]_D^{20} = -36^{\circ}$ (c = 1 95 %:sessa etikkahapossa).

Vastaavista yhdisteistä, joissa on vapaa SH-funktio (esimerkit 1, A1-7, A10-32, A34-50) valmistetaan samalla tavalla vastaavia yhdisteitä, joissa on S-S-silta.

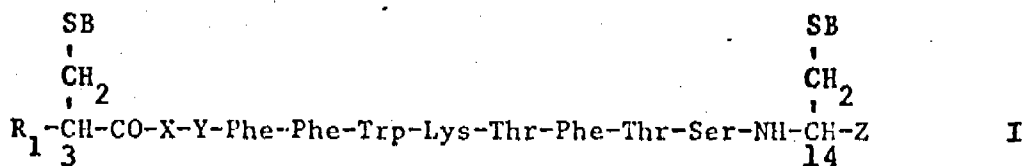
Analogisesti esimerkin 1 kanssa valmistettiin seuraavat kaa-van A mukaiset yhdisteet, joissa P ja Q merkitsevät seuraavaa:

	P	Q	Sp. / [α] _D ²⁰
A51	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-NH-[CH ₂] ₂ -OH	135°/ -38.5°
A52	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-NH-[CH ₂] ₃ -OH	132°/ -39.2°
A53	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-Threoninol	142°/ -41.5°
A54	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-Thr-O-CH ₃	150°/ -43.6°
A55	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-Ser-O-CH ₃	145°/ -41.0°
A56	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-Ser-NH ₂	153°/ -40.2°
A57	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{Cys-NH-CH-CH}_2\text{OH} \end{array}$	138°/ -37.7°
A58	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-Glutaminol	153°/ -29.5°
A59	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \\ \\ \text{Cys-NH-CH-CH}_2\text{-OH} \end{array}$	142°/ -26.8°
A60	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \\ \\ \text{Cys-NH-CH-CH}_2\text{-OH} \end{array}$	135°/ -27.8°
A61	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{Cys-NH-CH} \quad \text{C=O} \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{-O} \end{array}$	153°/ -29.3°
A62	H-(D)-Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-	162°/ -25.5°
A63	H-(D)-Val-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-	165°/ -27.4°
A64	H-(D)-Ala-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-	168°/ -36.2°

Yhdisteet muutetaan myös vastaaviksi rengasmuodoiksi. On huomattava, että nämä renkaiksi suljetut muodot voidaan tunnistaa pelkistämällä ne takaisin avoketjuisiksi muodoiksi.

Patenttivaatimukset.

1. Uudet yhdisteet, jotka vastaavat kaavaa I



- jossa R_1 on (i) H ,
 (ii) NH_2 ,
 (iii) H-Ala-NH- ;
 H-Tyr-NH- ;
 H-Cys-NH- ;
 H-Val-NH- ;
 H-Lys-NH- ;
 $\text{H-(}\alpha\text{-amino-isobutyryyli)-NH-}$;
 H-Phe-NH- ;
 (iv) $\text{NH}_2\text{-NH-CO-NH-}$;
 (v) $\text{C}_6\text{H}_5\text{.NH-CO-Gly-NH-}$;
 H-Ala-Gly-NH- ;
 H-Val-Gly-NH- ;
 $\text{H-}\alpha\text{-Phenyl-Gly-NH-}$;
 (vi) $\text{R}_2\text{-A-CO-NH-}$,

jossa R_2 vastaa pienalkyyliä, fenyyliä tai fenyyliä, jossa on substituenttina halogeeni, hydroksi, amino, pienalkyyli tai pienalkoksi, A suoraa sidosta, alkyleeniradikaalia, jossa on kulloinkin enintään 6 hiiliatomia tai ryhmää -NH- ,

(vii) $\text{R}_2\text{-Ala-NH-}$;

$\text{R}_2\text{-Ala-Gly-NH-}$;

jossa R_2 :lla on edellä mainittu merkitys,

(viii) $\text{C}_6\text{H}_5\text{.A}^{\text{I}}\text{.CO-M-NH-}$,

jossa A^{I} vastaa alkyleeniradikaalia, jossa on enintään 6 hiiliatomia ja -M- merkitsee ryhmää $\text{-(mono- tai di-Hal)-Phe-}$, -Gly tai -Ala- ,

(ix) T-(mono- tai di-Hal)-Phe-NH-, jossa T- vastaa tähdettä H-, H-Val- tai bentsoyyli,

(x) $(\text{CH}_2)_n \text{CH.A}^{\text{I}}.\text{CO-L-NH}$, jossa A^{I} :llä on edellä mainittu merkitys ja -L- vastaa ryhmää -Val-, -Val-(mono- tai di-Hal)-Phe-, -L-fenyyli-Gly- ja n vastaa kokonaislukua 4-10, B vastaa tähdettä H tai molemmat B:t S-atomien välistä suoraa si-
dosta,

