



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **310465**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 K 5/10, A 61 K 38/07

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19944419	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1993.05.10, PCT/EP93/01138
(22) Inng. dag	1994.11.18	(85) Videreferingsdag	1994.11.18
(24) Løpedag	1993.05.10	(30) Prioritet	1992.05.20, US, 885788
(41) Alm. tilgj.	1995.01.09		1992.11.25, US, 985696
(45) Meddeilt dato	2001.07.09		

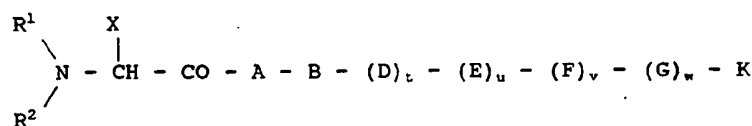
(71) Patenthaver	BASF AG, D-67056 Ludwigshafen, DE
(72) Oppfinner	Andreas Haupt, Ludwigshafen, DE Franz Emling, Ludwigshafen, DE Cynthia Romerdahl, Wayland, MA, US
(74) Fullmektig	Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) **Benevnelse** **Peptider med anticancer aktivitet og farmasøytisk blanding derav**

(56) **Anførte publikasjoner** **Ingen**

(57) **Sammendrag**

Nye peptider med formelen

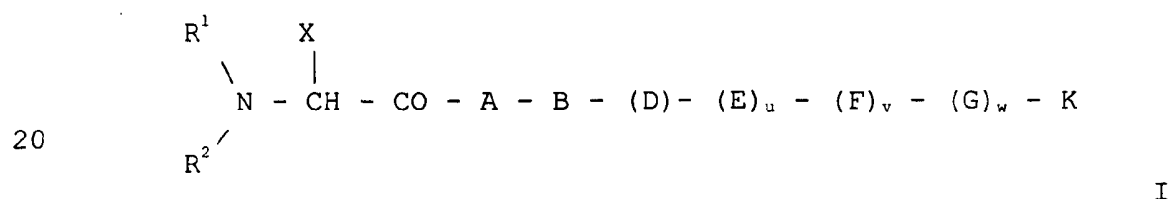


I

hvor R¹, R², A, B, D, E, F, G, K, X, t, u, v og w har den betydning som er angitt i beskrivelsen, og hvor fremstillingen av disse forbindelser er beskrevet. De nye forbindelsene har en antineoplastisk effekt.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer peptider med anticancer aktivitet og en farmasøytisk blanding derav sammenlignet med dolastatin-10 og -15 (US patent nr. 4.879.278, 7. november 1989 og US patent nr. 4.816.444, 28. mars 1989). Dessuten, i motsetning til dolastatin-10 og -15 som det er meget arbeids-krevende å rense fra vanskelig tilgjengelig naturlige utgangs-materialer, så kan forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse hensiktsmessig syntetiseres slik det er beskrevet i detalj nedenfor. I tillegg er dolastatin-10 ustabilt overfor syre. Det er beskrevet at selv meget små forandringer i strukturen kan gi et fullstendig tap av aktivitet (Biochemical Pharmacology, vol. 40, nr. 8, 1859-64, 1990).

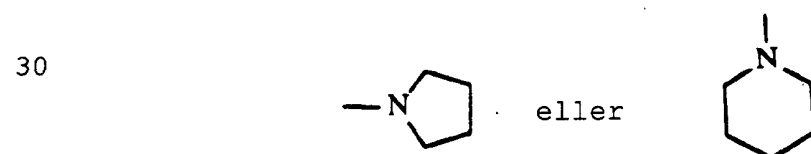
Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter nye peptider med formel I



hvor

R^1 er C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -cykloalkyl, alkylsulfonyl, fluoralkyl, eller NR^3R^4 , hvor R^3 og R^4 kan hver være enten hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;

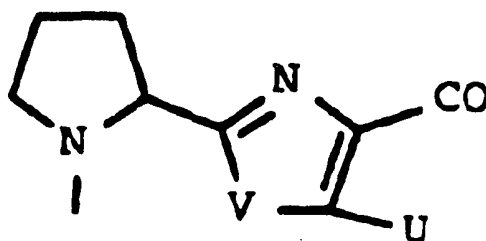
R^2 er hydrogen, C_{1-7} -alkyl, fluoralkyl, C_{3-7} -cykloalkyl; eller $\text{R}^1\text{-N-R}^2$ kan sammen være



A er en valyl, isoleucyl, leucyl, allo-isoleuccyl, 3-tert-butylalanyl, 2-tert-butylglycul, 3-cykloheksylalanyl, 2-ethylglycyl, 2-cykloheksylglycyl, norleucyl eller norvalyl-rest;

B er en N-alkyl-valyl, -norvalyl, -leucyl, -isoleucyl, 2-tert-butylglycyl, -3-tert-butylalanyl, -3-cykloheksyl-

alanyl, -fenylalanyl, eller -2-cykloheksylglycyl-rest;
 D og E er uafhængig valgt fra gruppen bestående av prolyl, .
 homo-prolyl, hydroksyprolyl, tiazolidinyl-4-karbonyl;
 F og G er uafhængig valgt fra gruppen bestående av prolyl,
 5 homo-prolyl, hydroksyprolyl, tiazolidinyl-4-karbonyl,
 1-aminopentyl-1-karbonyl, valyl, 2-tert-butylglycyl,
 isoleucyl, leucyl, 3-cykloheksylalanyl, fenylalanyl, N-
 metyl-fenylalanyl, tetrahydroisokinolyl-2-karbonyl, 3-
 tiazolylalanyl, 3-tienylalanyl, histidyl, 1-aminoindyl-1-
 10 karbonyl, 3-pyridylalanyl, 3-tert-butylalanyl, 2-
 cykloheksylglycyl, norvalyl, norleucyl og 3-natfylalanyl-
 rester;
 X er C_{1-7} -alkyl, C_{3-7} -cykloalkyl, $-CH_2$ -cykloheksyl eller
 C_6 -aryl- C_{1-7} -alkyl,
 15 E og F kan sammen være



30 hvor V er oksygen eller svovel; U er hydrogen, C_{1-4} -alkyl,
 fenyl eller C_{3-7} -cykloalkyl;
 u, v og w er uafhængige 0 eller 1; og

- K er hydroksy,alkoksy, fenoksy, benzyloksy eller en aminogruppe med formelen R^5-N-R^6 der
- 5 R^5 er hydrogen, eller hydroksy, eller en C_{1-7} -alkoksy, eller benzyloksygruppe, eller C_{1-7} -alkyl, eller fluoralkyl, eller C_{3-7} -cykloalkyl, eller en benzylgruppe som kan være substituert med opp til tre substituenten som uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av CF_3 , nitro, C_{1-7} -alkylsulfonfyl, C_{1-4} -alkoksy, fenoksy, benzoksy, halogen eller C_{1-4} -alkyl;
- 10 R^6 er H, eller C_{1-7} -alkyl, eller C_{3-7} -cykloalkyl, eller fluoralkyl, eller fenyl (som kan være substituert med opp til tre substituenten som uavhengig av hverandre er CF_3 , nitro, halogen, $CONHBzl$, $CON(Bzl)_2$, C_{1-4} -alkyl som kan danne et cyklisk system, C_{1-4} -alkoksy, fenoksy, benzoksy, eller C_{1-7} -alkylsulfonfyl), eller benzyl (som kan være substituert med opp til tre substituenten som uavhengig av hverandre kan være CF_3 , nitro, halogen, $CONHBzl$, $CON(Bzl)_2$, C_{1-4} -alkyl som kan danne et cyklisk system, C_{1-4} -alkoksy, fenoksy, benzoksy, eller C_{1-7} -alkylsulfonfyl), eller
- 15 naftyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen CF_3 , nitro, halogen, $CONHBzl$, $CON(Bzl)_2$, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoksy, benzoksy, fenoksy, eller C_{1-7} -alkylsulfonfyl), eller
- 20 benzhydryl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av CF_3 , nitro, halogen, $CONHBzl$, $CON(Bzl)_2$, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C_{1-7} -alkylsulfonfyl), eller
- 25 bifenyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av CF_3 , nitro, halogen, $CONHBzl$, $CON(Bzl)_2$, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C_{1-7} -alkylsulfonfyl), eller
- 30 trifenylmetyl (som kan være substituert med opp til tre substituenten som uavhengig av hverandre er valgt fra
- 35

- gruppen bestående av CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl), eller
- 5 benzhydryletyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl), eller
- 10 benzhydrylmetyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl) eller
- 15 naftylmetyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl) eller
- 20 acenaftyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl) eller
- 25 acenaftylmetyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl) eller
- 30 pyridyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl) eller
- 35 pikolyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl)

eller

benzotiazolyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl)

eller

benzisotiazolyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl)

eller

benzopyrazolyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl)

eller

benzoksazolyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl)

eller

fluorenyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl)

eller

aminofluorenyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl)

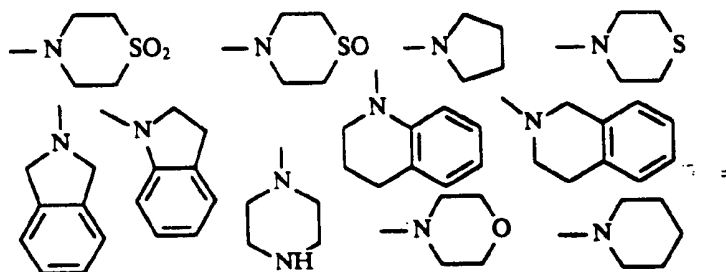
eller

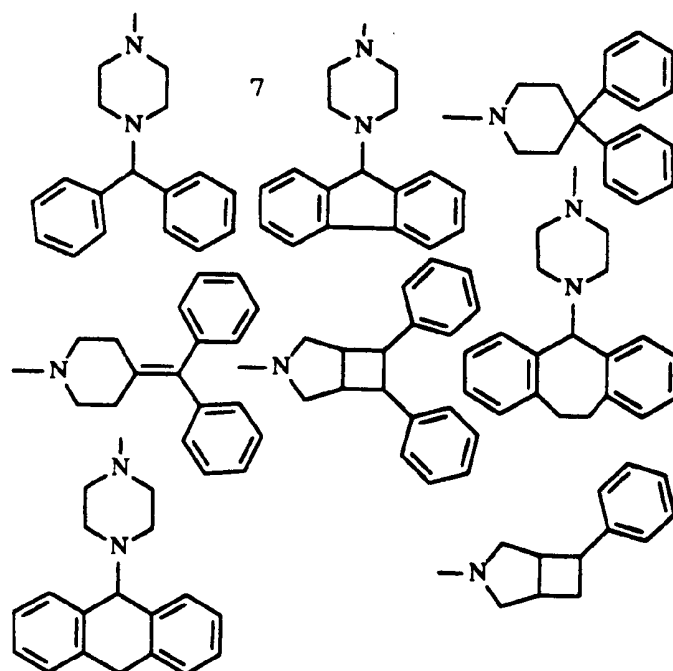
pyrimidyl (som kan være substituert med opp til to substituenten som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, COOEt, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl som kan danne et cyklisk system, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl), eller

en 5-leddet heteroarylgruppe [som kan være substituert

med opp til tre substituentter som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, cyano, COOMe, COOEt, tio-
metyl, tioetyl, tiofenyl, pikolyl, acetyl, -CH₂-COOEt,
CONH₂, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl som kan danne et
cyklisk system, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy, fenyl
(som kan være substituert med opp til fire substituentter,
som uavhengig av hverandre kan være nitro, CF₃, halogen
eller C₁₋₄-alkyl), benzyl (som kan være substituert med
opp til fire substituentter som uavhengig av hverandre kan
være nitro, CF₃, halogen, C₁₋₄-alkyl, naftyl, C₁₋₇-alkyl-
sulfonyl, fenylsulfonyl eller C₁₋₄-dialkylamino)], eller
en -CHR⁷-5-leddet heteroarylgruppe (som kan være
substituert med opp til to substituentter som uavhengig av
hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl,
CON(Bzl)₂, COOMe, COOEt, COOCH(CH₃)₂, CONH₂, COOBzl, C₁₋₄-
alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy, fenyl, benzyl,
naftyl eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl [R⁷ = H, en lineær eller
grenet C₁₋₅-alkylgruppe, benzyl; eller hvor R⁷ og R⁵ til-
sammen kan danne gruppen -(CH₂)₃- eller -(CH₂)₄-];

eller der R⁵-N-R⁶ sammen danner strukturer valgt fra
gruppen



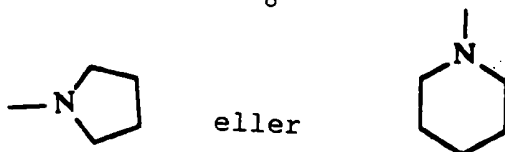


som kan være usubstituert eller substituert med én eller flere substituenten som uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av CF_3 , nitro, halogen, okso, cyano, N,N-dimetyl-amino, CONHBzl , $\text{CON}(\text{Bzl})_2$, C_{1-6} -alkyl, C_{3-4} -alkylengruppe som danner et kondensert ringsystem, C_{1-4} -alkoksy, fenoksy, benzoksy, naftyl, pyrimidyl, COOEt , COOBzl , C_{3-6} -cykloalkyl, pyrrolidinyll, piperidinyll, tienyll, pyrolyll, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2)_4$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$, benzyl (som kan være substituert med opp til tre substituenten som uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av nitro, halogen, CF_3 , tiometyll eller det tilsvarende sulfoksid eller sulfon, tioetyl eller det tilsvarende sulfoksid eller sulfon, C_{1-4} -alkyl og C_{1-4} -alkoksy), og fenyll (som kan være substituert med opp til tre substituenten som uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av nitro, halogen, CF_3 , tiometyll, tioetyl, C_{1-4} -alkyl og C_{1-4} -alkoksy).

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også farmasøytiske blandinger inneholdende et farmasøytisk akseptabelt bærerstoff eller fortynningsmiddel og en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1. fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med formel I,

En undergruppe forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter forbindelser med formel I hvor $\text{R}^1-\text{N}-\text{R}^2$ er ftalimido eller en 5- eller 6-leddet heterocyklisk gruppe med formelen:

8



En annen undergruppe forbindelser ifølge foreliggende
 5 oppfinnelse innbefatter f.eks. forbindelser med formel I hvor
 u, v og w er null, mens K ikke er en hydroksy, benzoksy,
 fenoksy eller alkoksygruppe.

En annen undergruppe forbindelser ifølge foreliggende
 oppfinnelse innbefatter f.eks. de forbindelser med formel I
 10 hvor u og v er null, og K er forskjellig fra en hydroksy eller
 alkoksygruppe.

Enda en annen undergruppe forbindelser ifølge foreliggende
 oppfinnelse innbefatter f.eks. forbindelser med formel I
 hvor f.eks. u, v og w er 1, og K er en hydroksy, alkoksy,
 15 fenoksy eller benzyloksygruppe.

