(19) DANMARK

(12) **PATENTSKRIFT** (11) **171823 B1**

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5271/87
(22) Indleveringsdag: 08 okt 1987
(41) Alm. tilgængelig: 10 apr 1988
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 23 jun 1997
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 09 okt 1986 DE 3634435

(51) Int.Cl.6 C 07 K 9/00
C 07 K 14/47

(73) Patenthaver: *Hoechst Aktiengesellschaft; Brueningstrasse 45; D-6230 Frankfurt/Main 80, DE
(72) Opfinder: Wolfgang *Koenig; DE, Juergen Kurt *Sandow; DE, Cenek *Kolar; DE

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Gonadoliberin-analoge peptider og farmaceutisk acceptable salte deraf, fremgangsmåde til deres fremstilling samt deres anvendelse som lægemidler

(56) Fremdragne publikationer

---

(57) Sammendrag:

5271-87

Hidtil ukendte peptider med den almene formel I

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
X-A-B-C-Ser-D-E-F-Arg-Pro-G (I)

hvori
X betyder hydrogen eller acyl eller er fraværende,
A betyder Pgl, dehydro-Pro, Pro, D-Thi eller D-Pgl eller betyder eventuelt substitueret D-Nal(2), D-Phe eller D-Trp,
B betyder His eller eventuelt substitueret D-Phe,
C betyder Trp, D-Thi, D-Pal(3) eller eventuelt substitueret D-Trp,
D betyder Tyr, Arg eller His,
E betyder D-Ser(R^1), β-Asp-OMe, D-Thi eller -NH-CH(CH_2R^2)--CO-,
F betyder Ser(R^1), Leu, Trp eller Phe,
G betyder Gly-NH_2, Aza-Gly-NH_2, D-Ala-NH_2 eller NH-alkyl,
R^1 betyder glycosyl, og
R^2 betyder hydrogen, acyl, aryl eller heteroaryl,
eller deres fysiologisk acceptable salte,

fortsættes

DK 171823 B1

kan fremstilles ved, at et fragment med N-terminal fri aminogruppe kondenseres med et fragment med C-terminal carboxylgruppe, eventuelt beskyttelsesgrupper fraspaltes, og det således fremstillede peptid om ønsket omdannes til et fysiologisk acceptabelt salt.

Peptiderne med den almene formel I virker fertilitetsforøgende og plasma-gonadotropin-, -testosteron- og -østrogen--sænkende og kan anvendes som lægemidler.

Opfindelsen angår gonadoliberin-analoge peptider (Gn-RH) og farmaceutisk acceptable salte deraf med forbedret opløselighed, en fremgangsmåde til deres fremstilling samt deres anvendelse som lægemidler.

Peptiderne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved det i krav 1's kendetegnende del angivne, og ifølge opfindelsen i praksis særligt foretrukne peptider er angivet i krav 2-5. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af de omhandlede peptider er ejendommelig ved det i krav 6's kendetegnende del angivne.

Opfindelsen angår endvidere et peptid som angivet i krav 7 til anvendelse som lægemiddel, et peptid som angivet i krav 8 til anvendelse som fertilitetsforøgende middel og et peptid som angivet i krav 9 til anvendelse som plasma--gonadotropin, -testosteron- og -østrogen-sænkende middel.

Det farmaceutiske præparat ifølge opfindelsen er ejendommeligt ved det i krav 10's kendetegnende del angivne, og fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af præparatet er ejendommelig ved det i krav 11's kendetegnende del angivne.

Naturligt forekommende gonadoliberiner (Gn-RH) fra forskellige arter er decapeptider med følgende strukturer

h-,p-,o-Gn-RH	Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH_2
g-Gn-RH-I	Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Gln-Pro-Gly-NH_2
g-Gn-RH-II	Pgl-His-Trp-Ser-His-Gly-Trp-Tyr-Pro-Gly-NH_2
sa-Gn-RH	Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-Gly Trp-Leu-Pro-Gly-NH_2
pe-Gn-RH	Pgl-His-Tyr-Ser-Leu-Glu-Trp-Lys-Pro-Gly-NH_2

[h- (menneske), p- (svin), o- (får): Biochem. Biophys. Res. Commun. 43 (1971) 1334; g- (høne-I): South Africa J. Science 78 (1982) 124; g- (høne-II): Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81 (1984) 3874; sa- (laks): Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80 (1983) 2794; pe- (flodlampret): J. Biol. Chem. 261 (1986) 4812--4819].

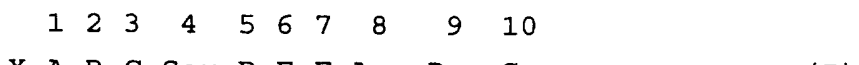
Gn-RH dannes hos pattedyr hovedsagelig i hypothalamus

og bevirker en udskillelse af lutropin (LH) og follitropin (FSH) i hypofysen.

Højvirksomme Gn-RH-agonister fås, når glycin i stilling 6 erstattes med hydrofobe D-aminosyrer, og/eller glycinamid i stilling 10 erstattes med ethylamin, jf. M.J. Karten og J.E. Rivier, Endocrine Reviews 7, (1986) side 44-66. Ved disse erstatninger bliver Gn-RH-agonisterne tungere opløselige i vandige opløsninger. Hos Gn-RH-antagonisterne, hvori også de hydrofile stillinger 1, 2 og 10 er udskiftet med hydrofobe aminosyrer, synker opløseligheden i vand endnu stærkere. Især til den parenterale og den intranasale anvendelse er en god vandopløselighed ønskelig: Det aktive stof kan indgives i et mindre rumfang. Ved indføringen af en basisk D-aminosyre (D-Arg, D-Lys, D-Har(Et)$_2$) i stilling 6 forøges Gn-RH-antagonisternes opløselighed, men disse derivater er ikke særligt acceptable, da de ved indførelsen af en anden positiv ladning i molekylet bevirker en histaminudskillelse og mediator-frigørelse.

Det har nu ifølge opfindelsen vist sig, at Gn-RH--analoges vandopløselighed kan forbedres betydeligt ved indførelse af D-serin-O-glycosider i stilling 6 og/eller L--serin-O-glycosider i stilling 7, medens deres biologiske virkning overraskende bibeholdes meget godt.

Peptiderne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved den almene formel I



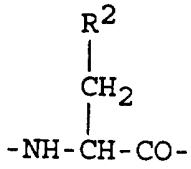
(I)

hvori

X betyder hydrogen eller C_{1-7}-acyl eller, når A betyder pyroglutamyl, er fraværende,

A betyder Pgl, dehydro-Pro, Pro, D-Thi, D-Pgl eller eventuelt med én eller to ens eller forskellige grupper valgt blandt brom, chlor, fluor, nitro, amino, methyl og methoxy i den aromatiske gruppe substitueret D-Nal(2), på denne måde sub-

stitueret D-Phe eller på denne måde substitueret D-Trp,
B betyder His eller eventuelt med én eller to ens eller forskellige grupper valgt blandt brom, chlor, fluor, nitro, amino, methyl og methoxy i phenylringen substitueret D-Phe,
C betyder Trp, D-Thi, D-Pal(3) eller eventuelt i stilling 5 og/eller 6 med en eller to ens eller forskellige grupper valgt blandt brom, chlor, fluor, nitro, amino, methyl eller methoxy substitueret D-Trp,
D betyder Tyr, Arg eller His,
E betyder D-Ser(R^1), ß-Asn, ß-Asp-OMe, D-Thi eller resten af en D-aminosyre med den almene formel II



(II)

F betyder Ser(R^1), Leu, Trp eller Phe,
G betyder Gly-NH_2, Aza-Gly-NH_2, D-Ala-NH_2 eller NH-(C_{1-4})--alkyl,
R^1 betyder en eventuelt med C_1-C_6-alkanoyl-, benzoyl-, p-nitrobenzoyl-, eventuelt modificerede methyl-, methoxymethyl-, benzyl-, tetrahydropyranyl-, benzyliden-, isopropyliden- eller tritylgrupper delvis beskyttet glucofuranosyl- eller glucopyranosylgruppe med mindst én fri hydroxygruppe, der er afledt af naturligt forekommende aldotetroser, aldepentoser, aldohexoser, ketopentoser, ketohexoser, desoxyaldoser, aminoaldoser samt deres stereoisomere, og
R^2 betyder hydrogen, C_{1-4}-alkoxycarbonyl, C_{1-4}-alkoxy, C_{1-4}-alkyl, der eventuelt er monosubstitueret med C_{1-4}-alkoxycarbonyl eller C_{1-4}-alkoxycarbonylamino, phenyl, der eventuelt er substitueret med indtil tre ens eller forskellige grupper valgt blandt chlor, fluor, methyl og C_{1-4}-alkoxy, naphthyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol-2-yl eller indolyl, eller deres fysiologisk acceptable salte med det forbehold, at

a) når E betyder en gruppe med formlen II, ß-Asn, ß-Asp-OMe

eller D-Thi, har F udelukkende betydningen Ser(R^1), og
b) når F betyder Leu, Phe eller Trp, har E udelukkende betydningen D-Ser(R^1).

X i betydningen C_{1-7}-acyl betyder fortrinsvis C_{1-7}-alkanoyl, især acetyl eller benzoyl.

Alkylgrupper kan være ligekædede eller forgrenede.

Medmindre andet er angivet, anvendes i formlen I og i det følgende symbolerne med tre bogstaver for aminosyreresterne, jfr. f.eks. Pure Appl. Chem. 56 (1984) 595-624, og Eur. J. Biochem. 138 (1984) 9-37. Foran disse symboler anføres symbolet "D", når det drejer sig om resten af en D-aminosyre; rester uden konfigurationssymbol har L-konfiguration.

Beskyttelsesgrupper forkortes på den i litteraturen sædvanlige måde, jfr. f.eks. Wünsch m.fl., Synthese von Peptiden (Houben-Weyl 15/1, s. 2), Stuttgart, Thieme 1974).

De Gn-RH-agonister med den almene formel I foretrækkes, i hvilken
X er fraværende,
A betyder Pgl,
B betyder His,
C betyder Trp,
D betyder Tyr eller His,
E betyder D-Ser(R^1), ß-Asn, ß-Asp-OMe eller resten af en D-aminosyre med formlen II,
F betyder Ser(R^1), Trp eller Leu, og
G betyder Gly-NH_2, Aza-Gly-NH_2 eller NH-C_{1-4}-alkyl, fortrinsvis -NH-C_2H_5, og
R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf,
og de Gn-RH-antagonister med den almene formel I, hvori
X betyder hydrogen eller C_{1-7}-acyl eller er fraværende,
A betyder dehydro-Pro, Pro, D-Thi, D-Pgl, eventuelt substitueret D-Nal(2), eventuelt substitueret D-Phe eller eventuelt substitueret D-Trp,
B betyder eventuelt substitueret D-Phe,

C betyder eventuelt substitueret D-Trp, D-Thi eller D-Pal(3),
D betyder Tyr, Arg eller His,
E betyder D-Ser(R^1), D-Thi eller resten af en D-aminosyre med formlen II,
F betyder Ser(R^1), Leu, Phe eller Trp,
G betyder Gly-NH_2, D-Ala-NH_2, Aza-Gly-NH_2 eller NH-C_{1-4}--alkyl, fortrinsvis NH-C_2H_5, og
R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

Særligt foretrukne antagonister er sådanne, i hvilke
X betyder C_{1-7}-acyl, fortrinsvis acetyl,
A betyder D-Nal(2),
B betyder D-Phe(Cl),
C betyder D-Trp,
D betyder Tyr, His eller Arg,
E betyder D-Ser(R^1),
F betyder Ser(R^1), Leu, Phe eller Trp,
G betyder D-Ala-NH_2 eller Aza-Gly-NH_2, og
R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

R^1 er fortrinsvis en ubeskyttet glucofuranosyl- eller glucopyranosylgruppe med mindst én fri hydroxygruppe.

Særligt foretrukne er Gn-RH-analoge med ubeskyttede glycosylgrupper. Glycosylgrupperne kan være bundet både α- og ß-glycosidisk til serin-resten.

R^1 kan f.eks. være en glucofuranosyl- eller glucopyranosyl-gruppe, der afledes af naturligt forekommende aldotetroser, aldopentoser, aldohexoser, ketopentoser, ketohexoser, desoxyaldoser, aminoaldoser og oligosaccharider, såsom di- og trisaccharider, samt stereoisomere deraf.

Glycosylgrupperne R^1 afledes især af naturlige, i mikroorganismer, planter, dyr eller mennesker forekommende D- eller L-monosaccharider, såsom ribose (Rib), arabinose (Ara), xylose (Xyl), lyxose (Lyx), allose (All), altrose (Alt), glucose (Glc), mannose (Man), gulose (Gul), idose (Ido), galactose (Gal), talose (Tal), erythrose (Ery), thre-

ose (Thr), psicose (Psi), fructose (Fru), sorbose (Sor), tagatose (Tag), xylulose (Xyu), fucose (Fuc), rhamnose (Rha), olivose (Oli), oliose (Olo), mycarose (Myc), rhodosamin (RN), N-acetyl-glucosamin (GlcNAc), N-acetyl-galactosamin (GalNAc) og N-acetyl-mannosamin (ManNAc) eller disaccharider, såsom maltose (Mal), lactose (Lac), cellobiose (Cel), gentibiose (Gen), N-acetyl-lactosamin (LacNAc), Chitobiose (Chit), ß-galactopyranosyl-(1,3)-N-acetylgalactosamin og ß-galactopyranosyl-(1-3)- eller -(1-4)-N-acetyl-glucosamin, samt deres syntetiske derivater, såsom 2-desoxy-, 2-amino-, 2-acetamido- eller 2-halogen-, fortrinsvis brom- og iod--sukkerarter.

Ved de i kulhydratkemien sædvanlige beskyttelsesgrupper forstås f.eks. C_{1-10}-acylbeskyttelsesgrupper såsom C_{1-6}-alkanoyl (f.eks. acetyl-, trichloracetyl- og trifluoracetyl-), benzoyl- eller p-nitrobenzoyl-, samt eventuelt modificerede methyl-, methoxymethyl-, benzyl-, tetrahydropyranyl-, benzyliden-, isopropyliden- eller trityl-grupper idet acylbeskyttelsesgrupperne, især acetyl- (Ac-)gruppen, foretrækkes.

