

Ciklusos szomatosztatin analogonok, azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk
K i v o n a t
KÖZZETÉTELI PÉLDÁNY

A jelen találmány imidazol-ciszoid amidkötést tartalmazó ~~szomatosztatin -~~ gyűrűs származékokra vonatkozik, melyek szelektíven kötődnek szomatosztatin receptor-altípusokhoz; vonatkozik továbbá ezen származékok alkalmazására szomatosztatin receptor agonista vagy antagonistá hatás előidézésére alkalmas gyógyszerkészítményekben. A találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló eljárások is a találmány tárgyához tartoznak.

jellemző ábra nincs

BOROS ISTVÁN

Ciklusos szomatosztatin analogonok, a KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk
A találmány imidazol ciszoid amidkötést tartalmazó gyűrűs

származékokra vonatkozik, melyek szelektíven kötődnek szomatosztatin receptor-altípusokhoz. A találmány vonatkozik továbbá a találmány szerinti vegyületek előállítására szolgáló eljárásokra.

A szomatosztatin (SRIF) egy gyűrűs tetradeka-peptid-szerkezetű hormon, melynek 3. és 14. helyzete között diszulfid-híd van; hatását tekintve gátolja a növekedési hormon (growth hormon; GH) és a pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH) felszabadulását, gátolja az inzulin és glukagon felszabadulást és csökkenti a gyomornedv elválasztást. A szomatosztatint az aminoszavak és karboxipeptidázok lebontják, s emiatt a hatástartama rövid.

A szomatosztatin viszonylag nagy affinitással kötődik öt különböző receptor altípushoz. A találmány szerinti kisebb és me-revebb analogonok több receptor altípus vonatkozásában is nagyfokú szelektivitást mutatnak. A különböző szomatosztatin receptor altípusokhoz való kötődés a következő állapotok és/vagy betegségek kezelésével függ össze: a 2. és 5. altípus aktiválódásával a növekedési hormon gátlása, főként a GH-t elválasztó adenómák gátlása (akromegália) és a TSH-t elvá-lasztó adenómák gátlása függ össze. A 2. típus aktivációja (itt az 5. típus azonban nem aktivált) a prolaktin-elválasztó adenómák kezelésével függ össze. Más, a szomatosztatin altípusok aktivá-ciójával összefüggő indikációk a resztenózis, az inzulin és/vagy glukagon termelődés, konkrétan a diabetes mellitus gátlása, a hiperlipémia, az inzulin inszenzibilitás, a x-szindróma, az angiopathia, a retinopathia proliferáns, a Down-kór és

nephropathia gátlása, a gyomorsav szekréció, konkrétan a gyomorfekély gátlása, a bélen és hasnyálmirigyen előforduló fisztula, a bél-irritációs betegségek, a dömpingszindróma, a vízszerű hasmenés, az AIDS-sel és a kemoterápiás kezeléssel összefüggésben jelentkező hasmenés, az akut és krónikus pancreatitis és a gastro-intestinális hormonelválasztó tumorok; rákos megbetegedés, pl. hepatoma kezelése; angiogenezis gátlása, gyulladásos rendellenesség, pl. arthritis kezelése; krónikus allograf kilökődés; érplasztika; átültetett éren előforduló és gasztrointesztinális vérzés megelőzése. A szomatosztatin agonisták gátolják a helicobacter pylori elszaporodását is.

A jelen találmány (I) általános képletű vegyületekre vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóira vonatkozik - ebben a képletben

az Y és Z szubsztituensek bármely előfordulás esetén egymástól függetlenül D- vagy L-természetes vagy nem természetes α -aminosavat jelentenek;

n egyes értékei egymástól függetlenül 0 - 50, azzal a megszorítással, hogy ha az egyik n értéke nulla, akkor a másik n jelentése nullától eltérő;

m értéke nulla vagy 1-10 egész szám;

a jelentése hidrogénatom vagy R^1 ;

b jelentése hidroxilcsoport, $-OR^1$ vagy $-NR^9R^9$ képletű csoport; vagy

a és b együtt egy amidkötést alkot;

az R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

- R^2 jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben helyettesített csoport a következők közül választva: 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, fenil-(1-4 szénatomos alkil)- és heterociklil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, mely adott esetben helyettesített csoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense egymástól függetlenül a következők közül választott: 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, $-OR^6$, $-S(O)_q-R^7$, $N(R^9R^9)$, $-NHCO-R^6$, $-NHSO_2R^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^9$ és $-SO_2NR^9R^9$ képletű csoport, ahol q értéke 0, 1, 2 vagy 3;
- R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy egy adott esetben helyettesített csoport a következők közül választva: 1-4 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, aril- és aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, mely adott esetben helyettesített csoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense egymástól függetlenül a következők közül választott: hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-, $-NR^9R^9$, $-COOH$, $-CONR^9R^9$ csoport és halogénatom; vagy
- R^3 és R^4 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy adott esetben helyettesített arilcsoportot alkotnak, mely arilcsoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense egymástól függetlenül a következők közül választott: hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-, $-NR^9R^9$, $-COOR^5$, $-CONR^9R^9$ képletű csoport és halogénatom;
- az R^5 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy adott esetben helyettesített csoport a követ-

kezők közül választva: 1-4 szénatomos alkilcsoport és aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, mely adott esetben szubsztituált csoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense egymástól függetlenül a következők közül választott: 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, nitro-, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, $-NR^9R^9$, $-COOH$, $-CONR^9R^9$ képletű csoport és halogénatom;

az R^6 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- és aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, ha $q = 3$; vagy az R^7 szubsztituensek egymástól függetlenül a következők közül választott: 1-4 szénatomos alkil-, aril- vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ha q értéke 0, 1 vagy 2; és

az R^9 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: hidrogénatom, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, aril- és aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport -.

Az (I) általános képletű vegyületek egy előnyös képviselője a H-Trp-D-Trp-Lys-Abu-Phe ψ -[4-(3-metoxi-fenil)-imidazol]-Gly-OH.

A jelen találmány vonatkozik továbbá a (II) általános képletű vegyületekre vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóira - ebben a képletben

az Y és Z szubsztituensek bármely előfordulás esetén egymástól függetlenül D- vagy L-természetes vagy nem természetes α -aminosavat jelentenek;

m jelentése 0, 1 vagy 1-10 egész szám;

n egyes értékei egymástól függetlenül 0-6;

az R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben helyettesített csoport a következők közül választva: 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, fenil-(1-4 szénatomos alkil)- és heterociklil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, mely adott esetben helyettesített csoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense egymástól függetlenül a következők közül választott: 1-4 szénatomos alkilcsoport, cikloalkilcsoport, $-OR^6$, $-S(O)_q-R^7$, $N(R^9R^9)$, $-NHCO-R^6$, $-NHSO_2R^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^9$ és $-SO_2NR^9R^9$ képletű csoport, ahol q értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy egy adott esetben helyettesített csoport a következők közül választva: 1-4 szénatomos alkil-, cikloalkil-, aril- és aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, mely adott esetben helyettesített csoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense egymástól függetlenül a következők közül választott: hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, aril-(1-4 szénatomos) alkoxi-, $-NR^9R^9$, $-COOH$, $-CONR^9R^9$ csoport és halogénatom; vagy

R^3 és R^4 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy adott esetben helyettesített arilcsoportot alkotnak, mely arilcsoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense egymástól függetlenül a következők közül választott: hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szén-

atomos alkoxi-, ariloxi-, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-, $-\text{NR}^9\text{R}^9$, $-\text{COOR}^5$, $-\text{CONR}^9\text{R}^9$ képletű csoport és halogénatom; az R^5 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy adott esetben helyettesített csoport a következők közül választva: 1-4 szénatomos alkilcsoport és aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, mely adott esetben szubsztituált csoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense egymástól függetlenül a következők közül választott: 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, nitro-, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, $-\text{NR}^9\text{R}^9$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONR}^9\text{R}^9$ képletű csoport és halogénatom;

az R^6 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- és aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, ha $q = 3$; vagy az R^7 szubsztituensek egymástól függetlenül a következők közül választott: 1-4 szénatomos alkil-, aril- vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ha q értéke 0, 1 vagy 2; és

az R^9 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: hidrogénatom, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, aril- és aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport

X^1 jelentése természetes vagy nem természetes D- vagy L- α -aminosav, és ha X^1 Phe, Nal, Trp, Tyr, Pal vagy His jelentésű, akkor ezek aromás gyűrűjében a szén- vagy nitrogénatom adott esetben R^6 szubsztituenssel helyettesített; vagy ha X^1 Ser vagy Thr, akkor az oldallánc oxigénje adott esetben egy vagy több R^1 szubsztituenssel helyettesített;

- X^2 jelentése D- vagy L-Trp, N-metil-D-Trp vagy N-metil-L-Trp;
 X^3 jelentése Lys, α -N-metil-Lys vagy ε -N-(1-4 szénatomos alkil)-
 -Lys vagy ε -N-[aril-(1-4 szénatomos alkil)-]-Lys;
 X^4 jelentése természetes vagy nem természetes D- vagy L- α -
 -aminosav, és ha X^4 Phe, Nal, Trp, Tyr vagy His jelentésű,
 akkor ezek aromás gyűrűjében a szén- vagy nitrogénatom
 adott esetben R^8 szubsztituenssel helyettesített; vagy ha X^4
 Ser, Tyr vagy Thr jelentésű, akkor az oldallánc oxigénje egy
 vagy több R^1 szubsztituenssel lehet helyettesített -.

Az X^1 , X^2 , X^3 és X^4 szubsztituensek közötti kötések amid-
 -kötések; az X^1 és Z valamint az X^4 és Y szubsztituensek közötti
 kötések szintén amid-kötések.

A (II) általános képletű vegyületek előnyös képviselőit az A-
 csoport vegyületeinek nevezzük; ezekben a szubsztituensek
 jelentése a következő:

- az n szorzószámok mindegyike 2;
 m értéke 0 vagy 1-5;
 az R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogén-
 atom, metil- vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;
 R^2 egy adott esetben helyettesített csoport a következők közül
 választva: fenil-(1-4 szénatomos)alkil- és heterociklil-(1-4
 szénatomos)-alkil-csoport, mely adott esetben helyettesített
 csoport helyettesítője a következők közül választva: 1-4
 szénatomos alkilcsoport és egy $-OR^6$ képletű csoport; és
 R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halo-
 génatom vagy egy adott esetben helyettesített csoport a kö-
 vetkezők közül választva: 1-4 szénatomos alkil- és
 arilcsoport, mely adott esetben helyettesített csoport adott
 esetben jelenlévő szubsztituense a következők közül vá-

lasztva: hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, ariloxicssoport vagy halogénatom.

Az A-csoport vegyületeinek előnyös képviselőit a B-csoport vegyületeinek nevezzük, ezekben a vegyületekben

X^1 jelentése Phe, Nal, Trp, Tyr, Pal vagy His; és ezek aromás gyűrűjében a szén- vagy nitrogénatom adott esetben R^6 szubsztituenssel helyettesített; és

X^4 jelentése Val, Abu, Ser, Thr, Nal, Trp, Tyr vagy His, ahol a Nal, Trp, Tyr vagy His aromás gyűrűjének szén- és/vagy nitrogénatomja adott esetben R^8 szubsztituenssel helyettesített, vagy ha X^4 jelentése Ser, Tyr vagy Thr, akkor az oldallánc oxigénje adott esetben R^1 szubsztituenssel helyettesített.

A B-csoport vegyületeinek előnyös képviselőit a C-csoport vegyületeinek nevezzük, ezekben a vegyületekben

X^1 jelentése Phe, Trp vagy Tyr; és ezek aromás gyűrűjében a szén- vagy nitrogénatom adott esetben R^6 szubsztituenssel helyettesített;

X_2 jelentése D-Trp vagy N-metil-D-Trp;

X^3 jelentése Lys vagy α -N-metil-Lys;

X^4 jelentése Val, Thr, Abu, Nal vagy Tyr; ezek közül a Thr és Tyr hidroxilcsoportjának oldallánc oxigénje adott esetben R^1 szubsztituenssel helyettesített;

az R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil- vagy benzilcsoport;

R^2 egy adott esetben helyettesített csoport a következők közül választva: fenil-metil- és heterociklil-metilcsoport, mely adott esetben helyettesített csoport helyettesítője a követ-

kezők közül választva: 1-4 szénatomos alkilcsoport és OR^6 képletű csoport;

R^3 1-4 szénatomos alkil- vagy adott esetben helyettesített arilcsoport, mely adott esetben szubsztituált arilcsoport szubsztituense a következők közül választva: hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, ariloxics csoport és halogénatom;

R^4 hidrogénatom; és

az R^6 szubsztituensek egymástól függetlenül a következők közül választva: hidrogénatomot és aril-(1-4 szénatomos)alkoxics csoportot jelentenek.

A C-csoport vegyületeinek előnyös képviselőit a D-csoport vegyületeinek nevezzük; ezekben a vegyületekben

X^1 jelentése Phe, Trp, Tyr vagy Tyr (OBzl);

X^4 jelentése Val, Thr, Abu, Nal vagy Tyr, ahol a Thr és Tyr hidroxilcsoportja adott esetben benzilcsoporttal helyettesített;

m értéke 0, 2 vagy 4;

R^2 jelentése egy adott esetben szubsztituált csoport a következők közül választva: fenil-metilcsoport vagy 3-indolil-metilcsoport, mely adott esetben helyettesített csoport adott esetben jelenlévő szubsztituense egy -OR^6 képletű csoport; és

R^3 jelentése 1,1-dimetil-etilcsoport vagy adott esetben szubsztituált arilcsoport, ahol az adott esetben szubsztituált arilcsoport adott esetben jelenlévő szubsztituense a következők közül választva: hidroxilcsoport; 1-4 szénatomos alkoxics csoport és halogénatom.

A D-csoport vegyületeinek előnyös képviselőit E-csoport vegyületeinek nevezzük; ezekben a vegyületekben

R^2 jelentése fenil-metilcsoport;

R^3 jelentése 1,1-dimetil-etilcsoport vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport, ahol az adott esetben szubsztituált fenilcsoport adott esetben hidroxilcsoporttal vagy metoxicssoporttal helyettesített; és

az R^6 szubsztituensek egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy benzil-metoxi-csoportot jelentenek.

Az E-csoport vegyületeinek előnyös képviselőit az F-csoport vegyületeinek nevezzük. Ezek a vegyületek a következők:

ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Tyr(OBzl)-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Abu-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(1,1-dimetil-etil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr-Phe Ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],

ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Nal-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Nal-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol-
 -(γ)Abu],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(4-metoxi-fenil)-imidazol)-
 Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol-
 -(ϵ)Ahx] és
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol-
 -(γ)Abu].

Az F-csoport vegyületeinek előnyös képviselőit az G-csoport vegyületeinek nevezzük. Ezek a vegyületek a következők:

ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Tyr(OBzl)-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-
 -imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-
 -imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Abu-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(1,1-dimetil-etil)-
 -imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly]
 és ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-
 Gly].

ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-
-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr-Pheψ(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ-i(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-
Gly],
 ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Pheψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Nal-Pheψ-(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Nal-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol-
-(γ)Abu],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ-(4-(4-metoxi-fenil)-imidazol)-
Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ-(4-(fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol-
-(ε)Ahx] és
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ-(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol-
-(γ)Abu].

A J-csoport vegyületeinek egy másik előnyös csoportját a K-csoport vegyületeinek nevezzük. Ezek a következők:

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr-Pheψ-(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-
Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Nal-Pheψ-(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol-
-(γ)Abu],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ-(4-(4-metoxi-fenil)-imidazol)-
Gly] vagy
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ-(4-(fenil)-imidazol)-Gly].

A K-csoport vegyületeinek egy másik előnyös csoportját a L-csoport vegyületeinek nevezzük. Ezek a következők:

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ (4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol-(γ)Abu],

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(4-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly] és

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(fenil)-imidazol)-Gly].

A jelen találmány vonatkozik az olyan gyógyászati készítményekre is, amelyek hatásos mennyiségben tartalmazzák az (I) vagy (II) általános képletű vegyületeket vagy ezek gyógyászatiilag elfogadható sóit, valamely gyógyászatiilag elfogadható vivőanyaggal együtt.

A jelen találmány vonatkozik továbbá szomatosztatin receptor agonista hatást előidéző eljárásra, melyben az erre szoruló emlősnek az (I) vagy (II) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatiilag elfogadható sóját hatásos mennyiségben adják be.

A jelen találmány vonatkozik a szomatosztatin receptor antagonistá hatást előidéző eljárásra, melyben az erre szoruló emlősnek az (I) vagy (II) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatiilag elfogadható sóját hatásos mennyiségben adják be.

A találmány tárgya továbbá eljárás prolaktinelválasztó adenomákkal összefüggő resztenózis, diabetes mellitus, hiperlipémia, inzulin inszenzibilitás, X-szindróma, retinopathia proliferáns, Down-kór, nephropathia, gyomorsav elválasztás, gyomorfekély, a bélen és a hasnyálmirigyen előforduló fisztula,

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ (4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol-(γ)Abu],
ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(4-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly] és
ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(fenil)-imidazol)-Gly].

A jelen találmány vonatkozik az olyan gyógyászati készítményekre is, amelyek hatásos mennyiségben tartalmazzák az (I) vagy (II) általános képletű vegyületeket vagy ezek gyógyászatiilag elfogadható sóit, valamely gyógyászatiilag elfogadható vivőanyaggal együtt.

A jelen találmány vonatkozik továbbá szomatosztatin receptor agonista hatást előidéző eljárásra, melyben az erre szoruló emlősnek az (I) vagy (II) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatiilag elfogadható sóját hatásos mennyiségben adják be.

A jelen találmány vonatkozik a szomatosztatin receptor antagonistá hatást előidéző eljárásra, melyben az erre szoruló emlősnek az (I) vagy (II) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatiilag elfogadható sóját hatásos mennyiségben adják be.

A találmány tárgya továbbá eljárás prolaktinelválasztó adenomákkal összefüggő resztenózis, diabetes mellitus, hiperlipémia, inzulin inszenzibilitás, X-szindróma, retinopathia proliferáns, Down-kór, nephropathia, gyomorsav elválasztás, gyomorfekély, a bélben és a hasnyálmirigyen előforduló fisztula, bél-irritációs betegségek, dömpingszindróma, vízszerű hasmenés, AIDS-szel és kemoterápiás kezeléssel összefüggésben

bél-irritációs betegségek, dömpingszindróma, vízszerű hasmenés, AIDS-szel és kemoterápiás kezeléssel összefüggésben jelentkező hasmenés, akut és krónikus pancreatitis, gasztrointenzstinális hormonelválasztó tumorok, rák, hepatóma, angiogenézis, gyulladásos rendellenességek, arthritis, krónikus allograft reakciók, angioplasztika, átültetett éren vagy a gyomor-bél rendszeren jelentkező vérzés kezelésére, ilyen kezelésre szoruló emlősök esetében, oly módon, hogy az emlősnek (I) vagy (II) általános képletű vegyületet vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sóját adjuk be.

Ugyancsak a találmány tárgya egy eljárás *helicobacter pylori* szaporodásának gátlására ilyen kezelésre szoruló emlősökben, oly módon, hogy az emlősnek (I) vagy (II) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját adjuk be.

A találmány egy további aspektusa egy eljárás (i), (ii) vagy (iii) általános képletű vegyületek előállítására, oly módon, hogy az (a), (b) vagy (c) általános képletű vegyületekből a Prt csoportot lehasítjuk; - ezekben képletekben

Prt aminosav-oldalláncban lévő védőcsoport;

az Y és Z szubsztituensek egymástól függetlenül D- vagy L-

-természetes vagy nem természetes α -aminosavakat jelentenek, melyek adott esetben védett oldallánccal rendelkeznek, ahol H-N* az Y definíciójának megfelelő N-terminális aminosav aminocsoportja és O=C* a Z definíciójának megfelelő C-terminális aminosav karboxilcsoportja;

n egyes értékei egymástól függetlenül 1-50 közöttiek; és

az összes többi szubsztituens jelentése az (I) általános képlet-nél megadottal egyező -.