Ytterligere en undergruppe forbindelser ifølge foreliggende
 oppfinnelse innbefatter f.eks. de med formel I hvor u
 og v er 1, w er 0, og K er en hydroksy, alkoksy, fenoksy eller
 benzyloksygruppe.

Ytterligere en undergruppe forbindelser ifølge foreliggende
 oppfinnelse innbefatter f.eks. slike forbindelser med
 20 formel I, hvor u er 1, v og w er 0, mens K er en hydroksy,
 alkoksy, fenoksy eller benzyloksygruppe.

25 De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Peptidene med formel I er fortrinnsvis sammensatt av L-aminosyrer, men kan også inneholde én eller flere D-aminosyrer.

De nye forbindelsene kan være tilstede som salter med
 30 fysiologisk tolererte syrer som saltsyre, sitronsyre, tartar-
 syre, melkesyre, fosforsyre, metansulfonsyre, eddiksyre,
 maursyre, maleinsyre, fumarsyre, maleinsyre, ravsyre, malon-
 syre, svovelsyre, L-glutaminsyre, L-aspartinsyre, pyruvinsyre,
 slimsyre, benzosyre, glukuronsyre, oksalsyre, askorbin-
 35 syre og acetylglycin.

De nye forbindelsene kan fremstilles ved kjente fremgangsmåter fra peptidkjemien. Således kan peptidene settes

sammen sekvensmessig fra aminosyrer eller ved å binde sammen egnede mindre peptidfragmenter. I en fremgangsmåte hvor man bruker sekvensmessig sammensetning, så starter man med C-terminusgruppen i peptidkjeden og forlengder denne trinnvis med én aminosyre hver gang. Ved fragmentkobling er det mulig å binde sammen fragmenter med forskjellige lengder, og disse fragmenter kan igjen fremstilles ved sekvensmessig sammensetning fra aminosyrer, enten som enkeltsyrer eller ved fragmentkobling.

Både ved sekvensmessig sammensetning eller ved fragmentkobling er det nødvendig å binde enhetene sammen ved at det dannes en amidbinding. Både enzymatiske og kjemiske fremgangsmåter kan brukes for dette formål.

Kjemiske fremgangsmåter for dannelsen av amidbindingen er beskrevet i detalj av Müller, *Methoden der organischen Chemie*, Vol. XV/2, pp 1 til 364, Thieme Verlag, Stuttgart, 1974; Stewart, Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, pp 31 til 34, 71 til 82, Pierce Chemical Company, Rockford, 1984; Bodanszky, Klausner, Ondetti, *Peptide Synthesis*, pp 85 til 128, John Wiley & Sons, New York, 1976 og andre standardverk med hensyn til peptidkjemi. Spesiell preferanse er gitt azidmetoden, den symmetriske og blandede anhydridmetoden, in situ-utviklede eller på forhånd dannede aktive estere, bruken av uretanbeskyttede N-karboksyianhydrid av aminosyrer og dannelsen av amidbindingen ved å bruke koblingsreagenser (aktivatorer, da spesielt dicykloheksylkarbodiimid (DCC), diisopropylkarbodiimid (DIC), 1-etoksykarbonyl-2-etoksy-1,2-dihydrokinolin (EEDQ), 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidhydroklorid (EDCI), n-propanfosfonsyreanhydrid (PPA), N,N-bis(2-okso-3-oksazolidinyl)-midofosforylchlorid (BOP-Cl), brom-trispyrrolidinofosfoniumheksa-fluorfosfat (PyBrop), difenylfosforylazid (DPPA), Castro's reagens (BOP, PyBop), O-benzotriazolyl-N,N,N',N'-tetrametylluroniumsalter (HBTU), diethylfosforylcyanid (DEPCN), 2,5-difenyl-2,3-dihydro-3-okso-4-hydroksytiofendioksyd (Steglich's reagens; HOTDO) og 1,1'-karbonyldiimidazol (CDI). Koblingsreagensene kan brukes alene eller i kombinasjon med additiver såsom N,N-dimetyl-4-amino-

pyridin (DMAP), N-hydroksy-benzotriazol (HOBt), N-hydroksy-benzotriazin (HOOBt), N-hydroksysukcinimid (HOSu) eller 2-hydroksypyridin.

Mens det normalt ikke er nødvendig å bruke beskyttende grupper ved enzymatisk peptidsyntese, så er det nødvendig for begge reaktantene i den kjemiske syntese å anvende en reversibel beskyttelse av reaktive grupper som ikke inngår i dannelsen av amidbindingen. Tre vanlige kjente teknikker med hensyn til beskyttende grupper er foretrukket for den kjemiske peptidsyntesen; benzyloksykarbonyl (Z), t-butoksykarbonyl (Boc) og 9-fluorenylmetyloksykarbonyl (Fmoc) teknikken. I hvert tilfelle er den beskyttende gruppen på α -aminogruppen på den kjedeforlengende enheten. En detaljert oversikt over aminosyrebeskyttende grupper er gitt av Müller, Methoden der organischen Chemie Vol. XV/1, pp 20 til 906, Thieme Verlag, Stuttgart, 1974. De enheter som skal brukes for å sette sammen peptidkjeden, kan reageres i løsning, i suspensjon eller ved en fremgangsmåte som er lik den som er beskrevet av Merrifield i J. Amer. Chem. Soc. 85 (1963) 2149. Spesielt foretrukne fremgangsmåter er de hvor peptidene er satt sammen sekvensmessig eller ved fragmentkobling, idet man bruker Z, Boc eller Fmoc-beskyttende grupper og hvor én av reaktantene i nevnte Merrifield-teknikk er bundet til et uløselig polymerisk underlag (i det etterfølgende kalt harpiksen). Dette er særlig typisk når peptidet settes sammen sekvensmessig på et polymerisk underlag og hvor man bruker Boc eller Fmoc-beskyttende grupper, mens den voksende peptidkjeden er kovalent bundet ved hjelp av C-terminusgruppen til de uløselige harpikspartiklene (kfr. fig. 1 og 2). Denne fremgangsmåten gjør det mulig å fjerne reagenser og biprodukter ved filtrering, slik at det derfor er unødvendig med omkrystallisering av mellomprodukter.

De beskyttede aminosyrer kan bindes til enhver egnet polymer, idet det eneste kravet er at denne skal være uløselig i de anvendte løsemidler og må ha en stabil fysisk form som gjør filtreringen lett. Polymeren må inneholde en funksjonell gruppe som den første beskyttede aminosyren kan festes til ved

hjelp av en kovalent binding. Egnet for dette formål er en rekke forskjellige polymerer, f.eks. cellulose, polyvinyl-alkohol, polymetakrylat, sulfonert polystyren, klormetylert styren/divinylbenzen-sampolymer (Merrifield-harpiks), 4-metyl-
5 benzhydrylaminharpiks (MBHA-harpiks), fenylacetamidometyl-harpiks (Pam-harpiks), p-benzyloksy-benzyl-alkohol-harpiks, benzylhydryl-amin-harpiks (BHA-harpiks), 4-(hydroksymetyl)-benzoyloksy-metyl-harpiks, harpiksen til Breipohl et al. (Tetrahedron Letters 28 (1987) 656; levert av BACHEM), 4-(2,4-dimetoksyfenylaminometyl)fenoksy-harpiks (levert av Novabio-
10 chem) eller o-klortrityl-harpiks (levert av Biohellas).

Egnet for peptidsyntese i løsning er alle løsemidler som er interte under de anvendte reaksjonsbetingelser, da spesielt vann, N,N-dimetylformamid (DMF), dimetylsulfoksid (DMSO),
15 acetonitril, diklormetan (DCM), 1,4-dioksan, tetrahydrofuran (THF), N-metyl-2-pyrrolidon (NMP) og blandinger av disse. Peptidsyntese på et polymerisk underlag kan utføres i alle inerte organiske løsemidler hvor de anvendte aminosyre-derivatene er løselig, men de foretrukne løsemidler har
20 dessuten harpikssvellende egenskaper, f.eks. DMF, DCM, NMP, acetonitril og DMSO, og blandinger av disse. Etter at syntesen er fullført, kan peptidet spaltes av det polymeriske underlaget. De betingelser under hvilke en slik avspaltning finner sted, er beskrevet i litteraturen. De mest vanlige
25 spaltningsreaksjoner er syre- og palladium-katalyserte reaksjoner, da spesielt spalting i flytende vannfri hydrogenfluorid, i vannfri trifluormetansulfonsyre, i fortynnet eller konsentrert trifluoreddiksyre, en palladium-katalysert spalting i THF eller THF-DCM-blandinger i nærvær av en svak
30 base som morfolin, eller spalting i eddiksyre/diklormetan/-trifluoretanolblandinger. Avhengig av de valgte beskyttende grupper, så kan disse enten beholdes eller på lignende måte avspaltes under nevnte spaltingsbetingelser. Delvis fjerning av de beskyttende grupper fra peptidet kan også utføres når
35 man siden ønsker å anvende visse derivatiseringsreaksjoner. Peptider som er dialkylert ved N-terminusgruppen, kan fremstilles enten ved å koble de passende N,N-di-alkylaminosyrene

i løsning eller på et polymerisk underlag, eller ved en reduktiv alkylering av det harpiksbundne peptidet i DMF/1% eddiksyre ved hjelp av NaCNBH_3 og passende aldehyder. De forskjellige ikke-naturlige forekommende aminosyrer så vel som
5 forskjellige ikke-aminosyregrupper som her er beskrevet, kan enten kjøpes fra kommersielle kilder eller syntetiseres fra kommersielt tilgjengelige utgangsmaterialer ved fremgangsmåter som i seg selv er kjente. F.eks. kan aminosyrebyggende blokker med R^1 og R^2 -grupper fremstilles ved hjelp av den
10 fremgangsmåten som er beskrevet av E. Wünsch, Houben Weyl, Meth. d. Org. Chemie, Bd, XV, 1, p. 306 og etterfølgende, Thieme Verlag Stuttgart 1974 og litteraturreferanser som er angitt der. Peptider med Γ - eller δ -laktambroer kan fremstilles ved å inkorporere passende dipeptidenheter med laktam-
15 broer (R. Freidinger, J. Org. Chem. (1982) 104-109) i peptidkjeden. Peptider med tiazol-, oksazol-, tiazolin- eller oksazolin-holdige dipeptidbyggeblokker kan fremstilles ved å inkorporere passende dipeptidiske enheter (P. Jouin et al., Tetrahedron Letters (1992), 2807-2810; P. Wipf et al.,
20 Tetrahedron Letters (1992), 907-810; W.R. Tully, J. Med. Chem. (1991), 2065; Synthesis (1987), 235) i peptidkjeden.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan brukes for å hemme eller på annen måte å behandle faste svulster (f.eks. svulster i lungen, brystet, kolon, prostata, blæren,
25 rektum eller endometriale svulster) eller hematologiske ondartede tilstander (f.eks. leukemi, lymfom) ved at man tilfører forbindelsen til pasienten som skal behandles. Tilførsel kan skje ved hjelp av forskjellige fremgangsmåter som er vanlig kjente i den farmasøytiske industrien, fortrinnsvis
30 onkologiske midler, heri inngår orale eller parenterale fremgangsmåter som f.eks. subkutenøst, intravenøst, intramuskulært eller intraperitonealt. Forbindelsene kan tilføres alene eller i form av farmasøytiske preparater eller blandinger som inneholder en forbindelse med formel I sammen med et farmasøytisk akseptabelt bærestoff som er passende for den for-
35 ønskede tilførselsvei. Slike farmasøytiske preparater kan være kombinasjonsprodukter, dvs. de kan også inneholde andre

terapeutisk aktive bestanddeler.

Den dose som skal tilføres pasienten vil inneholde en effektiv svulsthemmende mengde av den aktive bestanddelen, og størrelsen vil være avhengig av vanlig kjente faktorer så som

5 den biologisk aktivitet til den spesielle forbindelse som anvendes; tilføreselsvei; alder, helse og kroppsvekt på pasienten; type og grad av symptomer; frekvensbehandling; tilførsel av andre terapeutiske midler; og den effekt som ønskes. En typisk daglig dose vil ligge mellom 5 og 250 mg

10 pr. kg kroppsvekt ved oral tilførsel eller mellom 1 og 100 mg pr. kg kroppsvekt ved parenteral tilførsel.

De nye forbindelsene kan tilføres i vanlig kjente faste eller flytende farmasøytiske tilførselsformer, f.eks. ubelagte eller filmbelagte tabletter, kapsler, pulvere, granulater,

15 suppositorier eller løsninger. Disse fremstilles på vanlig kjent måte. De aktive bestanddeler kan for dette formål opparbeides ved hjelp av vanlig kjente farmasøytiske hjelpe-

20 midler såsom tablettbindemidler, fyllstoffer, konserveringsmidler, tablettnedbrytningsmidler, strømningsregulatorer, mykningsmidler, fuktemidler, dispergeringsmidler, emulgerings-

25 midler, løsemidler, sammensetninger for vedvarende frigjøring, antioksydasjonsmidler, og/eller drivgasser (kfr. H. Sucker et al.; Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). De forskjellige typer av doseringsformer man frem-

30 stiller på denne måten, vil vanligvis inneholde fra 1-90 vekt-% av den aktive forbindelsen.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen. De aminosyrer som inngår i proteinene er i eksemplene forkortet ved hjelp av den kjente tre-bokstavskoden. Andre betydninger

30 er: TFA = trifluoreddiksyre, Ac = eddiksyre, Bu = butyl, Et = etyl, Me = metyl, Bzl = benzyl.