Ved fysiologisk acceptable salte forstås især sådanne med uorganiske syrer, såsom HCl, HBr, H_2SO_4 eller H_3PO_4, eller organiske syrer, såsom eddikesyre, maleinsyre, fumarsyre, vinsyre eller citronsyre.

Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til fremstilling af peptiderne med den almene formel I, der er ejendommelig ved, at et fragment med N-terminal fri aminogruppe kondenseres med et fragment med C-terminal fri carboxylgruppe, én eller flere eventuelt midlertidigt til beskyttelse af funktionelle grupper indførte beskyttelsesgrupper fraspaltes, og det således fremstillede peptid om ønsket omdannes til et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

Valget af beskyttelsesgrupper og syntesestrategi bestemmes af aminosyrernes art og konfiguration og af koblingsbetingelsernes art.

Kondensationen ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen

sker efter generelle metoder inden for peptidkemien, fortrinsvis efter metoden med blandede anhydrider, over aktive estere, azider eller efter carbodiimid-metoden, især under tilsætning af reaktionsfremskyndende og racemiseringshindrende stoffer, f.eks. 1-hydroxy-benzotriazol, N-hydroxysuccinimid, 3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin, N--hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximid, endvidere under anvendelse af aktiverede derivater af 1-hydroxybenzotriazol eller anhydrider af phosphor-, phosphon- og phosphinsyrer ved en temperatur mellem -10°C og reaktionsblandingens kogepunkt, fortrinsvis mellem -5 og 40°C.

Egnede opløsningsmidler dertil er dimethylformamid, dimethylacetamid, hexamethylphosphorsyretriamid, N-methylpyrrolidon eller dimethylsulfoxid. Såfremt komponenternes opløselighed tillader det, kan der også anvendes opløsningsmidler som methylenchlorid eller chloroform. De nævnte metoder er beskrevet i f.eks. Meienhofer-Gross: "The Peptides", bind I, Academic Press, (1979).

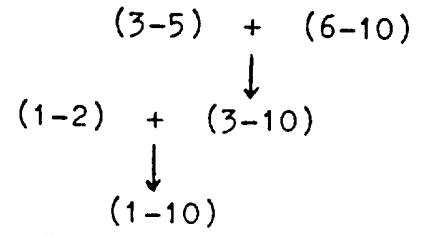
For at indføre glycosylgrupperne i L- eller D-serin må aminogruppen og carboxylgruppen først være passende beskyttet. Herved har beskyttelsesgrupper, der kan fraspaltes ved katalytisk hydrogenering eller med sekundære aminer, vist sig særlig gunstige. I det første tilfælde er dette beskyttelsesgrupper af benzyltypen, f.eks. benzyloxycarbonyl-(Z-) eller p-nitro-benzyloxycarbonyl-gruppen som aminobeskyttelsesgruppe og benzyl- (-OBzl) eller p-nitrobenzylester til carboxylgruppen. Med sekundære aminer kan 9-fluorenyl--methyloxycarbonyl-(Fmoc-)gruppen fraspaltes. Særlig gunstigt har det vist sig at anvende Fmoc-L- eller Fmoc-D-Ser-OBzl, da benzylesterne af de tilsvarende Fmoc-L- eller Fmoc-D--Ser(R^1)-OBzl kan fraspaltes selektivt efter glycosideringen ved katalytisk hydrogenering under bibeholdelse af Fmoc--gruppen. Det er særlig overraskende, da det i den sidste tid gentagne gange er blevet berettet, at Fmoc-gruppen fraspaltes ved katalytisk hydrogenering, jf. R. Geiger og W. König i E. Gross og J. Meienhofer (udg.): The Peptides,

bind 3, s. 24, Academic Press, 1981.

Ved syntesen af O-glycosyl-serin-byggestenene skal to polyfunktionelle reaktionsdeltagere (kulhydrat og serin) knyttes sammen. Begge må kunne blokeres og afblokeres selektivt. I glycosylkomponenten må det anomere centrum kunne frigøres og funktionaliseres, og i serinkomponenten må kun den til sammenknytningen nødvendige hydroxygruppe være afblokeret. Alt efter typen af den tilsigtede glycosidiske binding (1,2-cis- eller 1,2-trans-glycosider) er det nødvendigt at indføre passende beskyttelsesgrupper til blokeringen af hydroxy- eller aminogrupperne i glycosylkomponenten og at udarbejde reaktionsbetingelser til sammenknytningstrinnet, der stereoselektivt fører til kun én af de to mulige anomere.

Til fremstillingen af de Gn-RH-analoge peptider ifølge opfindelsen anvendes både de i litteraturen kendte, for det meste naturlige glycosylserin-byggesten, f.eks. som beskrevet af K. Dill m.fl. [Carbohydr. Res. 123 (1983) s. 137-144], H. Kunz [Nach. Chem. Tech. Lab. 32 (1984) s. 11] og H. Paulsen [Chem. Soc. Res. 13 (1) (1984) s. 25-45], og de syntetiske glycosylserinderivater, der er fremstillet efter de i kulhydratkemien sædvanlige, f.eks. af A.F. Bochkov og G.E. Zaikov [Chemistry of the O-glycosidic bond, Pergamon Press 157 (1979)], H. Paulsen [Angew. Chem. 94 (1982) 184-201] og R.R. Schmidt [Angew. Chem. 98 (1986) s. 213-236] beskrevne eller modificerede glycosideringsmetoder.

Peptiderne ifølge opfindelsen kan fremstilles ved anvendelse af generelle metoder inden for peptidkemien, jfr. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, bind 15/1, s. 2, f.eks. trinvis fra den C-terminale ende eller ved segment-kondensation. Ved Gn-RH-agonisterne foretrækkes især segmentkondensationen efter skemaet



For at holde den mulige racemisering så lav som muligt ved segmentkondensationen, arbejdes der fortrinsvis med dicyclohexylcarbodiimid (DCC) under tilsætning af 3-hydroxy--4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt). Som aminobeskyttelsesgrupper anvendes fortrinsvis den ved katalytisk hydrogenering fraspaltelige Z-gruppe eller den med sekundære aminer fraspaltelige Fmoc-gruppe. Imidazolringen i histidinet beskyttes fortrinsvis med 2,4-dinitrophenyl-(Dnp-)gruppen, der kan fraspaltes med mercaptaner eller hydrazin.

Antagonisterne ifølge opfindelsen kan ligeledes fremstilles trinvis ud fra den C-terminale ende. Også her er segmentkondensation imidlertid mere økonomisk, f.eks.

$$(1\text{-}4) + (5\text{-}10) \longrightarrow (1\text{-}10) .$$

Ved anvendelsen af acylgrupper som beskyttelsesgrupper for hydroxygrupperne i den glycosidiske gruppe kan man, når hydrazin anvendes ved beskyttelsesgruppefraspaltningen, foruden helt ubeskyttede peptider også isolere peptidderivater, i hvilke Dnp-gruppen er fuldstændig fraspaltet, men 1-2 acylgrupper er bibeholdt i den glycosidiske gruppe.

Tabel I viser opløseligheden af de syntetiserede peptider og glycopeptider i en godt forligelig neutral puffer, som kan anvendes til nasal indgivelse af protirelin, jf. Horm. Metab. Res. 15 (1983) side 52, og den biologiske virkning ved rotters superovulation.

Tabel I

	ED_{20-50} Super-ovul. (ng/rotte)	Opløselighed i neutral nasalpuffer (mg/ml)
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(tBu)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5 (= Buserelin)	3	1,25
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(β-D-Glc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	12	125,0
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(α-D-Man)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	6	62,5
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(β-L-Fuc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	6	167,0
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac-β-L-Fuc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	6	10,0
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(β-D-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	6	50,0
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	3	167,0
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	3	50,0
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5 (LH-RH-T)	3	0,33
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(β-D-Glc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	6	2,5

	ED_{20-50} Super-ovul. (ng/rotte)	Opløselighed i neutral - nasalpuffer (mg/ml)
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-β-D-Glc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	5	2,5
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(β-L-Fuc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	>200	2,5
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-β-L-Fuc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	200	10,0
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_2-β-L-Fuc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	200	3,3
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(α-D-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	> 24	3,3
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-α-D-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	> 24	10,0
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_2-α-D-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	> 24	10,0
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(β-D-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	6	1,7
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-β-D-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	6	2,5
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	> 24	1,4
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	> 24	0,5

	ED_{20-50} Super-ovul. (ng/rotte)	Opløselighed i neutral nasalpuffer (mg/ml)
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(β-L-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	6	10
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(β-Lac)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	12	167
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(β-D-Gal)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	12	125
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(α-L-Ara)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	12	125
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(α-D-Ara)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	<24	125
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(β-D-Rib)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	> 6	10
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(β-D-GlcNAc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	< 6	125
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(β-L-Xyl) Arg-Pro-NH-C_2H_5	48	1,1
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(β-Lac)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	<48	167
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(β-D-Gal)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	n.d.	10
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(α-L-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	48	1,25

	ED_{20-50} Super-ovul. (ng/rotte)	Opløselighed i neutral nasalpuffer (mg/ml)
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(α-D-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	24	5
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(β-L-Rib)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	<24	25
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(β-D-GlcNAc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5	>24	125

Af tabel I fremgår, at alle peptider, i hvilke D-Ser(R^1) eller Ser(R^1) er indbygget, er bedre opløselige end de tilsvarende sammenligningsforbindelser buserelin eller LH-RH-T. Den biologiske virkning er godt bibeholdt ved substitutionen af D-Ser(R^1) i stilling 6, således at forholdet mellem opløselighed og biologisk virkning for alle forbindelser ifølge opfindelsen er større end for buserelin. I stilling 7 er den dog også afhængig af sukkerarten.

Gn-RH-agonisterne ifølge opfindelsen virker allerede i lav dosering fertilitetsforøgende ved udskillelse af gonadotropiner og i gentagen daglig høj dosering hæmmende på

udskillelsen af gonadotropiner og dermed kontraceptivt. Indikationer er f.eks. hos kvinden ved lav dosis den primære, men overvejende den sekundære amenorrhoe, insufficiens af Corpus luteum og hos manden oligospermi. Endvidere kan Pubertas tarda behandles hos begge køn og kryptorchisme hos børn. I høj dosis virker forbindelserne hæmmende både på dannelsen af gonadotropiner og af testosteron og østrogen og kan således anvendes ved steroidafhængige sygdomme, f.eks. ved prostata- eller brystkræft, ved endometriose eller ved for tidlig indtræden af kønsmodenhed.

Doseringer af forbindelserne ifølge opfindelsen, der endnu ligger under tærskeldosis for gonadotropinfrigørelsen, regulerer plasma-parathormon-(PTH-)niveauet. Dette betyder, at et højt PTH-niveau reduceres, og et lavt PTH-niveau forhøjes. Formodentlig påvirkes også blodsukkeret gennem denne PTH-regulerende virkning, eftersom PTH stimulerer glucagon, der atter virker blodglucoseforhøjende. Er plasma-PTH sænket (f.eks. af glucose), virker glycopeptiderne blodglucoseforhøjende. Ved forhøjede plasma-PTH-niveauer skal glycopeptiderne ifølge opfindelsen dog virke blodsukkersænkende. Det er således kendt, at glucose-metabolismen og insulinsensitiviteten er reduceret ved hyperparathyroidisme (forhøjet plasma-PTH-niveau), jf. J. Clin. Endocrinol. Metab. 60 (1985) s. 229. Glycopeptiderne ifølge opfindelsen kan således f.eks. anvendes til sænkning af plasma-PTH og blodglucose ved hyperparathyroidisme. Forhøjet plasma-PTH findes også hos patienter med leversygdomme, jf. Clin. Endocr. 19 (1983) s. 21-28 og Acta Endocrinologica 111 (1986) s. 62-68, og Osteoporose, jf. Horm. metab. Res. 17 (1985) s. 370-373. Da disse forbindelser allerede i doser under tærskeldosis for gonadotropinudskillelse stimulerer gonaderne til steroidhormonsyntese, jf. Biochem. J. 232 (1985) 55-59, kan de også doseres meget lavt ved østrogen- eller testosteron--underfunktion. Under og efter puberteten og før og efter menopausen kan glycopeptiderne ifølge opfindelsen anvendes til stimulering af testosteron- og østrogen-syntesen. Både

østrogen og testosteron er af stor betydning for knogledannelsen, jf. Clin. Endocrinol. Metab. 9 (1980) s. 177-205 og Acta Endocrinologica 107 (1984) s. 428-432. Derfor kan foruden præ- og post-menopausebesværligheder også knoglesmerter og osteoporose, der beror på for ringe østrogen- eller testosteron-niveau, behandles med peptiderne ifølge opfindelsen. Da PTH selv virker blodtrykssænkende, jf. Hypertension 5 (1983) suppl. I, s. 59-63, kan også blodtrykket forhøjes eller sænkes ved sænkning eller forhøjelse af PTH-niveauet med forbindelserne ifølge opfindelsen. Ved hyperparathyroidisme er blodtrykket mærkværdigvis forhøjet i 40% af tilfældende trods forhøjet PTH, jf. Adv. Exp. Med. Biol. 151 (1982) s. 619. Det skyldes det høje calciumniveau, for PTH potenserer den hypertensive effekt af en hypercalcæmi, jf. Am. J. Physiol. 250 (1986) s. F924-F926. Glycopeptiderne ifølge opfindelsen virker således også blodtrykssænkende ved hypertensiv hyperparathyroidisme.

Gn-RH-antagonisterne ifølge opfindelsen virker hæmmende på dannelsen af lutropin og follitropin og dermed også på syntesen af testosteron og østrogen, jf. tabel II. Den kan ligesom højdoserede Gn-RH-agonister anvendes ved gonadotropin- og steroidafhængige sygdomme.

Tabel II: Serum-testosteron-niveau hos hanrotter efter en kontinuerlig infusion på 12 µg peptid/dag ved hjælp af en Alzey-minipumpe.