A találmány egy másik aspektusa egy eljárás az (a), (b) vagy (c) általános képletű vegyületek előállítására, oly módon, hogy

az (a) általános képletű vegyületek előállítása esetén egy (a') általános képletű vegyületnek egy peptidek összekapcsolására alkalmas reagenssel és egy adalékanyaggal való reagáltatásával amid-kötést alakítunk ki az Y definíciójának megfelelő utolsó aminosav amino-végcsoportja és a Z definíciójának megfelelő utolsó aminosav karboxil-végcsoportja között; vagy

a (b) általános képletű vegyületek előállítása esetén egy (b') általános képletű vegyületnek egy peptidek összekapcsolására alkalmas reagenssel és egy adalékanyaggal való reagáltatásával amid-kötést alakítunk ki a terminális aminocsoport és a Z definíciójának megfelelő utolsó aminosav karboxil-végcsoportja között; vagy

a (c) általános képletű vegyületek előállítása esetén egy (c') általános képletű vegyületnek egy peptidek összekapcsolására alkalmas reagenssel és egy adalékanyaggal való reagáltatásával amid-kötést alakítunk ki az Y definíciójának megfelelő utolsó aminosav amino-végcsoportja és a terminális-karboxil-csoport között;

- ezekben képletekben

Prt aminosav-oldalláncban lévő védőcsoport;

az Y és Z szubsztituensek egymástól függetlenül D- vagy L-

-természetes vagy nem természetes α -aminosavakat jelentenek, melyek adott esetben védett oldallánccal rendelkeznek, ahol H-N* az Y definíciójának megfelelő N-terminális aminosav aminocsoportja és O=C* a Z definíciójának megfelelő C-terminális aminosav karboxilcsoportja;

n egyes értékei egymástól függetlenül 1-50 közöttiek; és

az összes többi szubsztituens jelentése az (I) általános képletnél megadottal egyező -.

A találmány egy további aspektusa egy eljárás (A) általános képletű vegyületek előállítására, oly módon, hogy egy $R^1(X)-N-CH(R^2)-COOH$ képletű vegyületet valamely bázis és egy poláros aprotikus oldószer jelenlétében egy $X^1-CH(R^3)CO(R^4)$ képletű vegyülettel reagáltatunk, míg a reakció lényegében teljessé válik; a poláros aprotikus oldószert lepároljuk; a kapott szilárd maradékot aprotikus szerves oldószer és fölös mennyiségű NH_4OAc elegyében oldjuk; az oldatot visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk, majd a poláros réteget eltávolítva kapjuk az (A) általános képletű vegyületet, ahol

X jelentése amin védésére szolgáló védőcsoport,

X^1 jelentése halogénatom; és

a többi szubsztituens a fentiekben az (I) általános képletnél már megdott jelentésű.

Ugyancsak a találmány tárgya az eljárás az (I) képletű vegyületek egy csoportját képező (I_1) képletű vegyületek előállítására, oly módon, hogy egy (B_1) általános képletű vegyületet egy $(Prt)-Y$ általános képletű N_α -védett aminosavval - mely N_α -védett aminosav aktív észter, anhidrid vagy savhalogenid formában van - valamely bázis jelenlétében reagáltatunk, míg a reakció lényegében teljessé válik, és a kapott (C_1) általános képletű vegyület $(Prt)-Y$ képletű N_α -védett aminosav részéből az aminocsoporton lévő védőcsoportot adott esetben szokásos védőcsoport eltávolítási reakcióval lehasítjuk és a kapcsolási reakciót további N_α -védett aminosavval mindaddig ismételjük, míg a kívánt (I_1) általános képletű vegyületet megkapjuk;

az Y szubsztituensek bármely előfordulás esetén egymástól függetlenül D- vagy L-természetes vagy nem természetes α -aminosavat jelentenek, melyek adott esetben védőcsoportot tartalmazó oldallánccal rendelkeznek;

Prt amin megvédésére alkalmas csoport;

R' észterező alkil- vagy benzilcsoport;

n értéke 1-100; és

a többi szubsztituens a fentiekben az (I) általános képletnél már megdott jelentésű.

A találmány tárgya eljárás az előzőekben már definiált (I) általános képletű vegyületek előállítására, oly módon, hogy egy (B₂) általános képletű vegyület észterré, anhidriddé vagy savhalogeniddé alakított aktivált formáját egy (A') általános képletű N-védetlen peptid gyantával - melyet a peptid szintézisben jártas szakember számára ismert módszerrel állítottunk elő - kapcsoljuk össze, az N-terminális Fmoc-csoportot piridin alkalmazásával dimetil-formamid és trisz(2-amino-etil)-amin vagy hasonló bázis jelenlétében eltávolítjuk, és a kapott (B') általános képletű intermedierről a védőcsoportot eltávolítjuk, majd a vegyületet a gyantáról erős savval lehasítjuk. A szubsztituensek jelentése az (I) általános képletűnél megadott.

A találmány tárgya egy további eljárás az előzőekben már definiált (I) általános képletű vegyületek előállítására, oly módon, hogy egy (B₂) általános képletű vegyület észterré, anhidriddé vagy savhalogeniddé alakított aktivált formáját egy N-védetlen peptid gyanta (H)-val - melyet a peptid szintézisben jártas szakember számára ismert módszerrel állítottunk elő - kapcsoljuk össze, az N-terminális Fmoc-csoportot piridin alkalmazásával dimetil-formamid és trisz(2-amino-etil)-amin vagy

hasznos bázis jelenlétében eltávolítjuk, a szabad N-terminális aminocsoportot N_α -Fmoc-védőcsoportot tartalmazó aminosavval (x) acilezzük a szakember számára ismert peptid kapcsolási reakció alkalmazásával, és a bázissal végzett védőcsoport eltávolítási, valamint kapcsolási lépéseket mindaddig ismételjük, míg a további szükséges aminosavakat (x) be nem építettük, majd a kapott (C') általános képletű intermedierről a védőcsoportot eltávolítjuk, és a vegyületet erős savval a gyantáról lehasítjuk. Ezekben a képletekben a szubsztituensek jelentése az (I) általános képletnél már megadott.

A találmány tárgya egy másik eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására, oly módon, hogy egy (B_2) általános képletű vegyület észterré, anhidriddé vagy savhalogeniddé alakított aktivált formáját valamely amino-szubsztituált gyantával, így pl. trisz(alkoxi)-benzil-amin gyantával (PAL-gyanta), 4-(2',4'-dimetoxi-fenil-amino-metil)-fenoxi gyantával (N-védtelen Rink-gyanta) vagy benzhidril-amin gyantával kapcsoljuk össze, az N-terminális Fmoc-csoportot piridin alkalmazásával dimetil-formamid és trisz(2-amino-etil)-amin vagy hasonló bázis jelenlétében eltávolítjuk, a szabad N-terminális aminocsoportot N_α -Fmoc-védőcsoportot tartalmazó aminosavval (x) acilezzük a szakember számára ismert peptid kapcsolási reakció alkalmazásával, és a bázissal végzett védőcsoport eltávolítási, valamint kapcsolási lépéseket mindaddig ismételjük, míg a további szükséges aminosavakat (x) be nem építettük, majd a kapott (D') általános képletű intermedierről a védőcsoportot eltávolítjuk és a vegyületet a gyantáról erős savval lehasítjuk. A szubsztituensek jelentéseit az előzőekben az (I) általános képletnél megadtuk.

A találmány tárgya egy további eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására oly módon, hogy egy olyan (B_2) általános képletű vegyületet, mely a terminális karboxilcsoporton t-butil-észterre alakított és R^3 helyén hidroxifenilcsoportot tartalmaz, valamely bázissal, így pl. Cs_2CO_3 -mal reagáltatunk; a kapott fenolos cézium só tartalmazó (E') általános képletű vegyületet valamely halogén-metilezett polisztirol gyantával, pl. Merrifield peptid-gyantával kapcsoljuk össze; ezután Fmoc védőcsoportot piridinnel vagy hasonló szerves bázissal eltávolítjuk; a szabad N-terminális aminocsoportot N_α -Fmoc védőcsoportot tartalmazó aminosavval (x) acilezzük a szakember számára ismert peptidkapcsolási reakcióval; és a bázissal végzett védőcsoport eltávolítási valamint kapcsolási lépéseket mindaddig ismételjük, míg a további szükséges aminosavakat (x) be nem építettük; az így kapott kész, védett peptid szekvencia N-végcsoportjáról a védőcsoportot piridinnel vagy hasonló szerves bázissal, a C-végcsoportjáról a védőcsoportot trifluor-ecetsavval eltávolítjuk; a kapott (F') általános képletű intermediert a szakember számára ismert peptid kapcsolási reakcióval ciklizáljuk; és a kapott (G') általános képletű intermediert a gyantáról erős savval lehasítjuk. Ezekben a képletekben a szubsztituensek jelentése az (I) általános képletnél már megadott.

A találmány tárgya egy még további eljárás az előzőekben már definiált (I) általános képletű vegyületek előállítására oly módon, hogy egy (B_3) általános képletű vegyület észterre, anhidridde vagy savhalogeniddé alakított aktivált formáját egy (A') általános képletű N-védetlen peptid gyantával - melyet a peptid szintézisben jártas szakember számára ismert módszerrel állítottunk elő - kapcsoljuk össze, az N-terminális Boc-csoportot

trifluor-ecetsavval eltávolítjuk, eltávolítjuk továbbá az oldalláncban lévő védőcsoportokat is, és a kapott (H') általános képletű intermediert a gyantáról erős savval, pl. hidrogén-fluoriddal lehasítjuk. Ezekben a képletekben a szubsztituensek jelentése az (I) általános képletnél már megadott.

Ugyancsak találmány tárgya egy eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására oly módon, hogy egy (B_3) általános képletű vegyület észterré, anhidriddé vagy savhalogeniddé alakított aktivált formáját egy N-védetlen peptid-gyanta (H)-val - melyet a szakember számára ismert módszerrel állítottunk elő - kapcsoljuk össze; az N-terminális Boc-védőcsoportot trifluor-ecetsavval eltávolítjuk; a szabad N-terminális aminocsoportot N_α -Boc védőcsoportot tartalmazó aminosavval (x) acilezzük a szakember számára ismert peptid kapcsolási reakcióval; és a trifluor-ecetsavval végzett védőcsoport eltávolítási, valamint a kapcsolási lépéseket mindaddig ismételjük, míg a további szükséges aminosavakat (x) be nem építettük; és a kapott (J') általános képletű intermedierről a védőcsoportot eltávolítjuk és a vegyületet a gyantáról erős savval lehasítjuk. Ezekben a képletekben a szubsztituensek jelentése az (I) általános képletnél már megadott.

Szintén a találmányhoz tartozik egy eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására oly módon, hogy egy olyan (B_3) általános képletű vegyületet, amely a terminális karboxilcsoporton etil-észterré alakított és R^3 helyén hidroxifenilcsoportot tartalmaz, valamely bázissal, így pl. Cs_2CO_3 -mal reagáltatunk; a kapott (J') általános képletű fenolos cézium-sót valamely halogén-metilezett polisztirol gyantával, így pl. Merrifield peptid gyantával reagáltatjuk; a Boc-védőcsoportot trifluor-ecetsavval eltávolítjuk; a szabad N-terminális aminocsoportot N_α -Boc védőcsoportot tartalmazó

aminosavval (x) acilezzük a szakember számára ismert peptid kapcsolási reakcióval; és a trifluor-ecetsavval végzett védőcsoport eltávolítási, valamint a kapcsolási lépéseket mindaddig ismételjük, míg a további szükséges aminosavakat (x) be nem építettük; a kész védett peptid-szekvencia N-végcsoportjáról a védőcsoportot trifluor-ecetsavval, a C-végcsoportról a védőcsoportot valamely szervetlen bázissal, pl. vizes dimetil-formamidban lítium-hidroxiddal eltávolítjuk, és a kapott (K') általános képletű intermediert a szakember számára ismert peptid kapcsolási reakcióval ciklizáljuk és kapott (L') általános képletű intermediert a gyantáról erős savval lehasítjuk. Ezekben a képletekben a szubsztituensek jelentése az (I) általános képletnél már megadott.

Ugyancsak a találmány tárgya az eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására oly módon, hogy egy (B₃) általános képletű vegyület észterré, anhidriddé vagy savhalogeniddé alakított aktivált formáját egy (M') általános képletű N-védetlen peptid-(4-nitro-benzofenon-oxim)-gyanta addukttal - melyet a szakember számára ismert módszerrel állítottunk elő - kapcsoljuk össze; az N-terminális Boc védőcsoportot trifluor-ecetsavval eltávolítjuk; a szabad N-terminális aminocsoportot N_α-Boc védőcsoportot tartalmazó aminosavval (x) acilezzük a szakember számára ismert peptid kapcsolási reakcióval; és a trifluor-ecetsavval végzett védőcsoport eltávolítási, valamint a kapcsolási lépéseket mindaddig ismételjük, míg a további szükséges aminosavakat (x) be nem építettük; az N-terminális Boc védőcsoportot trifluor-ecetsavval eltávolítjuk, a kapott (N') általános képletű N-védetlen intermediert alkalmas szerves bázissal történő semlegesítéssel ciklizáljuk és a gyantáról lehasítjuk, majd az oldalláncban lévő védőcsoportokat erős savval, pl. hidrogén-

-fluoriddal eltávolítjuk. Ezekben a képletekben szubsztituensek jelentése az (I) általános képletnél már megadott.

A leírásban a heterociklusos csoport bármely olyan heterogyűrűs csoport lehet, mely egy aminosav oldalláncában előfordulhat. Ilyenek pl. a benztienil-, kumaril-, imidazolil-, indolil-, purinil-, piridil-, pirimidinil-, kinolinil-, tiazolil-, tienil- és triazolilcsoport, de a lehetőségek nem korlátozódnak ezekre.

Az arilcsoport bármely stabil egy- vagy kétgyűrűs csoport lehet, mely gyűrűnként legfeljebb 7-tagú, és amelyben legalább egy gyűrű aromás jellegű. Ilyen arilcsoport pl. a bifenil-, indanil-, naftil-, fenil- és az 1,2,3,4-tetrahidronaftilcsoport.

A jelen leírásban számos rövidítés szerepel; ilyenek az aminosavakra, bizonyos védőcsoportokra, reagensekre és oldószerekre utaló rövidítések. A rövidítések jelentéseit az 1. táblázatban adjuk meg.

1. táblázat

Aminosavak:	His	L-hisztidin
	Lys	L-lizin
	Nal	L-3-(2-naftil)-alanin
	Phe	L-Fenil-alanin
	Ser	L-szerin
	Thr	L-treonin
	Trp	L-triptofán (ha csak másképp nem jelöljük)
	Tyr	L-tirozin
	Ahx	6-amino-hexánsav.
Védőcsoportok:	Boc	1,1-(dimetil-etoxi)-karbonil
	Cbz	Benziloxi-karbonil

	Fmoc	9-Fluorenil-metoxi-karbonil
	Trt	trifenil-metil.
Oldószerek:	DMF	N,N-dimetil-formamid
	THF	tetrahidrofuran
	EtOAc	etil-acetát.
Reagensek:	Tfa	trifluor-ecetsav
	NMM	4-Metil-morfolin
	DIEA	diizopropil-etil-amin
	TEA	trietyl-amin
	TAEA	trisz-(2-amino-etyl)-amin
	HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HATU	[O-(7-azabenzotriazol-1-il)- 1,1,3,3-tetrametil-urónium]-hexafluor- foszfát
	EDC	1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etyl- karbodiimid-hidroklorid
	DCC	diciklohexil-karbodiimid.

In vitro vizsgálatok

A vegyületek humán szomatosztatin 1-5 receptor altípusok iránti affinitását (az altípusok: sst_1 , sst_2 , sst_3 , sst_4 illetve sst_5) úgy határozzuk meg, hogy mérjük a [^{125} I-Tyr ^{11}]SRIF-14 kínai hörcsög-ovárium-K1 (CHO-K1)-vel transzfektált sejtekhez való kötődésének gátlását.

A humán sst_1 receptor gént genom-fragmentumként klónoztuk. Dr. G. Bell és munkatársai egy 100 bázispárnyi 5'-átfordítatlan (untranslated) régiót, az 1,17 kilobázispárnyi teljes kódoló régiót és egy 230 bázispárnyi 3'-átfordítatlan régiót tartalmazó 1,5 kilobázispárnyi PstI-XmnI szegmenst Bg1 II linkerrel módosítottak. Az így kapott DNS fragmentumot pCMV-81

plazmidba szubklónozták a BamHI hasítási helyen, és így kapták az emlős sejt expressziós vektort. Ezt Dr. G. Bell (Univ. of Chicago) bocsátotta rendelkezésünkre. Ezt transzfekcióval CHO-K1 sejtekbe (ATCC) juttattuk kalcium-foszfátos koprecipitációs módszerrel (1), s így nyertük azt a klonális sejtvonalat, mely stabilan expresszál sst₁ receptort. Szelekciós markerként pRSV-neo plazmidot (ATCC) építettünk be. A klonális sejtvonalat 0,5 mg/ml G418 (Gibco) adalékot tartalmazó RPMI 1640 táptalajon szelektáljuk, gyűrűbe klónozzuk (ring cloned) és táptalajon felszaporítjuk.

A humán sst₂ szomatosztatin receptor gént, melyet 1,7 kilobázispár hosszúságú BamHI-HindIII genom-DNS fragmentumként izoláltak, majd a pGEM3Z plazmid vektorba (Promega) szubklónoztak, Dr. Graeme Bell (Univ. of Chicago) bocsátotta rendelkezésünkre. Az emlős sejt expressziós vektort úgy alakították ki, hogy az 1,7 kilobázispár hosszúságú BamHI-HindII fragmenst a restrikciós endonukleázzal hasítható helyeken a pCMV5 plazmidba inszertálták. Ezt a vektort CHO-K1 sejtekbe transzfektáltuk kalcium-foszfátos koprecipitációs módszer segítségével, s kaptuk a klónozott sejtvonalat. Szelekciós markerként pRSV-neo plazmidot építettünk be.

A humán sst₃ receptor gént genom-fragmentsként izoláltuk és a teljes kódoló szekvenciát egy 2,4 kilobázispárnyi BamHI/HindIII fragmensbe építettük be. Az emlős sejt expressziós plazmid (a pCMV-h3) úgy készült, hogy egy 2,0 kilobázispárnyi NcoI-HindIII fragmenst a pCMV vektorba inszertáltunk az EcoRI hasító helyen, azt követően, hogy a vektor végeit módosítottuk és EcoRI linkereket hozzáadtuk. A vektort transzfekcióval a CHO-K1 sejtekbe (ATCC) juttattuk kalcium-

-foszfátos koprecipitációs módszerrel, s így kaptuk azt a klonális sejtvonalat, mely stabilan expresszálja az sst_3 receptort. Szelekciós markerként pRSV-neo plazmidot (ATCC) építettünk be. A klonális sejtvonalat 0,5 mg/ml G418 (Gibco) adalékot tartalmazó RPMI 1640 táptalajon szelektáljuk, gyűrűbe klónozzuk és táptalajon felszaporítjuk.

A humán sst_4 receptort expresszáló pCMV-HX plazmidot Dr. Graeme Bell-től (Univ. Chicago) kaptuk. A vektor az 1,4 kilobázispárnyi, a humán sst_4 receptort kódoló NheI-NheI genom-fragmenst, a 456 bázispárnyi 5'-átfordítatlan régiót és egy 200 bázispár hosszúságú 3'-átfordítatlan régiót tartalmaz a pCMV-HX plazmid XbaI/EcoRI helyére klónozva. Az sst_4 receptort stabilan expresszáló klonális sejtvonalat a vektor CHO-K1 sejtekbe (ATCC) való transzfektálásával, kalcium-foszfátos koprecipitációs módszert alkalmazva kaptuk. Szelekciós markerként pRSV-neo plazmidot (ATCC) építettünk be. A klonális sejtvonalat 0,5 mg/ml G418 (Gibco) adalékot tartalmazó RPMI 1640 táptalajon szelektáljuk, gyűrűbe klónozzuk és táptalajon felszaporítjuk.

A humán sst_5 receptor gént templátként egy λ genom-klónt (melyet Dr. Graeme Bell-től kaptunk; Univ. Chicago) alkalmazva polimeráz láncreakcióval (PCR) állítottuk elő. A kapott 1,2 kilobázispárnyi PCR-fragmens 21 bázispárnyi 5'-átfordítatlan régiót, a teljes kódoló régiót és 55 bázispár hosszúságú 3'-átfordítatlan régiót tartalmaz. Ezt a pBSSK(+) plazmid EcoRI helyére inszertáltuk. Az inszertált részt 1,2 kilobázispárnyi HindIII-XbaI fragmensként kinyerjük és pCVM5 emlős expressziós vektorba szubklónozzuk. Az sst_5 receptort stabilan expresszáló klonális sejtvonalat a vektornak CHO-K1 sejtekbe (ATCC) való transzfektálásával, kalcium-foszfátos koprecipitációs módszert

alkalmazva kaptuk. Szelekciós markerként pRSV-neo plazmidot (ATCC) építettünk be. A klonális sejtvonalat 0,5 mg/ml G418 (Gibco) adalékot tartalmazó RPMI 1640 táptalajon szelektáljuk, gyűrűbe klónozzuk és táptalajon felszaporítjuk.