A. Generelle fremgangsmåter

35 I. De peptider som er nevnt i krav 1, kan enten syntetiseres ved hjelp av den klassiske løsningssyntese hvor man bruker den standard Z- eller Boc-metodologi som er beskrevet ovenfor,

eller ved standaradfremgangsmåter hvor man bruker fastfase-syntese i et komplett automatisk synteseapparat av modell 431A som leveres av APPLIED BIOSYSTEMS. Dette apparatet bruker forskjellige syntetiske cykler for de teknikker hvor man
5 henholdsvis bruker Boc- eller Fmoc-beskyttende grupper.

a. Den syntetiske cyklus for den teknikk hvor man bruker Boc-beskyttende grupper er som følger:

- | | | |
|----|---|-------------|
| 10 | 1. 30% trifluoreddiksyre i DCM | 1 x 3 min. |
| | 2. 50% trifluoreddiksyre i DCM | 1 x 1 min. |
| | 3. DCM-vasking | 5 x 1 min. |
| | 4. 5% diisopropyletylamin i DCM | 1 x 1 min. |
| | 5. 5% diisopropyletylamin i NMP | 1 x 1 min. |
| 15 | 6. NMP-vasking | 5 x 1 min. |
| | 7. Tilsetning av preaktivert beskyttet aminosyre (aktivering med 1 ekvivalent DCC og 1 ekvivalnet HoBt i NMP/DCM); | |
| 20 | Peptidkobling (1. del) | 1 x 30 min. |
| | 8. Tilsetning av DMSO til reaksjonsblandingen inntil den inneholder 20 volum-% DMSO | |
| | 9. Peptidkobling (2. del) | 1 x 16 min. |
| 25 | 10. Tilsetning av 3,8 ekvivalenter diisopropyletylamin til reaksjonsblandingen | |
| | 11. Peptidkobling (3. del) | 1 x 7 min. |
| | 12. DCM-vasking | 3 x 1 min. |
| 30 | 13. Hvis omdannelsen er ufullstendig, repetisjon av kobling (tilbake til 5.) | |
| | 14. 10% eddiksyreanhydrid, 5% diisopropyletylamin i DCM | 1 x 2 min. |
| 35 | 15. 10% eddiksyreanhydrid i DCM | 1 x 4 min. |
| | 16. DCM-vasking | 4 x 1 min. |
| | 17. Tilbake til 1. | |

BOP-Cl og PyBrop ble brukt som reagenser for kobling av aminosyren etter N-metylaminosyrer. Reaksjonstidene ble tilsvarende øket. Ved en syntese i løsning, er bruken av enten Boc-beskyttede aminosyre NCAs (N-tert-butyloksy-karbonylaminosyre-N-karboksy-anhydrid) eller Z-beskyttede aminosyre NCA (N-benzyloksykarbonyl-aminosyre-N-karboksy-anhydrid) henholdsvis de mest fordelaktige for denne type kobling.

b) Syntetisk cyklus hvor man anvender en teknikk med Fmoc-beskyttende grupper:

- | | | |
|-----|---|-------------|
| 1. | DMF-vasking | 1 x 1 min. |
| 2. | 20% piperidin i DMF | 1 x 4 min. |
| 3. | 20% piperidin i DMF | 1 x 16 min. |
| 4. | DMF-vasking | 5 x 1 min. |
| 5. | Tilsetning av preaktivert beskyttet aminosyre (aktivering ved 1 ekvivalent TBTU og 1,5 ekvivalent DIPEA i DMF); | |
| | peptidkobling | 1 x 61 min. |
| 6. | DMF-vasking | 3 x 1 min. |
| 7. | Hvis omdannelsen var ufullstendig, repetisjon av kobling (tilbake til 5.) | |
| 8. | 10% eddiksyreanhydrid i DMF | 1 x 8 min. |
| 9. | DMF-vasking | 3 x 1 min. |
| 10. | Tilbake til 2. | |

BOP-Cl og PyBrop ble brukt som reagenser for kobling på aminosyren som følger N-metylaminosyrene. Reaksjonstidene ble tilsvarende øket.

II. Reduktiv alkylering av N-terminus-gruppen.

De peptidharpiksr som ble fremstilt som beskrevet under

AIa eller AIb, fikk fjernet sine beskyttende grupper ved N-terminusgruppen (trinn 2-4 i AIb eller 1-6 i AIa) og så reagert med et 3-ganger molart overskudd av aldehyd eller keton i en blanding av DMF med 1% eddiksyre med tilsetning av 3 ekvivalenter NaCNBH_3 . Etter at reaksjonen var ferdig (negativ Kaiser-prøve), ble harpiksen vasket flere ganger med vann, isopropanol, DMF og diklormetan).

III. Opparbeiding av de peptidharpikser hvis fremstilling er beskrevet under Ia og II.

Peptidharpiksen ble tørket under redusert trykk og overført til et reaksjonskar i et TEFLON HF-apparat (levert av PENINSULA). Tilsetning av et absorpsjonsmiddel, fortrinnsvis anisol (1 ml/g harpiks), og i forbindelsen med tryptofan-inneholdende peptider av en tiol for å fjerne indoliske formylgrupper, fortrinnsvis etanditiol (0,5 ml/g harpiks), fulgt av en kondensering i hydrogenfluorid (10 ml/g harpiks) under avkjøling med flytende nitrogen. Blandingen ble hensatt for oppvarming til 0°C og rørt ved denne temperatur i 45 minutter. Hydrogenfluoridet ble så fjernet under redusert trykk, og resten ble vasket med etylacetat for å fjerne gjenværende absorpsjonsmiddel. Peptidet ble så ekstrahert med 30% eddiksyre og filtrert, hvorefter filtratet ble frysetørket.

IV. Opparbeiding av peptidharpiksene fremstilt som beskrevet under Ib og II.

Peptidharpiksen ble tørket under redusert trykk og så underkastet én av de følgende spaltningsmetoder avhengig av aminosyresammensetningen (Wade, Tregear, Howard Florey Fmoc Workshop Manual, Melbourne 1985).

	TFA	Absorpsjonsmiddel	Reaksjonstid
1	95%	5% H ₂ O	1,5 timer
5	2	95% 5% etanditiol/anisol (1:3)	1,5 timer

10 Suspensjonen av peptidharpiksen i en egnet TFA-blanding ble rørt ved romtemperatur i det angitte tidsrom, hvorefter harpiksen ble frafiltrert og vasket med TFA og DCM. Filtratet og vaskeløsningene ble konsentrert, og peptidet ble utfyllt ved å tilsette dietyleter. Etter avkjøling på et isbad, ble bunnfallet frafiltrert og oppløst i 30% eddiksyre og lyofilisert.

15 V. Når man brukte en o-klortritylharpiks (levert av Biohellas), så ble suspensjonen av peptidharpiksen i en eddiksyre/trifluoretanol/diklormetanblanding (1:1:3) rørt ved romtemperatur i 1 time. Harpiksen ble så frafiltrert med sug og vasket flere ganger med spaltningsløsningen. De samlede 20 filtrater ble så konsentrert i vakuum og behandlet med vann. Det utfelte faste stoff ble fjernet ved filtrering eller sentrifugering, vasket med dietyleter og tørket under redusert trykk.

25 VI. Rensing og karakterisering av petpidene.

Rensing ble utført ved gelkromatografi (SEPHADEX G-10, G-15/10% HOAc, SEPHADEX LH20/MeOH) med eller uten etterfølgende 30 middels trykk-kromatografi (stasjonær fase: HD-SIL C-18, 20-45 x, 100 Å; mobil fase: gradient med A = 0,1% TFA/MeOH, B = TFA/H₂O).

Renheten på de resulterende produkter ble bestemt ved analytisk HPLC (stasjonær fase: 100 2,1 mm VYDAC C-18, 5 35 liter, 300 Å; mobil fase: CH₃CN/H₂O gradient, bufret med 0,1% TFA, 40°C). Karakterisering ble utført ved hjelp av amino-syreanalyse og massespektroskopi med hurtig atombombardement.

B. Spesifikke fremgangsmåter

EKSEMPEL 1 (SEKV. ID NR.: 1)

5

N,N-dimetyl-Val-Val-N-metyl-Val-Pro-Pro-Val-Phe-NH₂

10 1,98 g Fmoc-RINK-harpiks (substitusjon 0,46 mmol/g), noe som tilsvarer en porsjonsstørrelse på 0,84 mmol, ble reagert som beskrevet i avsnitt A1b med 1,26 mmol av hver av de følgende fragmenter:

	Fmoc-Phe-OH	Fmoc-N-metyl-Val-OH
	Fmoc-Val-OH	Fmoc-Val-OH
15	Fmoc-Pro-OH	Fmoc-Val-OH
	Fmoc-Pro-OH	

20 Amonosyren som følger etter N-metylaminosyren, ble koblet med PyBrop som koblingsreagens. Etter at den interaktive syntetiske cyklus var ferdig, så ble peptidharpiksen behandlet slik at man fjernet den beskyttende gruppen på N-terminale grupper (trinnene 2-4 i A1b), og ble så reagert med en vandig formaldehydløsning som beskrevet i A11 og så tørket under redusert trykk. Den resulterende harpiksen ble underkastet en

25 TFA-spaltning som beskrevet i A1V. Råproduktet (590 mg) ble rensset ved gelfiltrering (SEPHADEX-LH-20). Utbyttet var 295 mg.

EKSEMPEL 2 (SEKV. ID NR.: 2)

30

N,N-dimetyl-Val-Val-N-Me-Val-Pro

35

4,11 g Fmoc-Pro-p-alkoksybenzyl-alkohol-harpiks
(substitusjon 0,73 mmol/g), som tilsvarer en porsjonsstørrelse
på 3 mmol, ble reagert som beskrevet under avsnitt A1b med 4,5
mmol av hver av de følgende fragementer:

5

Fmoc-N-MeVal-OH

Fmoc-Val-OH

Fmoc-Val-OH

10

Den aminosyren som følger N-metylaminosyren, ble i dette
tilfellet reagert med dobbeltkobling, idet man brukte PyBop
eller Bop-Cl med økende reaksjonstider. Etter at syntesen var
ferdig, fjernet man de beskyttende grupper på den N-terminale
aminosyren i peptidharpiksen (trinnene 2-4 i A1b), og

15

produktet ble ytterligere reagert med en vandig formaldehyd-
løsning som i AII og så tørket under redusert trykk. Den
fremstilte harpiksen ble så underkastet en TFA-spaltning som i
AIV. Råproduktet på 750 mg ble brukt direkte i neste kobling.

20

100 mg av denne forbindelsen ble reagert med 45 mg (S)-2-[1-
amino-2-fenyletyl]thiazol og 230 mg PyBop med tilsetning av 192
µl DIPEA i DMF ved romtemperatur i 2 dager. Reaksjons-
blandingen ble rensset ved gelkromatografi (Sephadex LH-20,
metanol), og produktfraksjonene ble slått sammen. Man fikk
fremstilt 83 mg produkt.

25

De følgende forbindelser ble fremstilt ved hjelp av de
fremgangsmåter som er beskrevet i eksemplene 1 og 2:

3. Xaa Val Xan Pro Pro Val Phe
4. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xac
5. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xad
6. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xae
7. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xaf
8. Xaa Val Xan Pro Pro Val His-NH₂
9. Xbo Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
10. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xag-NH₂
11. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xah
12. Xaa Xbe Xan Pro Pro Val Trp-NH₂
13. Xaa Val Xan Pro Pro Xai Phe-NH₂
14. Xae Val Xan Pro Pro Ile Phe-NH₂
15. Xaa Val Xan Pro Xal Val Phe-NH₂
16. Xaa Val Xan Pro Xak Val Phe-NH₂
17. Xaa Val Xan Xak Pro Val Phe-NH₂
18. Xaa Val Xan Xal Pro Val Phe-NH₂
19. Xaa Val Xao Pro Pro Val Phe-NH₂
20. Xaa Val Xam Pro Pro Val Phe-NH₂
21. Xaa Xap Pro Pro Val Phe-NH₂
22. Xaa Xaq Pro Pro Val Phe-NH₂
23. Xaa Ile Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
24. Xaa Xai Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
25. Xaa Leu Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
26. Xar Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
27. Xas Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
28. Xat Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
29. Xau Val Xan Pro Xal Val Phe-NH₂
30. Xav Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
31. Xan Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂

32. Xaw Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
33. Xax Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
34. Xaa Val Xan Pro Pro Phe Phe-NH₂
35. Xaz Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
36. Xba Val Xan Pro Pro Val Phe-NH₂
37. Xaa Val Xan Pro Pro Val-NH₂
38. Xaa Val Xan Pro Xbb
39. Xaa Val Xan Pro Xbc
40. Xaa Val Xan Pro Pro Xbd
41. Xax Val Xan Pro Pro Val-NH₂
42. Xaw Val Xan Pro Pro Val-NH₂
43. Xat Val Xan Pro Pro Val-NH₂
44. Xaa Xai Xan Pro Pro Val-NH₂
45. Xaa Val Xan Pro Pro Xai-NH₂
46. Xaa Val Xan Xak Pro Val-NH₂
47. Xaa Val Xan Pro Xak Val-NH₂
48. Xaa Val Xan Pro Pro Val
49. Xav Val Xan Pro Pro Val-NH₂
50. Xaa Val Xan Pro Pro-NH₂
51. Xaa Val Xan Pro Pro
52. Xaa Val Xan Pro Xbf
53. Xaa Val Xan Xbb
54. Xaa Val Xan Xbc
55. Xaa Val Xan Xbg
56. Xaa Val Xan Xbh
57. Xaa Val Xan Xbi
58. Xaa Val Xan Xbk
59. Xaa Val Xan Xbl
60. Xaa Val Xan Xbm
61. Xaa Val Xan Xbn
62. Xax Val Xan Pro Pro-NH₂
63. Xaw Val Xan Pro Pro-NH₂
64. Xbo Val Xan Pro Pro-NH₂
65. Xat Val Xan Pro Pro-NH₂
66. Xaa Xai Xan Pro Pro-NH₂
67. Xat Xai Xan Pro Pro-NH₂
68. Xaa Xap Pro Pro-NH₂
69. Xaa Xaq Pro Pro-NH₂
70. Xav Val Xan Pro Pro-NH₂
71. Xaa Xap Pro-NH₂
72. Xaa Xaq Pro-NH₂
73. Xaa Val Xan Pro
74. Xaa Val Xbp
75. Xaa Val Xbq
76. Xaa Val Xbr
77. Xaa Val Xbs
78. Xaa Val Xan Xbf

79. Xaa Val Xbt
80. Xaa Val Xbu
81. Xaa Val Xbv
82. Xaa Val Xbw
83. Xax Val Xan Pro-NH₂
84. Xbo Val Xan Pro-NH₂
85. Xav Val Xan Pro-NH₂
86. Xaa Val Xan Pro Xbn
87. Xaa Val Xan Pro Xbg
88. Xaa Val Xan Pro Xbi
89. Xaa Val Xan Pro Xbl
90. Xbo Val Xan Pro Xbg
91. Xbo Val Xan Pro Xbl
92. Xbo Xbe Xan Pro Xbg
93. Xaa Val Xan Pro Xbx
94. Xaa Xbe Xan Pro Pro-NH₂
95. Xby Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
96. Xed Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
97. Xee Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
98. Xef Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
99. Xbz Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
100. Xeg Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
101. Xca Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
102. Xcb Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
103. Xcb Val Xao Pro Pro Val Phe NH₂
104. Xcc Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
105. Xce Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
107. Xcg Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
108. Xch Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
109. Xci Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
110. Xck Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
111. Xcl Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
112. Xcm Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
113. Xcn Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
114. Xhn Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
115. Xho Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
116. Xhp Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
117. Xhq Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
118. Xby Val Xan Pro Pro Val NH₂
119. Xed Val Xan Pro Pro Val NH₂
120. Xee Val Xan Pro Pro Val NH₂
121. Xef Val Xan Pro Pro Val NH₂
122. Xbz Val Xan Pro Pro Val NH₂
123. Xeg Val Xan Pro Pro Val NH₂
124. Xca Val Xan Pro Pro Val NH₂
125. Xcb Val Xan Pro Pro Val NH₂
126. Xcc Val Xan Pro Pro Val NH₂