	Serum-testosteron (ng/ml)
Ubehandlede kontroller	3,63 ± 0,59
Ac-D-Nal-p-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-His-D-Ser(α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH_2	1,34 ± 0,17
Ac-D-Nal-p-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH_2	2,30 ± 0,47
Ac-D-Nal-p-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-Arg-D-Ser(α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH_2	2,27 ± 0,28

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan indgives intranasalt eller parenteralt i et tilsvarende farmaceutisk præparat. Til en intranasal anvendelsesform blandes forbindelserne med de dertil almindelige tilsætningsstoffer såsom stabilisatorer eller indifferente fortyndingsmidler og bringes ved sædvanlige metoder på passende indgivelsesformer, såsom vandige, alkoholiske eller olie-suspensioner eller vandige, alkoholiske eller olie-opløsninger. Til vandige intranasale præparater kan der sættes chelatdannere, ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraeddikesyre, citronsyre, vinsyre eller deres salte. Som olieagtige bærestoffer eller opløsningsmidler kan der f.eks. anvendes vegetabilske eller animalske olier, såsom solsikkeolie eller levertran.

Til subcutan eller intravenøs indgivelse bringes de aktive forbindelser eller deres fysiologisk acceptable salte i opløsning, suspension eller emulsion, om ønsket sammen med de dertil almindelige stoffer som opløsningshjælpemidler, emulgeringsmidler eller andre hjælpestoffer.

Som opløsningsmidler for de hidtil ukendte aktive forbindelser og de tilsvarende fysiologiske acceptable salte kan der f.eks. anvendes vand, fysiologiske kogsaltopløsninger eller alkoholer, f.eks. ethanol, propandiol eller glycerol, desuden også sukkeropløsninger, såsom glucose- eller mannitolopløsninger eller en blanding af de forskellige nævnte opløsningsmidler.

De foretrukne anvendelsesformer hos mennesker er intranasal indgivelse eller anvendelse af implantater, da resorptionen fra mave-tarm-kanalen kun er ringe, og såfremt en daglig parenteral indgivelse synes uhensigtsmæssig for patienten.

Ved hjælp af en doseringsforstøver sprøjtes ca. 0,02 til 0,2 ml pufferopløsning, hvori den nødvendige mængde aktivt stof er opløst, gennem en sprøjtedyse ind i næsen. Til en enkeltstående stimulering af gonadotropinerne anvendes Gn-RH-agonisterne sædvanligvis i en nasal dagsdosis på 25--100 µg/patient. Ved kryptorchisme er 5-25 µ/dag/patient, indgivet som nasalopløsning, allerede tilstrækkeligt. På grund af Gn-RH-agonisternes langtidsvirkning kan de indgives i større intervaller (1 til 3 dage) til stimulering af gonadotropinerne. Til hæmning af gonadostropinerne og den dermed indstillede østrogen- og testosteronsyntese må der daglig indgives højere doser af Gn-RH-agonister. Ved nasal indgivelse anvendes ca. 200-500 µg/patient flere gange daglig. Til regulering af plasma-PTH-niveauet og den direkte stimulering af gonaderne er 2,5-10 µg/dag/patient nødvendige. Ved en parenteral indgivelse kan doseringerne sænkes omkring en tierpotens i forhold til den intranasale dosis.

Enkeltdosen i implantater til steroidundertrykkelse udgør hos mennesker 3-8 mg af en Gn-RH-agonist for et tidsrum

på 4-8 uger (dosisinterval). Som implantat-bæremateriale anvendes fortrinsvis copolymere af mælkesyre og glycolsyre samt poly-(3-hydroxysmørsyre). De ovenstående og følgende doseringer hos mennesker er, bortset fra kryptorchisme, bergnet på en voksen med en normal vægt på ca. 75 kg legemsvægt.

Indenfor veterinærmedicinen anvendes Gn-RH-agonisterne ifølge opfindelsen fortrinsvis parenteralt. Gn-RH-agonisterne kan anvendes til behandling af acycliske dyr og til ovulationsinduktion og -synkronisering. Dosen afhænger af dyrets art. Således anbefales f.eks. hos okser en dosis på 10-20 µg, hos hopper 20-40 µg og hos kaniner 0,5-1 µg. Ved implantater med en enkeltdosis på 3 til 300 µg i et tidsrum på 2-4 uger kan der hos okser opnås stimulering af gonadefunktionen.

Antagonisterne ifølge opfindelsen indgives hos voksne mennesker intranasalt i doser på 1-10 mg. Den enkelte dosis i implantater udgør ca. 5-50 mg for et tidsrum på 4-8 uger. Indgivet parenteralt er allerede 0,1-1 mg tilstrækkeligt.

Yderligere anvendte forkortelser:

HOBt	1-hydroxybenzotriazol
Nal(2)	2-naphthyl-alanin
-ONSu	N-hydroxysuccinimidester
Pal(3)	3-pyridinyl-alanin
Pgl	pyroglutaminsyre
Phe(cl)	p-chlor-phenylalanin
Thi	2-thienylalanin
Har	Homo-arginin
Aza-Gly	Azaglycin

De følgende eksempler skal illustrere den foreliggende opfindelse.

Eksempler

Eksempel 1

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(ß-D-Glc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

1a. Z-D-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-OBzl

8,3 g (24,17 mmol) Z-D-Ser-OBzl opløses i en blanding af 80 ml toluen og 80 ml nitromethan. Efter tilsætning af 5,16 g (20,24 mmol) $Hg(CN)_2$ opvarmes reaktionsblandingen til 60°C, og derefter tilsættes 13,0 g (31,42 mmol) 2,3,4,6--tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosylbromid. Efter 3 timers reaktionstid oparbejdes blandingen analogt med eksempel 8a.

Udbytte 16,5 g (87%).

1b. H-D-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-OH·HCl

9,31 g Z-D-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-OBzl opløses i en blanding af 100 ml ethylacetat og 100 ml methanol og hydrogeneres i 3 timer i nærværelse af 9,3 g 10%'s palladium på carbon under samtidig tilsætning af methanolisk hydrogenchlorid-opløsning (1,125 g HCl). Efter frafiltrering af katalysatoren og eftervaskning med methanol inddampes opløsningen i vakuum. Den krystallinske remanens omkrystalliseres fra ethylacetat.

Udbytte 6,18 g (87,1%); $[\alpha]_D^{20}$ = -32,5° (c=1, i vand).

1c. Z-D-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-OH

Til en opløsning af 5,08 g (10 mmol) H-D-Ser(Ac_4-ß--D-Glc)-OH·HCl i en blanding af 15 ml dimethylformamid og 15 ml vand sættes 2,6 ml N-ethylmorpholin og 3 g Z-ONSu. Der omrøres i 24 timer ved stuetemperatur. Derefter syrnes med 25 ml 1N HCl og fortyndes med vand. Bundfaldet frasuges og omkrystalliseres fra ethylacetat/petroleumsether.

Udbytte 5,93 g (97,8%), smeltepunkt 159-62°C, $[\alpha]_D^{24}$ = -37,1° (c=1, i methanol).

1d. Z-D-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

Til en opløsning af 1,82 g (3 mmol) Z-D-Ser(Ac_4-ß-D--Glc)-OH, 2,27 g H-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat og 0,4 g HOBt i 10 ml dimethylformamid sættes ved 0°C 0,4 ml N-ethylmorpholin og 660 mg DCC. Der omrøres i 1 time ved 0°C, hvorefter der henstilles ved stuetemperatur. Efter ca. 24 timer frasuges bundfaldet, og filtratet inddampes. Remanensen opløses i n-pentanol og udrystes efter hinanden to gange med natriumchloridholdigt vand og tre gange med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning. Den organiske fase inddampes, og remanensen opløses varm i ethylacetat. Derpå udfældes forbindelsen med diethylether. Bundfaldet suges fra og vaskes med ether.

Udbytte 2,49 g (83%), smeltepunkt 104-12°C (sønderdeling), $[\alpha]_D^{24}$ = -43° (c=1, i methanol).

1e. Z-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5·HCl

2,3 g (2,3 mmol) Z-D-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat hydrogeneres katalytisk med hydrogen i methanol med autotitrator (tilsætning af 1N methanolisk HCl) ved pH 4,5 under tilsætning af palladiumkatalysator. Efter afsnittet reaktion suges fra katalysatoren, og filtratet inddampes. Remanensen udrives med ethylacetat.

Udbytte 1,44 g (67%).

1,4 g af det ovenfor fremstillede stof (1,5 mmol H--D-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5·2HCl) opløses i 6 ml dimetylformamid sammen med 0,88 g Z-Trp-Ser-Tyr-OH og 0,244 g HOObt. Dertil sættes ved 0°C 0,2 ml N-ethylmorpholin og 330 mg DCC. Der gås frem analogt med eksempel 1d. Stoffet er uopløseligt i ethylacetat og udrives derfor kun med ethylacetat. Til rensningen opløses forbindelsen i methanol, og der tilsættes methanolisk HCl indtil svagt sur reaktion og fældes med ethylacetat.

Udbytte 1,3 g, amorft substans, $[\alpha]_D^{22}$ = -42° (c=1, i methanol).

1f. H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_4-ß-D-glc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5·2HCl

1,2 g Z-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Leu-Arg-Pro--NH-C_2H_5·HCl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 1e.

Udbytte 1,06 g, $[\alpha]_D^{22}$ = -36,3° (c=1, i methanol).

1g. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(ß-D-Glc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat

Til en opløsning af 0,55 g (0,5 mmol) H-Trp-Ser-Tyr--D-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5·2HCl, 0,22 g Pgl--His(Dnp)-OH og 81 mg HOObt i 3 ml dimethylacetamid sættes ved 0°C 0,065 ml N-ethylmorpholin og 0,11 g DCC. Der omrøres i 1 time ved 0°C og henstilles derefter ved stuetemperatur. Efter ca. 20 timer tilsættes 0,25 ml hydrazinhydrat og omrøres i 4 timer. Bundfaldet frafiltreres ved sugning. Filtratet dryppes ned i ca. 100 ml ethylacetat. Bundfaldet suges fra og omfældes fra methanol/ethylacetat. Det udfældede bundfald suges fra og vaskes med ethylacetat. For at omsalte til acetatet opløses forbindelsen i vand og udrøres med en svagt basisk ionbytter på acetatform. Ionbytteren suges fra, og filtratet frysetørres.

Udbytte 500 mg.

Der renses på alkylerede dextrangeler.

Udbytte 210 mg, $[\alpha]_D^{26}$ = -42,3° (c=1, i vand).

Eksempel 2

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(α-D-Man)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

2a. Z-D-Ser(Ac_4-αD-Man)-OBzl

Analogt med eksempel 1a omsættes Z-D-Ser-OBzl med 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranosylbromid.

2b. H-D-Ser(Ac_4-α-D-Man)-OH·HCl

Z-D-Ser(Ac_4-α-D-Man)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 1b.

$[\alpha]_D^{20}$ = +42,3° (c=1, i vand).

2c. Z-D-Ser(Ac$_4$-α-D-Man)-OH

4,97 g (9 mmol) H-D-Ser(Ac$_4$-α-D-Man)-OH·HCl omsættes med 2,34 g N-ethylmorpholin og 2,7 g Z-ONSu analogt med eksempel 1c. Blandingen inddampes, og remanensen fordeles mellem vand (syrnet til pH 3 med $KHSO_4$) og ethylacetat. Ethylacetatfasen tørres med Na_2SO_4 og inddampes. Herved bliver 4,9 g (89%) af en olie tilbage. Produktet krystalliserer ikke.

2d. Z-D-Ser(Ac$_4$-α-D-Man)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

4,9 g (8 mmol) Z-D-Ser(Ac$_4$-α-D-Man)-OH omsættes med 6,05 g H-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d. Stoffet fældes fra ethylacetat/ether.

Udbytte 5,55 g, smeltepunkt 96-102°C (sønderdeling), $[\alpha]_D^{24}$ = -23,5° (c=1, i methanol).

2e. H-D-Ser(Ac$_4$-α-D-Man)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5·2HCl

5 g Z-D-Ser(Ac$_4$-α-D-Man)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5 hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 1e.

Udbytte 3,45 g, smeltepunkt 55-56°C (sønderdeling), $[\alpha]_D^{24}$ = -26,4° (c=1, i methanol).

2f. Z-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac$_4$-α-D-Man)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

2,81 g (3 mmol) H-D-Ser(Ac$_4$-α-D-Man)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5·2HCl omsættes med 1,76 g Z-Trp-Ser-Tyr-OH analogt med eksempel 1e.

Udbytte 3,45 g, amorft, $[\alpha]_D^{23}$ = -22,1° (c=1, i methanol).

2g. H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac$_4$-α-D-Man)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5·2HCl

3 g Z-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac$_4$-α-D-Man)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5 hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 1e.

Udbytte 2,4 g, smeltepunkt 160-62°C (sønderdeling), $[\alpha]_D^{23}$ = -20,9° (c=1, i methanol).

2h. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(α-D-Man)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat

1,1 g (1 mmol) H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_4-α-D-Man)-Leu--Arg-Pro-NH-$C_2H_5 \cdot 2HCl$ omsættes med 0,45 g Pgl-His(Dnp)-OH analogt med eksempel 1g.

Råudbytte som acetat: 870 mg.

Udbytte efter chromatografisk rensning: 535 mg, amorft, $[\alpha]_D^{22}$ = -31,4° (c=1, i vand).

Eksempel 3

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(ß-L-Fuc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5 og Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac-ß-L-Fuc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

3a. Fmoc-D-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-D-Ser-OBzl og 2,3,4-Tri-O-acetyl-α-L-fucopyranosylbromid med hinanden.

3b. Fmoc-D-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-OH

Fmoc-D-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{20}$ = -0,4° (c=1, i ethylacetat).

3c. Fmoc-D-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,19 g (7 mmol) Fmoc-D-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-OH omsættes med 5,29 g H-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d. Stoffet fældes fra ethylacetat/ether.

Udbytte 6,87 g, amorft stof, $[\alpha]_D^{23}$ = -30,6° (c=1, i methanol).