X vastaa ryhmää -Lys-, Nle- tai -Cys- ja

Y vastaa ryhmää -Asn-, -Gln- tai -Thr- ja

Z vastaa tähteitä (i) H; (ii) COOH ; (iii) COOR_3 (jossa R_3 merkitsee pientä alkyyliryhmää); (iv) $-\text{CO-NR}_4\text{R}_5$ (jossa R_4 ja R_5 toisistaan riippumatta merkitsevät vetyä tai pientä alkyyliryhmää);

(v) $-\text{CON}(\text{CH}_2)_n$, (jossa n:llä on edellä mainittu merkitys);

(vi) CH_2OH ; (vii) -CO-asparaginoli; -CO-leusinoli;

-CO-isoleusinoli; -CO-valinoli; -CO-norleusinoli;

-CO-glutaminoli; -CO-treoninoli; (viii) -CO-Leu; -CO-Ser-;

-CO-iso-Leu; -CO-Val ja

niiden vastaavat amidit, joissa tähteen amidiosa merkitsee ryhmää

$-\text{CO-NR}_4\text{R}_5$ tai $-\text{CO-N}(\text{CH}_2)_n$, (joissa n:llä, R_4 :llä ja R_5 :llä on edellä mainittu merkitys), tai (ix) $-\text{CO-ThroOR}_3$ tai

$-\text{CO-SerOR}_3$, (joissa R_3 :lla on edellä mainittu merkitys);

(x) $-\text{CO-NH}(\text{CH}_2)_k\text{-OH}$ (jossa k merkitsee kokonaislukua 2-6), tai

$-\text{CO-NH-CH}(\text{CH}_2)_{l_1}\text{OH}$ (jossa l_1 ja l_2 toisistaan riippumatta merkitse-
vät kokonaislukua 1-6); (xi) $-\text{CO-N}(\text{CH}_2)_{l_2}\text{OH}$

vät kokonaislukua 1-6); (xi) $-\text{CO-N}(\text{CH}_2)_6$; (xii) $-\text{CO-NH-R}_6$ (jossa R_6 merkitsee 5- tai 6-jäsenistä tyydytettyä heterosyklistä rengasta, jossa on renkaan jäsenenä happiatomi, tai 5- tai 6-jäsenistä lakto- nirengasta), jolloin kaavan I radikaaleissa R_1 , X, Y ja Z samoin kuin peptidisekvenssin muistakin yksiköistä ainakin yksi yksikkö voi olla D-muodossa, jolloin jos X merkitsee ryhmää Lys ja Y ryhmää Asn ja kaikki muut peptidisekvenssiyksiköt 3-14 ovat D- tai L-muodossa, ja jos

(i) R_1 merkitsee ryhmää H-Ala-Gly-NH- tai

H-(D)-Ala-Gly-NH-,

Z ei voi vastata ryhmää COOH , COOR_3 , CH_2OH tai

CONR_4R_5 tai, jos

(ii) R_1 merkitsee tähdettä H, NH_2 tai H-(D)-Ala-Gly-NH-,

Z ei voi vastata tähdettä H, COOH , CONR_4R_5 tai

$\text{CON}(\text{CH}_2)_4$ tai 5 tai, jos

(iii) R_1 merkitsee ryhmää H-(α -amino-isobutyryyli)-NH- tai H-(D)-Ala-NH-,

Z ei voi vastata tähdettä H tai COOH tai, jos

(iv) R_1 merkitsee ryhmää H-Ala-Gly-NH-,

Z ei voi vastata radikaalia H tai, jos

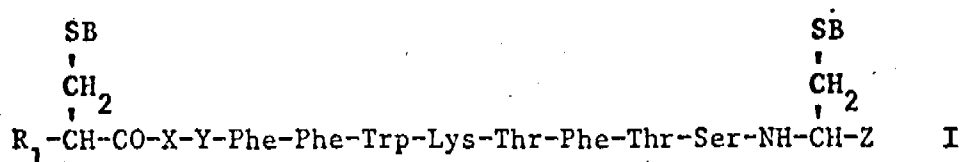
(v) R_1 merkitsee ryhmää H-Ala-NH, tai R_2' -CO-NH-,

(jossa R_2' vastaa pientä alkyylia tai substituoimatonta fenyylia),

Z ei voi vastata ryhmää COOH, ja

jolloin jos R_1 merkitsee ryhmää H-Cys-NH tai H-(D)-Cys-NH ja/tai X ryhmää -Cys- tai -(D)-Cys, B-B ei voi vastata suoraa sidosta.

2. Menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, jotka vastaavat kaavaa I,



jossa tähteillä R_1 , B, X, Y ja Z on edellä mainittu merkitys, sekä näiden yhdisteiden happoadditiosuolojen ja kompleksien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä valmistetaan peptidikemian tunnetuin menetelmin edellä esitettyä kaavaa vastaavia yhdisteitä ja nämä muutetaan haluttaessa sen jälkeen tunnetulla tavalla happoadditiosuoloikseen ja komplekseikseen.

3. Patenttivaatimuksen 1 kaavaa I vastaavat yhdisteet, joissa R_1 :n vastatessa ryhmää H-(α -amino)-isobutyryyli-NH- tai H-(D)-Ala-NH, X:n ryhmää Lys, Y:n ryhmää Asn, Z ei voi vastata ryhmää -CO-NR₄R₅ tai -CO-N(CH₂)₄ tai 5.

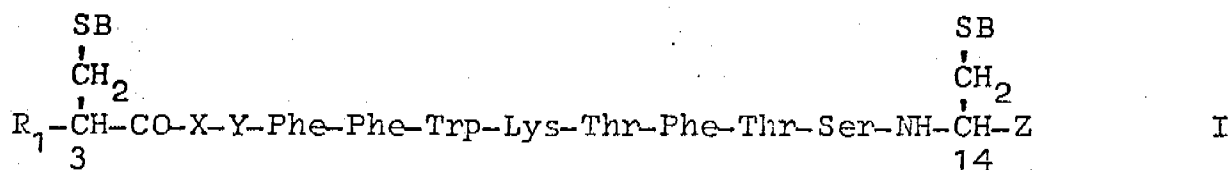
4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä patenttivaatimuksen 3 mukaisten kaavaa I vastaavien yhdisteiden valmistamiseksi.

5. Lääkeaineet, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät patenttivaatimuksen 1 mukaista kaavaa I vastaavia yhdisteitä.

6. Lääkeaineet, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät kaavaa I vastaavia yhdisteitä, joissa R_1 merkitsee ryhmää H-(α -amino)-isobutyryyli-NH- tai H-(D)-Ala-NH-, X ryhmää Lys, Y ryhmää Asn ja Z voi vastata ryhmää -CO-NR₄R₅ tai -CO-N(CH₂)₄ tai 5.

PATENTKRAV

1. Nya föreningar med formeln I,



där R_1 betecknar

- (i) H,
- (ii) NH_2 ,
- (iii) H-Ala-NH-;
H-Tyr-NH-;
H-Cys-NH-;
H-Val-NH-;
H-Lys-NH-;
H-(α -amino-isobutyryl)-NH-;
H-Phe-NH-;
- (iv) $\text{NH}_2\text{-NH-CO-NH-}$;
- (v) $\text{C}_6\text{H}_5\text{.NH-CO-Gly-NH-}$;
H-Ala-Gly-NH-;
H-Val-Gly-NH-;
H- α -fenyl-Gly-NH-;
- (vi) $\text{R}_2\text{-A-CO-NH-}$,
där R_2 står för lägre alkyl, fenyl eller fenyl, som är substituerad med halogen, hydroxi, amino, lägre alkyl eller lägre alkoxi, A står för en direkt bindning, en alkylengrupp med upp till 6 kolatomer eller för -NH-,
- (vii) $\text{R}_2\text{-Ala-NH-}$;
 $\text{R}_2\text{-Ala-Gly-NH-}$;
där R_2 har den ovan angivna innebörde
- (viii) $\text{C}_6\text{H}_5\text{.A}^{\text{I}}\text{.CO-M-NH-}$,
är A^{I} står för en alkylengrupp med upp till 6 kolatomer och -M- beteckna -(mono- eller di-hal)-Phe-, -Gly- eller -Ala-,
- (ix) T-(mono- eller di-hal)-Phe-NH-, där T- står för H-, H-Val- eller bensoyl,
- (x) $(\text{CH}_2)_n\text{CH.A}^{\text{I}}\text{.CO-L-NH-}$,
där A^{I} har den ovan angivna innebörden och -L- står för -Val-, -Val-(mon eller di-hal)-Phe-, - α -fenyl-Gly- oc

n står för ett heltal mellan 4 och

B står för H eller båda symbolerna B står för en direkt bindning mellan S-atomerna,