127. Xce Val Xan Pro Pro Val NH₂
128. Xcg Val Xan Pro Pro Val NH₂
129. Xch Val Xan Pro Pro Val NH₂
130. Xci Val Xan Pro Pro Val NH₂
131. Xck Val Xan Pro Pro Val NH₂
132. Xcl Val Xan Pro Pro Val NH₂
133. Xcm Val Xan Pro Pro Val NH₂
134. Xcn Val Xan Pro Pro Val NH₂
135. Xhn Val Xan Pro Pro Val NH₂
136. Xho Val Xan Pro Pro Val NH₂
137. Xhp Val Xan Pro Pro Val NH₂
138. Xhq Val Xan Pro Pro Val NH₂
139. Xby Val Xan Pro Pro NH₂
140. Xed Val Xan Pro Pro NH₂
141. Xee Val Xan Pro Pro NH₂
142. Xef Val Xan Pro Pro NH₂
143. Xbz Val Xan Pro Pro NH₂
144. Xeg Val Xan Pro Pro NH₂
145. Xca Val Xan Pro Pro NH₂
146. Xcb Val Xan Pro Pro NH₂
147. Xcc Val Xan Pro Pro NH₂
148. Xce Val Xan Pro Pro NH₂
149. Xcg Val Xan Pro Pro NH₂
150. Xch Val Xan Pro Pro NH₂
151. Xci Val Xan Pro Pro NH₂
152. Xck Val Xan Pro Pro NH₂
153. Xcl Val Xan Pro Pro NH₂
154. Xcm Val Xan Pro Pro NH₂
155. Xcn Val Xan Pro Pro NH₂
156. Xhn Val Xan Pro Pro NH₂
157. Xho Val Xan Pro Pro NH₂
158. Xhp Val Xan Pro Pro NH₂
159. Xhq Val Xan Pro Pro NH₂
160. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xei
161. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xem
162. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xeo
163. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xep
164. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xeq
165. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xex
166. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xey
167. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xfb
168. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xfe
169. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xfh
170. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xfu
171. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xfv
172. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xft
173. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xfw

174. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xfx
175. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xga
176. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xgd
177. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xgg
178. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xgh
179. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xgi
180. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xgl
181. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xgs
182. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xgv
183. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xhe
184. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xgy
185. Xaa Val Xan Pro Pro Val xhd
186. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xhb
187. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xhc
188. Xaa Val Xan Pro Pro Val Xhl
189. Xaa Val Xan Pro Pro Xeh
190. Xaa Val Xan Pro Pro Xen
191. Xaa Val Xan Pro Pro Xeo
192. Xaa Val Xan Pro Pro Xep
193. Xaa Val Xan Pro Pro Xeq
194. Xaa Val Xan Pro Pro Xer
195. Xaa Val Xan Pro Pro Xet
196. Xaa Val Xan Pro Pro Xeu
197. Xaa Val Xan Pro Pro Xes
198. Xaa Val Xan Pro Pro Xew
199. Xaa Val Xan Pro Pro Xez
200. Xaa Val Xan Pro Pro Xfc
201. Xaa Val Xan Pro Pro Xff
202. Xaa Val Xan Pro Pro Xfi
203. Xaa Val Xan Pro Pro Xfs
204. Xaa Val Xan Pro Pro Xfz
205. Xaa Val Xan Pro Pro Xgc
206. Xaa Val Xan Pro Pro Xgf
207. Xaa Val Xan Pro Pro Xgm
208. Xaa Val Xan Pro Pro Xgr
209. Xaa Val Xan Pro Pro Xgu
210. Xaa Val Xan Pro Pro Xgs
211. Xaa Val Xan Pro Pro Xgx
212. Xaa Val Xan Pro Pro Xha
213. Xaa Val Xan Pro Pro Xhk
214. Xaa Val Xan Pro Xek
215. Xaa Val Xan Pro Xen
216. Xaa Val Xan Pro Xer
217. Xaa Val Xan Pro Xep
218. Xaa Val Xan Pro Xeq
219. Xaa Val Xan Pro Xer
220. Xaa Val Xan Pro Xet

221. Xaa Val Xan Pro Xeu
222. Xaa Val Xan Pro Xes
223. Xaa Val Xan Pro Xfa
224. Xaa Val Xan Pro Xfd
225. Xaa Val Xan Pro Xfg
226. Xaa Val Xan Pro Xfl
227. Xaa Val Xan Pro Xfk
228. Xaa Val Xan Pro Xfm
229. Xaa Val Xan Pro Xfn
230. Xaa Val Xan Pro Xfo
231. Xaa Val Xan Pro Xfp
232. Xaa Val Xan Pro Xfq
233. Xaa Val Xan Pro Xfr
234. Xaa Val Xan Pro Xfy
235. Xaa Val Xan Pro Xgb
236. Xaa Val Xan Pro Xge
237. Xaa Val Xan Pro Xgk
238. Xaa Val Xan Pro Xgn
239. Xaa Val Xan Pro Xhi
240. Xaa Val Xan Pro Xgo
241. Xaa Val Xan Pro Xgp
242. Xaa Val Xan Pro Xgq
243. Xaa Val Xan Pro Xgt
244. Xaa Val Xan Pro Xgw
245. Xaa Val Xan Pro Xgz
246. Xaa Val Xan Pro Xhm
247. Xaa Xco Pro Pro Val Phe NH₂
248. Xaa Xcp Pro Pro Val Phe NH₂
249. Xaa Xcq Pro Pro Val Phe NH₂
250. Xaa Xcr Pro Pro Val Phe NH₂
251. Xaa Xcs Pro Pro Val Phe NH₂
252. Xaa Xct Pro Pro Val Phe NH₂
253. Xaa Xcu Pro Pro Val Phe NH₂
254. Xaa Xcw Pro Pro Val Phe NH₂
255. Xaa Xcv Pro Pro Val Phe NH₂
256. Xaa Xcx Pro Pro Val Phe NH₂
257. Xaa Xcy Pro Pro Val Phe NH₂
258. Xaa Xda Pro Pro Val Phe NH₂
259. Xaa Xdb Pro Pro Val Phe NH₂
260. Xaa Xdc Pro Pro Val Phe NH₂
261. Xaa Xdd Pro Pro Val Phe NH₂
262. Xaa Xdf Pro Pro Val Phe NH₂
263. Xaa Xdg Pro Pro Val Phe NH₂
264. Xaa Xdh Pro Pro Val Phe NH₂
265. Xaa Xco Pro Pro Val NH₂
266. Xaa Xcp Pro Pro Val NH₂
267. Xaa Xcq Pro Pro Val NH₂

268. Xaa Xcr Pro Pro Val NH₂
269. Xaa Xcs Pro Pro Val NH₂
270. Xaa Xct Pro Pro Val NH₂
271. Xaa Xcu Pro Pro Val NH₂
272. Xaa Xcw Pro Pro Val NH₂
273. Xaa Xcv Pro Pro Val NH₂
274. Xaa Xcx Pro Pro Val NH₂
275. Xaa Xcy Pro Pro Val NH₂
276. Xaa Xcz Pro Pro Val NH₂
277. Xaa Xda Pro Pro Val NH₂
278. Xaa Xdb Pro Pro Val NH₂
279. Xaa Xdc Pro Pro Val NH₂
280. Xaa Xde Pro Pro Val NH₂
281. Xaa Xdf Pro Pro Val NH₂
282. Xaa Xdg Pro Pro Val NH₂
283. Xaa Xdh Pro Pro Val NH₂
284. Xaa Xco Pro Pro NH₂
285. Xaa Xcp Pro Pro NH₂
286. Xaa Xcq Pro Pro NH₂
287. Xaa Xcr Pro Pro NH₂
288. Xaa Xcs Pro Pro NH₂
289. Xaa Xct Pro Pro NH₂
290. Xaa Xcu Pro Pro NH₂
291. Xaa Xcw Pro Pro NH₂
292. Xaa Xcv Pro Pro NH₂
293. Xaa Xcx Pro Pro NH₂
294. Xaa Xcy Pro Pro NH₂
295. Xaa Xcz Pro Pro NH₂
296. Xaa Xda Pro Pro NH₂
297. Xaa Xdb Pro Pro NH₂
298. Xaa Xdc Pro Pro NH₂
299. Xaa Xdd Pro Pro NH₂
300. Xaa Xdf Pro Pro NH₂
301. Xaa Xdg Pro Pro NH₂
302. Xaa Xdh Pro Pro NH₂
303. Xds Xan Pro Pro Val Phe NH₂
304. Xdt Xan Pro Pro Val Phe NH₂
305. Xdu Xan Pro Pro Val Phe NH₂
306. Xdv Xan Pro Pro Val Phe NH₂
307. Xdw Xan Pro Pro Val Phe NH₂
308. Xdx Xan Pro Pro Val Phe NH₂
309. Xdy Xan Pro Pro Val Phe NH₂
310. Xdz Xan Pro Pro Val Phe NH₂
311. Xea Xan Pro Pro Val Phe NH₂
312. Xeb Xan Pro Pro Val Phe NH₂
313. Xec Xan Pro Pro Val Phe NH₂
314. Xds Xan Pro Pro Val NH₂

315. Xdt Xan Pro Pro Val NH₂
316. Xdu Xan Pro Pro Val NH₂
317. Xdv Xan Pro Pro Val NH₂
318. Xdw Xan Pro Pro Val NH₂
319. Xdx Xan Pro Pro Val NH₂
320. Xdy Xan Pro Pro Val NH₂
321. Xdz Xan Pro Pro Val NH₂
322. Xea Xan Pro Pro Val NH₂
323. Xeb Xan Pro Pro Val NH₂
324. Xec Xan Pro Pro Val NH₂
325. Xds Xan Pro Pro NH₂
326. Xdt Xan Pro Pro NH₂
327. Xdu Xan Pro Pro NH₂
328. Xdv Xan Pro Pro NH₂
329. Xdw Xan Pro Pro NH₂
330. Xdx Xan Pro Pro NH₂
331. Xdy Xan Pro Pro NH₂
332. Xdz Xan Pro Pro NH₂
333. Xea Xan Pro Pro NH₂
334. Xeb Xan Pro Pro NH₂
335. Xec Xan Pro Pro NH₂
336. Xds Val Pro Pro Val Phe NH₂
337. Xds Val Pro Pro NH₂
338. Xdv Val Pro Pro NH₂
339. Xds Xan Pro Xfy
340. Xdv Xan Pro Xfy
341. Xaa Val Xhf Pro Pro Val Phe NH₂
342. Xaa Val Xhg Pro Pro Val Phe NH₂
343. Xaa Val Xhh Pro Pro Val Phe NH₂
344. Xaa Val Xhf Pro Pro Val NH₂
345. Xaa Val Xhg Pro Pro Val NH₂
346. Xaa Val Xhh Pro Pro Val NH₂
347. Xaa Val Xhf Pro Pro NH₂
348. Xaa Val Xhg Pro Pro NH₂
349. Xaa Val Xhh Pro Pro NH₂
350. Xaa Val Xhf Pro Xfy
351. Xaa Val Xhg Pro Xfy
352. Xaa Val Xhh Pro Xfy
353. Xaa Val Xhf Pro Xgb
354. Xaa Val Xhg Pro Xgb
355. Xaa Val Xhh Pro Xgb
356. Xed Val Xan Pro Xfy
357. Xby Val Xan Pro Xfy
358. Xby Val Xan Pro Xhi
359. Xef Val Xan Pro Xfy
360. Xef Val Xan Pro Xhi
361. Xca Val Xan Pro Xfy

362. Xca Val Xan Pro Xhi
363. Xaa Val Xan Pro Xdp Phe NH₂
364. Xaa Val Xan Pro Xdq Phe NH₂
365. Xaa Val Xan Pro Xdr Phe NH₂
366. Xaa Val Xan Pro Xdp NH₂
367. Xaa Val Xan Pro Xdq NH₂
368. Xaa Val Xan Pro Xdr NH₂
369. Xaa Val Xan Pro Pro Xdi NH₂
370. Xaa Val Xan Pro Pro Xcs NH₂
371. Xaa Val Xan Pro Pro Xct NH₂
372. Xaa Val Xan Pro Pro Xcu NH₂
373. Xaa Xcs Pro Pro Xdi NH₂
374. Xaa Xct Pro Pro Xdi NH₂
375. Xaa Xcs Pro Xdp Phe NH₂
376. Xaa Xct Pro Xdp Phe NH₂
377. Xaa Xcs Pro Xdp NH₂
378. Xaa Xct Pro Xdp NH₂
379. Xaa Xcs Pro Xdq NH₂
380. Xaa Xct Pro Xdq NH₂
381. Xaa Xcs Pro Xdr NH₂
382. Xaa Xct Pro Xdr NH₂
383. Xaa Val Xan Pro Pro Xdi NH₂
384. Xaa Val Xan Pro Pro Xdk NH₂
385. Xaa Val Xan Pro Pro Xdl NH₂
386. Xaa Val Xan Pro Pro Xdm NH₂
387. Xaa Val Xan Pro Pro Xdn NH₂
388. Xaa Val Xan Pro Pro Xdo NH₂
389. Xca Val Xan Pro Pro Phe Phe NH₂
390. Xby Val Xan Pro Pro Phe Phe NH₂
391. Xca Val Xan Pro Pro Phe Phe NH₂
392. Xef Val Xhf Pro Pro tLeu Phe NH₂
393. Xef Val Xhf Pro Pro tLeu Aic NH₂
394. Xef Val Xhf Pro Pro tLeu Tic NH₂
395. Xef Val Xan Pro Xfy
396. Xef Val Xan Pro Xbg
397. Xef Val Xan Pro Xbh
398. Xef Val Xan Pro Xgn
399. Xca Xct Pro Xfy
400. Xaa tLeu Xan Pro Pro Val Phe NH₂
401. Xaa Leu Xan Pro Pro Val Phe NH₂
402. Xaa Ile Xan Pro Pro Val Phe NH₂
403. Xaa Val Xan Pro Pro tLeu Phe NH₂
404. Xaa Val Xan Pro Pro Leu Phe NH₂
405. Xaa Val Xan Pro Pro Ile Phe NH₂
406. Xaa Val Xan Pro Pro Val Dab NH₂
407. Xaa Val Xan Pro Pro Val Ala NH₂
408. Xaa Dab Xan Pro Pro Val Phe NH₂