3d. H-D-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

5,9 g (ca. 5 mmol) Fmoc-D-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-Leu-Arg--Pro-NH-C_2H_5-tosylat opløses i 10 ml dimethylformamid. Dertil sættes 0,5 ml (50 mmol) diethylamin, og der henstilles i 1,5 timer, inddampes og udrives med ether.

Udbytte 4,6 g, amorft stof, $[\alpha]_D^{23}$ = -39,3° (c=1, i

methanol).

3e. Z-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

Til en opløsning af 3,84 g (4 mmol) H-D-Ser(Ac_3-ß--L-Fuc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat, 2,35 g Z-Trp-Ser-Tyr-OH og 0,652 g HOObt i 20 ml dimethylformamid sættes ved 0°C 0,88 g DCC. Der omrøres i 1 time ved 0°C, hvorefter temperaturen får lov til at stige til stuetemperatur. Efter ca. 24 timer suges bundfaldet fra, og filtratet inddampes. Remanensen udrives ved ethylacetat, frasuges og omfældes fra methanol/ether.

Udbytte 5,58 g, amorft, $[\alpha]_D^{23}$ = -28,6° (c=1, i methanol).

3f. H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat·HCl

4,6 g Z-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-Leu-Arg-Pro--NH-C_2H_5-tosylat hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 1e.

Udbytte 3,94 g, amorft, $[\alpha]_D^{23}$ = -24° (c=1, i methanol).

3g. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(ß-L-Fuc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat og Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac-ß-L-Fuc)-Leu--Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat.

1,28 g H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-Leu-Arg-Pro--NH-C_2H_5-tosylat·HCl og 0,45 g (1 mmol) Pgl-His(Dnp)-OH omsættes analogt med eksempel 1g.

Udbytte af råproduktacetat: 825 mg.

Efter chromatografisk rensning fås to fraktioner og en blandingsfraktion:

1. fraktion: 181 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac-ß-L-Fuc)--Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat, $[\alpha]_D^{26}$ = -33,7° (c=1, i vand),
2. fraktion: 211 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser-(ß-L-Fuc)--Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat, $[\alpha]_D^{26}$ = -36,8° (c=1, i vand),

blandingsfraktion af de to forbindelser: 277 mg.

Eksempel 4

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(ß-D-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

4a. Fmoc-D-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-OBzl

Fmoc-D-Ser-OBzl omsættes med 2,3,4-tri-O-acetyl-α-D--xylopyranosylbromid analogt med eksempel 8a.

4b. Fmoc-D-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-OH

Fmoc-D-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{20}$ = -46,8° (c=1, i ethylacetat).

4c. H-D-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,1 g (7 mmol) Fmoc-D-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-OH omsættes med 5,3 g H-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d, og den skumagtige remanens behandles i 20 ml dimethylformamid med 1,4 ml diethylamin analogt med eksempel 3d.

Udbytte 7 g.

Til rensningen fordeles stoffet mellem ethylacetat og vand. Den vandige fase frysetørres.

Udbytte 5,28 g, amorft, $[\alpha]_D^{23}$ = -71,6° (c=1, i vand).

4d. Z-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

2,8 g (3 mmol) H-D-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH--C_2H_5-tosylat omsættes med 1,78 g Z-Trp-Ser-Tyr-OH analogt med eksempel 3e.

Udbytte 2,9 g, amorft, $[\alpha]_D^{23}$ = -47,5° (c=1, i methanol).

4e. H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--ditosylat

2,0 g Z-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-Leu-Arg-Pro--NH-C_2H_5-tosylat hydrogeneres katalytisk med hydrogen i 35 ml methanol (tilsætning af 1N methanolisk p-toluensulfonsyre) ved pH 4,5 under tilsætning af Pd-katalysator. Efter afsluttet reaktion suges katalysatoren fra, filtratet inddampes, og remanensen udrives med ether. Bundfaldet suges fra og tørres.

Udbytte 1,64 g, amorft, $[\alpha]_D^{23}$ = -42,1° (c=1, i methanol).

4f. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(ß-D-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat

1,54 g (1 mmol) H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat omsættes med 0,45 g Pgl-His-(Dnp)-OH analogt med eksempel 1g.

Udbytte af råprodukt-acetat: 1,03 g.

Udbytte efter chromatografisk rensning: 737,3 mg, $[\alpha]_D^{26}$ = -46,5° (c=1, i vand).

Eksempel 5

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5 og Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

5a. Fmoc-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-D-Ser-OBzl med 2,3,4-tri-O-acetyl-α-L-rhamnopyranosylbromid.

5b. Fmoc-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-OH

Fmoc-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{20}$ = -37,9° (c=1, i ethylacetat).

5c. H-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,2 g (7 mmol) Fmoc-D-Ser(Ac_3-L-Rha)-OH omsættes med 5,3 g H-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel

1d. Den skumagtige remanens omsættes og renses analogt med eksempel 3d og 4e.

Udbytte 5,52 g, amorft, $[\alpha]_D^{26}$ = -77,6° (c=1, i vand).

5d. Z-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

3,8 g (4 mmol) H-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes med 2,36 g Z-Trp-Tyr-OH analogt med eksempel 3e.

Udbytte 5,2 g, amorft, $[\alpha]_D^{26}$ = -49,2° (c=1, i methanol).

5e. H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat

4,54 g (3 mmol) Z-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 4e.

Udbytte 4,2 g, amorft, $[\alpha]_D^{26}$ = -46,7° (c=1, i methanol).

5f. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat og Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat

1,55 g (1 mmol) H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat omsættes med 0,45 g Pgl-His(Dnp)-OH analogt med eksempel 1e.

Udbytte af råprodukt-acetat: 1,056 g.

Efter chromatografisk rensning:

1. fraktion: 378 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat: $[\alpha]_D^{25}$ = -46,8° (c=1, i vand);
2. fraktion: 287 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat; $[\alpha]_D^{25}$ = -51,1° (c=1, i vand);

blandingsfraktion 117,1 mg.

Eksempel 6

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(ß-D-Glc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5 og
Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-ß-D-Glc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5

6a. Fmoc-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-Ser-OBzl med 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosylbromid.

6b. Fmoc-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-OH

Fmoc-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{20}$ = -6,1° (c=1, i ethylacetat).

6c. H-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,6 g (7 mmol) Fmoc-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-OH omsættes analogt med eksempel 1d med 4,5 g H-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat. Den skumagtige remanens omsættes analogt med eksempel 3d og 4c. Det er dog nødvendigt at lade reaktionen foregå i længere tid her (3 timer).

Udbytte 3,25 g.

6d. Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

Til en opløsning af 1,5 g (3,5 mmol) Fmoc-D-Trp-OH, 3,6 g H-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat og 0,47 g HOBt i 20 ml dimethylformamid sættes ved 0°C 770 mg DCC, der omrøres i 1 time ved 0°C, og reaktionsblandingen får derpå lov til at varme op til stuetemperatur. Efter ca. 24 timer frasuges bundfaldet, og filtratet inddampes. Remanensen fordeles mellem n-pentanol og vand. Den organiske fase udrystes derefter med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og vand efter hinanden og inddampes. Remanensen udrives med petroleumsether, frafiltreres ved sugning og tørres.

Udbytte 4,38 g, amorft $[\alpha]_D^{23}$ = -29,0° (c=1, i metha-

nol).

6e. H-D-Trp-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4 g Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 3d og 4c.

Udbytte 2,5 g, $[\alpha]_D^{25}$ = -69,2° (c=1, i vand).

6f. Z-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

1,18 g (2 mmol) Z-Trp-Ser-Tyr-OH omsættes analogt med eksempel 3e med 1,8 g H-D-Trp-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Arg-Pro--NH-C_2H_5-tosylat. Stoffet omfældes nu fra n-pentanol/ether.

Udbytte 2,35 g, amorft, $[\alpha]_D^{25}$ = -33,4° (c=1, i methanol).

6g. H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat·HCl

2,2 g Z-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Arg-Pro--NH-C_2H_5-tosylat hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 1e.

Udbytte 1,78 g, amorft, $[\alpha]_D^{23}$ = -30,0° (c=1, i methanol).

6h. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(ß-D-Glc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat og Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-ß-D-Glc)-Arg--Pro-NH-C_2H_5-acetat

0,45 g (1 mmol) Pgl-His(Dnp)-OH omsættes med 1,43 g H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_4-ß-D-Glc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat·HCl analogt med eksempel 1g.

Udbytte af råprodukt-acetat: 939 mg.

Efter chromatografisk rensning:

1. fraktion: 332 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(ß-D-Glc)--Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat, $[\alpha]_D^{26}$ = -56,7° (c=1, i vand),
2. fraktion: 112 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-ß-D-

-Glc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat, $[\alpha]_D^{26}$ = -50,4° (c=1, i vand),

blandingsfraktion: 217 mg.

Eksempel 7

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(ß-L-Fuc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5, Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-ß-L-Fuc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5 og Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_2-ß-L-Fuc)-Arg-Pro-NH--C_2H_5

7a. Fmoc-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-Ser-OBzl med 2,3,4-tri-O-acetyl-α-L-fucopyranosylbromid.

7b. Fmoc-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-OH

Fmoc-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{20}$ = +17,4° (c=1, i ethylacetat).

7c. H-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,2 g (7 mmol) Fmoc-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-OH omsættes analogt med eksempel 1d med 4,5 g H-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat. Det resulterende skum omsættes med 0,7 ml diethylamin analogt med eksempel 6c i 20 ml dimethylformamid.

Udbytte 3,07 g, $[\alpha]_D^{25}$ = -22,8° (c=1, i vand).

7d. Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

1,5 g (3,5 mmol) Fmoc-D-Trp-OH omsættes analogt med eksempel 6d med 2,9 g H-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat.

Udbytte 3,65 g, amorft, $[\alpha]_D^{20}$ = -12,8° (c=1, methanol).

7e. H-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

3,5 g (2,8 mmol) Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-Arg-

-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 3d og 4c.

Udbytte 1,81 g, amorft, $[\alpha]_D^{22}$ = -48,2° (c=1, i vand).

7f. Z-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

0,89 g (1,5 mmol) Z-Trp-Ser-Tyr-OH omsættes 1,52 g H-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat analogt med eksempel 3e.

Udbytte 2,1 g, amorft, $[\alpha]_D^{22}$ = -28,5° (c=1, i methanol).

7g. H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)-Arg-Pro-NH--C_2H_5-ditosylat.

1,9 g (1,2 mmol) Z-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-L--Fuc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5 hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 4e.

Udbytte 1,71 g, amorft, $[\alpha]_D^{22}$ = -45,6° (c=1, i vand).

7h. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(ß-L-Fuc)-Arg-Pro--NH-C_2H_5-acetat, Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-ß-L-Fuc)--Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat og Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser-(Ac_2-ß-L-Fuc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat

0,45 g (1 mmol) Pgl-His(Dnp)-OH omsættes analogt med eksempel 1g med 1,62 g H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-L-Fuc)--Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat.

Udbytte af råprodukt-acetat: 1,23 g.

Efter chromatografisk rensning:

1. fraktion: 111,6 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_2-ß-L--Fuc-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat, $[\alpha]_D^{26}$ = 43,3° (c=1, i vand),
2. fraktion: 239,7 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-ß-L-

-Fuc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat, $[\alpha]_D^{26}$ = -49,7° (c=1, i vand),

3. fraktion: 97,9 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(ß-L-Fuc)--Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat, $[\alpha]_D^{26}$ = -43,7° (c=1, i vand).

Eksempel 8

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(α-D-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5, Pgl--His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-α-D-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5 og Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_2-α-D-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5

8a. Fmoc-Ser(Ac_4-α-D-Man)-OBzl

10 g (24 mmol) Fmoc-Ser-OBzl opløses i en blanding af 80 ml toluen og 80 ml nitromethan. Efter tilsætning af 9,8 g (24 mmol) 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-mannopyranosylbromid og 6,1 g (24 mmol) $Hg(CN)_2$ omrøres reaktionsblandingen i 15 timer ved 40°C. Glycosideringens forløb følges tyndtlagschromatografisk (løbemiddel: methylenchlorid/ethylacetat 6:1; kiselgel-færdigfolie, Merck, GF_{254}; detektering: ethanol/svovlsyre 10:1 (v/v) og påfølgende varmebehandling). Den til 0°C afkølede reaktionsblanding vaskes to gange med en 10%'s vandig kaliumiodidopløsning, en gang med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og en gang med isvand. Den organiske fase inddampes i vakuum, og den resterende sirup codestilleres to gange med toluen. Det resulterende produkt (24 g) renses søjlechromatografisk på kiselgel (kiselgel 60 (0,062-0,210 mm); elueringsmiddel: chloroform/ethylacetat 9:1).

Udbytte 14,5 g (80,8%).

8b. Fmoc-Ser(Ac_4-α-D-Man)-OH

14,5 g Fmoc-Ser(Ac_4-α-D-Man)-OBzl opløses i 100 ml tørt ethylacetat, og der tilsættes 14,5 g 10%'s palladium på carbon og hydrogeneres i 70 minutter ved stuetemperatur. Efter frafiltrering af katalysatoren vaskes den organiske

fase en gang med isvand og tørres derefter med natriumsulfat og inddampes i vakuum til en sirup. Det resulterende produkt renses søjlechromatografisk på 130 g kiselgel (elueringsmiddel: methylenchlorid/acetone 4:1).

Udbytte 11,8 g (93%), $[\alpha]_D^{20}$ = +37° (c=1, i ethylacetat).

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ = 172,97 (COOH); 170,67 (2 x CO, Ac); 170,25 (CO, Ac); 169,70 (CO, Ac); 156,15 (CO, ureth); 143,75 + 141,15 + 127,66 + 127,61 + 125,06 + 119,91 (aryl, Fmoc); 98,02 (C-1, Man); 69,41 (CH, Fmoc); 69,41 + 68,87 (2 x C) + 67,30 + 66,05 (C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, Man); 62,26 (CH_2, Ser); 54,40 (CH, Ser); 47,04 (CH_2, Fmoc); 20,70 (2 x C) + 20,59 (2 x C) (CH_3, Ac).