A humán sst receptorok valamelyikét stabilan expresszáló kínai hörcsög-ovárium sejteket 10 % borjúembrió-szérumot és 0,4 mg/ml geneticint tartalmazó RPMI 1640 táptalajon tenyésztjük. A sejteket 0,5 mM etilén-diamin-tetraecetsavval szeparáljuk és kb. 4 °C hőmérsékleten kb. 5 percig 500 g-vel centrifugáljuk. A sejtpelletet 50 mM trisz pufferben (pH 7,4) újraszuszpendáljuk és 4 °C-on kétszer kb. 500 g-vel centrifugáljuk. A sejtlízist ultrahangos kezeléssel érjük el és a lizátumot kb. 4 °C hőmérsékleten, kb. 10 percig 39000 g-vel centrifugáljuk. A pelletet ugyanabban a pufferben újraszuszpendáljuk és a szuszpenziót kb. 4 °C-on, kb. 10 percig 50 000 g-vel centrifugáljuk. A kapott sejtmembrán-pelletet -80 °C hőmérsékleten tároljuk.

A [^{125} I-Tyr ^{11}]SRIF-14 kötődési kompetitív gátlási kísérletet parallelben 96-lyukú polipropilén lemezeken folytatjuk le. A sejtmembránt (10 μ g fehérje/bemélyedés) 0,05 nM [^{125} I]-Tyr ^{11}]SRIF-14 jelenlétében 50 mM HEPES-puffer (pH 7,4), 0,2 % marha szérumalbumin (BSA), 5 mM magnézium-klorid, 200 KIE/ml triazilol, 0,02 mg/ml bacitracin és 0,02 mg/ml fenil-metil-szulfonil-fluorid elegyében kb. 37 °C hőmérsékleten, kb. 60 percig inkubáljuk.

A kötött és szabad [^{125} I-Tyr ^{11}]SRIF-14-t azonnali szűréssel választjuk el. A szűrést GF/C üvegszálás szűrőlapon (Unifilter, Packard), melyet előzetesen 0,1 %-os polietilén-iminnel (PEI) áztattunk, végezzük; Filtermate 196 (Packard)-t alkalmaztunk a sejtek összegyűjtésére. A szűrőket kb. 0-4 °C hőmérsékleten, kb.

4 másodpercig 50 mM HEPES pufferrel mossuk és a radioaktivitást Packard Top Count számlálóval mérjük.

Az össz kötődési értékből a nem specifikus kötődést (melyet 0,1 μ M SRIF-14 jelenlétében mértünk) kivonjuk, s így kapjuk meg a specifikus kötődés mértékét. a kötődési adatokat számítógéppel segített nem lineáris regressziós analízissel (MDL) kezeljük és az inhibíciós állandót (K_i) meghatározzuk.

Azt eldöntendő, hogy egy adott, találmány szerinti vegyület agonista vagy antagonistá hatású, a következő funkcionális vizsgálatokat végeztük:

cAMP intracelluláris termelődésének gátlása

Humán szomatosztatin (SRIF-14) receptor altípusokat expresszáló CHO-K1 sejteket 24-lyukú szövettenyésztő tálkákban 10 % borjúembrió-szérumot és 0,4 mg/ml geneticint tartalmazó RPMI 1640 táptalajra oltottunk. A táptalajt a kísérlet előtti napon lecseréltük.

A 10^5 sejt/tálka sejtsűrűségű tenyészetet 2x mossuk 0,5 ml és friss RPMI-táptalajjal, mely 0,2 % borjúszérum-albumint tartalmazott 0,5 mM 3-izobutil-1-metil-xantin (IBMX) adalékkal együtt, és sejteket kb. 5 percig kb. 37 °C hőmérsékleten inkubáljuk.

- A cAMP termelődést 1 mM forskolin (FSK) hozzáadásával kb. 10-30 percig kb. 37 °C hőmérsékleten stimuláljuk.

- Az agonista hatást FSK (1 μ M), SRIF-14 (10^{-12} M- 10^{-6} M) és egy teszt-vegyület (10^{-10} M- 10^{-5} M) szimultán hozzáadását követően mérjük.

- A vegyületek antagonistá hatását FSK (1 μ M), SRIF-14 (1-10 nM) és egy teszt-vegyület (10^{-10} M- 10^{-5} M) szimultán hozzáadását követően mérjük.

A reakcióközeget eltávolítjuk és 200 ml 0,1 n sósavat adunk a preparátumhoz. A cAMP mennyiségét radioimmunoassay módszerrel (Kit FlashPlate SMP001A, New England Nuclear) mérjük.

Radioligand kötődési vizsgálat

Az in vitro receptor kötődési vizsgálatokhoz szükséges sejtmembránokat hsst receptoraltípusokat expresszáló kínai hörcsög ovárium-K1 sejtek homogenizálásával (Polytron, 6. beállítás, 15 sec) nyertük jéghideg 50 mM Trisz-HCl-ben; a szuszpenziót kétszer 39 000g-vel (10 perc) centrifugáltuk, egy közbenső, friss pufferben végzett újraszuszpendálás közbeiktatásával. Az így kapott pelleteket a vizsgálatához 10 mM Trisz-HCl-ben újraszuszpendáltuk. A hsst₁, hsst₃, hsst₄ és hsst₅ típusok vizsgálatához a membrán-preparátumokat kb. 30 percig, 37 °C hőmérsékleten, 0,05 nM [¹²⁵I-Tyr¹¹]SRIF-14 radioligand jelenlétében 50 mM HEPES-pufferben (pH 7,4) inkubáltuk; a puffer adalékként borjúsérum-albumint (10 mg/ml), magnézium-kloridot (5 mM), trazilolt (200 KIE) bacitracint (0,02 mg/ml) és fenil-metil-szulfonil-fluoridot (0,02 mg/ml) tartalmazott. A vizsgálati végtérfigat 0,3 ml.

A hsst₂ vizsgálatához [¹²⁵I]MK-678-at alkalmaztunk radioligandként (0,05 nM) és az inkubációs idő kb. 90 perc volt kb. 25 °C-on. Az inkubációt gyors szűréssel fejezzük be (0,3 % polietilén-iminben előzetesen áztatott GF/C szűrők, Brandel szűrési elosztóval). Minden egyes csövet és szűrőt háromszor 5 ml jéghideg pufferrel mostunk.

A specifikus kötődést az össz megkötött radioligand és az 1000 nM SRIF-14 (Hsst_{1,3,4} és 5) vagy az 1000 nM MK-678 (hsst₂) jelenlétében megkötött ligand különbségeként definiáltuk.

A jelen találmány szerinti vegyületeket szomatosztatin receptor kötődéssel összefüggő alkalmazási területek szempontjából in vivo is vizsgálhatjuk (beleértve a szomatosztatin receptor altípusokhoz való kötődést is) a szakember számára ismert módszerekkel. Példaként a következő irodalmi hivatkozásokat adjuk meg.

I. Shimon és munkatársai: „Somatostatin receptor subtype specificity in human fetal pituitary cultures”, J. Clin. Invest., 99. kötet, 4. szám, 789-798. oldalak, 1997 és C. Gilon és munkatársai: „A backbone-cyclic, receptor 5-selective somatostatin analogue: Synthesis, bioactivity and nuclear magnetic resonance conformational analysis”, J. Med. Chem. 1998, 41, 919-929.

A szakember számára jól ismert, hogy a szomatosztatin agonisták és/vagy antagonisták ismert és potenciális alkalmazási területei változatosak és sokrétűek. A szomatosztatin különböző alkalmazásait a következőkben foglalhatjuk össze.

A szomatosztatin agonisták alkalmazhatók a növekedési hormon, konkrétan a növekedési hormont elválasztó adenómák (akromegália) és a TSH-t elválasztó adenómák szuppressziójára; a prolaktint elválasztó adenómák kezelésére; inzulin és/vagy glukagon, konkrétan a diabetes mellitus gátlására; az angiopathia, a retinopathia proliferans, a Down-kór és a nephropathia gátlására; hasnyálmirigyen jelentkező fisztula, a bél-irritációs betegségek, a dömping-szindróma, vízszerű hasmenés AIDS-szel összefüggő vagy kemoterápiás kezelés okozta hasmenés, az akut vagy krónikus pancreatitis és a gasztrointesztinális hormonelválasztó tumorok kezelésére; rák, pl. hepatóma kezelésére; krónikus allograft reakció és

érplasztika esetére; átültetett ér és gasztrointesztinális vérzés megelőzésére.

A találmány oltalmi körébe tartozik tehát az olyan gyógyászati készítmény is, mely hatóanyagként legalább egy találmány szerinti vegyületet tartalmaz valamely gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal együtt.

A találmány szerinti vegyületek beadhatók orálisan, parenterálisan (pl. intramuszkulárisan, intraperitoneálisan, intravénás vagy szubkután injekcióban vagy implantátum formájában), nazálisan, hüvelyen vagy végbélen keresztül, szublinguális vagy topikális beadásmóddal, és gyógyászatilag elfogadható vivőanyagokkal formuláltan, az egyes beadási módoknak megfelelő dózisformában.

Az orális beadásra alkalmas szilárd dózisformák példái a kapszulák, tabletták, pirulák, porok és granulátumok. Az ilyen szilárd dózisformában a hatóanyag legalább egy inert, gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal, pl. szacharózzal, laktózzal vagy keményítővel összekeverten van jelen. Ezek a dózisformák a szokásos gyakorlatnak megfelelően az inert hígítóanyagon kívül pl. kenőanyagokat, így pl. magnézium-sztearátot is tartalmazhatnak. Kapszulák, tabletták és pirulák esetében a dózisforma pufferhatású anyagokat is tartalmazhat. A tabletták és pirulák ezenkívül bélben oldódó bevonattal is elláthatók.

Az orális beadásra alkalmas folyékony dózisformák példái a gyógyászatilag elfogadható emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok és elixírek, melyek szokásos hígítószereket, pl. vizet tartalmaznak. Ezeken az inert hígítószereken kívül a készítmények adjuvánsokat, pl. nedvesítőszereket, emulgeátorokat,

szuszpendálószerkeket, édesítő, ízesítő és illatosító anyagokat is tartalmazhatnak.

A parenterális beadásra alkalmas, találmány szerinti preparátumok példái a steril vizes vagy nem vizes oldatok, szuszpenziók vagy emulziók. A nem vizes oldószerke vagy vivőanyagok példái propilén-glikol, polietilén-glikol, növényi olajok (pl. olíva- vagy kukoricaolaj), a zselatin és az injekcióban beadható szerves észterek (pl. etil-oleát). Ezek a készítmények adjuvánsként pl. tartósító-, nedvesítő-, emulgeáló- és diszpergálószerkeket is tartalmazhatnak. A készítményeket pl. baktériumszűrőn való szűréssel, sterilizálószer hozzáadásával, besugárzással vagy hőkezeléssel sterilizálhatjuk. Ezeket a készítményeket steril szilárd kompozíciók formájában is előállíthatjuk, melyeket a felhasználás előtt steril vízben vagy más steril injektálható közegben feloldunk.

A hüvelyen vagy végbélen át beadható készítmények előnyösen kúpok, amelyek a hatóanyagon kívül valamely excipienst pl. kakaóvaját vagy kúpban alkalmazható viaszt tartalmazhatnak.

A nazális vagy szublinguálisan beadható készítményeket a gyógyszerészetben szokásosan használt standard excipiensek alkalmazásával készítjük el.

A találmány szerinti vegyületekből késleltetett hatóanyag leadású készítményeket is készíthetünk, pl. a következő szabadalmi leírásokban ismertett megoldásokkal: az 5 672 659 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás biológiailag aktív anyagot és poliésztert tartalmazó készítményeket ismertett szabályozott hatóanyag leadással. Az 5 595 760 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás olyan szabályozott hatóanyag-leadású készítményeket ír le, amelyek a hatóanyagot

gésíthető formában tartalmazzák. A 08/929 363 számon 1997. szeptember 9-én benyújtott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés biológiailag aktív anyagot és chitosant tartalmazó szabályzott hatóanyag leadású készítményeket ismertet. A 08/740,778 számon 1996. november 1-jén benyújtott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés biológiailag aktív anyagot és ciklodextrint tartalmazó szabályzott hatóanyag leadású készítményeket ír le. A 09/015,394 számon 1998. január 29-én benyújtott amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentés biológiailag aktív anyagot tartalmazó abszorbeálható, nyújtott hatású készítményeket ismertet. A felsorolt szabadalmi leírások és bejelentések leíró részét a jelen bejelentés részének tekintjük.

A készítmény hatóanyag tartalma változhat, de a hatóanyag mennyiségét úgy kell megválasztani, hogy megfelelő dózisformát kapjunk. A választott dózis az elérni kívánt terápiás hatástól, a beadás módjától és kezelés időtartamától függ. Általában naponta 0,0001-100 mg/testsúlykg mennyiséget adunk be embernek és állatnak, pl. emlősöknek, hogy a terápiás hatást elérjük.

Az előnyös napi dózis 0,01-5,0 mg/testsúlykg napi egyszeri dózisban, vagy többszöri részadagban.

A találmány szerinti vegyületeket a következő leírás és az I. reakcióvázlat szerint szintetizálhatjuk. Első lépésként egy, az α -aminocsoporton Boc, Cbz vagy más alkalmas csoporttal védett aminosavat valamely szervesetlen bázissal, pl. nátrium-hidroxiddal, kálium-hidroxiddal, kálium-karbonáttal vagy legelőnyösebb esetben cézium-karbonáttal, valamely poláros oldószerben, pl. vízben, dimetil-formamidban, tetrahidrofuránban vagy hasonlóan karboxilát sóvá alakítunk. Az oldószert vákuumban

eltávolítjuk és a visszamaradt sötét poláros aprotikus oldószerben pl. dimetil-formamidban újra feloldjuk. Az oldathoz kb. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten, legelőnyösebb esetben szobahőmérsékleten keverés közben hozzáadjuk a megfelelő α -halogénketont. A reakcióelegyet ezután tovább keverjük kb. 10 perc - kb. 24 órán át, amíg az észter-képződés a vékonyrétegkromatográfiás vizsgálat szerint teljessé válik; ekkor a reakcióelegyet vákuumban kb. $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -kb. $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten, előnyösen kb. $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ - kb. $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten bepároljuk. A kapott intermediert aprotikus szerves oldószerben, pl. benzolban, toluolban vagy előnyösen xilolban oldjuk, és az oldószerhez kb. 5 - kb. 100-szoros, előnyösen kb. 15-20-szoros moláris fölöslegben ammónium-acetátot adunk. A kétfázisú elegyet a reflux hőmérsékletére hevítjük és kb. 1 - kb. 4 órán át a poláros fázist Dean-Stark feltét segítségével teljesen eltávolítjuk, s az így kapott (A) általános képletű nyers intermediert visszük a következő reakciólépésbe nyersen vagy kristályosítással vagy oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottan.

A második lépésben az (A) intermedierről a védőcsoportot katalitikus hidrogénezéssel vagy erős savval, pl. hidrogén-fluoriddal, sósavval, hidrogén-bromiddal vagy trifluor-ecetsavval eltávolítjuk. Az α -nitrogénre ezután bázisra érzékeny védőcsoportot, pl. a forgalomban lévő N-(9-fluorenil-metoxi-karboxil-oxi)-szukcinimid segítségével Fmoc-védőcsoportot vihetünk be kálium-karbonát jelenlétében, pl. acetonitrilben és vízben, s kapjuk a V helyén Fmoc védőcsoportot tartalmazó (B) képletű vegyületet. Alternatív megoldás, hogy egy N_{α} -helyzetben Cbz védőcsoportot tartalmazó vegyület imidazol-nitrogénjét halogénezett karboxilsav-észterrel alkilezzük, a kapott vegyület α -

-aminocsoportjáról a védőcsoportot katalitikus hidrogénezéssel eltávolítjuk és kapjuk a V helyén hidrogénatomot és W helyén $-(CH_2)_mCR^5COOR'$ képletű csoportot - ahol R' alkil- vagy benzil észterezőcsoport - tartalmazó (B) képletű vegyületet. Az imidazol nitrogén megvédésére a fogalomban lévő trifenil-metil-kloridot is használhatjuk tercier amin, pl. 4-metil-morfolin, diizopropil-etil-amin vagy trietil-amin jelenlétében, ekkor egy Fmoc-védett intermediert kapunk, majd ezt az α -aminocsoportról valamely bázis, pl. TAEA alkalmazásával eltávolítjuk és kapjuk V helyén hidrogénatomot és W helyén Trt-csoportot tartalmazó (B) képletű vegyületet. Alternatív megoldásként a V helyén hidrogénatomot és W helyén hidrogénatomot tartalmazó N-védetlen imidazolszármazékot minden módosítás nélkül is használhatjuk.

A harmadik reakciólépésben a (B) képletű vegyületet - ahol V és W a fenti jelentésű - alkalmazzuk „horgonyként”, melyhez aminosavakat kapcsolva a cél-peptidet folyamatos folyadék fázisú szintézissel felépítjük. A (B) képletű vegyületből kb. 50-200 mmol/l etil-acetátos oldatot készítünk, s az oldószerhez kb. 1-5 mól ekvivalens, előnyösen 1,1-1,5 mólekivivalens N_α -Fmoc védett aminosav aktivált formáját (észter, anhidrid vagy savhalogenid) adjuk. Az elegyet egy másik, gyenge bázist, pl. vizes nátrium-karbonátot, előnyösen vizes nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmazó fázissal keverjük össze, mindaddig, míg a reakció teljessé válik. A vizes fázist ezután eltávolítjuk, a szerves fázishoz kb. 1-10 ml/mmol, előnyösen 2-4 ml/mmol mennyiségben trisz(2-amino-etil)-amint (TAEA) vagy piridint adunk, és a reakcióelegyet kb. 30 percig keverjük. Ezután az elegyet telített konyhasóoldattal (kétszer kb. 30 ml/mmol mennyiség), majd 10 %-os foszfát-pufferoldattal, melynek pH-ja 5,5 (háromszor kb. 10

ml/mmol) mossuk. A további ciklusokat ehhez az elsőhöz hasonlóan folytatjuk le. Az utolsó bevitt aminosavat az N_α -helyzetben Boc vagy Fmoc-csoporttal védhetjük.

A negyedik reakciólépésben az N-terminális- és C-terminális csoportról a védőcsoportokat vizes bázissal vagy erős savval eltávolítjuk és a kapott peptid-intermediert klasszikus peptid-kapcsolási módszerrel (pl. a „The Practice of Peptide Synthesis”, Bodánszky & Bodánszky, Springer Verlag 1984. leírtak szerint) ciklizáljuk. Ennek megfelelően a peptid intermediert valamely aprotikus oldószerben pl. dimetil-formamidban oldjuk, az oldatot valamely tercier aminnal, pl. 4-metil-morfolinnal meglúgosítjuk. Az intermediér karboxilát részét 1-6-szoros moláris fölöslegben alkalmazott karbodiimiddel (pl. DCC vagy EDC) és valamely adalékanyaggal pl. 1-hidroxi-benzotriazollal aktiváljuk. A reakcióelegyet 0 °C - 100 °C hőmérsékleten, előnyösen kb. szobahőmérsékleten keverjük, míg a reakció teljessé válik.

A záró lépésben a védett peptidről a védőcsoportokat pl. katalitikus hidrogénezéssel vagy erős savval, pl. hidrogén-fluoriddal, sósavval, hidrogén-bromiddal vagy trifluor-ecetsavval eltávolítjuk és kapjuk a (C) általános képletű végterméket, ahol R^1 - R^5 , a, b, Y, Z és n az (I) általános képletnél már megdott jelentésű.

A tömegspektrumot Finnigan SSQ 7000 készüléken vettük fel, mely elektronspray ionizációs (ESI) forrással van felszerelve. Az NMR-adatokat 300 MHz-es Varian Unity spektrométeren vettük fel kb. 10-20 mg/ml koncentrációjú mintákból a megadott oldószerekben.

A jelen találmány szerinti vegyületeket szilárd fázisú peptid-szintézis technikával is előállíthatjuk. Ilyenkor az (A) általános képletű vegyületeket, ahol $X = \text{Boc}$, alkilezzük; az alkilezést pl. etil-(bróm-acetát)-tal, valamely alkalmas bázis (pl. kálium-karbonát) és aprotikus oldószer (pl. DMF) jelenlétében végezzük, és a kapott etil-észtert vizes bázissal, pl. vizes nátrium-hidroxiddal elhidrolizálva kapjuk a V helyén Boc védőcsoportot és W helyén $-\text{CH}_2\text{COOH}$ -csoportot tartalmazó (B) képletű intermediert. Ezt a (B) képletű intermediert ($V = \text{Boc}$, $W = -\text{CH}_2\text{COOH}$) ismert aktiválási módszerekkel (pl. Bodánszky & Bodánszky: "The Practice of Peptide Synthesis", Springer Verlag, 1984) aktiválhatjuk és közvetlenül hozzákapcsolhatjuk a szilárd hordozón növesztett peptidhez; vagy a (B) képletű intermediert ($V = \text{Boc}$, $W = -\text{CH}_2\text{COOH}$) közvetlenül a szilárd hordozóhoz kapcsolhatjuk, majd elkezdjük a szilárd fázisú szintézist. Az N-terminálisról a Boc védőcsoportot pl. trifluor-ecetsavval eltávolíthatjuk és a peptidszintézist a szakember számára ismert módon folytathatjuk.