409. Xaa Dab Xan Pro Pro Val NH₂
410. Xaa Dab Xan Pro Pro NH₂
411. Xht Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
412. Xhu Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
413. Xht Val Xan Pro Pro Val NH₂
413(a). Xhu Val Xan Pro Pro Val NH₂
414. Xht Val Xan Pro Pro NH₂
415. Xhu Val Xan Pro Pro NH₂
416. Xaa Val Xhy Pro Pro Val Phe NH₂
417. Xaa Val Xhz Pro Pro Val Phe NH₂
418. Xaa Val Xhy Pro Pro Val NH₂
419. Xaa Val Xhz Pro Pro Val NH₂
420. Xaa Val Xhy Pro Pro NH₂
421. Xaa Leu Xhz Pro Pro NH₂
422. Xaa Val Xhy Xfy
423. Xa Val Xhz Xfy
424. Xhv Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
425. Xhw Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
426. Xhx Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
427. Xhv Val Xan Pro Pro Val NH₂
428. Xhw Val Xan Pro Pro Val NH₂
429. Xhx Val Xan Pro Pro Val NH₂
430. Xhv Val Xan Pro Pro NH₂
431. Xhw Val Xan Pro Pro NH₂
432. Xhx Val Xan Pro Pro NH₂
433. Xaa Val Xan Pro Xia
434. Xaa Val Xan Pro Xib
435. Xaa Val Xan Pro Xic
436. Xaa Val Xan Pro Xid
437. Xaa Val Xan Pro Xie
438. Xby Val Xan Pro Xia
439. Xby Val Xan Pro Xib
440. Xby Val Xan Pro Xic
441. Xby Val Xan Pro Xid
442. Xby Val Xan Pro Xie
443. Xca Val Xan Pro Xia
444. Xca Val Xan Pro Xib
445. Xca Val Xan Pro Xic
446. Xca Val Xan Pro Xid
447. Xca Val Xan Pro Xie
448. Xed Val Xan Pro Xia
449. Xed Val Xan Pro Xib
450. Xed Val Xan Pro Xic
451. Xed Val Xan Pro Xid
452. Xed Val Xan Pro Xie
453. Xby Leu Xan Pro Xia
454. Xby Leu Xan Pro Xib

455. Xby Ile Xan Pro Xic
456. Xby Ile Xan Pro Xid
457. Xby Leu Xan Pro Xie
458. Xca Leu Xan Pro Xia
459. Xca Val Xao Pro Xib
460. Xca Val Xao Pro Xic
461. Xat Val Xhf Pro Xak Leu Phe NH₂
462. Xat Val Xhf Pro Xhr Leu Phe NH₂
463. Xed Val Xhf Pro Xak Leu Phe NH₂
464. Xed Val Xhf Pro Xhr Leu Phe NH₂
465. Xat Val Xhf Pro Xak Val NH₂
466. Xat Val Xhf Pro Xhr Val NH₂
467. Xed Val Xhf Pro Xak Val NH₂
468. Xed Val Xhf Pro Xhr Val NH₂
469. Xat Val Xhf Pro Xak NH₂
470. Xat Val Xhf Pro Xhr NH₂
471. Xed Val Xhf Pro Xak NH₂
472. Xat Val Xhf Pro Xia
473. Xat Val Xhf Pro Xib
474. Xed Val Xhf Pro Xic
475. Xed Val Xhf Pro Xid
476. Xat Val Xhf Pro Xie
477. Xat Val Xhf Pro Xhs NH₂
478. Xed Val Xhf Pro Xhs NH₂
479. Xat Val Xhf Pro Xak Xfz
480. Xat Val Xhf Pro Xhr Xfz
481. Xed Val Xhf Pro Xak Xfz
482. Xed Val Xhf Pro Xhr Xfz
483. Xat Val Xhf Pro Xak Xbw
484. Xat Val Xhf Pro Xhr Xbw
485. Xed Val Xhf Pro Xak Xbw
486. Xed Val Xhf Pro Xhr Xbw
487. Xat Val Xhf Pro Xak Xer
488. Xat Val Xhf Pro Xhr Xer
489. Xed Val Xhf Pro Xak Xer
490. Xed Val Xhf Pro Xhr Xer
491. Xat Val Xhf Pro Xak Xgi
492. Xat Val Xhf Pro Xhr Xgi
493. Xed Val Xhf Pro Xak Xgi
494. Xed Val Xhf Pro Xhr Xgi
495. Xat Val Xhf Pro Xak Xif
496. Xat Val Xhf Pro Xhr Xif
497. Xed Val Xhf Pro Xak Xif
498. Xed Val Xhf Pro Xhr Xif
499. Xat Val Xhf Pro Xak Xig
500. Xat Val Xhf Pro Xhr Xig
501. Xed Val Xhf Pro Xak Xig

502. Xed Val Xht Pro Xnr xig
503. Xaa Val Xan Pro Pro Xif
504. Xaa Val Xan Pro Xig
505. Xca Val Xan Pro Pro Xif
506. Xca Val Xan Pro Xig
507. Xby Val Xan Pro Pro Xif
508. Xby Val Xan Pro Xig
509. Xed Val Xan Pro Pro Xif
510. Xed Val Xan Pro Xig
511. Xaa Leu Xan Pro Pro Xif
512. Xaa Leu Xan Pro Xig
513. Xca Leu Xan Pro Pro Xif
514. Xca Leu Xan Pro Xig
515. Xby Leu Xan Pro Pro Xif
516. Xby Leu Xan Pro Xig
517. Xed Leu Xan Pro Pro Xif
518. Xed Leu Xan Pro Xig
519. Xaa Lys Xan Pro Pro Val Phe NH₂
520. Xaa Lys Xan Pro Pro Val NH₂
521. Xaa Lys Xan Pro Pro NH₂
522. Xaa Lys Xan Pro Xfy
523. Xaa Chg Xan Pro Pro Val NH₂
524. Xaa Chg Xan Pro Pro NH₂
525. Xaa Chg Xan Pro Pro Val Phe NH₂
526. Xaa Val Xii Pro Pro Val Phe NH₂
527. Xaa Val Xii Pro Pro Val NH₂
528. Xaa Val Xii Pro Pro NH₂
529. Xaa Val Xan Pro Pro Val Lys NH₂
530. Xaa Val Xan Pro Xik
531. Xaa Val Xan Pro Pro Xil NH₂
532. Xaa Val Xbu
533. Xby Val Xbu
534. Xca Val Xbu
535. Xaa Val Xbv
536. Xby Val Xbv
537. Xca Val Xbv
538. Xaa Val Xan Pro Pro Xab
539. Xaa Val Xan Xab
540. Xim Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
541. Xin Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
542. Xio Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
543. Xip Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
544. Xiq Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
545. Xkd Val Xan Pro Pro Val Phe NH₂
546. Xim Val Xan Pro Pro Val NH₂
547. Xin Val Xan Pro Pro Val NH₂
548. Xio Val Xan Pro Pro Val NH₂

	549.	Xip	Val	Xan	Pro	Pro	Val	NH ₂
	550.	Xiq	Val	Xan	Pro	Pro	Val	NH ₂
	551.	Xkd	Val	Xan	Pro	Pro	Val	NH ₂
5	552.	Xim	Val	Xan	Pro	Pro	NH ₂	
	553.	Xin	Val	Xan	Pro	Pro	NH ₂	
	554.	Xio	Val	Xan	Pro	Pro	NH ₂	
	555.	Xip	Val	Xan	Pro	Pro	NH ₂	
	556.	Xiq	Val	Xan	Pro	Pro	NH ₂	
	557.	Xkd	Val	Xan	Pro	Pro	NH ₂	
10	558.	Xaa	Val	Xan	Pro	Pro	Val	Xir
	559.	Xaa	Val	Xan	Pro	Pro	Val	Xis
	560.	Xaa	Val	Xan	Pro	Pro	Val	Xit
	561.	Xaa	Val	Xan	Pro	Pro	Val	Xiu
	562.	Xaa	Val	Xan	Pro	Pro	Xiv	
	563.	Xaa	Val	Xan	Pro	Pro	Xiw	
15	564.	Xaa	Val	Xan	Pro	Pro	Xiy	
	565.	Xaa	Val	Xan	Pro	Pro	Xix	
	566.	Xaa	Val	Xan	Pro	Xiz		
	567.	Xaa	Val	Xan	Pro	Xka		
	568.	Xaa	Val	Xan	Pro	Xkb		
	569.	Xaa	Val	Xan	Pro	Xkc		
20	570.	Xke	Val	Xan	Pro	Pro	Val	Phe NH ₂
	571.	Xkf	Val	Xan	Pro	Pro	Val	Phe NH ₂
	572.	Xkg	Val	Xan	Pro	Pro	Val	Phe NH ₂
	573.	Xkh	Val	Xan	Pro	Pro	Val	Phe NH ₂
	574.	Xke	Val	Xan	Pro	Pro	Val	NH ₂
	575.	Xkf	Val	Xan	Pro	Pro	Val	NH ₂
25	576.	Xkg	Val	Xan	Pro	Pro	Val	NH ₂
	577.	Xkh	Val	Xan	Pro	Pro	Val	NH ₂
	578.	Xke	Val	Xan	Pro	Pro	NH ₂	
	579.	Xkf	Val	Xan	Pro	Pro	NH ₂	
	580.	Xkg	Val	Xan	Pro	Pro	NH ₂	
	581.	Xkh	Val	Xan	Pro	Pro	NH ₂	
30	582.	Xaa	Xcz	Pro	Pro	Val	Phe	NH ₂
	583.	Xed	Val	Xhf	Pro	Xhr	NH ₂	

Eksempler på MS-karakteriseringen av de nye syntetiserte
forbindelsene er gitt i den følgende tabell.

5	Eksempel	Hurtig atombombardement	Eksempel	Hurtig atom-
	nr.	MS-analyse mol-vekt (målt)	nr.	bombardement MS-analyse mol-vekt (målt)
10	3	798	56	550
	16	810	101	853
	24	811	115	845
	28	811	139	579
	30	825	234	641
	33	881	403	811
	34	845	544	869
	37	649		
15				

Tabell I - Sekvensidentifikasjon for forbindelser fremstilt ved hjelp av fremgangsmåtene fra eksemplene 1 og 2

	Forbindelse nr.	Sekvens ID-nr.
5	38, 39, 52, 86-91, 93, 214- 246, 350-362, 366-368, 395- 398, 433-452, 459, 460, 469- 478, 504, 506, 508, 510, 530, 566-569, 583	2
10	3, 9, 26-28, 30-33, 35, 36, 95-117, 341-343, 416, 417, 424-426, 526, 540-545, 570-573	3
	4-7, 10, 11, 406, 558-561	4
	8	5
15	12	6
	13, 392, 403	7
	14	8
	15, 16, 29	9
	17, 18	10
20	19, 20	11
	21, 22, 247-264, 303-313, 582	12
	23, 402	13
	24, 400	14
	25, 401	15
25	34	15
	37, 118-138, 344-346	17
	40, 45, 189-213, 369-372, 383- 388, 503, 505, 507, 509, 531, 538, 562-565	18
30	41-43, 48, 49, 527	19
	44	20
	46, 50, 51, 62-65, 70, 139- 159, 347-349, 414, 415, 420, 421, 430-432, 528, 552-557, 578-581	21

	Forbindelse nr.	Sekvens ID-nr.
	47	22
	53-61, 78, 422, 423, 539	23
5	66, 67, 94, 410, 524	24
	68, 69, 284-302, 325-335	25
	73, 83-85	26
	92	27
	160-188	28
10	265-283, 314-324	29
	336	30
	337, 338	31
	339, 340, 377-382, 399	32
	363-365	33
15	373, 374	34
	375, 376	35
	389-391	36
	393, 394	37
	404	38
20	405	39
	407	40
	408	41
	409	42
	411, 412, 418, 419, 427-429,	43
25	546-551, 574-577	
	413, 413 (a), 453, 454, 457,	44
	458, 512, 514, 516, 518	
	455, 456	45
	465-468	46
30	461-464	47
	479-502	48
	515-517	49
	513	50
	519	51

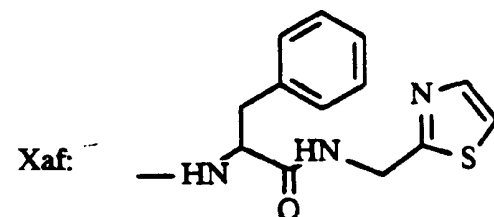
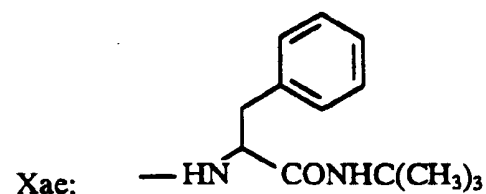
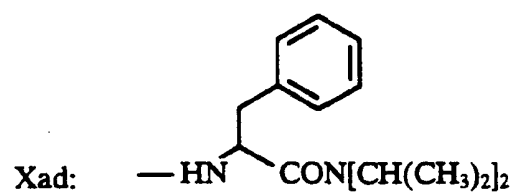
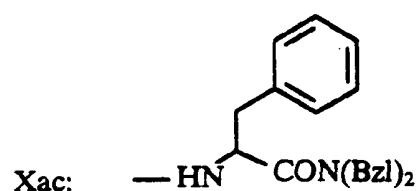
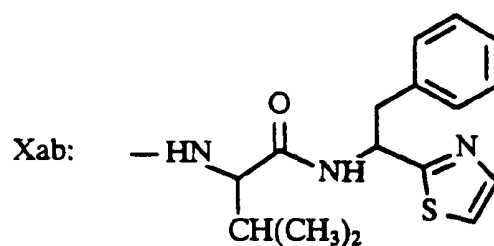
<u>Forbindelse nr.</u>	<u>Sekvens ID-nr.</u>
520	52
521	53
522	54
523	55
525	56
529	57

5

10

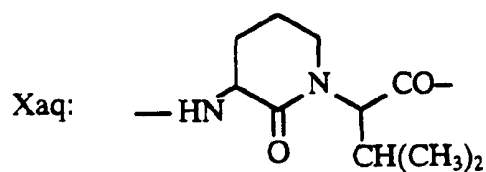
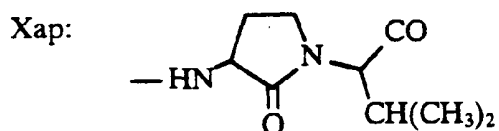
Symbolene Xaa.... i foregående tabell har følgende betydning:

Xaa: N,N-dimetylvalin

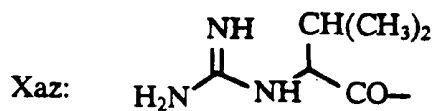


- 30 Xag: Tetrahydroisokinolin-karboksylsyre
 Xah: 1-aminoindan-1-karboksylsyre
 Xai: tert-leucin eller 2-tert-butylglycin
 Xak: Homoprolin eller pipekolinsyre
 Xal: 1-aminopentan-1-karboksylsyre
 35 Xam: N-metylisoleucin
 Xan: N-metylvalin
 Xao: N-metylleucin