8c. H-Ser(Ac_4-α-d-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,6 g (7 mmol) Fmoc-Ser(Ac_4-α-D-Man)-OH omsættes analogt med eksempel 1d med 4,5 g H-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat. Det resulterende skum omsættes analogt med eksempel 6d.

Udbytte 6,24 g, amorft, $[\alpha]_D^{22}$ = -9,2° (c=1, i vand).

8d. Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_4-α-D-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

2,15 g (5 mmol) Fmoc-D-Trp-OH omsættes analogt med eksempel 6d med 4,44 g H-Ser(Ac_4-α-D-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat.

Udbytte 5,75 g, amorft, $[\alpha]_D^{22}$ = -3,4° (c=1, i methanol).

8e. H-D-Trp-Ser-(Ac_4-α-D-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

5,19 g (4 mmol) Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_4-α-D-Man)-Arg-Pro--NH-C_2H_5 omsættes analogt med eksempel 3d og 4c.

Udbytte 3,05 g, amorft, $[\alpha]_D^{22}$ = -41,7° (c=1, i vand).

8f. Z-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_4-α-D-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

1,48 g (2,5 mmol) Z-Trp-Ser-Tyr-OH omsættes med 2,68 g H-D-Trp-Ser(Ac_4-α-D-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat analogt

med eksempel 3e.

Udbytte 3,55 g, amorft, $[\alpha]_D^{22}$ = -17,0° (c=1, i methanol).

8g. H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_4-α-D-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--ditosylat

3,3 g (2 mmol) Z-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_4-α-D-Man)--Arg-Pro-NH-C_2H_5 hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 4e.

Udbytte 2,85 g, amorft, $[\alpha]_D^{23}$ = -12,6° (c=1, i methanol).

8h. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(α-D-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat, Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-α-D-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat og Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_2-α-D--Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat

0,45 g (1 mmol) Pgl-His(Dnp)-OH omsættes analogt med eksempel 1g med 1,68 g H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_4-α-D-Man)--Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat.

Udbytte af råprodukt-acetat: 1,43 g.

Efter chromatografisk rensning:

1. fraktion: 109,6 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_2-α--D-Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5; $[\alpha]_D^{25}$ = -33,4° (c=1, i vand),
2. fraktion: 346,6 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-α-D--Man)-Arg-Pro-NH-C_2H_5; $[\alpha]_D^{25}$ = -33,6° (c=1, i vand),
3. fraktion: 76,8 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(α-D-Man)--Arg-Pro-NH-C_2H_5; $[\alpha]_D^{25}$ = -27,5° (c=1, i vand),

blandingsfraktion mellem fraktion 1 og 2: 187,5 mg, og blandingsfraktion mellem fraktion 2 og 3: 76,2 mg.

Eksempel 9

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(ß-D-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5 og Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-ß-D-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5

9a. Fmoc-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-OBzl

Fremstilles analogt med eksempel 18a ud fra Fmoc--Ser-OBzl og 2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-xylopyranosylbromid.

9b. Fmoc-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-OH

Fremstilles ved katalytisk hydrogenering analogt med eksempel 18b ud fra Fmoc-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-OBzl.

$[\alpha]_D^{20}$ = -19,9° (c=1, i ethylacetat).

9c. H-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,1 g (7 mmol) Fmoc-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-OH omsættes analogt med eksempel 1d med 4,5 g H-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat. Det dannede skum forarbejdes videre analogt med eksempel 6c.

Udbytte 4,93 g, amorft, $[\alpha]_D^{23}$ = -57,0° (c=1, i vand).

9d. Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

2,15 g (5 mmol) Fmoc-D-Trp-OH omsættes analogt med eksempel 6d med 4,08 g H-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat.

Udbytte 5,7 g, amorft, $[\alpha]_D^{23}$ = -41,5° (c=1, i methanol).

9e. H-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,9 g (4 mmol) Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-Arg-Pro--NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 3d og 4c.

Udbytte 2,58 g, amorft, $[\alpha]_D^{23}$ = -93,7° (c=1, i vand).

9f. Z-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

1,48 g (2,5 mmol) Z-Trp-Ser-Tyr-OH omsættes analogt med eksempel 3e med 2,5 g H-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-Arg-Pro--NH-C_2H_5-tosylat.

Udbytte 3,39 g, amorft, $[\alpha]_D^{23}$ = -48,5° (c=1, i methanol).

9g. H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--ditosylat

2,78 g (2 mmol) Z-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)--Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 4e.

Udbytte 2,5 g, amorft, $[\alpha]_D^{25}$ = -46,1° (c=1, i methanol).

9h. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(ß-D-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat og Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-ß-D-Xyl)-Arg--Pro-NH-C_2H_5

0,45 g Pgl-His(Dnp)-OH omsættes analogt med eksempel 1g med 1,61 g H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Xyl)-Arg-Pro--NH-C_2H_5-ditosylat.

Udbytte af råprodukt-acetat: 0,9344 g.

Udbytte efter chromatografisk rensning:

1. fraktion: 407,3 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(ß-D--Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat; $[\alpha]_D^{25}$ = -59,7° (c=1, i vand) og
2. fraktion: 90,3 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-ß-D--Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat, $[\alpha]_D^{25}$ = -56,6° (c=1, i vand).

Eksempel 10

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5 og Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5

10a. Fmoc-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-Ser-OBzl og 2,3,4-tri-O-acetyl-α-L-rhamnopyranosylbromid.

10b. Fmoc-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-OH

Fmoc-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{20}$ = -28,7° (c=1, i ethylacetat).

10c. H-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,2 g (7 mmol) Fmoc-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-OH omsættes med 4,5 g H-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d. Det resulterende skum forarbejdes videre analogt med eksempel 6c.

Udbytte 4,83 g, amorft, $[\alpha]_D^{26}$ = -61,4° (c=1, i vand).

10d. Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

2,14 g (5 mmol) Fmoc-D-Trp-OH omsættes med 4,15 g H--Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat analogt med eksempel 6d.

Udbytte 5,85 g, amorft, $[\alpha]_D^{26}$ = -38,8° (c=1, i methanol).

10e. H-D-Trp-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,95 (4 mmol) Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Arg-Pro--NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 3d og 4c.

Udbytte 2,72 g, amorft, $[\alpha]_D^{26}$ = -95,8° (c=1, i vand).

10f. Z-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

1,48 g (2,5 mmol) Z-Trp-Ser-Tyr-OH omsættes med 2,54 g H-D-Trp-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat analogt med eksempel 3e.

Udbytte 3,95 g, amorft, $[\alpha]_D^{26}$ = -44,4° (c=1, i methanol).

10g. H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--ditosylat

3,2 g (2 mmol) Z-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-α-L-Rha)--Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 4e.

Udbytte 2,87 g, amorft, $[\alpha]_D^{26}$ = -42,3° (c=1, i methanol).

10h. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat og Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat.

0,45 g (1 mmol) Pgl-His(Dnp)-OH omsættes med 1,62 g H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1g.

Udbytte af råprodukt-acetat: 893 mg.

Udbytte efter chromatografisk rensning:

1. fraktion: 524,3 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat,
2. fraktion: 95,6 mg Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac-α-L-Rha)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat og

blandingsfraktion: 87,1 mg.

Eksempel 11

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(ß-D-Gal)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

11a. Fmoc-D-Ser(Ac_4-ß-D-Gal)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-D-Ser-OBzl og 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-ß-D-galacto-pyranosylbromid.

$[\alpha]_D^{25}$ = -5,9° (c=1, i chloroform).

11b. Fmoc-D-Ser(Ac_4-ß-D-Gal)-OH

Fmoc-D-Ser(Ac_4-ß-D-Gal)-OBzl hydrogeneres katalytisk med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{25}$ = -5,8° (c=1, i chloroform).

11c. H-D-Ser(Ac_4-ß-D-Gal)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,6 g (7 mmol) Fmoc-D-Ser(Ac_4-ß-D-Gal)-OH omsættes med 5,3 g H-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d. Den skumagtige remanens omsættes og renses analogt

med eksempel 3d og 4e.

Udbytte 5,38 g, amorft, $[\alpha]_D^{26}$ = -54,5° (c=1, i vand).

11d. H-Trp-Ser-Tyr-OH-acetat

23,55 g (40 mmol) Z-Trp-Ser-Tyr-OH opløses i 700 ml 90%'s vandig eddikesyre og hydrogeneres katalytisk med palladium/carbon. Efter afsluttet hydrogenering frasuges katalysatoren, og filtratet inddampes. Remanensen udrives med ether, frafiltreres ved sugning og tørres.

Udbytte 20,4 g, smeltepunkt 176-81°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{25}$ = +33,5° (c=1, i methanol).

11e. Fmoc-Trp-Ser-Tyr-OH

Til en blanding af 50 ml vand og 50 ml dioxan sættes 19,96 g (38,8 mmol) H-Trp-Ser-Tyr-OH-acetat, 6,52 g (77,6 mmol) $NaHCO_3$ og 14,2 g (42 mmol) Fmoc-ONSu. Blandingen henstilles i 4 timer ved stuetemperatur. Uopløseligt materiale frafiltreres ved sugning den næste dag og bortkastes. Filtratet inddampes. Remanensen udrives med petroleumsether, frafiltreres ved sugning og tørres.

Udbytte 27,1 g.

Til rensning koges produktet op med 400 ml ethylacetat og frasuges efter afkøling.

Udbytte 23,1 g (88%), smeltepunkt 186-88°C, $[\alpha]_D^{25}$ = -0,4° (c=1, i methanol).

11f. Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_4-ß-D-Gal)-Leu-Arg-Pro-NH-$-C_2H_5$-tosylat

3,0 g (3 mmol) H-D-Ser(Ac_4-ß-D-Gal)-Leu-Arg-Pro-NH-$-C_2H_5$-tosylat omsættes med 2,03 g Fmoc-Trp-Ser-Tyr-OH, 0,49 g HOOBt og 0,66 g DCC i 10 ml dimethylformamid analogt med eksempel 3e. Remanensen fordeles mellem n-pentanol og vand. n-Pentanol-fasen inddampes, og remanensen udrives med methyl-tert.butylether. Bundfaldet frasuges og tørres.

Udbytte 4,69 g, smeltepunkt 108-110°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{23}$ = -34,2° (c=1, i methanol).

11g. H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_4-ß-D-Gal)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

Til en opløsning af 2,98 g (2 mmol) Fmoc-Trp-Ser--Tyr-D-Ser(Ac_4-ß-D-Gal)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat i 15 ml dimethylformamid sættes ved stuetemperatur 0,2 ml (2 mmol) diethylamin. Der omrøres i 1 time ved stuetemperatur og inddampes. Remanensen udrives med diethylether, frasuges og tørres.

Udbytte 2,65 g, smeltepunkt 104-105°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{23}$ = -34,5° (c=1, i methanol).

11h. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(ß-D-Gal)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat

Til en opløsning af 1,27 g (1 mmol) H-Trp-Ser-Tyr-D--Ser(Ac_4-ß-D-Gal)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat, 163 mg HOOBt og 450 g Pgl-His(Dnp)-OH i 6 ml dimethylacetamid sættes 225 mg DCC, og der omrøres i en time ved 0°C og 3 timer ved stuetemperatur og henstilles natten over. Den næste dag tilsættes 1 ml hydrazinhydrat. Der omrøres i 4 timer ved stuetemperatur, bundfaldet suges fra, der tilsættes ethylacetat til filtratet. Bundfaldet suges fra og omfældes fra methanol/ethylacetat, frasuges, vaskes med ethylacetat og tørres.

Udbytte 910 mg.

Analogt med eksempel 1g omdannes produktet til acetatet: udbytte 818 mg.

Udbytte efter chromatografisk rensning: 413 mg, $[\alpha]_D^{22}$ = -40,8° (c=1, i vand).

Eksempel 12

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(L-Ara)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

12a. Fmoc-D-Ser(Ac_3-L-Ara)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-D-Ser-OBzl og 2,3,4-tri-O-acetyl-L-arabinopyranosylbromid.

$[\alpha]_D^{25}$ = -9,3° (c=1, i chloroform).

12b. Fmoc-D-Ser(Ac_3-L-Ara)-OH

Fmoc-D-Ser(Ac_3-L-Ara)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{25}$ = -21,9° (c=1, i chloroform).

12c. H-D-Ser(Ac_3-L-Ara)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,1 g (7 mmol) Fmoc-D-Ser(Ac_3-L-Ara)-OH omsættes med 5,3 g H-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d. Den skumagtige remanens omsættes og renses analogt med eksempel 3d og 4e.

Udbytte 5,1 g, $[\alpha]_D^{23}$ = -57,5° (c=1, i vand).

12d. Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-L-Ara)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

2,78 g (3 mmol) H-D-Ser(Ac_3-L-Ara)-Leu-Arg-Pro-NH--C_2H_5-tosylat omsættes med 2,03 g Fmoc-Trp-Ser-Tyr-OH analogt med eksempel 11f. Bundfaldet frasuges den næste dag, og til filtratet sættes 150 ml vand, 3 ml mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og nogle ml mættet natriumchloridopløsning. Derved udfældes et bundfald, der suges fra.

Udbytte 3,47 g, smeltepunkt 128-31°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{23}$ = -36,3° (c=1, i methanol).

12e. H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-L-Ara)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

2,83 g (2 mmol) Fmoc-Trp-Ser(Ac_3-L-Ara)-Leu-Arg-Pro--NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 11g.

Udbytte 2,55 g, smeltepunkt 106-108°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{23}$ = -37,6° (c=1, i methanol).

12f. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(L-Ara)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat

1,19 g (1 mmol) H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-L-Ara)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 11h.

Udbytte af rå-acetat: 1,05 g.

Udbytte efter chromatografisk rensning 362 mg, $[\alpha]_D^{22}$ = -46,0° (c=1, i vand).

Eksempel 13

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(ß-Lac)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

13a. Fmoc-D-Ser(Ac_7-ß-Lac)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-D-Ser-OBzl og 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-O-acetyl-ß-lactopyranosylbromid.

$[\alpha]_D^{22}$ = -9,1° (c=1, i chloroform).