A (B) képletű intermediert ($V = \text{Boc}$, $W = -\text{CH}_2\text{COOtBu}$) pl. trifluor-ecetsavval kezelhetjük a karboxilcsoportot védő t-butil észterezőcsoport eltávolítására, s az így kapott V helyén Fmoc-csoportot és W helyén $-\text{CH}_2\text{COOH}$ -csoportot használhatjuk szilárd-fázisú peptid-szintézishez a Fmoc-stratégiát követve, melynek lényege a következő: A $V = \text{Fmoc}$, és $W = -\text{CH}_2\text{COOH}$ (B) képletű intermediert ismert aktiválási módszerrel (pl. Bodánszky & Bodánszky: "The Practice of Peptide Synthesis", Springer Verlag, 1984) aktiváljuk, és közvetlenül hozzákapcsoljuk a szilárd hordozón növekvő peptidhez. Az N-terminális Fmoc-

csoportot pl. piridinnel eltávolítva, a peptid-szintézist a szakember számára ismert módon folytathatjuk.

A ciklusos analogonok szilárd fázisú szintézisét a II. reakcióvázlat szerint is lefolytathatjuk.

Ehhez egy (A) képletű intermediert (ahol X jelentése Boc vagy Cbz és R^3 jelentése 2-metoxi-fenil-, 3-metoxi-fenil- vagy 4-metoxi-fenilcsoport) 1M bór-tribromiddal metilén-kloridban kb. fél órán át reagáltatunk, s kapjuk a szabad fenolt, vagyis egy olyan (A) képletű vegyületet, ahol $X = H$, és R^3 jelentése 2-hidroxi-fenil-, 3-hidroxi-fenil- vagy 4-hidroxi-fenilcsoport. Ezután az α -nitrogént savérzékeny védőcsoporttal, pl. Boc-csoporttal megvédjük di-t-butil-karbonáttal valamely bázis (pl. nátrium-hidroxid) és egy vízzel elegyedő szerves oldószer (pl. dioxán) és víz elegye jelenlétében történő reagáltatás útján. A kapott, X helyén Boc-csoportot és R^3 helyén 2-hidroxi-fenil-, 3-hidroxi-fenil- vagy 4-hidroxi-fenilcsoportot tartalmazó (A) képletű intermediert ezután pl. etil-(bróm-acetát)-tal alkilezzük megfelelő bázis (pl. kálium-karbonát) és valamely aprotikus oldószer (pl. DMF) jelenlétében, s kapjuk a (D) képletű etil-észtert. A (D) képletű intermediert ezután cézium-karbonát segítségével cézium-sóvá alakítjuk, majd a cézium-sót főlegesen Merrifield gyantával reagáltatjuk, s kapjuk az (E) képletű intermediert. Az (E) intermediert vagy standard Boc- vagy standard Fmoc-technikával, az előbb már ismertetett szilárd fázisú szintézist alkalmazva dolgozzuk fel és kapjuk az (F) képletű intermediert. Mikor a teljes aminosav-szekvencia elkészült, a C-terminális helyzetű etil-észterből az észterező csoportot valamely bázissal, pl. lítium-hidroxiddal, vizes dimetil-formamidban lehasítjuk, és a peptidet standard aktiválási módszerrel, pl. va-

lamely karbodiimiddel aktiváljuk, és pl. hidroxibenzotriazollal valamint egy tercier aminnal (pl. diizopropil-etil-aminnal) ciklizáljuk. Az így kapott (G) képletű intermedierről az oldalláncban lévő védőcsoportokat eltávolítjuk és a vegyületet a gyantáról valamely igen erős savval, pl. hidrogén-fluoriddal lehasítjuk, s kapjuk a találmány szerinti vegyületeket.

A találmányt az alábbi példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy igényünket a példákra korlátoznánk.

1. példa

Ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-ψ-(4-(3-metoxifenilimidazol))-Gly] (I₁) képletű vegyület

Az 1. példa szerinti vegyület előállításmódját az 1. reakcióvázlat szemlélteti

a) lépés: 2-(3-(S)-amino-2-fenil-etil)-4-(3-metoxifenil)-imidazol

10,0 g (33,4 mmol) Cbz-(L)-fenilalanint és 5,44 g (16,7 mmol) cézium-karbonátot 75 ml 2:1 arányú dimetil-formamid/víz elegyben erőteljesen keverünk, míg homogén elegyet kapunk. Az oldószereket csökkentett nyomáson lepároljuk, a maradékot 70 ml dimetil-formamidban oldjuk. Az oldathoz 7,65 g (33,4 mmol) 2-brom-3'-metoxi-acetofenon 30 ml dimetil-formamiddal készült oldatát adjuk hozzá, a reakcióelegyet kb. 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott keto-észtert 150 ml xilolban oldjuk és a cézium-bromidot kiszűrjük. Az oldathoz 40,0 g (0,52 mol) ammónium-acetátot adunk, és a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk, és az ammónium-acetát fölöslegét, valamint a reakcióban kilépő vizet Dean-Stark feltétellel eltávolítjuk. A reakcióelegyet lehűtjük és először 50 ml telített nátrium-hidrogén-

-karbonát-oldattal, majd 50 ml telített konyhasó-oldattal mossuk. A xilolos fázist nátrium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és vákuumban bepároljuk.

A maradékot 30 ml dioxánban oldjuk, az oldathoz 115 ml 6 n sósavat adunk, és az elegyet 3 órán át visszafolyatós hűtő alkalmazásával forraljuk. Ezután az oldatot vákuumban bepároljuk, a maradékot 4x100 mléterrel eldörzsöljük. A maradékot vákuumban súlyállandóságig szárítjuk. 12,15 g (99 %) 1a intermediert kapunk.

MS: 294,2 MH^+ .

b) lépés: 2-[1-(S)-((Fluorenil-metoxi)-karbonil)-amino-2-fenil-etil]-4-(3-metoxi-fenil)-imidazol

11,8 g (32,2 mmol) 1a intermediert 200 ml 1:1 acetonitril/víz elegyben oldunk és az oldathoz óvatosan, részletekben 5,38 g (39 mmol) kálium-karbonátot adunk. A kapott elegyhez 9-fluorenil-metil-szukcinimidil-karbonátot adunk és a reakcióelegyet kb. 20 percig erőteljesen keverjük. A terméket 100 ml etil-acetáttal extraháljuk, az etil-acetátos fázist 2x50 ml vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáttal vízmentesítjük és vákuumban bepároljuk. A terméket flash kromatográfiával 150 g szilikagélen tisztítjuk (eluens: 2:2:1 arányú diklór-metán/hexán/etil-acetát, majd 1:2 arányú hexán/etil-acetát elegy). A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, vákuumban bepároljuk. 14,77 g (85 %) 1b. intermediert kapunk halványsárga hab formájában.

MS: 516,3 MH^+ ;

NMR (300 MHz, DMSO- D_6): 11,8-12,0 (1H, s), 7,8-8,0 (3H, d), 7,6-7,8 (2H, d), 7,5 (1H, s), 7,1-7,5 (12H, m), 6,7-6,9 (1H, d), 4,8-5,0 (1H, m), 4,1-4,3 (3H, m), 3,7-3,9 (3H, s), 3,0-3,4 (2H, m).

c) lépés: 2-[1-(S)-((Fluorenil-metoxi)-karbonil)-amino-2-fenil-etil]-4-(3-metoxi-fenil)-1-(trifenil-metil)-imidazol

13,9 g (26,9 mmol) 1b intermediert nitrogén atmoszférában 50 ml diklór-metánban oldunk. Az oldathoz 2,96 ml (26,9 mmol) 4-metil-morfolint és 7,51 g (26,9 mmol) klór-trifenil-metánt adunk és a reakcióelegyet kb. 45 percig szobahőmérsékleten keverjük. A szilárd anyagot szűrővel eltávolítjuk és a szűrletet flash kromatográfiával 300 g szilikagélen tisztítjuk (eluens: 70:30 hexán/etil-acetát). A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. 18,0 g (88 %) 1c intermediert kapunk hab formájában.

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 7,84-7,95 (2H, d), 7,7-7,8 (1H, d), 7,6-7,7 (1H, d), 6,7-7,5 (29H, m), 4,3-4,5 (1H, m), 3,75-3,95 (2H, m), 3,75-3,85 (3H, s), 3,6-3,7 (1H, m), 2,65-2,85 (1H, d, d), 2,05-2,2 (1H, m).

d) lépés: 2-[1-(S)-((Fmoc-Tyr(OBzl)-D-Trp-Lys(Cbz)-Val)-amino-2-fenil-etil]-4-(3-metoxi-fenil)-1-(trifenil-metil)-imidazol

1,89 g (2,50 mmol) 1c intermediert 40 ml etil-acetátban oldunk, az oldathoz 9 ml trisz(2-amino-etil)-amint adunk és az elegyet kb. fél órán át erőteljesen keverjük. Az etil-acetátos fázist 2x120 ml telített nátrium-klorid-oldattal, majd 3x40 ml 10 %-os foszfát puffer-oldattal (pH kb. 5,5) mossuk. Az etil-acetátos fázist ezután 40 ml keverjük össze, és az elegyhez 1,02 g (3,00 mmol) Fmoc-Val-F-t adunk. A reakcióelegyet kb. 1 órán át keverjük, majd a vizes fázist eltávolítjuk.

A kapott intermedierről ezután a védőcsoportokat lehasítjuk, majd kapcsoljuk valamely aminosavval, felváltva ismételve a két műveletet. Sorrendben a következő aminosavakat kapcsoljuk: Fmoc-Lys(Cbz)-OSu, Fmoc-D-Trp-OSu és Fmoc-Tyr(OBzl)-OSu,

hasonlóan az előbb ismertetett Fmoc-Val-F ciklushoz. Az etil-acetátos fázist 1,5-szörös térfogatú hexánnal hígítjuk, majd szilikagél oszlopon flashkromatográfiával tisztítjuk (eluens: 50:30:20 diklór-metán/etil-acetát/hexán, majd 4:1 etil-acetát/hexán elegy). A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. 1,90 g (46 %) 1d intermediert kapunk fehér hab formájában. MS: 1581,2 MNa⁺, 1559,5 MH⁺.

e) lépés: 1-[(2-etoxi-2-oxo)-etil]-2-[1-(S)-((Fmoc-Tyr(OBzl))-D-Trp-Lys(Cbz)-Val)-amino-2-fenil-etil]-4-(3-metoxi-fenil)-imidazol

519 mg (0,33 mmol) 1d intermediert 10 ml trifluor-ecetsavban oldunk, mely 205 µl (1,0 mmol) triizopropil-szilánt tartalmaz, és az elegyet kb. 15 percig keverjük. A reakcióelegyből az intermediert terméket 60 ml etil-éter hozzáadásával kicsapjuk, és leszűrjük. MS: 1316 MH⁺. Az intermediert 3 ml dimetil-formamidban oldjuk, az oldathoz 198 mg (2,0 mmol) kálium-hidrogén-karbonátot és 721 µl (6,5 mmol) etil-(bróm-acetát)ot adunk és a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 10 ml diklór-metánban oldjuk és az oldatot 10 ml vízzel mossuk. A diklór-metános fázist nátrium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. 540 mg nyers 1e intermediert kapunk, melyet további tisztítás nélkül használunk fel.

540 mg 1e intermediert (0,33 mmol) 10 ml etil-acetátban szuszpendálunk, a szuszpenzióhoz 1 ml trisz(amino-etil)-amint adunk és az elegyet kb. fél órán át erőteljesen keverjük. Az elegyhez 10 ml etil-acetátot adunk, az oldatot 2x25 ml telített konyhasó-oldattal, majd 3x10 ml 10 %-os foszfát puffer-oldattal (pH 5,5) mossuk. A kapott intermediert 40 ml hexán hozzáadásá-

val kicsapjuk és a csapadékról az oldószert dekantáljuk. A maradékot 10 ml metanolban oldjuk, és egy éjszakán át szobahőmérsékleten 0,5 ml 2,5 n nátrium-hidroxiddal keverjük. A reakcióelegyhez mindaddig vizet adunk, míg megzavarosodik, és a pH-értéket kb. 6,7-re állítjuk be. A védőcsoporttól megszabadított intermediert leszűrjük és vákuumban megszárítjuk. A szilárd anyagot 25 ml dimetil-formamiddal felvesszük, és az elegyhez 340 mg (1,65 mmol) DCC-t és 252 mg (1,65 mmol) HOBt-t adunk. A reakcióelegyet kb. 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A nyers terméket flashkromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (eluens: etil-acetát). A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, vákuumban bepároljuk. 180 mg (48 %) üveges 1f intermediert kapunk. MS: 1134,5 MH⁺.

g) lépés: ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Pheψ[4-(3-metoxi-fenil)-imidazol]-Gly]

180 mg (0,16 mmol) 1f intermediert 10 ml ecetsavban oldunk, amely 24 mg 10 %-os Pd/c-t tartalmaz. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten kb. 8 órán át rázatjuk és hidrogénezzük (25 psi = 172 KPa). A katalizátort kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyerstermékben van teljesen védőcsoportmentes anyag (mind a Cbz, mind a benzil-éter lehasadt) és részlegesen védőcsoportmentes anyag (Cbz lehasítva, benzil-éter intakt maradt). A keveréket preparatív HPLC-vel tisztítjuk, oszlop: VYDAC^R Protein and Peptid C₁₈ (The Nest Group Inc. Southborough, MA); gradiens elució 20 % -> 70 % acetonitril/0,1 % Tfa; kb. 55 perc. A polárosabb csúcsnak megfelelő tiszta frakciókat egyesítjük, bepároljuk és liofilizáljuk (2x10 ml 0,5 %-os

HCl, majd 1x10 ml víz). 1,45 mg (29 %) cím szerinti vegyületet kapunk. MS: 910,4 MH⁺.

2. példa

Ciklo[Tyr(OBzl)-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]

A cím szerinti vegyületet az 1. reakcióvázlatnak megfelelően, az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a megfelelő aminosavak alkalmazásával. Az 1g vegyület tisztításakor a kevésbé poláros csúcsnak megfelelő tisztított frakciókat egyesítjük és liofilizáljuk (2x10 ml 0,5 %-os sósav, majd 1x10 ml víz). A 2. példa cím szerinti vegyületét 21 %-os kitermeléssel (2,33 mg) kapjuk. MS: 1000,4 MH⁺.

3. példa

Ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -4-(3-metoxi-fenil-imidazol)-Gly]

A 3. példa vegyületét az 1. reakcióvázlatnak megfelelően, lényegében az 1. példában leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő, a következő eltérésekkel:

d) lépés: 2-[1-(S)-((Fmoc-Trp-D-Trp-Lys(Cbz)-Val)-amino-2-fenil-etil)]-4-(3-metoxi-fenil)-1-(trifenil-metil)-imidazol

757 mg (1,0 mmol) 1c intermediert 20 ml etil-acetátban oldunk, az oldathoz 3 ml trisz(2-amino-etil)-amint adunk és reakcióelegyet kb. fél órán át erőteljesen keverjük. Az etil-acetátos fázist 2x60 ml telített konyhasó-oldattal, majd 3x20 ml 10 %-os foszfát-puffer-oldattal (pH kb. 5,5) mossuk. Az etil-acetátos fázist ezután 20 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal összekeverjük, és az elegyhez 825 mg (2,33 mmol) Fmoc-Val-F-t adunk. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, majd a vizes fázist eltávolítjuk.

A kapott intermedierral védőcsoport-lehasítási majd minosav-kapcsolási reakciókat végzünk, felváltva ismételve a műveleteket; a következő aminosavakat kapcsoljuk a Fmoc-Val-F-re az előbb ismertetett ciklushoz hasonlóan: Fmoc-Lys(Cbz)-OSn, Fmoc-D-Trp-OSu és Fmoc-Trp-OSu. Az etil-acetátos fázist 1,5-szörös térfogatú hexánnal hígítjuk, majd szilikagél oszlopon flashkromatográfiával tisztítjuk (eluens: 50:30:20 diklór-metán/etil-acetát/hexán, majd 4:1 etil-acetát/hexán elegy). A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. 1,02 g (68 %) 3d intermediert apunk fehér hab formájában. MS: 1492,0 MNa⁺, 1514,2 MH⁺.

e) lépés: 1-[(2-etoxi-2-oxo)-etil]-2-[1-(S)-((Fmoc-Trp-D-Trp-Lys(Cbz)-Val)-amino-2-fenil-etil)]-4-(3-metoxi-fenil)-imidazol

1,00 g (0,57 mmol) 3d intermediert 10 ml diklór-metán és 1 ml trifluor-ecetsav elegyében oldunk, az oldathoz 205 μ l (1,0 mmol) trizopropil-szilánt adunk és a reakcióelegyet 20 percig keverjük, majd 100 ml 1:1 etil-acetát/hexán elegyet adunk hozzá. Az intermediert szűréssel elkülönítjük, és megszáritjuk (0,88 g). Az intermediert ezután 10 ml DMF-ben oldjuk, az oldathoz 200 mg (2,00 mmol) kalcium-hidrogén-karbonátot és etil-(bróm-acetát)-ot adunk és a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott 3e intermediert további tisztítás nélkül használjuk fel. MS: 1335,7 MH⁺.

f) lépés: ciklo[Trp-D-Trp-Lys(Cbz)-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]

0,67 mmol nyers 3e intermediert 10 ml metanonban oldunk, és az oldatot kb. 45 percig szobahőmérsékleten 1,0 ml 2,5 n nátrium-hidroxiddal keverjük. A reakcióelegyet vízzel mindaddig

hígítjuk, míg megzavarosodik, és a pH-értékét 6,9-re állítjuk be. A keverékről az oldószert dekantáljuk és a maradékot vízzel eldörzsöljük. 650 mg halványsárga port kapunk. MS: 1085,5 MH⁺. A kapott porból 629 mg-ot 20 ml dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz 220 µl (2,0 mmol 4-metil-morfolint, 192 mg (1,0 mmol) EDC-t és 153 mg (1,0 mmol) HOBt-t adunk. A reakcióelegyet kb. 2 órán át szobahőmérséklet keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A nyers terméket 15 ml diklór-metánban oldjuk és 10 %-os foszfát puffer-oldattal (pH=5,5) mossuk. A diklór-metános fázist nátrium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és 2 ml-re betöményítjük. A maradékból etil-éter hozzáadásával a terméket kicsapjuk, szűrjük és megszáritjuk. 440 mg (71 %) 3f intermediert kapunk. MS: 1067,4 MH⁺.

g) lépés: ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]

200 mg (0,19 mmol) 3f intermediert 15 ml ecetsavban oldunk, mely 10 %-os Pd/C-t (40 mg) tartalmaz. A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 2 napon át rázatás közben hidrogénezük (25 psi = 172 kPa). A katalizátort kiszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyers keveréket preparatív HPLC-vel C₁₈ oszlopon (Rainin Microsorb™ 80-220-C5) gradiens elúcióval (20 % -> 70 % acetonitril/0,1 % trifluor-ecetsav) kb. 55 percig tisztítjuk. A jó elválasztáshoz egy második menet (gradiens 30 % -> 50 % acetonitril/0,1 % trifluor-ecetsav) szükséges (kb. 55 perc). A terméket tartalmazó tiszta frakciókat egyesítjük, bepároljuk és liofilizáljuk (2x10 ml 0,5 %-os sósav, majd 1x10 ml víz). 3,26 mg (14 %) cím szerinti vegyületet kapunk. MS: 933,5 MH⁺.

4. példa

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Pheψ-(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly]

A 4. példa vegyületét az 1. reakcióvázlatnak megfelelően lényegében az 1. példában leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő, a következő eltérésekkel

g) lépés: ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Pheψ-(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly]

150 mg (0,14 mmol) 3f intermediert 12 ml diklór-metánban oldunk, az oldathoz nitrogén atmoszférában bór-tribromid hexánal készült 1 M oldatát adjuk hozzá. A zavaros reakcióelegyet kb. fél órán át keverjük, majd 10 ml metanolt adunk hozzá és a reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A nyers keveréket preparatív HPLC-vel tisztítjuk, C₁₈ oszlopon (gradiens elúció: 24 % -> 48 % acetonitril/0,2 % ammónium-acetát; kb. 50 perc). tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, bepároljuk és liofilizáljuk (2x10 ml víz), s kapjuk a 4. példa cím szerinti vegyületét (40 mg, 29 %). MS: 919,4 MH⁺.