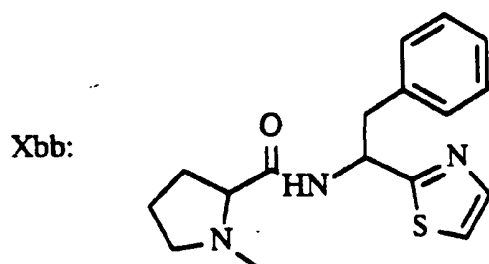
Xan: N-metylvalin
Xao: N-metylleucin

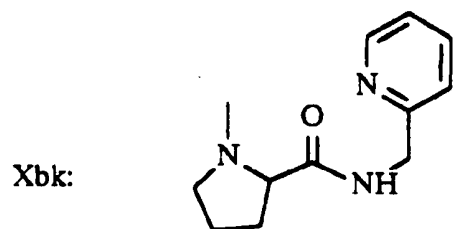
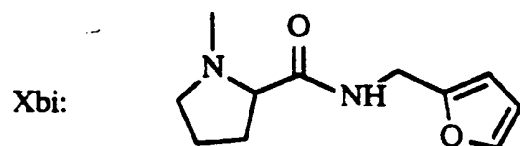
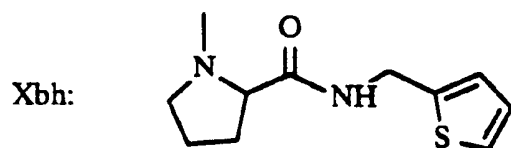
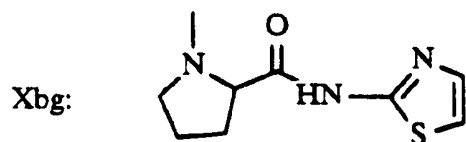
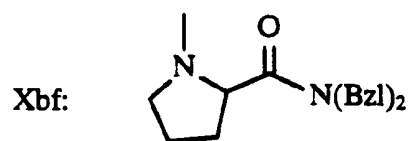
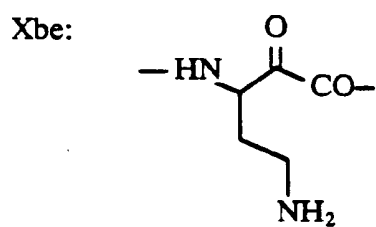
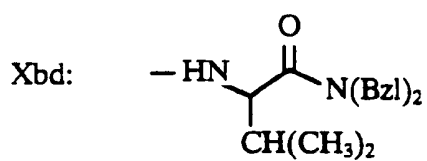
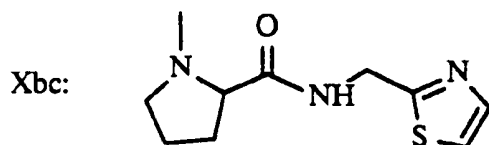


Xar: N-N-dimetylisoleucin
Xas: N,N-dimetylleucin
Xat: N,N-dimetyl-tert-leucin
15 Xau: N,N-dimetyl-3-tert-butylalanin
Xav: N-acetyl-N-metylvalin
Xaw: N-metyl-N-benzylvalin
Xax: N,N-dibutylvalin

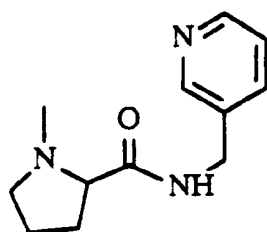


25 Xba: N-benzylvalin

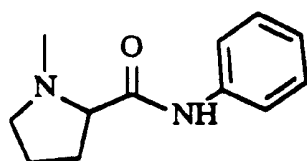




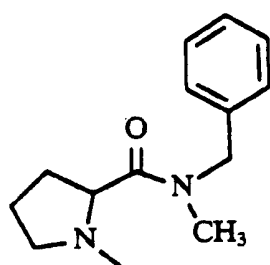
Xbl:



Xbm:



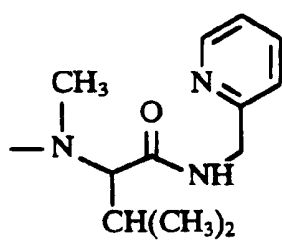
Xbn:



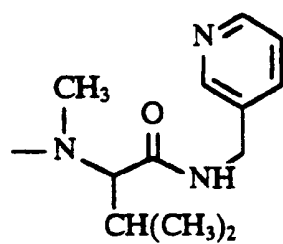
Xbo:

N-methyl-N-isopropylvalin

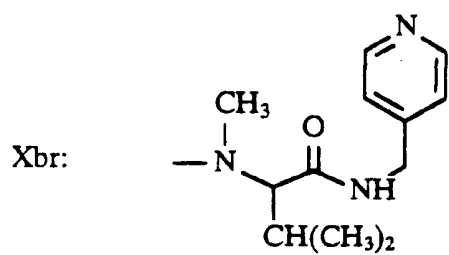
Xbp:



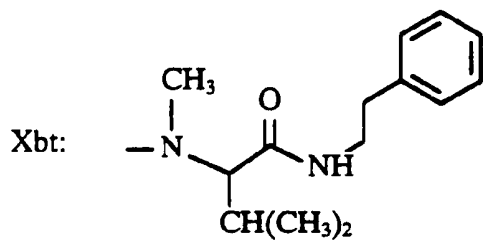
Xbq:



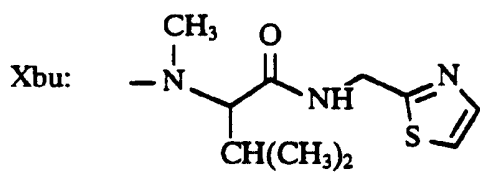
5



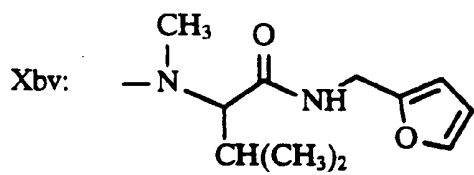
10



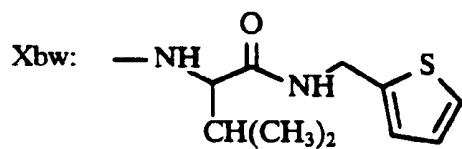
15



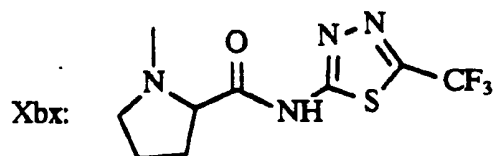
20



25



30

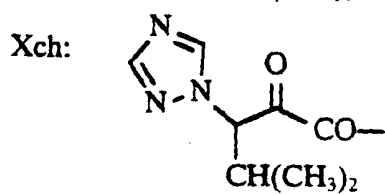
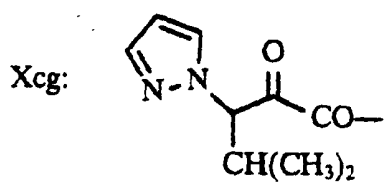
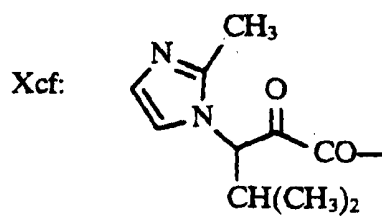
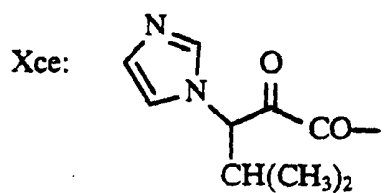
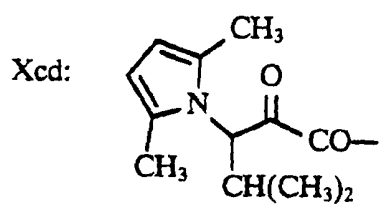
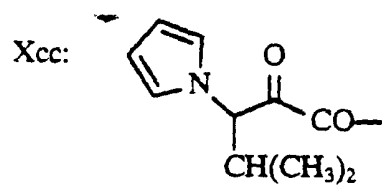


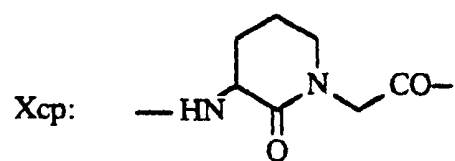
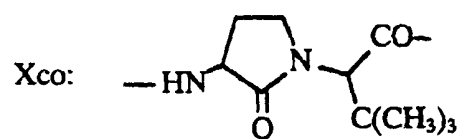
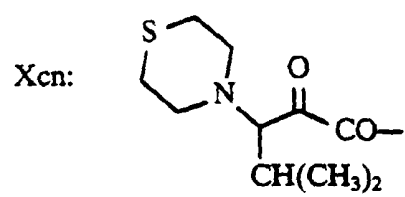
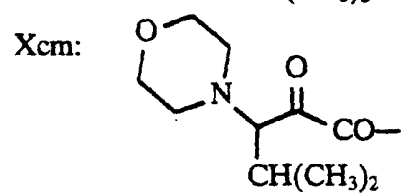
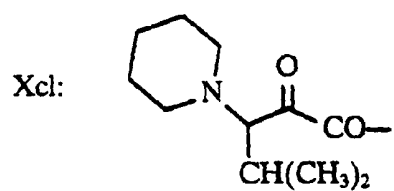
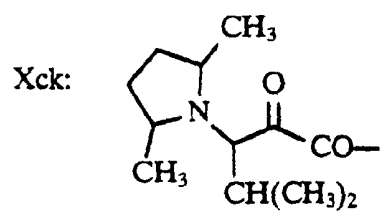
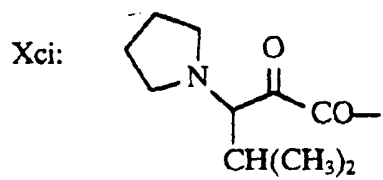
35

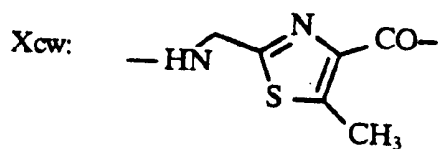
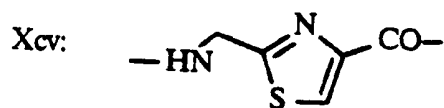
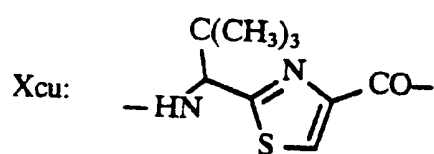
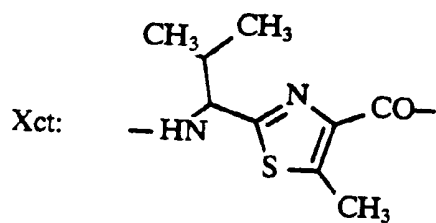
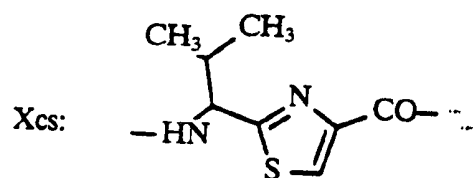
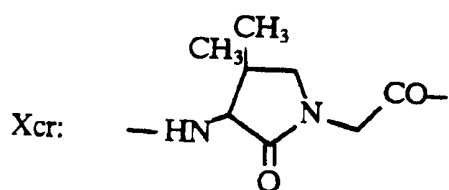
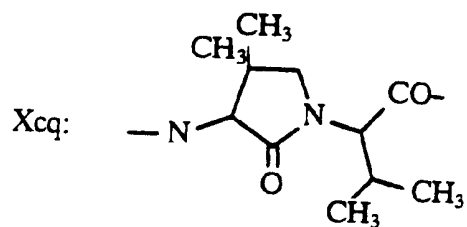
Xby: N,N-diethylvalin
Xbz: N,N-bis(2-fluoretyl)valin

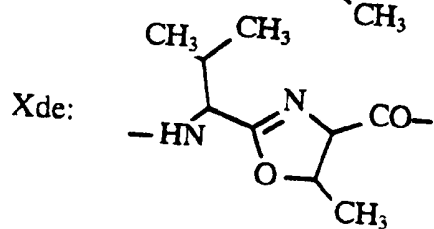
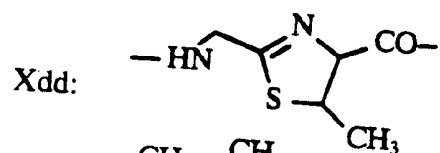
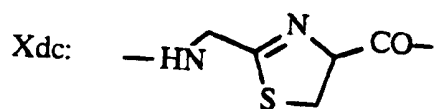
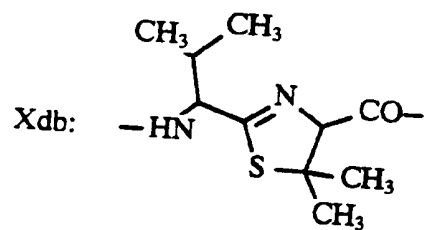
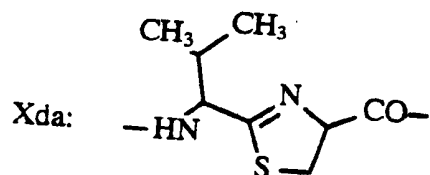
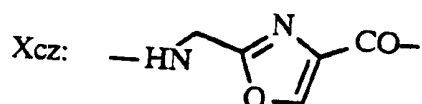
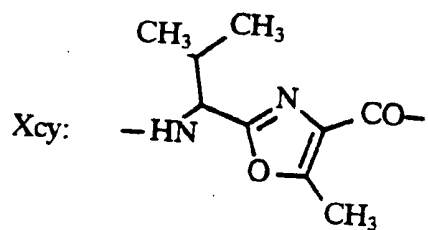
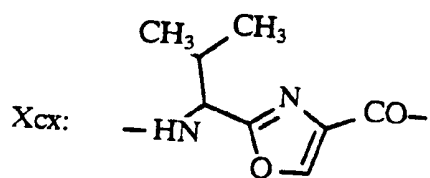
Xca: N,N-dipropylvalin