13b. Fmoc-D-Ser(Ac_7-ß-Lac)-OH

Fmoc-D-Ser(Ac_7-ß-Lac) hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{22}$ = -23,7° (c=1, i chloroform).

13c. H-D-Ser(Ac_7-ß-Lac)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,5 g (4,75 mmol) Fmoc-D-Ser(Ac_7-ß-Lac)-OH omsættes med 3,6 g (4,75 mmol) H-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d. Den skumagtige remanens omsættes og renses analogt med eksempel 3d og 4e.

Udbytte 4,32 g, $[\alpha]_D^{21}$ = -49,5° (c=1, i vand).

13d. Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_7-ß-Lac)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

3,87 g (3 mmol) H-D-Ser(Ac_7-ß-Lac)-Leu-Arg-Pro-NH-

-C_2H_5-tosylat omsættes med 2,03 g Fmoc-Trp-Ser-Tyr-OH analogt med eksempel 11f.

Udbytte 5,56 g, smeltepunkt 124-27°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{21}$ = -34,5° (c=1, i methanol).

13e. H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac$_7$-ß-Lac)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

3,9 g (2 mmol) Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac$_7$-ß-Lac)--Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 11g.

Udbytte 3,36 g, smeltepunkt 84-90°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{21}$ = -35,3° (c=1, i methanol).

13f. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(ß-Lac)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat

1,72 g (1 mmol) H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac$_7$-ß-Lac)-Leu--Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 11h.

Udbytte af råacetat: 1,25 g.

Udbytte efter chromatografisk rensning: 608 mg, $[\alpha]_D^{22}$ = -33,4° (c=1, i vand).

Eksempel 14

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(ß-L-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

14a. Fmoc-D-Ser(ß-L-Xyl)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-D-Ser-OBzl og 2,3,4-tri-O-acetyl-ß-L-xylo-pyranosylbromid.

14b. Fmoc-D-Ser(ß-L-Xyl)-OH

Fmoc-D-Ser(ß-L-Xyl)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{22}$ = +20,4° (c=1, i ethylacetat).

14c. H-D-Ser(ß-L-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,1 g (7 mmol) Fmoc-D-Ser(Ac$_3$-ß-L-Xyl)-OH omsættes

med 5,3 g H-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d. Den skumagtige remanens omsættes og renses analogt med eksempel 3d og 4e.

Udbytte 4,95 g, $[\alpha]_D^{21}$ = -33,1° (c=1, i vand).

14d. Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

2,8 g (3 mmol) H-D-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5 omsættes med 2,03 g Fmoc-Trp-Ser-Tyr analogt med eksempel 11f.

Udbytte 4,65 g, smeltepunkt 109-14°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{21}$ = -18,7° (c=1, i methanol).

14e. H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

3,18 g Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 11g.

Udbytte 2,75 g, smeltepunkt 98-103°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{21}$ = -20,5° (c=1, i methanol).

14f. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(ß-L-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-acetat

1,36 g (1 mmol) H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 11h.

Udbytte af råacetat: 988 mg.

Udbytte efter chromatografisk rensning 278 mg, $[\alpha]_D^{22}$ = -28,5° (c=1, i vand).

Eksempel 15

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(L-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5

15a. Fmoc-Ser(Ac_3-L-Ara)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-D-Ser-OBzl og 2,3,4-Tri-O-acetyl-L-arabinopyranosylbromid.

$[\alpha]_D^{22}$ = ± 0° (c=1, i chloroform).

15b. Fmoc-Ser(Ac_3-L-Ara)-OH

Fmoc-Ser(Ac_3-L-Ara)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{22}$ = +9,8 (c=1, i chloroform).

15c. H-Ser(Ac_3-L-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,1 g (7 mmol) Fmoc-Ser(Ac_3-L-Ara)-OH omsættes med 4,5 g H-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d. Den skumagtige remanens omsættes analogt med eksempel 6c.

Udbytte 4,8 g, $[\alpha]_D^{21}$ = -41,3° (c=1, i vand).

15d. Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-L-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,08 g (5 mmol) H-Ser(Ac_3-L-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat omsættes 2,14 g Fmoc-D-Trp-OH analogt med eksempel 6d.

Udbytte 5,7 g, smeltepunkt 95-97°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{23}$ = -26,3° (c=1, i methanol).

15e. H-D-Trp-Ser(Ac_3-L-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,88 g (4 mmol) Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-L-Ara)-Arg-Pro--NH-C_2H_5 omsættes analogt med eksempel 3d og 4c.

Udbytte 2,23 g, $[\alpha]_D^{23}$ = -71,8° (c=1, i vand).

15f. Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-L-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

2,5 g (2,5 mmol) H-D-Trp-Ser(Ac_3-L-Ara)-Arg-Pro-NH--C_2H_5-tosylat omsættes med 1,7 g Fmoc-Trp-Ser-Tyr-OH analogt med eksempel 11f.

Udbytte 3,65 g, smeltepunkt 147-49° under sønderdeling, $[\alpha]_D^{23}$ = -37,3° (c=1, i methanol).

15g. H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-L-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

3,3 g (2 mmol) Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-L-Ara)-

-Arg-Pro-NH-C_2H_5 omsættes analogt med eksempel 11g.

Udbytte 2,3 g, smeltepunkt 92-94°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{23}$ = -36,6° (c=1, i methanol).

15h. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(L-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat

1,4 g (1 mmol) H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-L-Ara)--Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes med 450 mg Pgl-His(Dnp)--OH analogt med eksempel 11h.

Udbytte af råacetat: 795,2 mg.

Udbytte efter chromatografisk rensning: 405 mg, $[\alpha]_D^{22}$ = -39,3° (c=1, i vand).

Eksempel 16

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(ß-L-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5

16a. Fmoc-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-Ser-OBzl og 2,3,4-tri-O-acetyl-ß-L-xylopyranosyl-bromid.

16b. Fmoc-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-OH

Fmoc-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{22}$ = +54,4° (c=1, i methanol).

16c. H-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,1 g (7 mmol) Fmoc-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-OH omsættes med 4,5 g H-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d. Den skumagtige remanens omsættes analogt med eksempel 6c.

Udbytte 5,1 g, $[\alpha]_D^{21}$ = -9,6° (c=1, i vand).

16d. Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,08 g (5 mmol) H-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat omsættes med 2,15 g Fmoc-D-Trp-OH analogt med eksempel 6d.

Udbytte 5,7 g, smeltepunkt 81-83°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{21}$ = +1,3° (c=1, i methanol).

16e. H-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,9 g (4 mmol) Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-Arg-Pro--NH-C_2H_5 omsættes analogt med eksempel 3d og 4c. Til rensning udrystes mellem ethylacetat og frysetørres.

Udbytte 2,6 g, $[\alpha]_D^{21}$ = -42,5° (c=1, i vand).

16f. Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-Arg-Pro-NH--C_2H_5-tosylat

2,4 g (2,4 mmol) H-D-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-Arg-Pro-NH--C_2H_5-tosylat omsættes med 1,63 g Fmoc-Trp-Ser-Tyr-OH analogt med eksempel 11f.

Udbytte 3,95 g, smeltepunkt 132-37°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{21}$ = -28,9° (c=1, i methanol).

16g. H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

3,3 g (2 mmol) Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-L--Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 11g.

Udbytte 2,74 g, smeltepunkt 131-40°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{21}$ = -26,8° (c=1, i methanol).

16h. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(ß-L-Xyl)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat

1,44 g (1 mmol) H-Trp-Ser-Tr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-L-Xyl)--Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes med 450 mg Pgl-His(Dnp)--OH analogt med eksempel 11h.

Udbytte af råacetat: 1,14 g.

Udbytte efter chromatografisk rensning: 533 mg, $[\alpha]_D^{22}$ = -42,3° (c=1, i vand).

Eksempel 17

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(ß-Lac)-Arg-Pro-NH-C_2H_5

17a. Fmoc-Ser(Ac_7-ß-Lac)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-Ser-OBzl og 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-O-acetyl-lactopyranosyl-bromid.

$[\alpha]_D^{22}$ = -0,3° (c=1, i chloroform).

17b. Fmoc-Ser(Ac_7-ß-Lac)-OH

Fmoc-Ser(Ac_3-ß-Lac) hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{22}$ = +10,6° (c=1, i chloroform).

17c. H-Ser(Ac_7-ß-Lac)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,49 g (4,75 mmol) Fmoc-Ser(Ac_7-ß-Lac)-OH omsættes med 3,05 g H-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d. Den skumagtige remanens omsættes analogt med eksempel 6c.

Udbytte 4,57 g, $[\alpha]_D^{21}$ = -24,8° (c=1, i vand).

17d. Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_7-ß-Lac)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

3,53 g (3 mmol) H-Ser(Ac_7-ß-Lac)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat omsættes med 1,28 g Fmoc-D-Trp-OH analogt med eksempel 6d.

Udbytte 4,4 g, smeltepunkt 106-109°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{21}$ = -25,1° (c=1, i methanol).

17e. H-D-Trp-Ser(Ac_7-ß-Lac)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

3,96 g (2,5 mmol) Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_7-ß-Lac)-Arg-Pro--NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 3d og 4c.

Udbytte 2,37 g, $[\alpha]_D^{21}$ = -54,6° (c=1, i vand).

17f. Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_7-ß-Lac)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

2,25 g (1,65 mmol) H-D-Trp-Ser(Ac_7-ß-Lac)-Arg-Pro-

-NH-C_2H_5-tosylat omsættes med 1,12 g Fmoc-Trp-Ser-Tyr-OH analogt med eksempel 11f.

Udbytte 2,65 g, smeltepunkt 109-11°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{21}$ = -30,0° (c=1, i methanol).

17g. H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_7-ß-Lac)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat.

2,43 g (1,2 mmol) Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_7-ß--Lac)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 11g.

Udbytte 1,93 g, smeltepunkt 136-42°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{21}$ = -33,3° (c=1, i methanol).

17h. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(ß-Lac)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat

1,8 g (1 mmol) H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_7-ß-Lac)--Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes med 450 mg Pgl-His(Dnp)--OH analogt med eksempel 11h.

Udbytte af råacetat 1,24 g.

Udbytte efter chromatografisk rensning: 579 mg, $[\alpha]_D^{22}$ = -39,6° (c=1, i vand).

Eksempel 18

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(ß-D-Glc-NAc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5

18a. Fmoc-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-Ser-OBzl og 2-N-acetyl-3,4,6-tri-O-acetyl-glucosaminyl-bromid.

$[\alpha]_D^{22}$ = -6,6° (c=1, i chloroform/methanol 3:1).

18b. Fmoc-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-OH

Fmoc-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{22}$ = 1,6° (c=1, i chloroform/methanol 3:1).

18c. H-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

3,37 g (5 mmol) Fmoc-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-OH omsættes med 3,21 g H-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1g. Den skumagtige remanens omsættes analogt med eksempel 6c.

Udbytte 4,21 g, $[\alpha]_D^{22}$ = -47,8° (c=1, i vand).

18d. Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

3,61 g (4 mmol) H-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes med 1,71 g Fmoc-D-Trp-OH analogt med eksempel 6d.

Udbytte 4,95 g, smeltepunkt 93-95°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{22}$ = -32,3° (c=1, i methanol).

18e. H-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,49 g (3,5 mmol) Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 3d og 4c.

Udbytte 3,68 g, smeltepunkt 105-107°C under sønderdeling.

18f. Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

3,27 g (3 mmol) H-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes med 2,03 g Fmoc-Trp-Ser-Tyr-OH analogt med eksempel 11f.

Udbytte 4,24 g, smeltepunkt 145-46°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{20}$ = -17,6° (c=1, i methanol).

18g. H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

3,5 g (2 mmol) Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 11g.

Udbytte 3,05 g, smeltepunkt 104-107°C under sønder-

deling, $[\alpha]_D^{22}$ = -16,3° (c=1, i methanol).

18h. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-Arg--Pro-NH-C_2H_5-tosylat

1,52 g (1 mmol) H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-ß-D-Glc--NAc)-Arg-Pro-NH-C_2H_5 omsættes med 450 mg Pgl-His(Dnp)-OH analogt med eksempel 11h.

Udbytte af råacetat: 1,178 g.

Udbytte efter chromatografisk rensning: 353 mg, $[\alpha]_D^{22}$ = -50,8° (c=1, i vand).

Eksempel 19

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(D-Rib)-Arg-Pro-NH-C_2H_5

19a. Fmoc-Ser(Ac_3-D-Rib)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-Ser-OBzl og 2,3,4-tri-O-acetyl-D-ribopyranosylbromid.

$[\alpha]_D^{22}$ = -51,3° (c=1, i chloroform).

19b. Fmoc-Ser(Ac_3-D-Rib)-OH-Fmoc-Ser(Ac_3-D-Rib)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{22}$ = -23,8° (c=1, i chloroform).

19c. H-Ser(Ac_3-D-Rib)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,1 g (7 mmol) Fmoc-Ser(Ac_3-D-Rib)-OH omsættes med 4,5 g H-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d. Den skumagtige remanens omsættes analogt med eksempel 6c.

Udbytte 5,45 g, $[\alpha]_D^{22}$ = -65,7° (c=1, i vand).

19d. Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-D-Rib)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,08 g (5 mmol) H-Ser(Ac_3-D-Rib)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat omsættes med 2,15 g Fmoc-D-Trp-OH analogt med eksempel 6d.

Udbytte 5,74 g, smeltepunkt 104-107°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{22}$ = -40,7° (c=1, i methanol).

19e. H-D-Trp-Ser(Ac_3-D-Rib)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,21 g (4 mmol) Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-D-Rib)-Arg-Pro--NH-tosylat omsættes analogt med eksempel 3d og 4c.

Udbytte 3,22 g, smeltepunkt 98-101°C, $[\alpha]_D^{22}$ = -27,0°, (c=1, i methanol).

19f. Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-D-Rib)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

3,01 g (3 mmol) H-D-Trp-Ser(Ac_3-D-Rib)-Arg-Pro-NH--C_2H_5-tosylat omsættes med 2,03 g Fmoc-Trp-Ser-Tyr analogt med eksempel 11f.

Udbytte 4,63 g, smeltepunkt 147-49°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{22}$ = -25,6° (c=1, i methanol).