5. példa

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr(OBzl)-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]

Az 5. példa vegyületét az 1. reakcióvázlatnak megfelelően lényegében a 3. példában leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a d) lépésben Fmoc-Val-F helyett Fmoc-Thr(OBzl)-F-t használunk. MS: 1025,5 MH⁺.

6. példa

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]

A 6. példa vegyületét az 1. reakcióvázlatnak megfelelően, lényegében a 4. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő,

azzal az eltéréssel, hogy a g) lépésben a 3f intermedier helyett ciklo[Trp-D-Trp-Lys(Cbz)-Thr(OBzl)-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]-t (5f intermedier) alkalmazunk. MS: 1025,5 MH⁺.

7. példa

H-Trp-D-Trp-Lys-Abu-Pheψ-(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol-Gly)-OH

A 7. példa vegyületét az 1. reakcióvázlatnak megfelelően, lényegében a 3. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a 3d) lépésben Fmoc-Val-F helyett Fmoc-Abu-F-t alkalmazunk, és azzal, hogy a 3f) lépésnek megfelelő ciklizálást (karbodiimid és HOBt alkalmazás) nem végezzük el. MS: 937,3 MH⁺.

8. példa

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Abu-Pheψ-(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly]

A 8. példa vegyületét az 1. reakcióvázlatnak megfelelően, lényegében a 3. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a 3d) lépésben Fmoc-Val-F helyett Fmoc-Abu-F-t alkalmazunk. MS: 919,5 MH⁺.

9. példa

ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Pheψ-(4-(1,1-dimetil-etil)-imidazol)-Gly]

A 9. példa vegyületét a 2. reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

a) lépés: 2-[1-(S)-amino-2-fenil-etil]-4-(1,1-dimetil-etil)-imidazol

5,31 g (20,0 mmol) Boc-(L)-fenilalanint és 3,26 g (10,0 mmol) cézium-karbonátot 1:1 arányú dimetil-formamid/víz elegyben (50 ml) erőteljesen keverünk, míg homogén elegyet kapunk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot 50

ml dimetil-formamidban oldjuk és az oldathoz 2,63 ml (20,0 mmol) 1-klór-pinakolont adunk. A reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott keto-észtert xilolban oldjuk és a cézium-kloridot kiszűrjük. A szűrlethez 25,0 g (0,33 mol) ammónium-acetátot adunk, és az elegyet kb. 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, miközben az ammónium-acetát fölösleget és a reakcióban kilépő vizet Dean-Stark-feltéttel eltávolítjuk. A reakcióelegyet lehűtjük. 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat tal mossuk és nátrium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A védett intermediert flashkromatográfiával, szilikagélen tisztítjuk (eluens: 80:20 hexán/etil-acetát elegy). 3,45 g (50 %) kristályos intermediert kapunk. MS: 344,3 MH⁺. Az intermediert 30 ml metanolban oldjuk, az oldathoz 5,0 ml tömény sósavat adunk és a reakcióelegyet kb. 3 órán át keverjük. Az oldatot vákuumban bepároljuk a maradékból az anyagot tetrahidrofuránnal és etil-éterrel kicsapjuk és vákuumban megszárítjuk. 1,89 g (95 %) 9a intermediert kapunk.

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8,5-10,5 (3H, széles s), 7,3-7,4 (1H, s), 7,15-7,35 (3H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 4,9-5,1 (1H, t), 3,5-3,65 (2H, d), 1,2-1,3 (9H, s).

h) lépés:

2-[1-(S)-((Fmoc-Phe-D-Trp-Lys(Boc)-Tyr(OBzl))-amino-2-fenil-etil)]-4-(1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol

790 g (2,5 mmol) 9a intermediert 40 ml etil-acetátban oldunk, az oldathoz 9 ml trisz(2-amino-etil)-amint adunk és az elegyet kb. fél órán át keverjük. Az etil-acetátos fázist 2x120 ml telített konyhasó-oldattal, majd 3x40 ml 10 %-os foszfát puffer-oldattal (pH = 5,5) mossuk. Az etil-acetátos fázist 40 ml nátri-

um-hidrogén-karbonát-oldattal összekeverjük és 1,02 g (3,00 mmol) Fmoc-Tyr(OBzl)-OSu-t adunk hozzá. A reakcióelegyet kb. 1 órán át keverjük, majd a vizes fázist eltávolítjuk.

A kapott intermedierről a védőcsoportot eltávolítjuk, majd aminosavhoz kapcsoljuk és a két műveletet felváltva ismételjük. A következő aminosavak kapcsolását végezzük el: Fmoc-Lys(Cbz)-OSu, Fmoc-D-Trp-OSu és Fmoc-Phe-OSu, hasonlóan az előzőekben ismertetett Fmoc-Tyr(OBzl)-OSu ciklushoz. Az etil-acetátos fázist szilikagél oszlopon flash kromatográfiával tisztítjuk (eluens: 1 % ecetsav/etil-acetát). A terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk és a terméket hexán hozzáadásával kicsapjuk, majd leszűrjük és vákuumban megszáritjuk. 1,67 g (52 %) 9h intermediert kapunk. MS: 1280,7 MH⁺.

e) lépés: 4-(1,1-dimetil-etil)-2-[1-(S)-((Fmoc-Phe-D-Trp-Lys(Boc)-Tyr(OBzl))-amino-2-fenil-etil)]-1-(2-etoxi-2-oxo-etil)-imidazol

128 mg (0,10 mmol) 9h intermediert 2 ml DMF-ben oldunk, az oldathoz 35 mg (0,25 mmol) kálium-karbonátot és 28 μ l (0,25 mmol) etil-(bróm-acetát)-ot adunk és a reakcióelegyet egy éjszaka át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 10 ml etil-acetátban oldjuk, 10 ml vízzel mosuk, az etil-acetátos fázist nátrium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 126 mg (92 %) 9e intermediert kapunk, melyet további tisztítás nélkül használunk fel.

f) lépés: ciklo[Phe-D-Trp-Lys-(Boc)-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]

116 mg (0,085 mmol) 9e intermediert 2 ml etil-acetátban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 0,5 ml trisz(amino-etil)-amint adunk és a reakciókeveréket kb. fél órán át erőteljesen keverjük, majd 10 ml etil-acetátot adunk hozzá. Az oldatot 2x5 ml telített konyhasóoldattal, majd 3x5 ml 10 %-os foszfát puffer-oldattal (pH 5,5) mossuk. Az intermediert 40 ml hexán hozzáadásával kicsapjuk és leszűrjük (76 mg). A csapadékot 2 ml metanolban oldjuk és az oldatot egy éjszakán át szobahőmérsékleten 0,1 ml 2,5 n nátrium-hidroxiddal keverjük. A reakcióelegyhez mindaddig vizet adunk, míg megzavarosodik és a pH-értékét kb. 6,0-ra állítjuk be. A védőcsoporttól megszabadított intermediert leszűrjük és vákuumban megszáritjuk. A szilárd anyagot 20 ml dimetil-formamidban oldjuk és az oldathoz 126 mg DCC-t (0,60 mmol) és 90 mg (0,60 mmol) HOBT-t adunk. A reakcióelegyet kb. 6 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 5 ml etil-acetátban oldjuk, az oldatot 1x5 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat, majd 5 ml telített konyhasó-oldattal mossuk. Az etil-acetátos oldatot nátrium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott 9f intermediernél az MS: 1098,5 MH⁺.

g) lépés: ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr-Pheψ-(4-(1,1-dimetil-
-etil)-imidazol)-Gly]

0,085 mmol 9f intermediert (nyers) 9,4 ml trifluor-ecetsavban oldunk, mely triizopropil-szilánt és vizet (0,5 ml) tartalmaz. Az elegyet kb. 20 percig keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A nyers keveréket preparatív HPLC-vel C₁₈ oszlopon tisztítjuk (gradiens elúció: 30 % -> 60 % acetonitril/0,1 % trifluor-ecetsav, kb. 50 perc). A jó elválasztáshoz egy második menet szükséges (gradiens 32 -> 80 % acetonitril/0,2 % ammónium-acetát, kb. 5

perc). A tiszta frakciókat egyesítjük, bepároljuk és liofilizáljuk (2x10 ml 0,5 %-os sósav, majd 1x10 ml víz). 9,9 mg (10 %) cím szerinti vegyületet kapunk. MS: 998,4 MH⁺.

10. példa

ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]

A 10. példa vegyületét az 1. reakcióvázlatnak megfelelően, 3. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a d) lépésben Fmoc-Trp-F helyett Fmoc-Phe-OSu-t használunk. MS: 894,4 MH⁺.

11. példa

ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]

A 11. példa vegyületét az 1. reakcióvázlatnak megfelelően, a 3. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a d) lépésben Fmoc-Trp-F helyett Fmoc-Phe-OH-t és Fmoc-Val-F helyett Fmoc-Tyr(OBzl)OH-t használtunk. A Fmoc-Tyr(OBzl)-OH-t DCC-vel és a forgalomban lévő HOAT-vel aktiváltuk. A g) lépésben kapott nyers keverékben teljesen védetlen (mind a Cbz, mind a benzil-étercsoport lehasadt) és részben védetlen (a Cbz lehasadt, a benzil-étercsoport nem) van jelen. A kevésbé poláros csúcsnak megfelelő, részben védetlen termék a 11. példa címvegyülete. MS: 1048,5 MH⁺.

12. példa

ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]

A 12. példa vegyületét az 1. reakcióvázlatnak megfelelően, a 3. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a d) lépésben Fmoc-Trp-F helyett Fmoc-Phe-OH-t

és Fmoc-Val-F helyett Fmoc-Tyr(OBzl)OH-t használtunk. A Fmoc-Tyr(OBzl)-OH-t DCC-vel és a forgalomban lévő HOAT-vel aktiváltuk. A g) lépésben kapott nyers keverékben teljesen védetlen (mind a Cbz, mind a benzil-étercsoport lehasadt) és részben védetlen (a Cbz lehasadt, a benzil-étercsoport nem) van jelen. A polárosabb csúcsnak megfelelő teljesen védetlen termék a 12. példa címvegyülete. MS: 958,4 MH⁺.

13. példa

ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr-Pheψ-(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly]

A 13. példa vegyületét az 1. reakcióvázlatnak megfelelően, a 4. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy a g) lépésben a 3f intermedier helyett ciklo[Phe-D-Trp-Lys(Cbz)-Tyr(OBzl)-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]-t alkalmazunk. MS: 944,6 MH⁺.

14. példa

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]

A 14. példa vegyületét a 2. reakcióvázlatnak megfelelően lényegében a 9. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő, a következő eltérésekkel:

h) lépés: 2-[1-(S)-((Fmoc-Trp-D-Trp-Lys(Cbz)-Tyr(Bzl))-amino-2-fenil-etil)]-4-(3-metoxi-fenil)-1-(trifenil-metil)-imidazol

A peptidszintézist a 9h lépésben leírtakkal analóg módon végezzük, de Fmoc-Phe-OSu helyett Fmoc-Trp-OSu-t, Fmoc-Lys(Cbz)-OSu helyett Fmoc-Lys(Boc)-OSu-t és Fmoc-Val-OSu helyett Fmoc-Tyr(Bzl)-OSu-t alkalmazunk. Kitermelés: 783 mg (57 %). MS: 1370,6 MH⁺.

e) lépés 1-[2-etoxi-2-oxo-etil]-2-[1-(S)-((Fmoc-Trp-D-Trp-Lys(Boc)-Tyr(OBzl))-amino-2-fenil-etil)]-4-(3-metoxi-fenil)-imidazol

A 14h intermedier alkilezését a 9h vegyületéhez hasonlóan folytatjuk le. Kitermelés: 640 mg (80 %). MS: 1456,3 MH⁺.

f) lépés: ciklo[Trp-D-Trp-Lys(Boc)-Tyr(Bzl)-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]

640 mg (0,44 mmol) 14e intermediert 15 ml metanolban oldunk és az oldathoz 1 ml (2,5 mmol) 2,5n nátrium-hidroxidot adunk. Az elegyet kb. fél órán át keverjük, majd a pH-értéket 5 %-os sósav-oldattal kb. 7,0-re állítjuk be. A metanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a vizes fázist dekantáljuk és a maradékot csökkentett nyomáson gondosan megszáritjuk, majd 15 ml dimetil-formamidban oldjuk. Az oldathoz 206 mg (1,0 mmol) DCC-t és 153 mg (1,0 mmol) HOBT-t adunk és a reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 10 ml etil-acetátban oldjuk és 10 %-os foszfát pufferrel (pH 5,5) kétszer mossuk, majd az etil-acetátos fázist szilikagél oszlopra felvisszük és további etil-acetáttal eluáljuk. A terméket tartalmaz frakciókat egyesítjük és bepároljuk. 240 mg (46 %) 14f intermediert kapunk.

g) lépés: ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]

240 mg (0,20 mmol) 14f intermediert 10 ml diklór-metánban oldunk 205 µl (1,0 mmol) triizopropil-szilánt tartalmazó 10 ml trifluor-ecetsavat adunk az oldathoz és a reakcióelegyet kb. 15 percig szobahőmérsékleten keverjük. A diklór-metánt csökkentett nyomáson lepároljuk és a nyers terméket éterrel kicsapjuk. A csapadékról az oldószereket dekantáljuk és a maradékot

preparatív HPLC-vel C₁₈ oszlopon tisztítjuk (gradiens elúció, 30 % -> 50 % acetonitril/0,1 % trifluor-ecetsav, kb. 55 perc). A tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, bepároljuk és liofilizáljuk (2x10 ml 0,5 %-os sósav, majd 1x10 ml víz). 25 mg (11 %) cím szerinti vegyületet kapunk. MS: 1087,4 MH⁺.

15. példa

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Pheψ-(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly]

A 15. példa vegyületét az 1. reakcióvázlatnak megfelelően, lényegében a 4. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő, a következő eltérésekkel:

130 mg (0,115 mmol) 1f intermediert 5 ml diklór-metánban oldunk, az oldathoz nitrogén atmoszférában 5 ml 1 M bórtribromid/hexán oldatot adunk. A kapott zavaros keveréket kb. fél órán át keverjük, majd kb. 0 °C-ra hűtjük. A keverékhez 10 ml metanolt adunk és az elegyet vákuumban bepároljuk. A keveréket C₁₈ oszlopon %-os ammónium-acetát-oldattal, majd 0,1 %-os trifluor-ecetsavas oldattal mossuk, s ezután eluáljuk (gradiens 20 % -> 35 % acetonitril/0,1 % trifluor-ecetsav). Kb. 50 perc elúció után a tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, bepároljuk és liofilizáljuk (2x10 ml 0,5 %-os sósav). 60 mg (54 %) cím szerinti vegyületet kapunk. MS: 896 MH⁺.

16. példa

ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Nal-Pheψ-(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly]

A 16. példa vegyületét az 1. reakcióvázlatnak megfelelően, lényegében a 3. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő, a következő eltérésekkel:

d) lépés: 2-[1-(S)-((Fmoc-Phe-D-Trp-Lys(Cbz)-Nal)-amino-2-fenil-etil)]-4-(3-metoxi-fenil)-1-(trifenil-metil)-imidazol

A 16d intermediert lényegében az 1d intermedierekhez hasonlóan állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy Fmoc-Val-F helyett Fmoc-Nal-OAt-t és Fmoc-Tyr(Bzl)-OH helyett Fmoc-Phe-OH-t alkalmazunk.

g) lépés: A 16g) lépést lényegében a 4g) lépéssel analóg módon végezzük és kapjuk a 16. példa címvegyületét. MS:

17. példa

ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Nal-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]

A 17. példa vegyületét az 1. reakcióvázlatnak megfelelően, a 16. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő, a következő eltérésekkel:

g) lépés:

310 mg (0,27 mmol) 17f intermediert 3 ml anizolban szuszpendálunk és a szuszpenziót kb. 12 ml vízmentes hidrogén-fluoriddal kezeljük. A reakcióelegyet kb. 1 órán át kb. 0 °C-on keverjük. A hidrogén-fluoridot ledesztilláljuk és a terméket éter hozzáadásával kicsapjuk. A nyers terméket leszűrjük és preparatív HPLC-vel tisztítjuk (gradiens elúció, 20 -> 80 % acetonitril/0,1 % trifluor-ecetsav, kb. 40 perc). A tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, bepároljuk és híg sósav-oldatból kétszer liofilizáljuk. Kitermelés: 56 mg (19 %). MS: 992,4 MH⁺.

18. példa

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-(γ)-Abu]

A 18. példa vegyületét a 3. reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

i) lépés: 2-[1-(S)-((Fenil-metoxi-karbonil)-amino-2-fenil-etil)]-4-(4-metoxi-fenil)-imidazol

10,0 g (33,4 mmol) Cbz-(L)-fenilalanint és 5,44 g (16,7 mmol) cézium-karbonátot 75 ml 2:1 arányú dimetil-formamid/víz elegyben erőteljesen keverünk, míg homogén elegyet kapunk. Az oldószereket csökkentett nyomáson lepároljuk, a maradékot 70 ml dimetil-formamidban oldjuk. Az oldathoz 7,65 g (33,4 mmol) 2-brom-3'-metoxi-acetofenon 30 ml dimetil-formamiddal készült oldatát adjuk hozzá, a reakcióelegyet kb. 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A kapott keto-észtert 150 ml xilolban oldjuk és a cézium-bromidot kiszűrjük. Az oldathoz 40,0 g (0,52 mol) ammónium-acetátot adunk, és a reakcióelegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, és az ammónium-acetát fölöslegét, valamint a reakcióban kilépő vizet Dean-Stark feltétellel eltávolítjuk. A reakcióelegyet lehűtjük és először 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 50 ml telített konyhasó-oldattal mossuk. A xilolos fázist nátrium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és vákuumban bepároljuk. 13,8 g (96 %) 18i intermediert kapunk sárgásbarna szilárd anyag formájában. MS: 428,2 (MH⁺).

j) lépés: 2-[1-(S)-amino-2-fenil-etil]-1-[4-(1,1-dimetil-etoxi)-4-oxo-butil]-4-(4-metoxi-fenil)-imidazol

2,14 g (5,0 mmol) 18i intermediert 11,5 ml dimetil-formamidban oldunk. Az oldathoz 1,50 g (15,0 mmol) kálium-karbonátot és 6,69 g (30 mmol) 4-brom-t-butil-butirátot adunk 3 részletben, miközben a reakcióelegyet kb. 50 °C hőmérsékleten és kb. 18 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet éterrel hígítjuk, egyszer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és egyszer telített konyhasó-oldattal mossuk. Az éteres fázist nátri-

um-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és besűrítjük. A kapott olajat szilikagélen oszlopkromatográfiával (eluens: diklór-metán) tisztítjuk. A tisztított terméket olaj formájában kapjuk.

A nyers alkilezett termékről a védőcsoportot hidrogénezéssel távolítjuk el (10 % Pd/C; ecetsavban). A katalizátort kiszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot etil-acetátban oldjuk, az oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és telített konyhasó-oldattal mossuk, nátrium-szulfáttal vízmentesítjük és bepároljuk. 450 mg 18j intermediert kapunk olaj formájában, melyet tisztítás nélkül használunk fel a következő lépésben.

k) lépés: 2-[1-(S)-(Boc-Trp-D-Trp-Lys(Cbz)-Val)-amino-2-fenil-etil]-1-[4-(1,1-dimetil-etoxi)-4-oxo-butil]-4-(3-metoxi-fenil)-imidazol

Az oldatban végzett szintézist az 1d) lépésnél részletezett módszerrel analóg módon folytatjuk le, azzal az eltéréssel, hogy Fmoc-Tyr(OBzl)-OSu helyett Boc-Trp-OSu-t és Fmoc-Val-F helyett Fmoc-Tyr(OBzl)-OAt-t alkalmazunk. 1,03 g (81 %) intermedier 18k-t kapunk.

l) lépés: 2-[1-(S)-(H-Trp-D-Trp-Lys(Cbz)-Val)-amino-2-fenil-etil]-1-[(4-hidroxi-4-oxo)-butil]-4-(3-metoxi-fenil)-imidazol

A 18k intermediert 593 μ l (2,90 mmol) triizopropil-szilánt tartalmazó 10 ml trifluor-ecetsavas oldatban kb. 1 órán át keverjük. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot 1:1 arányú éter/hexán eleggyel eldörzsöljük. A 18l intermediert sárgásbarna szilárd anyag formájában kapjuk és további tisztítás nélkül használjuk fel a következő reakciólépésben. MS: 1267,7 MH⁺.

f) lépés: ciklo[Trp-D-Trp-Lys(Cbz)-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-(γ)Abu]

A 18f intermediert 20 ml dimetil-formamidban oldjuk, az oldathoz 159 μ l (1,45 mmol) 4-metil-morfolint és 196 mg (1,45 mmol) HOBT-t, valamint 278 mg (1,45 mmol) EDC-t adunk, és a reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk és flash kromatográfiával szilikagélen tisztítjuk (eluens: diklór-metán/metanol 9:1). 220 mg (24 %) 18f intermediert kapunk. MS: 1249,7 MH^+ .

g) lépés: ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-(γ)Abu]220 mg (176 μ mol) 18f intermediert ecetsavban 206 kPa (30 psi) nyomáson 10 % Pd/C jelenlétében, szobahőmérsékleten kb. 14 órán át részlegesen hidrogénezünk. A katalizátort kiszűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk. A nyers keveréket preparatív HPLC-vel C_{18} oszlopon tisztítjuk (gradiens 0 ---> 75 % acetonitril/0,1 % trifluor-ecetsav, 40 perc). A tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, bepároljuk és liofilizáljuk (2x10 ml 0,5 %-os sósav, majd 1x10 ml víz). 72 mg (37 %) cím szerinti vegyületet kapunk. MS: 1115,6 MH^+ .