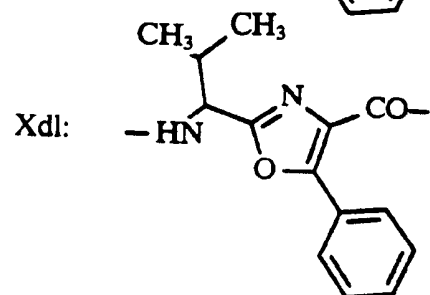
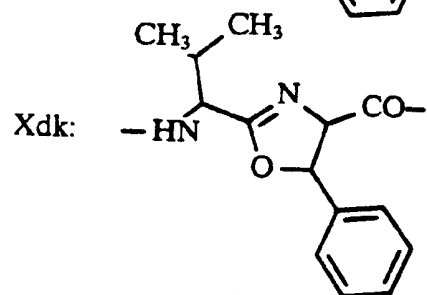
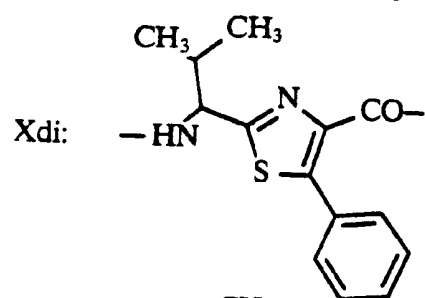
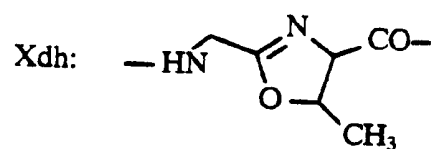
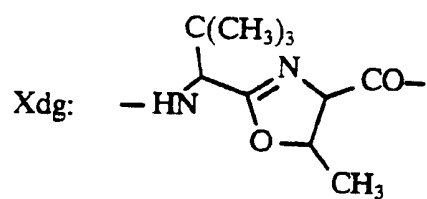
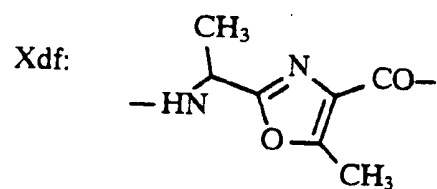
Xcb: N-cyklopropylvalin

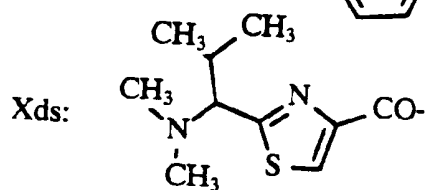
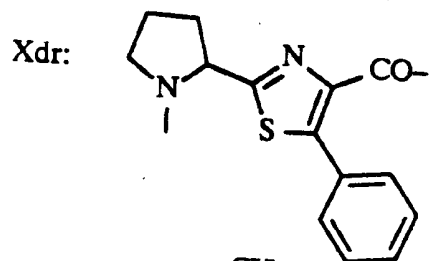
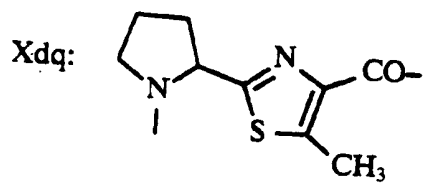
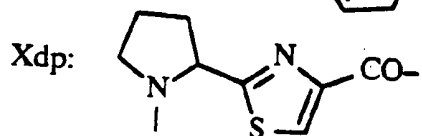
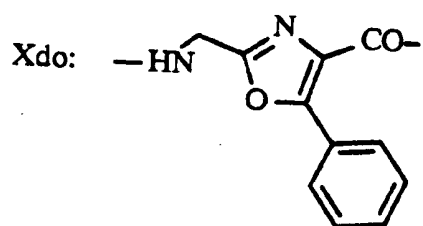
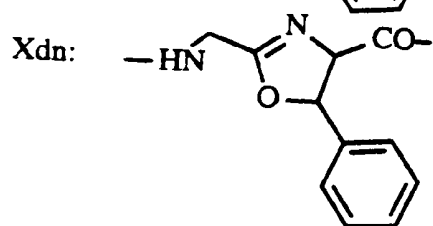
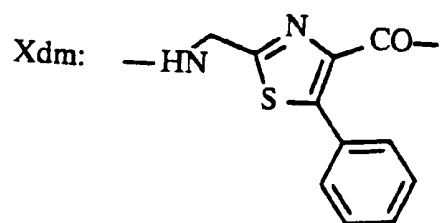


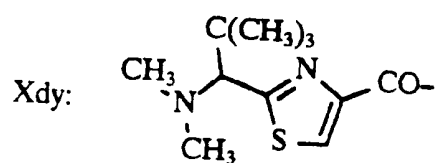
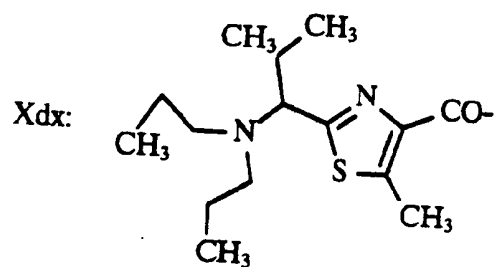
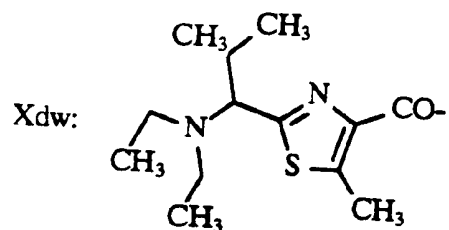
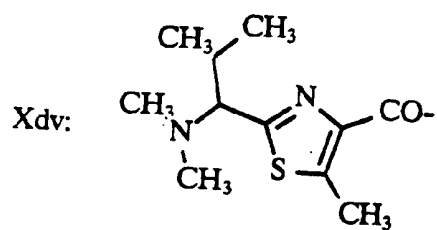
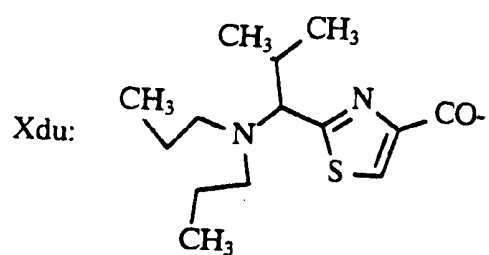
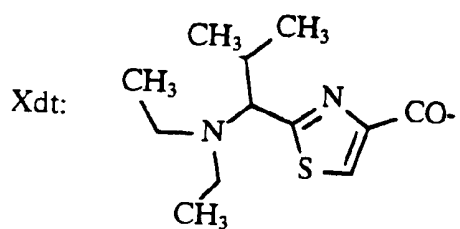


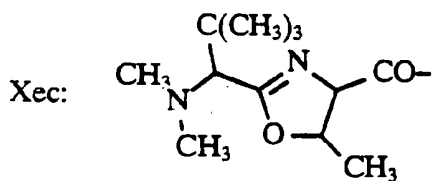
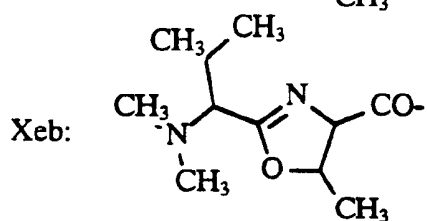
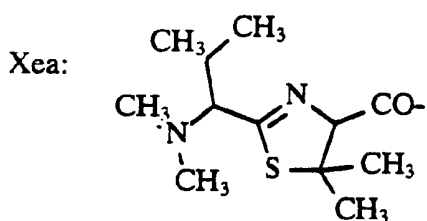
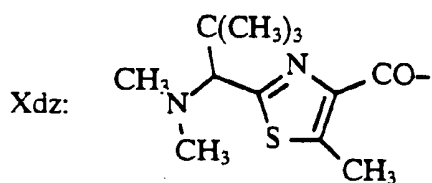










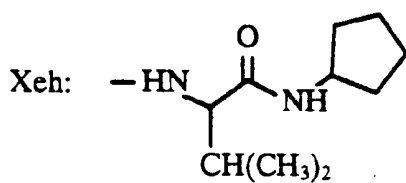


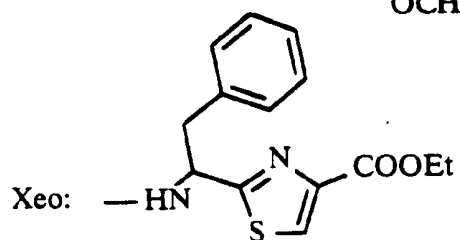
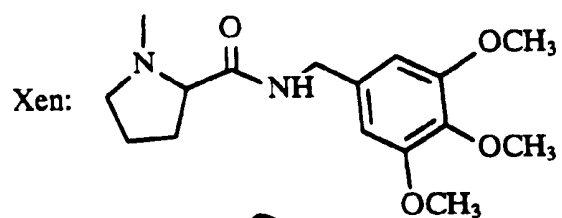
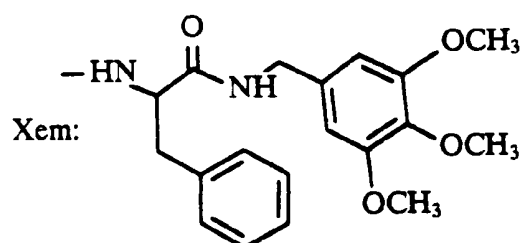
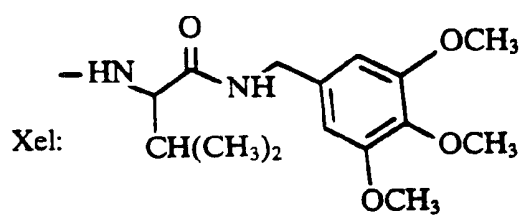
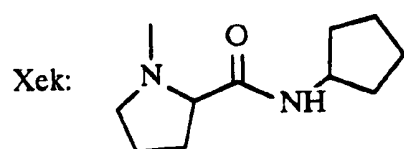
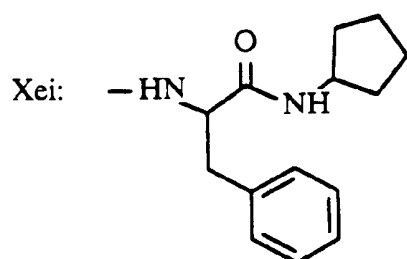
25 Xed: N,N-diethyl-tert-leucin

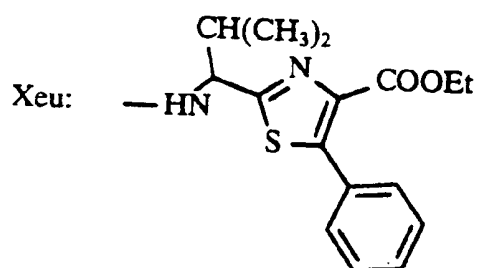
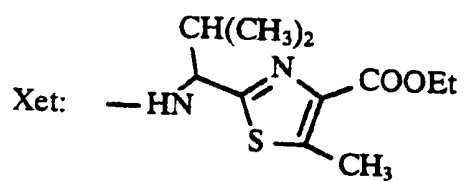
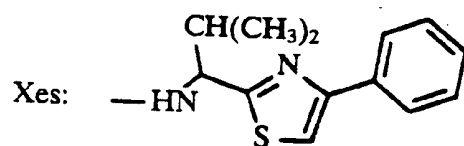
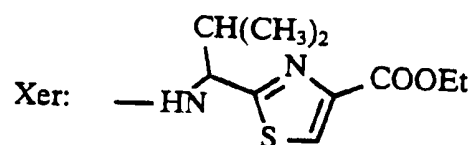
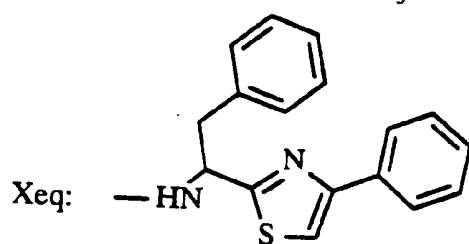
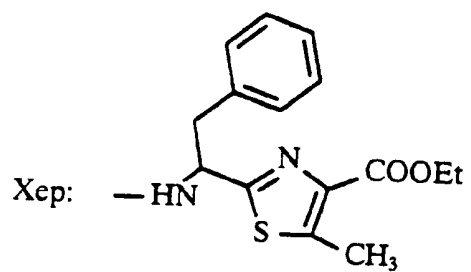
Xee: N,N-ditrifluoretyl-tert-leucin

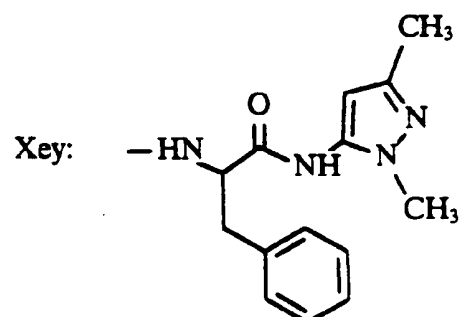
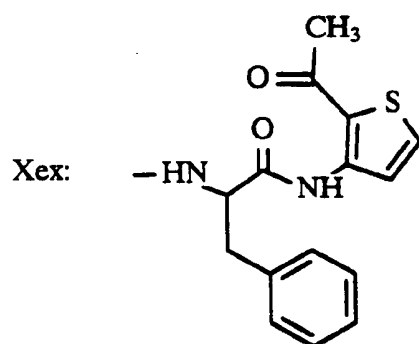
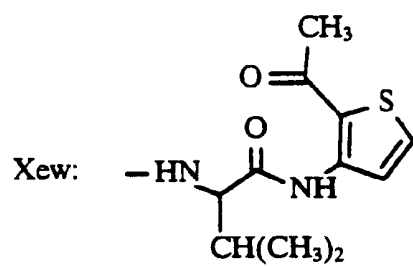
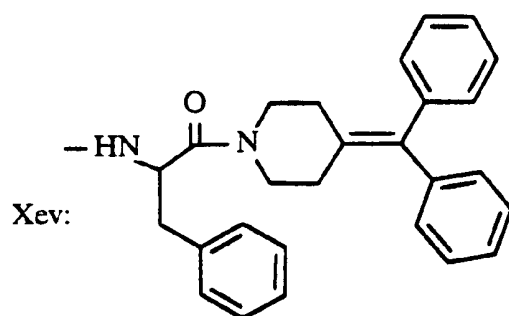
Xef: N,N-dipropyl-tert-leucin

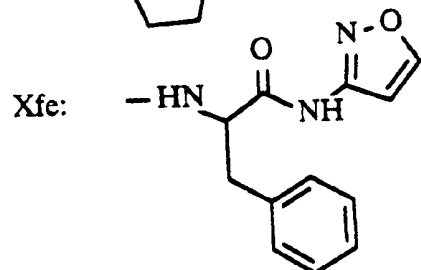
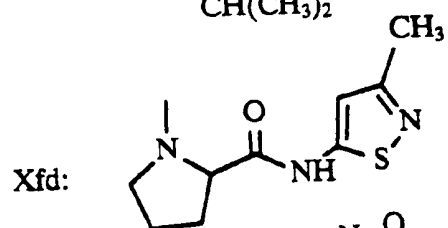
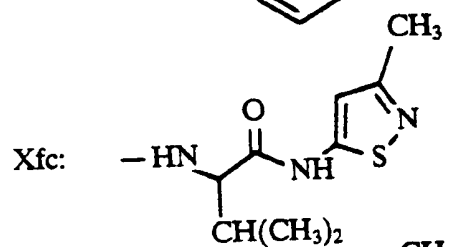
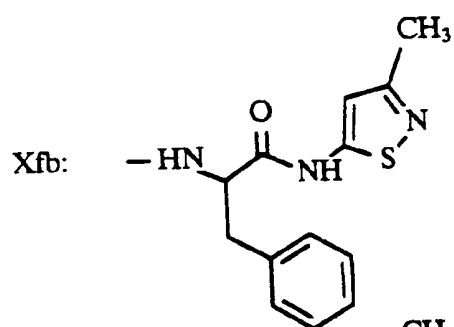
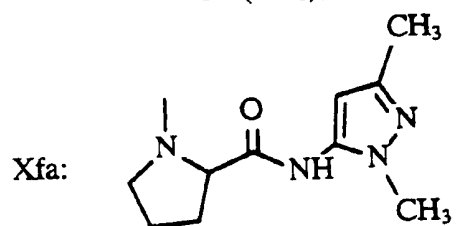
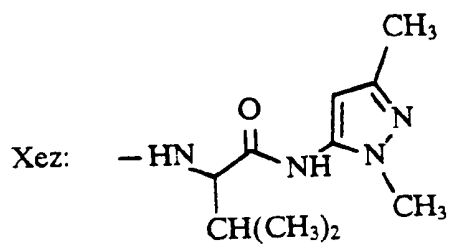
Xeg: N-cyklopropyl-tert-leucin