19g. H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-D-Rib)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

4,15 g (2,5 mmol) Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-D--Rib)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 11g.

Udbytte 3,75 g, smeltepunkt 99-102°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{22}$ = -27,2° (c=1, i methanol).

19h. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(D-Rib)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat

1,44 g (1 mmol) H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-D-Rib)--Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes med 450 mg Pgl-His(Dnp)--OH analogt med eksempel 11h.

Udbytte af råacetat: 975,8 mg.

Udbytte efter rensning: 495 mg, $[\alpha]_D^{22}$ = -60,6° (c=1, i vand).

Eksempel 20

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(D-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5

20a. Fmoc-Ser(Ac_3-D-Ara)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-Ser-OBzl og 2,3,4-tri-O-acetyl-D-arabinopyranosyl-bromid.

$[\alpha]_D^{22}$ = +8,9° (c=1, i chloroform).

20b. Fmoc-Ser(Ac_3-D-Ara)-OH

Fmoc-Ser(Ac_3-D-Ara)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{22}$ = +20,8° (c=1, i chloroform).

20c. H-Ser(Ac_3-D-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,1 g (7 mmol) Fmoc-Ser(Ac_3-D-Ara)-OH omsættes med 4,5 g H-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d. Den skumagtige remanens omsættes analogt med eksempel 6c.

Udbytte 2,95 g, $[\alpha]_D^{22}$ = -29° (c=1, i vand).

20d. Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-D-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

2,45 g (3 mmol) H-Ser(Ac_3-D-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat omsættes med 1,28 g Fmoc-D-Trp-OH analogt med eksempel 6d.

Udbytte 3,22 g, smeltepunkt 101-103°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{22}$ =-21,8° (c=1, i methanol).

20e. H-D-Trp-Ser(Ac_3-D-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

2,63 g (2,5 mmol) Fmoc-D-Trp-Ser(Ac_3-D-Ara)-Arg--Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 3d og 4c.

Udbytte 2,19 g, smeltepunkt 102-105°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{22}$ = -14,3° (c=1, i methanol).

20f. Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-D-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

2,0 g (2 mmol) H-D-Trp-Ser(Ac_3-D-Ara)-Arg-Pro-NH--C_2H_5-tosylat omsættes med 1,35 g Fmoc-Trp-Ser-Tyr-OH analogt med eksempel 11f.

Udbytte 2,77 g, smeltepunkt 150-151°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{22}$ = -16,0° (c=1, i methanol).

20g. H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-D-Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat.

2,45 g (1,5 mmol) Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-D--Ara)-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 11b.

Udbytte 2,1 g, smeltepunkt 109-10°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{22}$ = -29,4° (c=1, i methanol).

20h. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-D-Ara)-Arg-Pro-NH--C_2H_5-acetat

1,44 g (1 mmol) H-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Ser(Ac_3-D-Ara)--Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes med 450 mg Pgl-His(Dnp)--OH analogt med eksempel 11h.

Udbytte af råacetat: 1,033 g.

Udbytte efter chromatografisk rensning: 336 mg, $[\alpha]_D^{22}$ = -51,7° (c=1, i vand).

Eksempel 21

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(D-Rib)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

21a. Fmoc-D-Ser(Ac_3-D-Rib)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-D-Ser-OBzl og 2,3,4-tri-O-acetyl-D-ribopyranosylbromid.

$[\alpha]_D^{22}$ = -37,7° (c=1, i chloroform).

21b. Fmoc-D-Ser(Ac_3-D-Rib)-OH

Fmoc-D-Ser(Ac_3-D-Rib)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{22}$ = -78,9° (c 1, i chloroform).

21c. H-D-Ser(Ac_3-D-Rib)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

4,1 g (7 mmol) Fmoc-D-Ser(Ac_3-D-Rib)-OH omsættes med 5,3 g H-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d. Den skumagtige remanens omsættes og renses analogt med eksempel 3d og 4e.

Udbytte 6,26 g, $[\alpha]_D^{22}$ = -79,0° (c=1, i vand).

21d. Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-D-Rib)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

2,79 g (3 mmol) H-D-Ser(Ac_3-D-Rib)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes med 2,03 g Fmoc-Trp-Ser-Tyr-OH analogt med eksempel 11f.

Udbytte 4,22 g, smeltepunkt 144-46°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{22}$ = -44,1° (c=1, i methanol).

21e. H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-D-Rib)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

3,18 g (2 mmol) Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-D-Rib)--Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 11g.

Udbytte 4,27 g, smeltepunkt 136-138°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{22}$ = -50,9° (c=1, i methanol).

21f. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(D-Rib)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat

1,19 g (1 mmol) H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-D-Rib)-Leu--Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes med 450 g Pgl-His(Dnp)-OH analogt med eksempel 11h.

Udbytte af råacetat: 734,5 mg.

Udbytte efter chromatografisk rensning: 349 mg, $[\alpha]_D^{22}$ = -51,9° (c=1, i vand).

Eksempel 22

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(D-Ara)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

22a. Fmoc-D-Ser(Ac_3-D-Ara)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-D-Ser-OBzl og 2,4,5-tri-acetyl-arabinopyranosyl-bromid.

$[\alpha]_D^{22}$ = -0,5° (c=1, i chloroform).

22b. Fmoc-D-Ser(Ac_3-D-Ara)-OH

Fmoc-D-Ser(Ac_3-D-Ara)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{22}$ = -5,8° (c=1, i chloroform).

22c. H-D-Ser(Ac_3-D-Ara)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

3,51 g (5 mmol) Fmoc-D-Ser(Ac_3-D-Ara)-OH omsættes med 4,54 g H-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d. Den skumagtige remanens omsættes og renses analogt med eksempel 3d og 4e.

Udbytte 5,47 g, $[\alpha]_D^{22}$ = -47,8° (c=1, i vand).

22d. Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-D-Ara)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

2,79 g (3 mmol) H-D-Ser(Ac_3-D-Ara)-Leu-Arg-Pro-NH--C_2H_5-tosylat omsættes med 2,03 g Fmoc-Trp-Ser-Tyr-OH analogt med eksempel 11f.

Udbytte 4,18 g, smeltepunkt 152-54°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{22}$ = -30,4° (c=1, i methanol).

22e. H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-D-Ara)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--tosylat

3,18 g (2 mmol) Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-D-Ara)--Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5 omsættes analogt med eksempel 11g.

Udbytte 2,62 g, smeltepunkt 101-104°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{22}$ = -31,6° (c=1, i methanol).

22f. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(D-Ara)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5--acetat

1,19 g H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-D-Ara)-Leu-Arg-Pro--NH-C_2H_5-tosylat omsættes med 450 mg Pgl-His(Dnp)-OH analogt med eksempel 11h.

Udbytte af råacetat: 778,3 mg.

Udbytte efter chromatografisk rensning: 365 mg, $[\alpha]_D^{22}$ = -32,6° (c=1, i vand).

Eksempel 23

Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(ß-D-Glc-NAc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5

23a. Fmoc-D-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-OBzl

Analogt med eksempel 8a omsættes Fmoc-D-Ser-OBzl og N-acetyl-3,4,6-tri-O-acetyl-glucosamino-pyranosyl-bromid.

$[\alpha]_D^{22}$ = -11,0° (c=1, i ethylacetat).

23b. Fmoc-D-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-OH

Fmoc-D-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-OBzl hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 8b.

$[\alpha]_D^{22}$ = -23,8° (c=1, i ethylacetat).

23c. H-D-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

3,37 g (5 mmol) Fmoc-D-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-OH omsættes med 3,75 g H-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-ditosylat analogt med eksempel 1d. Den skumagtige remanens omsættes analogt med eksempel 6c.

Udbytte 3,96 g, $[\alpha]_D^{22}$ = -69,4° (c=1, i vand).

23d. Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

3,05 g (3 mmol) H-D-Ser(Ac_3-ß-Glc-NAc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes med 2,03 g Fmoc-Trp-Ser-Tyr-OH analogt med eksempel 11f.

Udbytte 4,34 g, smeltepunkt 139-44°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{22}$ = -36,8° (c=1, i methanol).

23e. H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-Glc-NAc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat

3,35 g (2 mmol) Fmoc-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-D-Glc-NAc)-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes analogt med eksempel 11g.

Udbytte 2,3 g, smeltepunkt 123-27°C under sønderdeling, $[\alpha]_D^{22}$ = -40,2° (c=1, i methanol).

23f. Pgl-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(ß-D-Glc-NAc)-Leu-Arg-Pro-NH-$-C_2H_5$-acetat

1,45 g (1 mmol) H-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Ac_3-ß-Glc-NAc)--Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5-tosylat omsættes med 450 mg Pgl-His-(Dnp)-OH analogt med eksempel 11h.

Udbytte af råacetat: 950 mg.

Udbytte efter chromatografisk rensning 353 mg, $[\alpha]_D^{22}$ = -53,1° (c=1, i vand).

Eksempel 24

Ac-D-Nal-p-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(α-L-Rha)-Leu-Arg--Pro-Azagly-NH_2

24a. Fmoc-D-Trp-Ser(tBu)-OtBu

Til en opløsning af 17,1 g (40 mmol) Fmoc-D-Trp-OH, 10,12 g H-Ser(tBu)-OtBu·HCl og 5,4 g HOBt i 100 ml dimethylformamid sættes ved 0°C under omrøring 5,2 ml N-ethyl-morpholin og derefter 8,8 g DCC. Der omrøres i 1 time ved 0°c og 3 timer ved stuetemperatur. Derefter frasuges bundfaldet, og filtratet inddampes i vakuum. Remanensen opløses i ethylacetat og vaskes med vand, mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, kaliumhydrogensulfat/kaliumsulfat-opløsning, mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og vand efter hinanden, tørres med natriumsulfat og inddampes i vakuum. Den resulterende olie opløses i 70 ml diethylether og dryppes under omrøring til 700 ml petroleumsether. Bundfaldet suges fra og tørres.

Udbytte 17,6 g, smeltepunkt 87,91°C, $[\alpha]_D^{22}$ = +22,3° (c=1, i methanol).

24b. Fmoc-p-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser(tBu)-OtBu

Til en opløsning af 16,5 g (26,3 mmol) Fmoc-D-Trp--Ser(tBu)-OtBu i 150 ml dimethylformamid sættes ved stuetemperatur 27,5 ml diethylamin, og blandingen henstilles i 45 minutter ved stuetemperatur. Derefter afdestilleres opløs-

ningsmidlet i vakuum, og remanensen chromatograferes på kiselgel, først i methylenchlorid og derefter i en blanding af methylenchlorid/methanol 9:1.

Udbytte 7,95 g H-D-Trp-Ser(tBu)-OtBu.

Til en opløsning af den ovenfor fremstillede olie (19,7 mmol), 8,2 g Fmoc-p-Cl-D-Phe-OH og 2,6 g HOBt i 100 ml dimethylformamid sættes 4,3 g DCC. Der oparbejdes som i eksempel 24a. Remanensen krystalliserer fra diethylether.

Udbytte 10,2 g, smeltepunkt 184-86°, $[\alpha]_D^{23}$ = +14,8° (c=1, i methanol).

24c. Ac-d-Nal-p-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser(tBu)-OtBu

Til en opløsning af 10 g (12,38 mmol) Fmoc-p-Cl-D--Phe-D-Trp-Ser(tBu)-OtBu i 100 ml dimethylformamid sættes 24,6 ml diethylamin, og blandingen henstilles i 20 minutter ved stuetemperatur. Efter afdestillering af opløsningsmidlet chromatograferes på kiselgel i methylenchlorid.

Udbytte 7,2 g olie.

Til en opløsning af den ovenfor fremstillede olie (12,3 mmol), 2,94 g Ac-D-Nal-OH og 2,04 g HOObt i 90 ml dimethylformamid sættes 2,7 g DCC ved 0°C. Der oparbejdes som i eksempel 24a. Remanensen udrives med diethylether, frasuges, opløses varm i 18 ml methanol og fældes med 230 ml diethylether. Bundfaldet suges fra efter afkøling og tørres.

Udbytte 6,4 g, smeltepunkt 204-207°C, $[\alpha]_D^{22}$ = -20,5° (c=1, i 80%'s eddikesyre).

24d. Ac-D-Nal-p-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-OH

Til en opløsning af 60 ml 90%'s vandig trifluoreddikesyre og 15 ml 1,2-ethandithiol sættes 6,2 g Ac-D-Nal-p--Cl-D-Phe-D-Trp-Ser(tBu)-OtBu under omrøring ved stuetemperatur. Der omrøres i 75 minutter ved stuetemperatur og inddampes i vakuum. Remanensen udrives med vand, frafiltreres ved sugning og tørres over phosphorpentoxid. Produktet om-

fældes fra isopropanol/petroleumsether.

Udbytte 4,21 g, smeltepunkt 195-97°C, $[\alpha]_D^{22}$ = -11,5° (c=1, i 80%'s eddikesyre).

24e. Z-Pro-Azagly-NH_2

Til en opløsning af 125 g (500 mmol) Z-Pro-OH, 55 g semicarbazid-hydrochlorid og 67,5 g HOBt i 1000 ml dimethylformamid sættes 75 ml triethylamin og 105 g DCC under omrøring ved 0°C. Blandingen får lov til at reagere omkring en dag ved 4°C, og bundfaldet frafiltreres ved sugning. Filtratet inddampes, og remanensen udrives med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning. Bundfaldet frafiltreres ved sugning, vaskes godt med vand og tørres over phosphorpentoxid i vakuum.

Udbytte 135,3 g, smeltepunkt 189°C.

24f. Z-Arg(Z_2)-Pro-Azagly-NH_2

131,6 g (430 mmol) Z-Pro-Azagly-NH_2 hydrogeneres katalytisk analogt med eksempel 1e i 1000 ml af en blanding af methanol og dimethylformamid (1:1). Remanensen udrøres med vand. Uopløseligt materiale frafiltreres ved sugning og bortkastes. Filtratet inddampes.

Udbytte 85,2 g H-Pro-Azagly-NH_2·HCl.