19. példa

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]

A 19. példa vegyületét a 3. reakcióvázlatnak megfelelően, lényegében a 18. példában leírtakhoz hasonlóan állítjuk elő a következő eltérésekkel:

j) lépés: 2-[1-(S)-amino-2-fenil-etil]-1-[2-(1,1-dimetil-etoxi-2-oxo-etil]-4-(4-metoxi-fenil)-imidazol

854 mg (2,0 mmol) 18i intermediert 10 ml dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz 646 μ l (4,0 mmol) t-butyl-(bróm-acetát)-ot és 552 mg (4,0 mmol) kálium-karbonátot adunk és a reakcióelegyet egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Az

oldószeret csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot etil-acetátban oldjuk, telített konyhasó-oldattal mossuk. Az etil-acetátos fázist nátrium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 1,02 g habot kapunk. MS: 428,2 MH⁺; NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7,85-8,0 (1H, d), 7,6-7,75 (2H, d), 7,85-7,95 (1H, s), 7,1-7,35 (10H, m), 6,9-7,0 (2H, d), 4,75-5,05 (5H, m), 3,7-3,9 (3H, s), 3,1-3,4 (2H, m), 1,3-1,5 (9H, s).

Az 1,02 g (1,88 mmol) intermediert (fehér hab) 50 mg 10 %-os Pd/C-t tartalmazó 50 ml ecetsavban oldunk, és a reakciókeveréket 10 órán át 206 KPa (30 psi) nyomáson hidrogénezzük. A katalizátort kiszűrjük, a szűrlethez 940 µl (1,88 mmol) 2n sósavat adunk. A keveréket egyszer liofilizáljuk, majd újra liofilizáljuk 20 % acetonitril/víz elegyből. 862 mg 19j intermediert kapunk világosbarna szilárd anyag formájában, melyet további tisztítás nélkül használunk fel. MS: 408,2 MH⁺.

g) lépés: a katalitikus hidrogénezést és a reakcióelegy feldolgozását lényegében a 18g lépéssel analóg módon végezzük. 22 mg (4 %) cím szerinti vegyületet kapunk fehér szilárd anyag formájában. MS: 1088,2 MH⁺.

20. példa

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ-(4-fenil-imidazol)-Gly]

A 20. példa vegyületét a 3. reakcióvázlatnak megfelelően, lényegében 18. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő, azzal az eltéréssel, hogy 2-bróm-3'-metoxi-acetofenon helyett 2-bróm-acetofenont használunk az i) lépésben. MS: 1057,4 MH⁺.

21. példa

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ-(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-(ε)Ahx]

A 21. példa vegyületét a 3. reakcióvázlatnak megfelelően, lényegében 18. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő, a következő eltérésekkel:

j) lépés: 2-[1-(S)-amino-2-fenil-etil]-1-[6-(etoxi)-6-oxo-hexil]-4-(3-metoxi-fenil)-imidazol

855 mg (2,0 mmol) 21i intermediert 8,0 ml dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz 200 mg (2,0 mmol) kálium-hidrogén-karbonátot és 3,5 ml (20 mmol) etil-(6-bróm-hexanoát)-ot adunk, és a reakcióelegyet kb. 8 órán át kb. 120 °C-on hevítjük. A reakcióelegyet bepároljuk, a maradékot szilopkromatográfiásan szilikagélen tisztítjuk (eluens: hexán/etil-acetát 2:1). 0,94 g tiszta terméket kapunk gumi formájában.

A nyers, alkilezett termékről a védőcsoportot ecetsavban végzett hidrogénezéssel 10 % Pd/C katalizátor jelenlétében távolítjuk el. A katalizátort kiszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot híg sósavban oldjuk, fagyasztjuk és liofilizáljuk. 720 mg (91 %) halványsárga szilárd anyagot kapunk, melyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakciólépésben. MS: 436,2 MH⁺.

k) és l) lépés: 2-[1-(S)-(H-Trp-D-Trp-Lys(Boc)-Tyr(OBzl))]-2-[1-(S)-amino-2-fenil-etil]-1-[6-(etoxi)-6-oxo-hexil]-4-(3-metoxi-fenil)-imidazol

Először Fmoc-Tyr(OBzl)-OAt-t készítünk: 493 mg (1,00 mmol) Fmoc-Tyr(OBzl)-OH-t, 136 mg (1,00 mmol) HOAT-t és 206 mg (1,0 mmol) DCC-t 8 ml etil-acetátban kb. fél órán át keverünk, majd a diciklohexil-karbamidot kiszűrjük. A szűrlethez hozzáadjuk 457 mg (0,9 mmol) 21j intermediert 4 ml etil-acetáttal készült oldatát. A reakcióelegy 10 ml telített nátrium-hidrogén-karbonáttal keverjük, mindaddig, míg a reakció tömegspektrum

alapján teljessé válik. Ekkor a vizes fázist eltávolítjuk, az etil-acetátos fázist nátrium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrlethez 2,7 ml trisz(2-amino-etil)-amint adunk. A reakcióelegyet kb. fél órán át erőteljesen keverjük. Ezután az etil-acetátos fázist 2x60 ml telített konyhasó-oldattal, majd 3x15 ml 10 %-os foszfát pufferrel (pH 5,5) mossuk.

Az intermedierral ezután felváltva védőcsoport-eltávolítási és aminosav-kapcsolási reakciókat végzünk. Sorrendben a Fmoc-Lys(Cbz)-OSu, a Fmoc-D-Trp-OSu és a Fmoc-Trp-OSu aminosavakat kapcsoljuk, hasonlóan a Fmoc-Tyr-(OBzl)-OAt fent leírt kapcsolásához. Az utolsó Fmoc-védőcsoport eltávolítása után kapjuk az N-terminálison védetlen etil-észter intermediert. Az etil-acetátos fázist nátrium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet hexánnal 4x-es térfogatúra hígítjuk. Az oldószert ezután dekantáljuk, a maradékot hexánnal eldörzsöljük. 0,67 g (58 %) szilárd anyagot kapunk, melyet további tisztítás nélkül használunk fel. MS: 1289,6 MH⁺.

Az így kapott intermedierről az észterező etilcsoportot 5,0 ml metanolban 1,7 M-os nátrium-hidroxid-oldattal (1,7 ml) való reagáltatással (egy éjszakán át tartó kezelés) távolítjuk el. A reakcióelegy pH-értékét 5 %-os sósavoldattal kb. 8,2-re állítjuk be és az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot dimetil-formamidban felvesszük a nátrium-kloridot szűréssel eltávolítjuk és a dimetil-formamidos oldatot visszük a következő reakciólépésbe további tisztítás nélkül.

A ciklizálást és a védőcsoport-eltávolítást a 18. példában leírtakkal analóg módon végezzük, s kapjuk a 21. példa cím szerinti vegyületét (62 mg) fehér por alakjában. MS: 1143,9 MH⁺.

22. példa

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Pheψ(4-(3-hidroxi-fenil)-
-imidazol-(γ)-Abu

A 22. példa vegyületét a 3. reakcióvázlat szerint, lényegében a 18. példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő, a következő eltérésekkel:

j) lépés: 2-[1-(S)-Amino-2-fenil-etil]-1-[4-(etoxi)-4-oxo-butil]-4-(4-hidroxi-fenil)-imidazol

2,0 g (4,68 mmol) 22i intermediert 7 ml dimetil-formamidban oldunk, az oldathoz 468 mg (4,68 mmol) kálium-hidrogén-karbonátot és 6,70 ml (46,8 mmol) etil-(4-bróm-butirát)-ot adunk és a reakcióelegyet kb. 30 órán át 100 °C-on keverjük. Az elegyet éterrel hígítjuk, egyszer telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat tal és egyszer telített konyhasó-oldattal mossuk. Az éteres fázist nátrium-szulfáttal vízmentesítjük, szűrjük és bepároljuk. A kapott olajat oszlopkromatográfiával, szilikagélen tisztítjuk (eluens: diklór-metán). 2,53 mg (94 %) terméket kapunk (olaj). MS: 542,3 MH⁺.

A nyers, alkilezett terméket (2,53 g; 4,67 mmol) 50 ml diklór-metánban oldjuk. Ezt az oldatot kb. -10 °C hőmérsékleten, kb. 15 perc alatt hozzácsepegtetjük 1M bórtribromid/hexán (23,4 ml) és 250 ml diklór-metán elegyéhez. Ezután a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 2 órán át keverjük. Az elegyhez 40 ml etanolt adunk és a hígított elegyet kb. 50 ml-re bepároljuk. A maradékot 100 ml etanollal hígítjuk és egy éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot etil-acetáttal és telített nátrium-hidrogén-karbonáttal osszerázzuk. Az etil-acetátos fázist nátrium-szulfát vízmentesítjük, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. 1,41 g (76 %) olajat kapunk, amelyet a

következő lépésekben a fenolos rész megvédése nélkül
 használunk fel. MS: 394,3 MH⁺.

HPLC retenciós idők

A példa száma	HPLC-rendszer	Retenciós idő (perc)
1	A	13,65
2	A	18,50
3	A	16,03
4	B	6,97
5	C	20,41
6	C	11,75
7	D	9,53
8	B	11,02
9	E	7,69
10	J	6,02
11	F	4,18
12	G	4,11
13	H	5,50
14	G	6,16
15	I	17,03
16	K	9,12
17	J	8,11
18	J	8,86
19	L	6,47
20	M	6,65
21	G	8,14
22	N	12,10

NPLC rendszerek

- A: Gradiens: 20-80% CH₃CN / 0,1% Tfa, 24 perc,
Áramlási sebesség: 1,0 ml/perc,
Detektálás: 254nm
Oszlop: VYDAC^R Protein and Peptide C18
- B: Gradiens: 35-50% CH₃CN / 0,1 % Tfa, 24 perc,
Áramlási sebesség: 1,0 ml / perc,
Detektálás: 254 nm
Oszlop: VYDACO Protein and Peptide C18
- C: Gradiens: 32-64 % CH₃CN/0,1 % NH₄OAc, 24 perc,
Áramlási sebesség 1,0 ml/perc,
Detektálás: 254nm
Oszlop: VYDAC© Protein and Peptide C18
- D: Gradiens: 20-60% CH₃CN/0,1 % Tfa, 24 perc,
Áramlási sebesség 1,0 ml / perc,
Detektálás: 254nm
Oszlop: VYDAC© Protein and Peptide C18
- E: Gradiens: 55-75% CH₃CN/0,1 % Tfa, 24 perc,
Áramlási sebesség: 1,0 ml / perc,
Detektálás: 220nm
Oszlop: Phenomenex LICHROSPHERE^R 5 RP18
(Phenomenex, 2320
205th St., Torrance, CA)
- F: Gradiens: 60% CH₃CN/0,1% Tfa, izokratikus
Áramlási sebesség:: 1,0 ml/ perc,
Detektálás: 254nm

- Oszlop: VYDAC^R Protein and Peptide C18
- G: Gradiens: 50% CH₃CN/0,1% Tfa, izokratikus
Áramlási sebesség: 1,0 ml/ perc,
Detektálás: 254nm
Oszlop: VYDAC[®] Protein and Peptide C18.
- H: Gradiens: 38% CH₃CN/0,1%Tfa, izokratikus
Áramlási sebesség: 1,0 ml/ perc,
Detektálás: 254nm
Oszlop: VYDAC^R Protein and Peptide C18
- I: Gradiens: 20-40% CH₃CN/0,1% Tfa, 24 perc,
Áramlási sebesség: 1,0 ml/ perc,
Detektálás: 254nm
Oszlop: VYDAC[®] Protein and Peptide C18
- J: Gradiens: 50% CH₃CN/0,1 % Tfa, izokratikus
Áramlási sebesség: 1,0 ml/ perc,
Detektálás: 254nm
Oszlop: NUCLEOSIL[™] C18, 5 mikron (Alltech Associates, 2051 Waukegan Rd., Deerfield, Illinois)
- K: Gradiens: 40% CH₃CN/0,1 % Tfa, izokratikus
Áramlási sebesség: 1,0 ml/ perc,
Detektálás: 254nm
Oszlop: NUCLEOSIL[™] C18, 5 mikron
- L: Gradiens: 52% CH₃CN/0,1 % Tfa, izokratikus
Áramlási sebesség: 1,0 ml/ perc,
Detektálás: 254 nm
Oszlop: NUCLEOSIL[™] C18, 5 mikron
- M: Gradiens: 50% CH₃CN/0,1 % Tfa, izokratikus
Áramlási sebesség: 1,0 ml/ perc,

Detektálás: 254 nm
Oszlop: NUCLEOSIL™ C18, 5 mikron
N: Gradiens: 48% CH₃CN/0,1 % Tfa, izokratikus
Áramlási sebesség: 1,0 ml/ perc,
Detektálás: 254nm
Oszlop: NUCLEOSIL™ C18, 5 mikron.

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászati lag elfogadható sói

az Y és Z szubsztituensek bármely előfordulás esetén egymástól függetlenül D- vagy L-természetes vagy nem természetes α -aminosavat jelentenek;

n egyes értékei egymástól függetlenül 0 - 50, azzal a megszorítással, hogy ha az egyik n értéke nulla, akkor a másik n jelentése nullától eltérő;

m értéke nulla vagy 1-10 egész szám;

a jelentése hidrogénatom vagy R^1 ;

b jelentése hidroxilcsoport, $-OR^1$ vagy $-NR^9R^9$ képletű csoport; vagy

a és b együtt egy amidkötést alkot;

az R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben helyettesített csoport a következők közül választva: 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, fenil-(1-4 szénatomos alkil)- és heterociklil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, mely adott esetben helyettesített csoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense egymástól függetlenül a következők közül választott: 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, $-OR^6$, $-S(O)_q-R^7$, $N(R^9R^9)$, $-NHCO-R^6$, $-NHCO_2R^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^9$ és $-SO_2NR^9R^9$ képletű csoport, ahol q értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy egy adott esetben helyettesített csoport a kö-

vetkezők közül választva: 1-4 szénatomos alkil-, 3-8 szénatomos cikloalkil-, aril- és aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, mely adott esetben helyettesített csoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense egymástól függetlenül a következők közül választott: hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-, $-NR^9R^9$, $-COOH$, $-CONR^9R^9$ csoport és halogénatom; vagy

R^3 és R^4 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy adott esetben helyettesített arilcsoportot alkotnak, mely arilcsoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense egymástól függetlenül a következők közül választott: hidroxilcsoportot, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-, $-NR^9R^9$, $-COOR^5$, $-CONR^9R^9$ képletű csoportot és halogénatom;

az R^5 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy adott esetben helyettesített csoport a következők közül választva: 1-4 szénatomos alkilcsoport és aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, mely adott esetben szubsztituált csoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense egymástól függetlenül a következők közül választott: 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, nitro-, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, $-NR^9R^9$, $-COOH$, $-CONR^9R^9$ képletű csoportot és halogénatom;

az R^6 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: hidrogénatom, 1-4 szénatomos

alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- és aril-(1-4 szénatomos)-alkoxicsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, ha $q = 3$; vagy az R^7 szubsztituensek egymástól függetlenül a következők közül választott: 1-4 szénatomos alkil-, aril- vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ha q értéke 0, 1 vagy 2; és

az R^9 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: hidrogénatom, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, aril- és aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport -.

2. A (II) általános képletű vegyületek vagy ezek gyógyászatilag elfogadható sói

az Y és Z szubsztituensek bármely előfordulás esetén egymástól függetlenül D- vagy L-természetes vagy nem természetes α -aminosavat jelentenek;

m jelentése 0 vagy 1-10 egész szám;

n egyes értékei egymástól függetlenül 0-6;

az R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy egy adott esetben helyettesített csoport a következők közül választva: 1-4 szénatomos alkil-, fenil-, fenil-(1-4 szénatomos alkil)- és heterociklil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, mely adott esetben helyettesített csoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense egymástól függetlenül a következők közül választott: 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, $-OR^6$, $-S(O)_q-R^7$, $N(R^9R^9)$, $-NHCO-R^6$, $-NHSO_2R^9$, $-CO_2R^9$, $-CONR^9R^9$ és $-SO_2NR^9R^9$ képletű csoport, ahol q értéke 0, 1, 2 vagy 3;

R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy egy adott esetben helyettesített csoport a következők közül választva: 1-4 szénatomos alkil-, cikloalkil-, aril- és aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, mely adott esetben helyettesített csoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense a következők közül választott: hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, aril-(1-4 szénatomos) alkoxi-, $-NR^9R^9$, $-COOH$, $-CONR^9R^9$ csoport és halogénatom; vagy

R^3 és R^4 azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy adott esetben helyettesített arilcsoportot alkotnak, mely arilcsoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense egymástól függetlenül a következők közül választott: hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, aril-(1-4 szénatomos) alkoxi-, $-NR^9R^9$, $-COOR^5$, $-CONR^9R^9$ képletű csoport és halogénatom;

az R^5 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egy adott esetben helyettesített csoport a következők közül választva: 1-4 szénatomos alkilcsoport és aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, mely adott esetben szubsztituált csoport adott esetben jelenlévő egy vagy több szubsztituense egymástól függetlenül a következők közül választott: 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-, ariloxi-, nitro-, aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoport, $-NR^9R^9$, $-COOH$, $-CONR^9R^9$ képletű csoport és halogénatom;

az R^6 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: hidrogénatom, 1-4 szénatomos

alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, aril-(1-4 szénatomos alkil)- és aril-(1-4 szénatomos) alkoxicsoport;

R^7 jelentése hidrogénatom, ha $q = 3$; vagy az R^7 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: 1-4 szénatomos alkil-, aril- vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ha q értéke 0, 1 vagy 2; és

az R^9 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: hidrogénatom, nitro-, 1-4 szénatomos alkil-, aril- és aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

X^1 jelentése természetes vagy nem természetes D- vagy L- α -aminosav, és ha X^1 Phe, Nal, Trp, Tyr, Pal vagy His jelentésű, akkor ezek aromás gyűrűjében a szén- vagy nitrogénatom adott esetben R^6 szubsztituenssel helyettesített; vagy ha X^1 Ser vagy Thr, akkor az oldallánc oxigénje adott esetben egy vagy több R^1 szubsztituenssel helyettesített;

X^2 jelentése D- vagy L-Trp, N-metil-D-Trp vagy N-metil-L-Trp;

X^3 jelentése Lys, α -N-metil-Lys vagy ϵ -N-(1-4 szénatomos alkil)-Lys vagy ϵ -N-[aril-(1-4 szénatomos alkil)]-Lys;

X^4 jelentése természetes vagy nem természetes D- vagy L- α -aminosav, és ha X^4 Phe, Nal, Trp, Tyr vagy His jelentésű, akkor ezek aromás gyűrűjében a szén- vagy nitrogénatom adott esetben R^8 szubsztituenssel helyettesített; vagy ha X^4 Ser, Tyr vagy Thr jelentésű, akkor az oldallánc oxigénje egy vagy több R^1 szubsztituenssel lehet helyettesített -.