X står för -Lys-, -Nle- eller -Cys- och

Y står för -Asn-, -Gln- eller -Thr-, samt

Z står för grupperna (i) H; (ii) COOH; (iii) COOR₃ (varvid R₃ betecknar en lägre alkylgrupp); (iv) -CO-NR₄R₅ (varvid R₄ och R₅ oberoende av varandra betecknar väte eller en lägre alkylgrupp); (v) -CON(CH₂)_n (varvid n har den ovan angivna innebörden); (vi) CH₂OH; (vii) -CO-asparaginol; -CO-leucinol; -CO-isoleucinol; -CO-valinol; -CO-norleucinol; -CO-glutaminol; -CO-threoninol; (viii) -CO-Leu; -CO-Ser; -CO-Iso-Leu; -CO-Val och deras motsvarande amider, vari amiddelen betecknar gruppen -CO-NR₄R₅ eller -CO-N(CH₂)_n (varvid n, R₄ och R₅ har den ovan angivna innebörden), eller (ix) -CO-ThrOR₃ eller -CO-SerOR₃ (varvid R₃ har den ovan angivna innebörden); (x) -CO-NH-(CH₂)_k-OH (vari k betecknar ett heltal mellan 2 och 6), eller -CO-NH-CH-[CH₂]₁₁OH

$$\begin{array}{l} \text{L} \\ \text{[CH}_2\text{]}_{1_2} \text{OH} \end{array}$$

(där 1₁ och 1₂ oberoende av varandra betecknar ett heltal mellan 1 och 6); (xi) -CO-N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{array}$; (xii) -CO-NH-R₆ (vari R₆ betecknar en 5- eller 6-ledig mättad heterocyklisk ring, som innehåller en sy atom som ringkomponent, eller en 5- eller 6-ledig laktonring), C varvid när X betecknar Lys och Y betecknar Asn och alla övriga enheter i peptidsekvensen 3 - 14 föreligger i D- eller L-form, och när

- (i) R₁ betecknar H-Ala-Gly-NH- eller H-(D)-Ala-Gly-NH-,
 Z inte kan stå för COOH, COOR₃, CH₂OH eller CONR₄R₅, eller när
- (ii) R₁ betecknar H, NH₂ eller H-(D)-Ala-Gly-NH-
 Z inte kan stå för H, COOH, CONR₄R₅ eller CON(CH₂)₄ eller 5, eller när
- (iii) R₁ betecknar H-(α-amino-isobutyryl)-NH- eller H-(D)-Ala-NH-,
 Z inte kan stå för H eller COOH, eller när
- (iv) R₁ betecknar H-Ala-Gly-NH-,
 Z inte kan stå för H, eller när

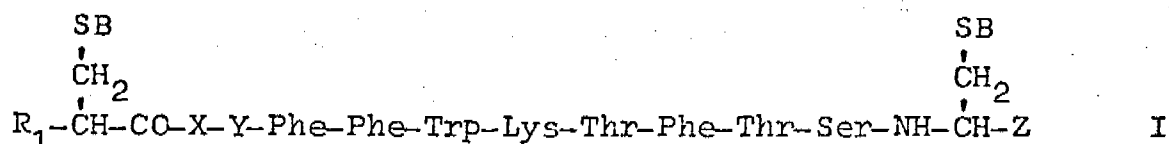
(v) R_1 betecknar H-Ala-NH, eller

R_2' -CO-NH-, (varvid R_2' står för lägre alkyl eller osubstituerad fenyl),

Z inte kan stå för COOH, och

varvid när R_1 betecknar H-Cys-NH eller H-(D)-Cys-NH och/eller X betecknar -Cys- eller -(D)-Cys, B-B inte kan stå för en direkt bindning.

2. Förfarande för framställning av föreningar med formeln I



där R_1 , B, X, Y och Z har den ovan angivna innebörden, liksom syraadditionssalter och komplex av dessa föreningar, k ä n n e t e c k n a t, av att man framställer föreningarna med formeln I ovan enligt från peptidkemin kända metoder och därefter eventuellt på i och för sig känt sätt överför dem till deras syra additionssalter och komplex.

3. Föreningar med formeln I enligt patentkravet 1, i vilka R_1 betecknar H-(α -amino)-isobutyryl-NH- eller H-(D)-Ala-NH, X betecknar Lys, Y betecknar Asn, och Z inte kan stå för $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$ eller $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2)_4$ eller 5.

4. Förfarande enligt patentkravet 2 för framställning av föreningarna med formeln I enligt patentkravet 3.

5. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a d e av att de innehåller föreningar med formeln I enligt patentkravet 1.

6. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a d e av att de innehåller föreningar med formeln I, i vilka R_1 betecknar H-(α -amino)-isobutyryl-NH- eller H-(D)-Ala-NH, X betecknar Lys, Y betecknar Asn och Z kan stå för $-\text{CO}-\text{NR}_4\text{R}_5$ eller $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2)_4$ eller 5.

Sandoz A.G.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

751320

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utlägg-
nings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA P 3875204 , 3904594

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

11.2.83 Rimdalet

Allekirjoitus