Til en opløsning af 20,8 g (100 mmol) af det ovenfor fremstillede produkt, 57,6 g Z-Arg(Z_2)-OH og 16,3 g HOObt i 400 ml dimethylformamid sættes 21 g DCC under omrøring ved 0°C. Der oparbejdes analogt med eksempel 24a. Remanensen udrives med diethylether, der dekanteres og udrives på ny med petroleumsether.

Udbytte 73,4 g, $[\alpha]_D^{20}$ = -28,4° (c=1, i methanol).

24g. H-Arg-Pro-Azagly-NH_2·2HCl

37,5 g Z-Arg(Z_2)-Pro-Azagly-NH_2 hydrogeneres katalytisk i 550 ml methanol analogt med eksempel 1e. Remanensen udrives med diethylether, frafiltreres ved sugning og tørres.

Udbytte 21,95 g, $[\alpha]_D^{21}$ = -11,4° (c=1, i methanol).

24h. H-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH·2HCl

13,2 g (30 mmol) H-Arg-Pro-Azagly-NH_2·2HCl omsættes med 7,92 g Z-Leu-OH analogt med eksempel 1d.

Udbytte 16,7 g Z-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH_2·HCl, $[\alpha]_D^{22}$ = -45,8° (c=1, i 80%'s eddikesyre).

14,5 g af det ovenfor fremstillede produkt hydrogeneres katalytisk i 150 ml methanol analogt med eksempel 1e. Remanensen udrives med diethylether.

Udbytte 12,35 g, $[\alpha]_D^{22}$ = -26,4° (c=1, i methanol).

24i. Fmoc-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH_2·HCl

10,43 g (17,4 mmol) Fmoc-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-OH omsættes med 8,95 g H-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH_2·2HCl analogt med eksempel 1d.

Udbytte 15,07 g, $[\alpha]_D^{21}$ = -48,4° (c=1, i vand).

24k. H-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH_2·HCl

Til en opløsning af 14,3 g (13,5 mmol) Fmoc-D-Ser-(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH_2·HCl i 65 ml dimethylformamid sættes 14,3 ml (135 mmol) diethylamin, og der omrøres i 10 minutter ved stuetemperatur. Derefter inddampes i vakuum, og remanensen udrøres med diethylether.

Udbytte 12,8 g.

Til rensning udrøres produktet med 1000 ml vand, filtreres ved sugning fra uopløst materiale, og filtratet frysetørres.

Udbytte 10,75 g, $[\alpha]_D^{22}$ = -67,4° (c=1, i methanolI.

24l. Fmoc-Tyr-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH_2·HCl

3,35 g (4 mmol) H-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro--Azagly-NH_2·HCl omsættes med 1,62 g Fmoc-Tyr-OH analogt med eksempel 11f. Pentanol-fasen udrystes endnu med natriumhydrogencarbonatopløsning, indstilles derefter på pH 7 med 1N saltsyre og inddampes. Remanensen udrives med diethylether.

Udbytte 4,2 g, $[\alpha]_D^{22}$ = -35,0° (c=1, i methanol).

24m. H-Tyr-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH_2·HCl

3,67 g (3 mmol) Fmoc-Tyr-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg--Pro-Azagly-NH_2 omsættes analogt med eksempel 24k. Til rensning fordeles der i tre trin mellem n-pentanol og vand. De vandige faser og n-pentanolfaserne 2 og 3 samles og inddampes, og remanensen udrives med diethylether.

Udbytte 2,3 g, $[\alpha]_D^{21}$ = -53,2° (c=1, i methanol).

24n. Ac-D-Nal-p-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(α-L-Rha)-Leu--Arg-Pro-Azagly-NH_2-acetat

712 mg (1 mmol) Ac-D-Nal-p-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-OH omsættes med 1 g H-Tyr-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly--NH_2·HCl analogt med eksempel 11h.

Udbytte af råacetat: 897 mg; udbytte efter chromatografisk rensning: 214 mg, $[\alpha]_D^{23}$ = +232,9° (c=1, i vand).

Eksempel 25

Ac-D-Nal-p-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-His-D-Ser(α-L-Rha)-Leu-Arg--Pro-Azagly-NH_2

25a. Fmoc-His(Dnp)-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly--NH_2·HCl

3,35 g (4 mmol) H-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro--Azagly-NH_2·HCl omsættes med 2,17 g Fmoc-His(Dnp)-OH analogt med eksempel 24l.

Udbytte 4,9 g, $[\alpha]_D^{22}$ = -31,9° (c=1, i methanol).

25b. H-His-D-Ser(α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH_2·HCl

Til en opløsning af 4,1 g Fmoc-His(Dnp)-D-Ser(Ac_3--α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH_2·HCl i 15 ml dimethylacetamid sættes 3 ml 100%'s hydrazinhydrat, og der omrøres i 4 timer ved stuetemperatur. Derefter inddampes der i vakuum, og remanensen udrøres med diethylether og frasuges. Derefter opløses produktet i lidt methanol, filtreres fra uopløseligt

materiale og fældes med ethylacetat.

Udbytte 2,25 g, $[\alpha]_D^{22}$ = -57,4° (c=1, i methanol).

25c. Ac-D-Nal-p-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-His-D-Ser(α-L-Rha)-Leu--Arg-Pro-Azagly-NH_2-acetat

712 mg (1 mmol) Ac-D-Nal-p-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-OH omsættes med 850 mg H-His-D-Ser(α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly--NH_2·HCl analogt med eksempel 3e. Remanensen udrives med ethylacetat og opløses i ca. 100-150 ml 30%'s eddikesyre. Der filtreres fra uopløseligt materiale, og filtratet chromatograferes gennem en svagt basisk ionbytter på acetatform.

Udbytte af råacetat: 1,4 g; udbytte efter chromatografisk rensning: 538 mg, $[\alpha]_D^{24}$ = -213,1° (c=1, i vand).

Eksempel 26

Ac-D-Nal-p-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-Arg-D-Ser(α-L-Rha)-Leu-Arg--Pro-Azagly-NH_2

26a. Fmoc-Arg-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly--NH_2·2HCl

Til en opløsning af 1,59 g (4 mmol) Fmoc-Arg-OH, 3,35 g H-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH_2·HCl, 540 mg HOBt og 720 mg pyridiniumperchlorat i 20 ml dimethylformamid sættes 880 mg DCC under omrøring ved 0°C. Der omrøres i 1 time ved 0°C og 3 timer ved stuetemperatur. Blandingen henstilles natten over, og bundfaldet suges fra. Filtratet inddampes i vakuum, og remanensen fordeles mellem n-pentanol og natriumhydrogencarbonat. Pentanolfasen ekstraheres endnu engang med natriumhydrogencarbonatopløsning og vand, indstilles på pH 7 med 1N saltsyre og inddampes. Remanensen udrives med diethylether og frafiltreres ved sugning.

Udbytte 4,3 g, $[\alpha]_D^{22}$ = -37,1° (c=1, i methanol).

26b. H-Arg-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH_2·2HCl

3,77 g (3 mmol) Fmoc-Arg-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg--Pro-Azagly-NH_2·2HCl omsættes analogt med eksempel 24k. Der

renses ved en modstrømsfordeling i tre trin mellem n-pentanol og vand. Vandfaserne 1 og 2 samles og frysetørres.

Udbytte 2,4 g, $[\alpha]_D^{21}$ = -48,2° (c=1, i methanol).

26c. Ac-D-Nal-p-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-Arg-D-Ser(α-L-Rha)-Leu--Arg-Pro-Azagly-NH_2-diacetat

712 mg (1 mmol) Ac-D-Nal-p-Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-OH omsættes med 1,03 H-Arg-D-Ser(Ac_3-α-L-Rha)-Leu-Arg-Pro-Azagly-NH_2·2HCl analogt med eksempel 11h.

Udbytte af råacetat: 1,06 g; udbytte efter chromatografisk rensning: 550 mg, $[\alpha]_D^{23}$ = -60,8° (c=1, i vand).

PATENTKRAV.

1. Gonadoliberin-analoge peptider (Gn-RH), kendetegnet ved den almene formel I

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

X-A-B-C-Ser-D-E-F-Arg-Pro-G (I)

hvori

X betyder hydrogen eller C_{1-7}-acyl eller, når A betyder pyroglutamyl, er fraværende,

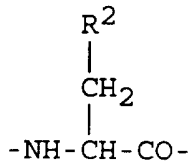
A betyder Pgl, dehydro-Pro, Pro, D-Thi, D-Pgl eller eventuelt med én eller to ens eller forskellige grupper valgt blandt brom, chlor, fluor, nitro, amino, methyl og methoxy i den aromatiske gruppe substitueret D-Nal(2), på denne måde substitueret D-Phe eller på denne måde substitueret D-Trp,

B betyder His eller eventuelt med én eller to ens eller forskellige grupper valgt blandt brom, chlor, fluor, nitro, amino, methyl og methoxy i phenylringen substitueret D-Phe,

C betyder Trp, D-Thi, D-Pal(3) eller eventuelt i stilling 5 og/eller 6 med en eller to ens eller forskellige grupper valgt blandt brom, chlor, fluor, nitro, amino, methyl eller methoxy substitueret D-Trp,

D betyder Tyr, Arg eller His,

E betyder D-Ser(R^1), ß-Asn, ß-Asp-OMe, D-Thi eller resten af en D-aminosyre med den almene formel II



(II)

F betyder Ser(R^1), Leu, Trp eller Phe,

G betyder Gly-NH_2, Aza-Gly-NH_2, D-Ala-NH_2 eller NH-(C_{1-4})--alkyl,

R^1 betyder en eventuelt med C_1-C_6-alkanoyl-, benzoyl-, p-nitrobenzoyl-, eventuelt modificerede methyl-, methoxymethyl-, benzyl-, tetrahydropyranyl-, benzyliden-, isopropyl-

iden- eller tritylgrupper delvis beskyttet glucofuranosyl- eller glucopyranosylgruppe med mindst én fri hydroxygruppe, der er afledt af naturligt forekommende aldotetroser, aldepentoser, aldohexoser, ketopentoser, ketohexoser, desoxyaldoser, aminoaldoser samt deres stereoisomere, og

R^2 betyder hydrogen, C_{1-4}-alkoxycarbonyl, C_{1-4}-alkoxy, C_{1-4}-alkyl, der eventuelt er monosubstitueret med C_{1-4}-alkoxycarbonyl eller C_{1-4}-alkoxycarbonylamino, phenyl, der eventuelt er substitueret med indtil tre ens eller forskellige grupper valgt blandt chlor, fluor, methyl og C_{1-4}-alkoxy, naphthyl, 4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazol-2-yl eller indolyl, eller deres fysiologisk acceptable salte med det forbehold, at

a) når E betyder en gruppe med formlen II, ß-Asn, ß-Asp-OMe eller D-Thi, har F udelukkende betydningen Ser(R^1), og

b) når F betyder Leu, Phe eller Trp, har E udelukkende betydningen D-Ser(R^1).

2. Peptid med den almene formel I ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at

X er fraværende,

A betyder Pgl,

B betyder His,

C betyder Trp,

D betyder Tyr eller His,

E betyder d-Ser(R^1), ß-Asn, ß-Asp-OMe eller resten af en D-aminosyre med formlen II,

F betyder Ser(R^1), Trp eller Leu, og

G betyder Gly-NH_2, Aza-Gly-NH_2 eller NH-(C_1-C_4)-alkyl, og

R^1 og R^2 har de i krav 1 angivne betydninger,

eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

3. Peptid med den almene formel I ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at

X betyder hydrogen eller C_{1-7}-acyl eller er fraværende,

A betyder dehydro-Pro, Pro, D-Thi, D-Pgl, eventuelt substitueret D-Nal(2), eventuelt substitueret D-Phe eller eventuelt substitueret D-Trp,

B betyder eventuelt substitueret D-Phe,
C betyder eventuelt substitueret D-Trp, D-Thi eller D-Pal(3),
D betyder Tyr, Arg eller His,
E betyder D-Ser(R^1), D-Thi eller resten af en D-aminosyre med formlen II,
F betyder Ser(R^1), Leu, Phe eller Trp, og
G betyder Gly-NH_2, D-Ala-NH_2, Aza-Gly-NH_2 eller NH-(C_{1-4})--alkyl, og
R^1 og R^2 har de i krav 1 angivne betydninger,
eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

4. Peptid med den almene formel I ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at
X betyder C_{1-7}-acyl,
A betyder D-Nal(2),
B betyder D-Phe(Cl),
C betyder D-Trp,
D betyder Tyr, His eller Arg,
E betyder D-Ser(R^1),
F betyder Ser(R^1), Leu, Phe eller Trp,
G betyder D-Ala-NH_2 eller Aza-Gly-NH_2, og
R^1 og R^2 har de i krav 1 angivne betydninger,
eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

5. Peptid med den almene formel I ifølge et af kravene 1 til 4, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 betyder en ubeskyttet glucofuranosyl- eller glucopyranosylgruppe med mindst én fri hydroxygruppe, eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

6. Fremgangsmåde til fremstilling af et peptid ifølge et af kravene 1 til 5, k e n d e t e g n e t ved, at et fragment med N-terminal fri aminogruppe kondenseres med et fragment med C-terminal fri carboxylgruppe, en eller flere til beskyttelse af funktionelle grupper eventuelt midlertidigt indførte beskyttelsesgrupper fraspaltes, og det således opnåede peptid om ønsket omdannes til et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

7. Peptid ifølge et af kravene 1 til 4 til anvendelse

som lægemiddel.

8. Peptid ifølge et af kravene 1 til 4 til anvendelse som fertilitetsforøgende middel.

9. Peptid ifølge et af kravene 1 til 4 til anvendelse som plasma-gonadotropin-, -testosteron- og -østrogen-sænkende middel.

10. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder et peptid ifølge et af kravene 1 til 4 eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

11. Fremgangsmåde til fremstilling af et præparat ifølge krav 10, k e n d e t e g n e t ved, at et peptid med den almene formel I eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf bringes på en passende indgivelsesform sammen med en fysiologisk antagelig bærer og eventuelt yderligere tilsætnings-, hjælpe- og/eller konserveringsstoffer.