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek azon képviselői, amelyekben az n szorzószámok mindegyike 2;

m értéke 0 vagy 1-5;

az R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil- vagy aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport;

R^2 egy adott esetben helyettesített csoport a következők közül választva: fenil-(1-4 szénatomos alkil)- és heterociklil-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, mely adott esetben helyettesített csoport helyettesítője a következők közül választva: 1-4 szénatomos alkilcsoport és egy $-OR^6$ képletű csoport; és R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom vagy egy adott esetben helyettesített csoport a következők közül választva: 1-4 szénatomos alkil- és arilcsoport, mely adott esetben helyettesített csoport adott esetben jelenlévő szubsztituense a következők közül választott: hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, ariloxics csoport vagy halogénatom.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek azon képviselői, amelyekben

X^1 jelentése Phe, Nal, Trp, Tyr, Pal vagy His; és ezek aromás gyűrűjében a szén- vagy nitrogénatom adott esetben R^6 szubsztituenssel helyettesített; és

X^4 jelentése Val, Abu, Ser, Thr, Nal, Trp, Tyr vagy His, ahol a Nal, Trp, Tyr vagy His aromás gyűrűjének szén- és/vagy nitrogénatomja adott esetben R^8 szubsztituenssel helyettesített, vagy ha X^4 jelentése Ser, Tyr vagy Thr, akkor az oldallánc oxigénje adott esetben R^1 szubsztituenssel helyettesített.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek azon képviselői, amelyekben

X^1 jelentése Phe, Trp vagy Tyr; és ezek aromás gyűrűjében a szén- vagy nitrogénatom adott esetben R^6 szubsztituenssel helyettesített;

X_2 jelentése D-Trp vagy N-metil-D-Trp;

X^3 jelentése Lys vagy α -N-metil-Lys;

- X^4 jelentése Val, Thr, Abu, Nal vagy Tyr; ezek közül a Thr és Tyr hidroxilcsoportjának oldallánc oxigénje adott esetben R^1 szubsztituenssel helyettesített;
- az R^1 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil- vagy benzilcsoport;
- R^2 egy adott esetben helyettesített csoport a következők közül választva: fenil-metil- és heterociklil-metilcsoport, mely adott esetben helyettesített csoport helyettesítője a következők közül választott: 1-4 szénatomos alkilcsoport és OR^6 képletű csoport;
- R^3 1-4 szénatomos alkil- vagy adott esetben helyettesített arilcsoport, mely adott esetben szubsztituált arilcsoport szubsztituense a következők közül választott: hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, ariloxics csoport és halogénatom;
- R^4 hidrogénatom; és
- az R^6 szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül a következők közül választott: hidrogénatomot és aril-(1-4 szénatomos alkoxi)-csoportot jelentenek.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek azon képviselői, amelyekben

- X^1 jelentése Phe, Trp, Tyr vagy Tyr(OBzl);
- X^4 jelentése Val, Thr, Abu, Nal vagy Tyr, ahol a Thr és Tyr hidroxilcsoportja adott esetben benzilcsoporttal helyettesített;
- m értéke 0, 2 vagy 4;
- R^2 jelentése egy adott esetben szubsztituált csoport a következők közül választva: fenil-metilcsoport vagy 3-indolil-metilcsoport, mely adott esetben helyettesített csoport

adott esetben jelenlévő szubsztituense egy $-OR^6$ képletű csoport; és

R^3 jelentése 1,1-dimetil-etil-csoport vagy adott esetben szubsztituált arilcsoport, ahol az adott esetben szubsztituált arilcsoport adott esetben jelenlévő szubsztituense a következők közül választott: hidroxilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport és halogénatom.

7. A 6. igénypont szerinti vegyületek azon képviselői, amelyekben

R^2 jelentése fenil-metil-csoport;

R^3 jelentése 1,1-dimetil-etil-csoport vagy adott esetben szubsztituált fenilcsoport, ahol az adott esetben szubsztituált fenilcsoport adott esetben hidroxilcsoporttal vagy metoxics csoporttal helyettesített; és

az R^6 szubsztituensek egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy benzil-metoxi-csoportot jelentenek.

8. Az 1. igénypont szerinti H-Trp-D-Trp-Lys-Abu-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly-OH.

9. A 7. igénypont szerinti következő vegyületek:

ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],

ciklo[Tyr(OBzl)-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Abu-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],

ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(1,1-dimetil-etil)-
-imidazol)-Gly],
ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imida-
zol)-Gly],
ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr-Phe Ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-
-Gly],
ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Nal-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Nal-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-
-imidazol)-(γ)Abu],
ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(4-metoxi-fenil)-
-imidazol)-Gly],
ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(fenil)-imidazol)-Gly],
ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-
-imidazol)-(ϵ)Ahx] vagy
ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-
-imidazol)-(γ)Abu].

10. A 9. igénypont szerinti következő vegyületek:

ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
ciklo[Tyr(OBzl)-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-
-imidazol)-Gly],
ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-
-imidazol)-Gly],

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Abu-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(1,1-dimetil-etil)-
 -imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr-Phe Ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly]
 vagy
 ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe Ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly].

11. A 10. igénypont szerinti következő vegyületek

ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Abu-Phe ψ -4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly]
 vagy
 ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly].

12. A 11. igénypont szerinti következő vegyületek:

ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo(Trp-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly]
 vagy
 ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly].

13. A 9. igénypont szerinti következő vegyületek

ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ (4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-
 -imidazol)-Gly],

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Abu-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(1,1-dimetil-etil)-
 -imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr(OBzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-
 -imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Tyr-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-
 -Gly],
 ciklo[Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Nal-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Nal-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-
 -(γ)-Abu],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(4-metoxi-fenil)-imidazol)-
 -Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-
 -(ϵ)Ahx] vagy
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-
 -(γ)Abu].

14. A 13. igénypont szerinti következő vegyületek:

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-
 -Gly],
 ciklo[Phe-D-Trp-Lys-Nal-Phe ψ -(4-(3-hidroxi-fenil)-imidazol)-Gly],
 ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-
 -(γ)Abu],

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(4-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly] vagy

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(fenil)-imidazol)-Gly].

15. A 14. igénypont szerinti következő vegyületek:

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly],

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(3-metoxi-fenil)-imidazol)-(γ)Abu],

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(4-metoxi-fenil)-imidazol)-Gly] vagy

ciklo[Trp-D-Trp-Lys-Tyr(Bzl)-Phe ψ -(4-(fenil)-imidazol)-Gly].

16. Gyógyászati készítmény, mely egy 1. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója hatásos mennyiségét tartalmazza valamely gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal együtt.

17. Gyógyászati készítmény, mely egy 2. igénypont szerinti vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója hatásos mennyiségét tartalmazza valamely gyógyászatilag elfogadható vivőanyaggal együtt.

18. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása szomatosztatin receptor agonista hatás előidézésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

19. A 2. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása szomatosztatin receptor agonista hatás előidézésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

20. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása szomatosztatin receptor antago-

nista hatás előidézésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására

21. A 2. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik alkalmazása szomatosztatin receptor antagónista hatás előidézésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

22. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik alkalmazása prolaktint elválasztó adenómák, resztenózis, diabetes mellitus, hiperlipémia, inzulin inszenzibilitás, X-szindróma, angiopathia, retinopathia proliferáns, Down-kór, nephropathia, gyomorsav szekréció, gyomorfekély, a bélen és a hasnyálmirigyen jelentkező fisztula, bél-irritációs betegségek, dömping-szindróma, vízszerű hasmenés, AIDS-szel összefüggő hasmenés, kemoterápiás kezelés okozta hasmenés, akut vagy krónikus pankreatitis, gasztrointesztinális hormonelválasztó tumorok, rák, hepatóma, angiogenezis, gyulladásos rendellenességek, arthritis, krónikus allograft reakció, érplasztika, átültetett ér vérzése, vagy gasztrointesztinális vérzés kezelésére használható gyógyászati készítmények előállítására.

23. A 2. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatiilag elfogadható sóik alkalmazása prolaktint elválasztó adenómák, resztenózis, diabetes mellitus, hiperlipémia, inzulin inszenzibilitás, X-szindróma, angiopathia, retinopathia proliferáns, Down-kór, nephropathia, gyomorsav szekréció, gyomorfekély, a bélen és a hasnyálmirigyen jelentkező fisztula, bél-irritációs betegségek, dömping-szindróma, vízszerű hasmenés, AIDS-szel összefüggő hasmenés, kemoterápiás kezelés okozta hasmenés, akut vagy krónikus pankreatitis, gasztrointesztinális

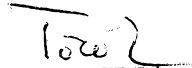
hormonelvásztó tumorok, rák, hepatóma, angiogenezis, gyulladásos rendellenességek, arthritis, krónikus allograft reakció, érplasztika, átültetett ér vérzése, vagy gasztrointesztinális vérzés kezelésére használható gyógyászati készítmények előállítására.

24. Az 1. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása a helicobacter pylori proliferációjának gátlására használható gyógyászati készítmények előállítására.

25. A 2. igénypont szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazása a helicobacter pylori proliferációjának gátlására használható gyógyászati készítmények előállítására

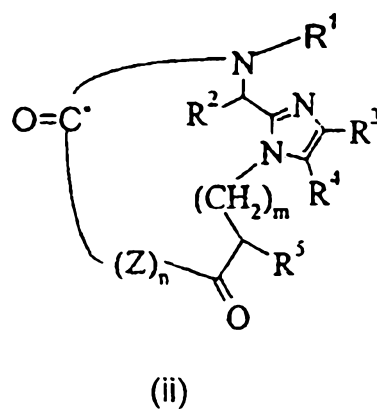
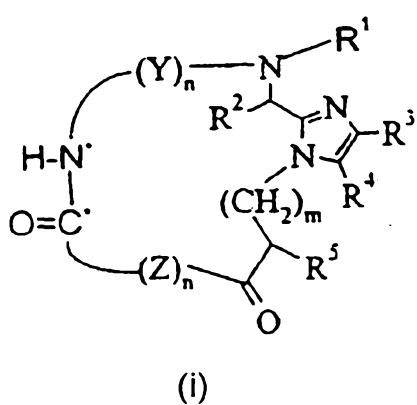
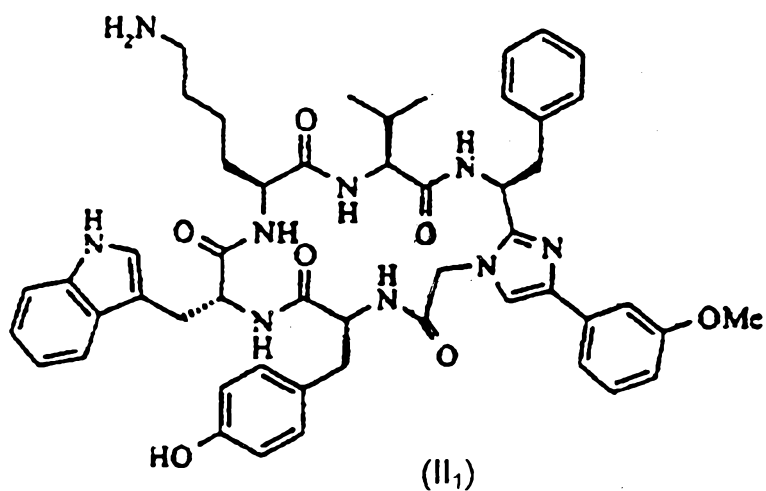
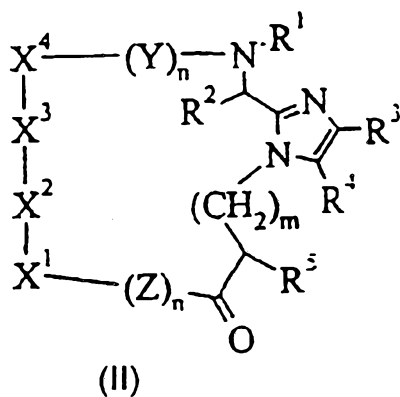
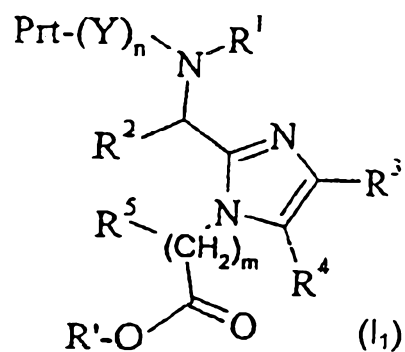
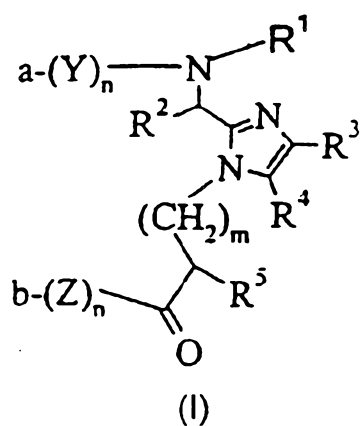
A meghatalmazott:

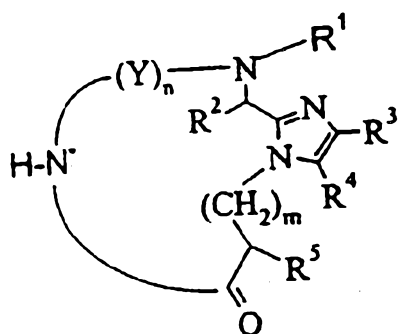
(képletek és reakcióvázlatok)


DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
dr. Török Ferenc
szabadalmi ügyvivő

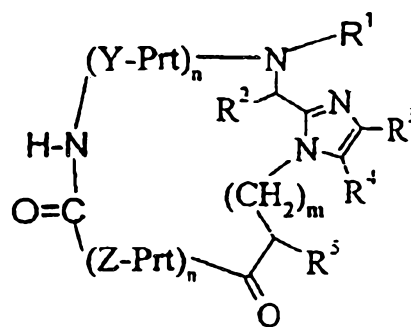
10 lap rajz


BOROS ISTVÁN

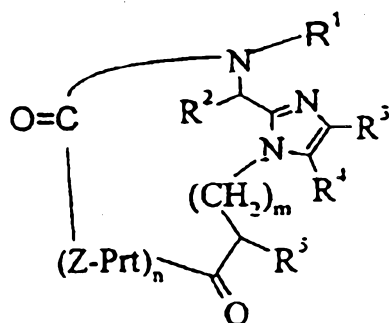




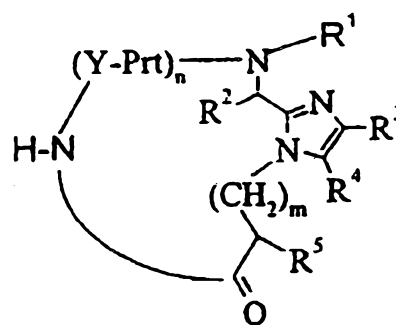
(iii)



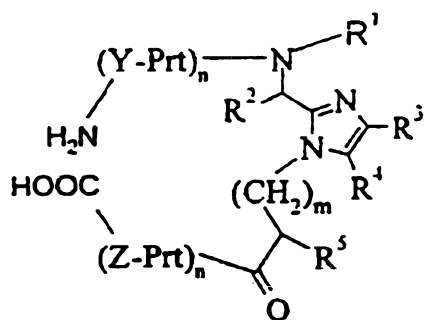
(a)



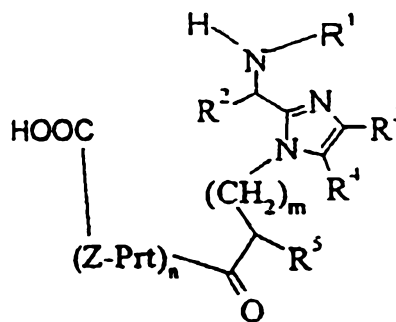
(b)



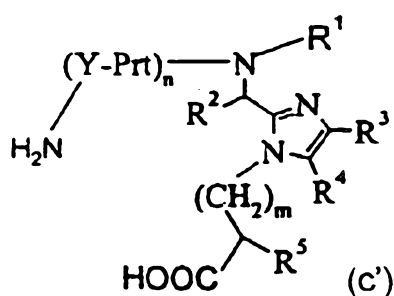
(c)



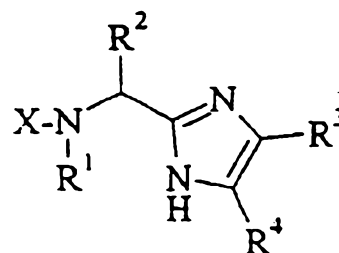
(a')



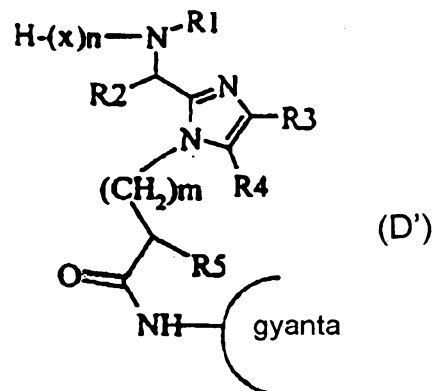
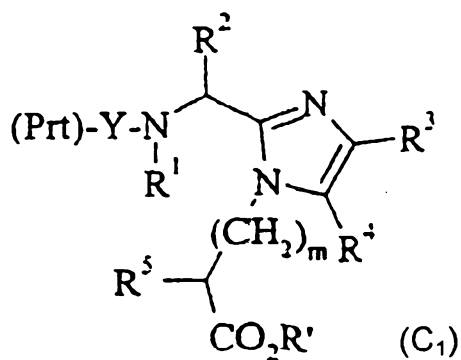
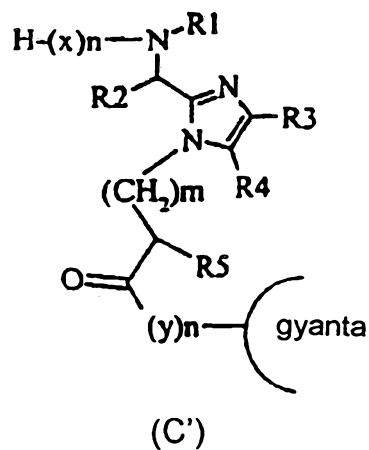
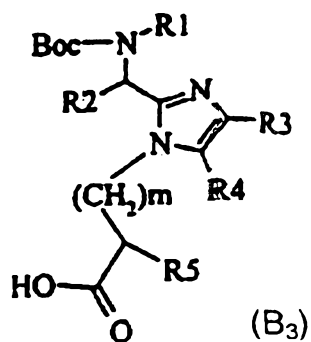
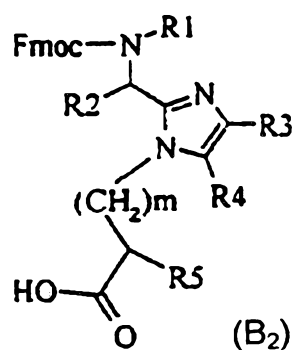
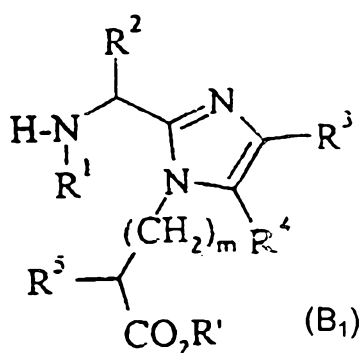
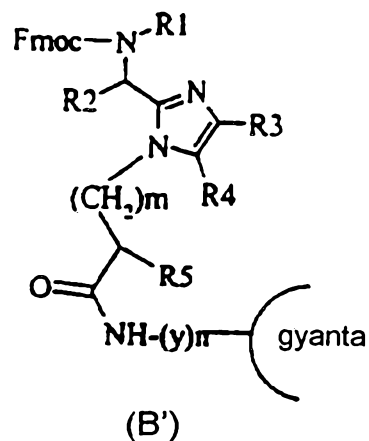
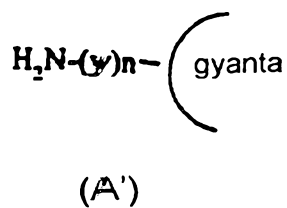
(b')

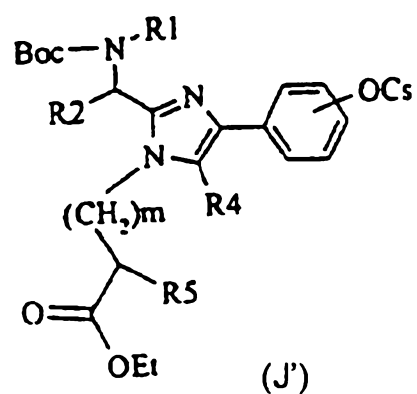
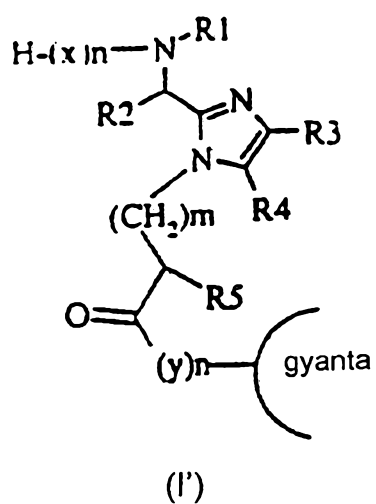
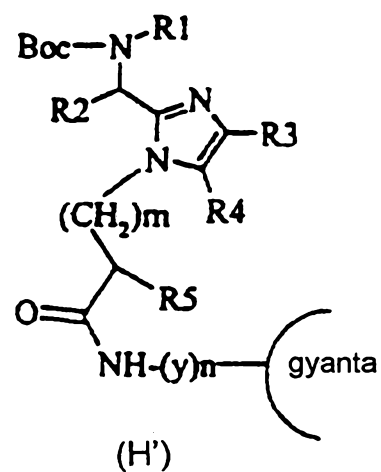
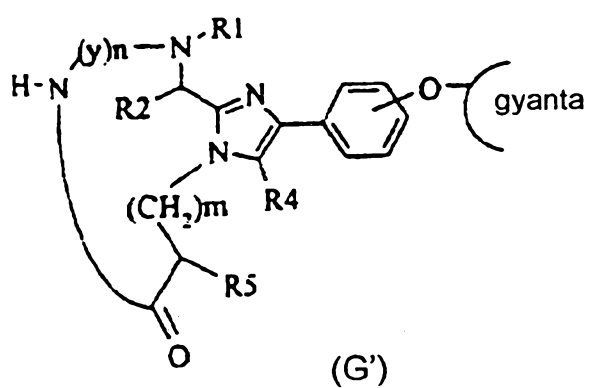
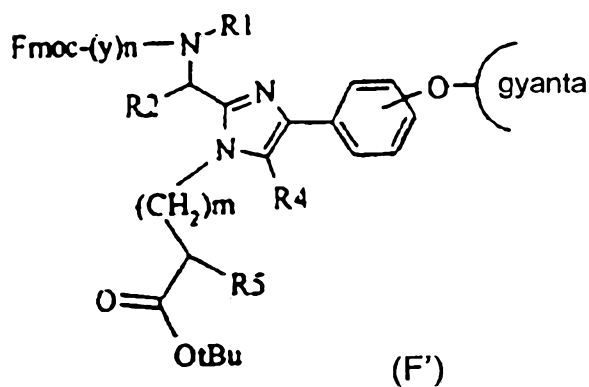
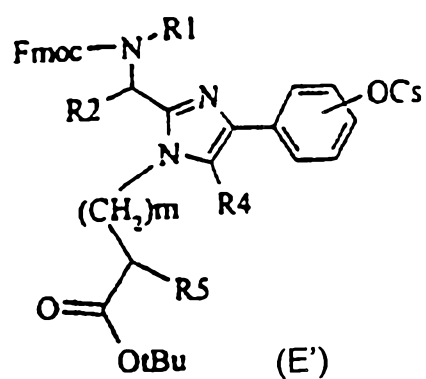


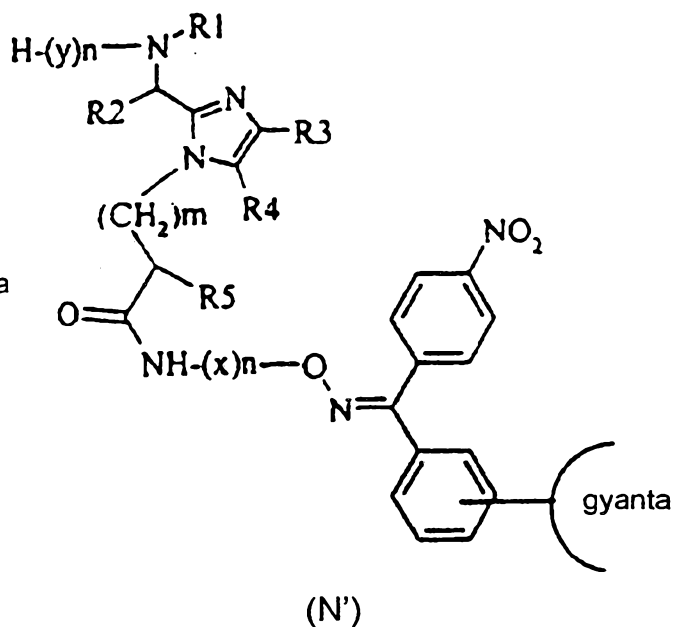
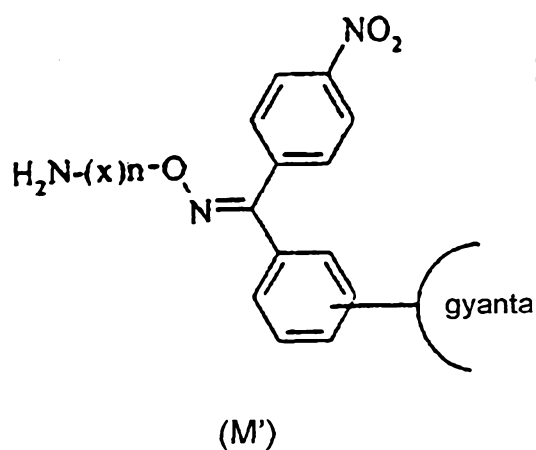
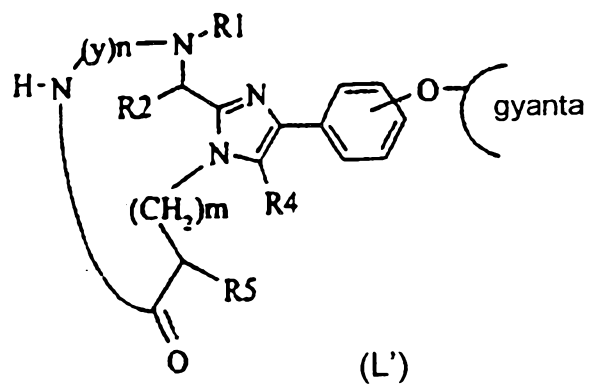
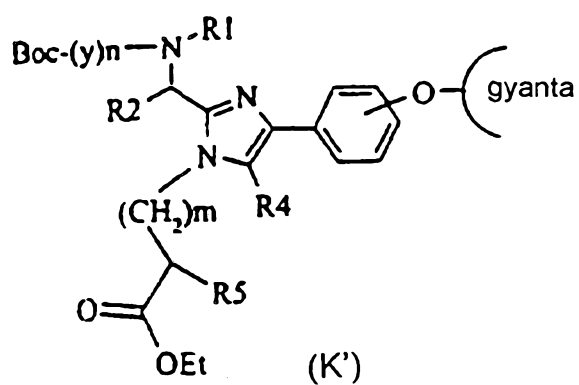
(c')



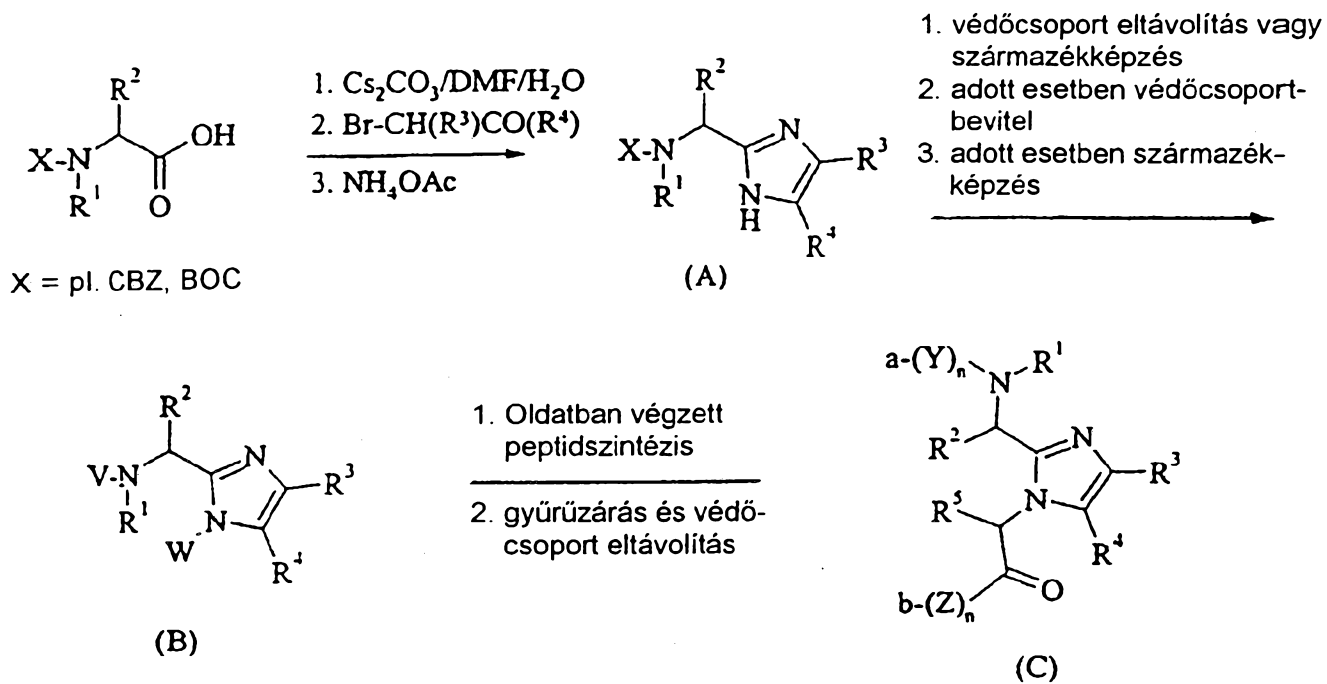
(A)





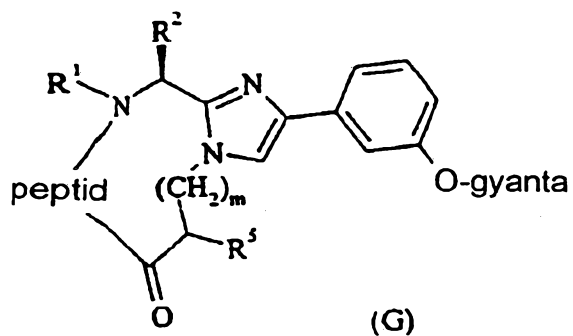
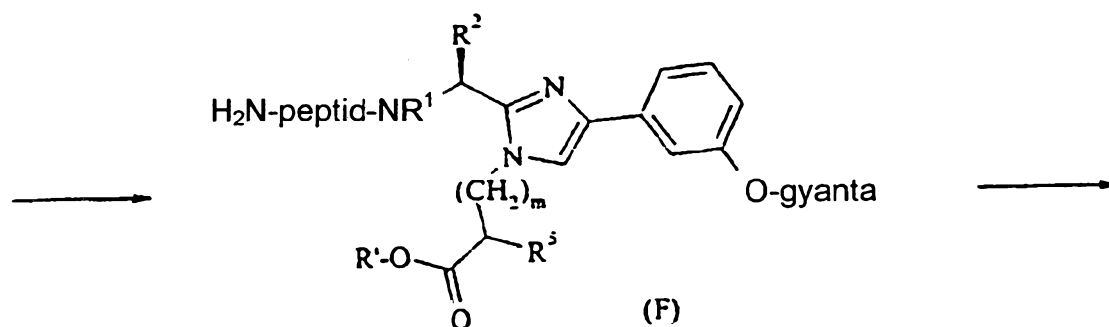
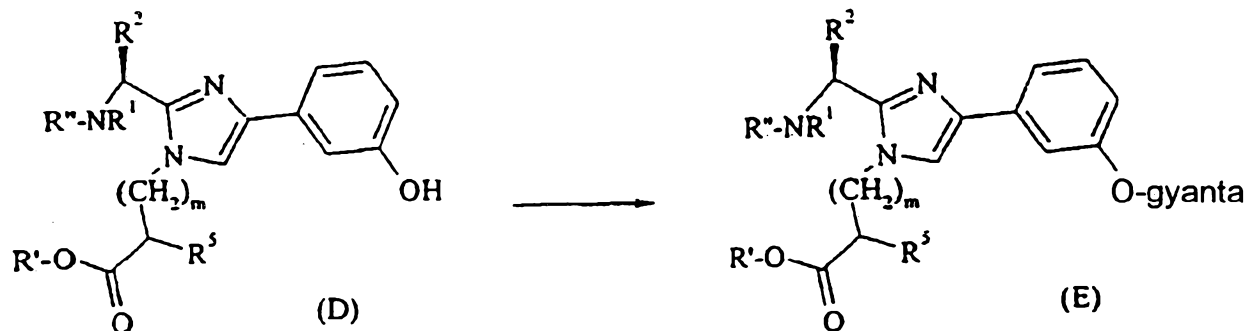


I. reakcióvázlat



II. reakcióvázlat

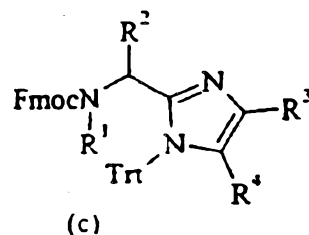
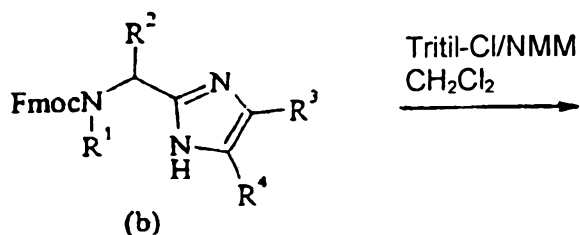
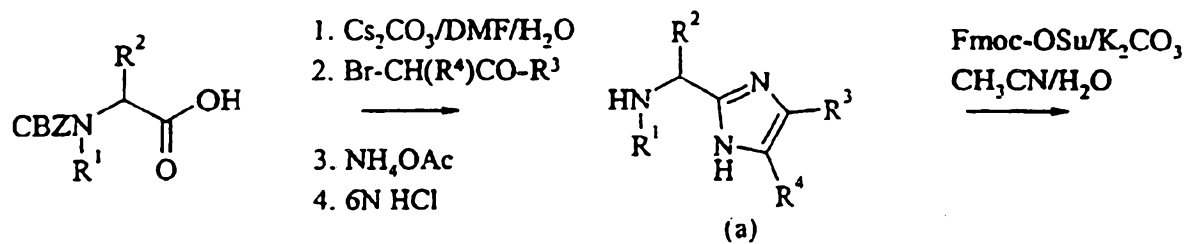
7/10
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



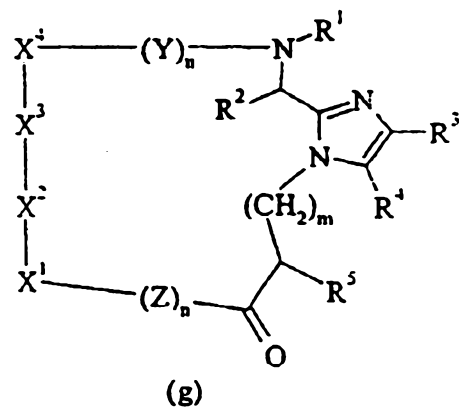
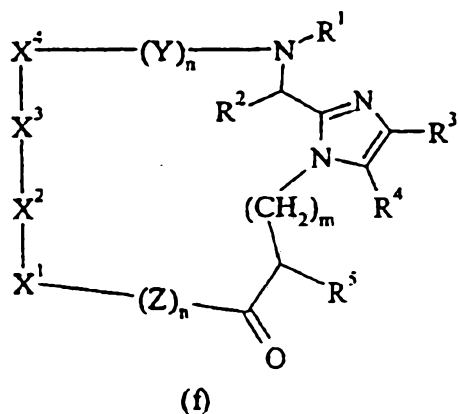
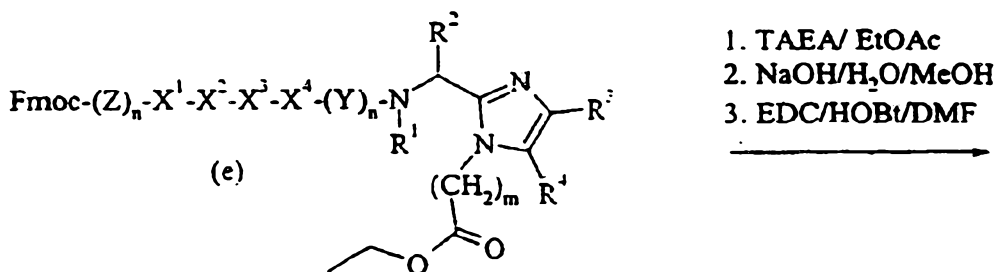
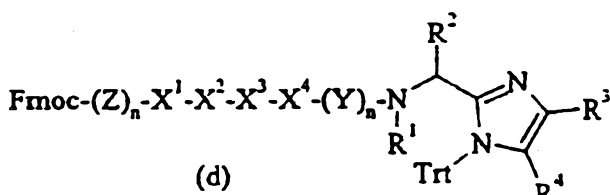
R' = alkil, benzil
R'' = Boc, Fmoc

1. reakcióvázlat

8/10
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

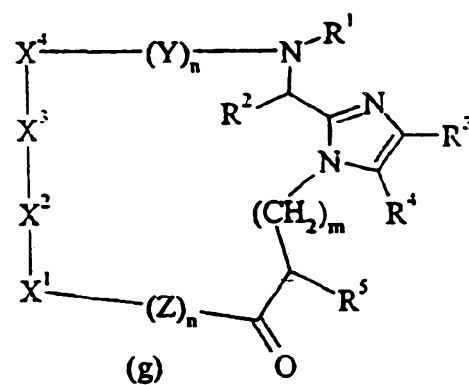
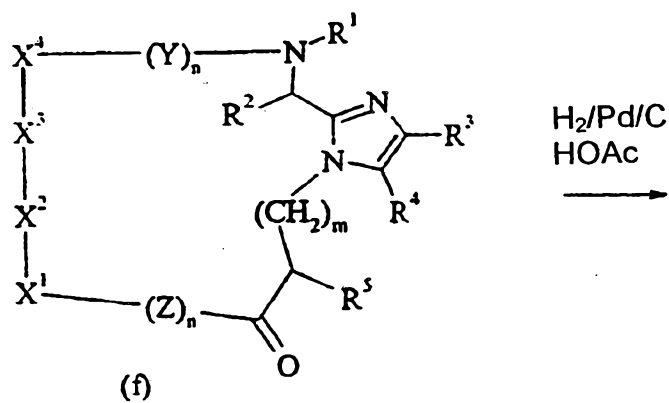
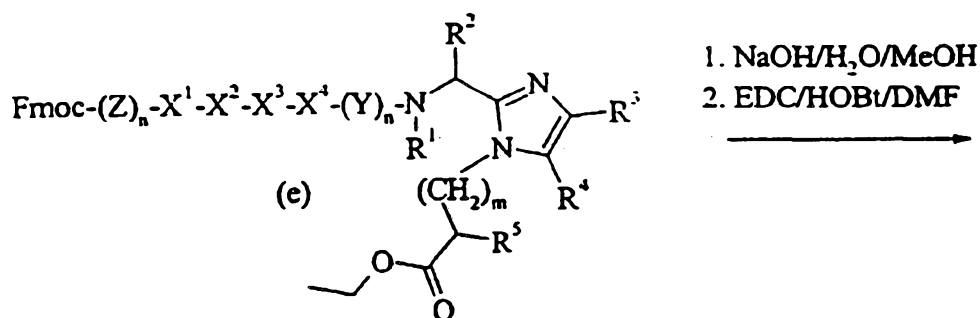
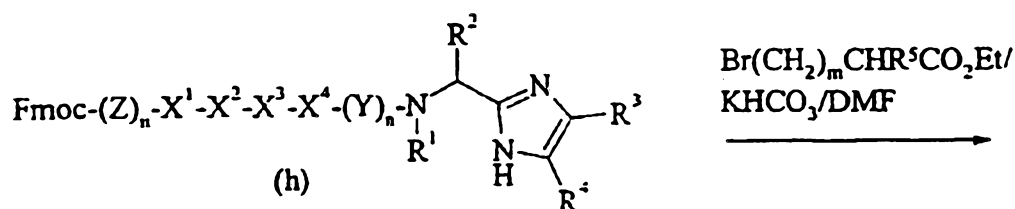
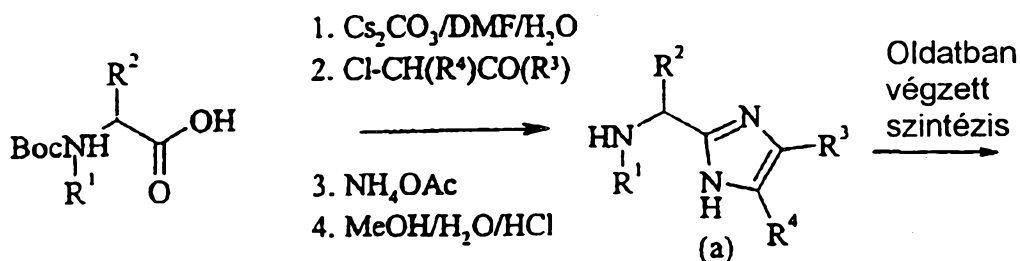


Oldatban
végzett
szintézis



2. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