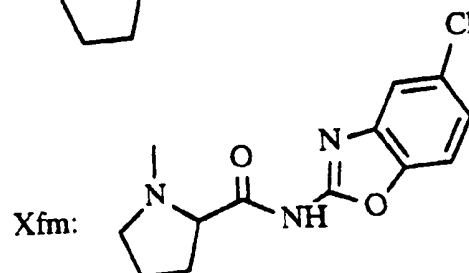
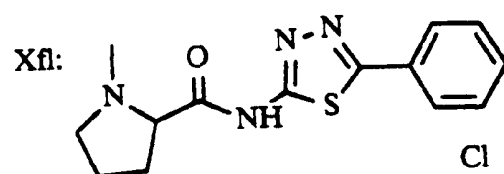
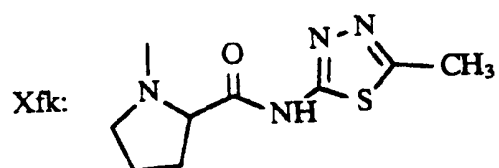
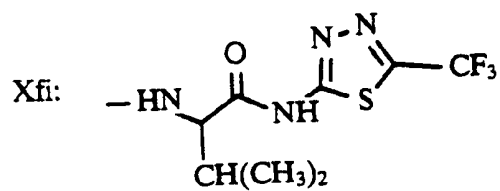
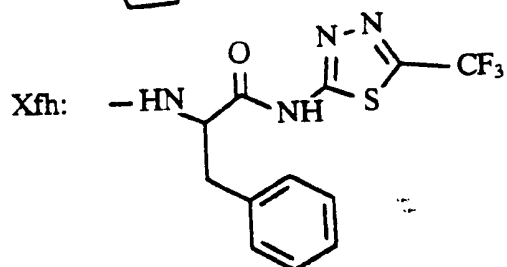
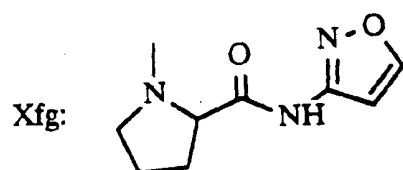
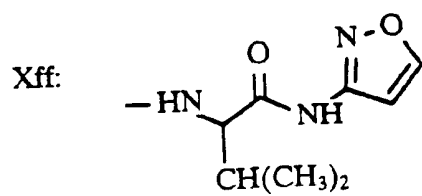


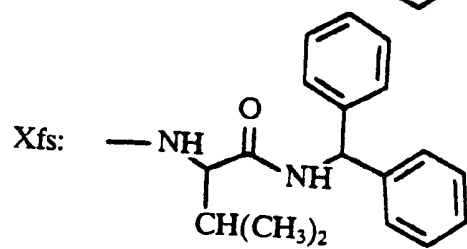
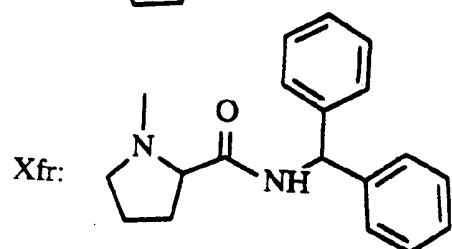
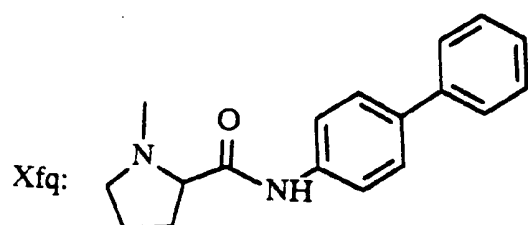
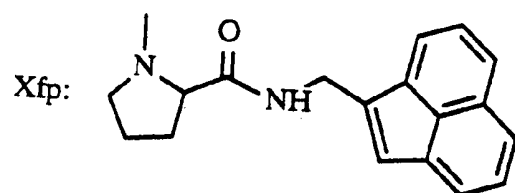
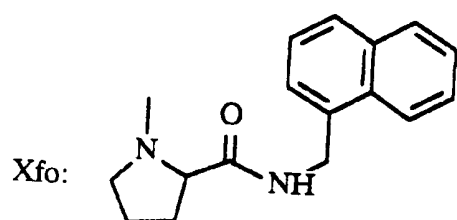
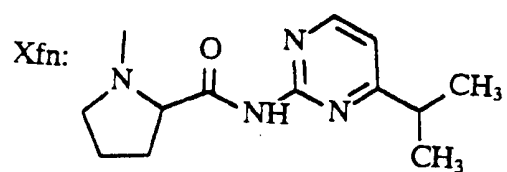


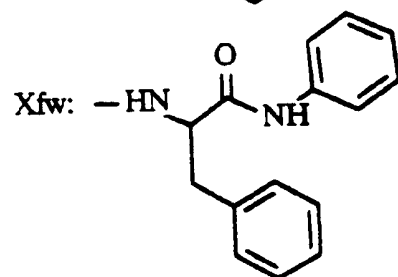
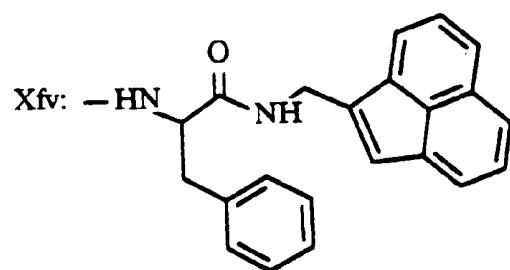
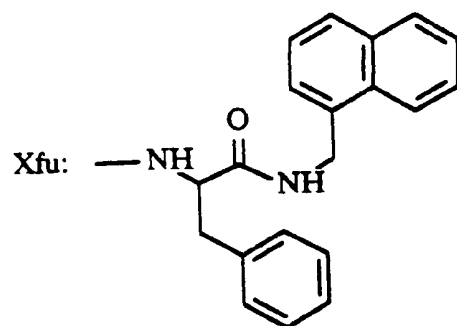
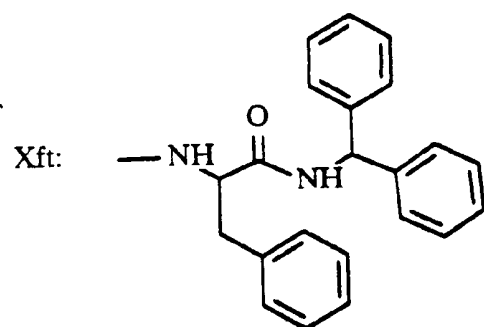


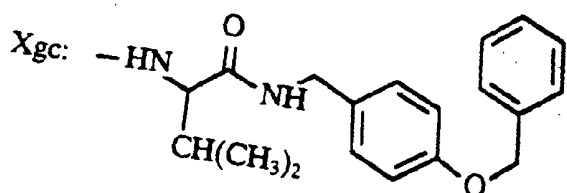
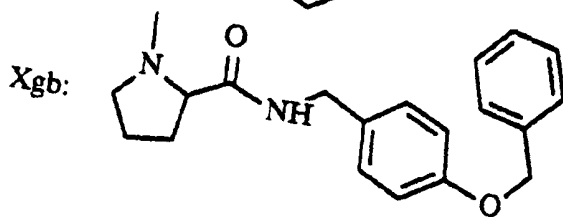
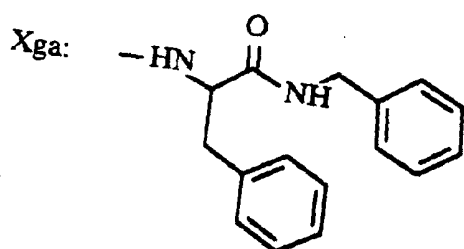
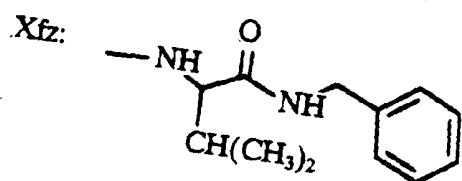
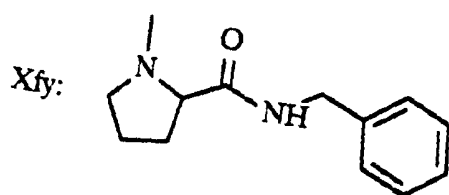
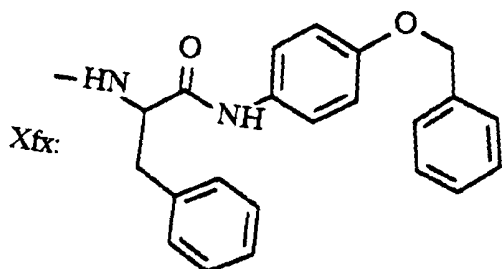


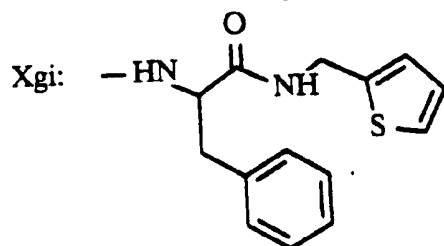
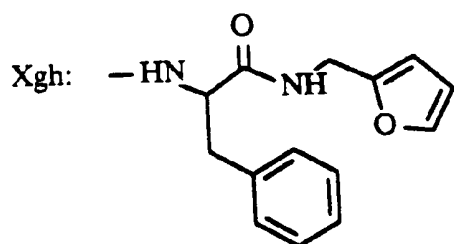
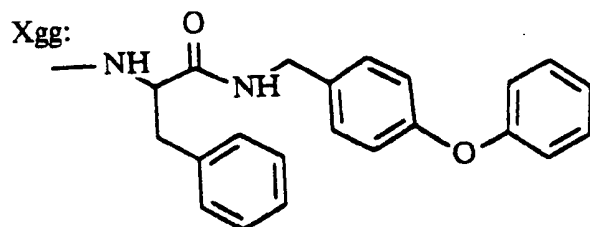
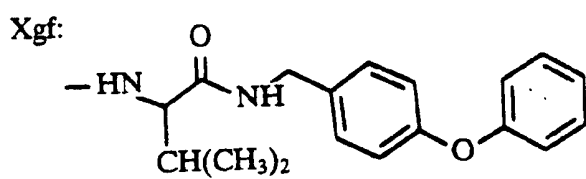
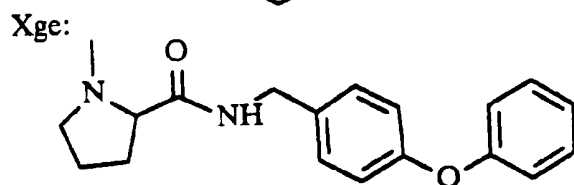
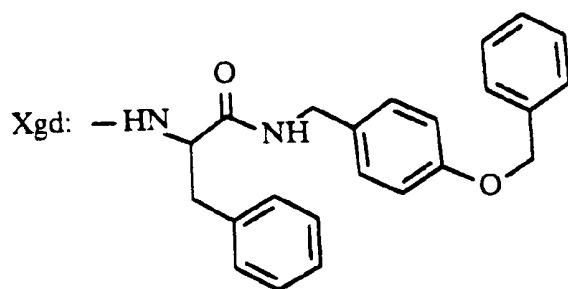




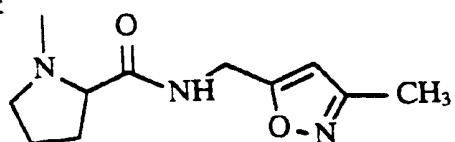




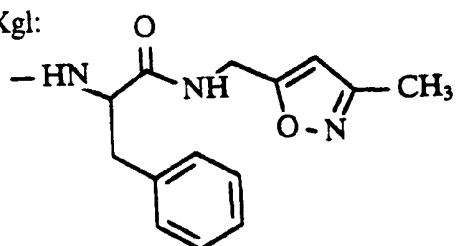




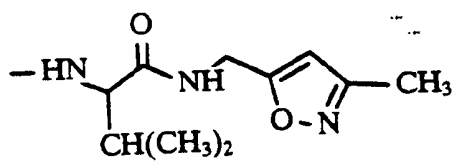
Xgk:



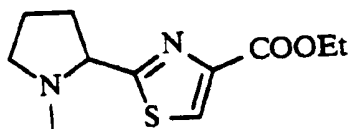
Xgl:



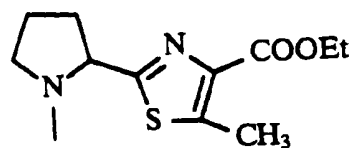
Xgm:



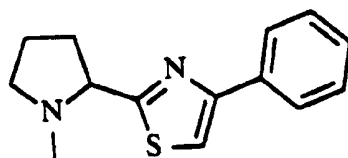
Xgn:



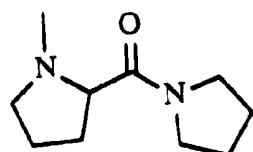
Xgo:

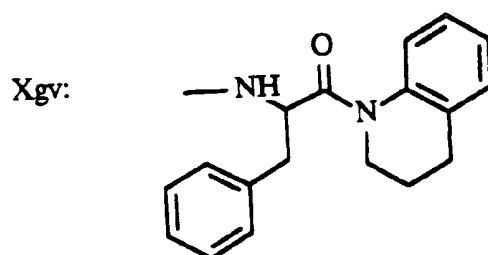
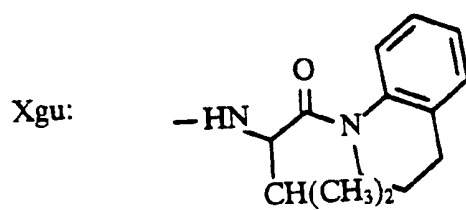
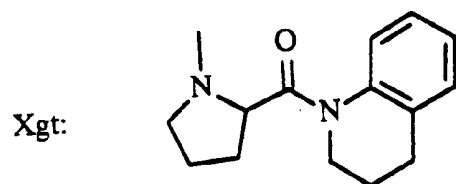
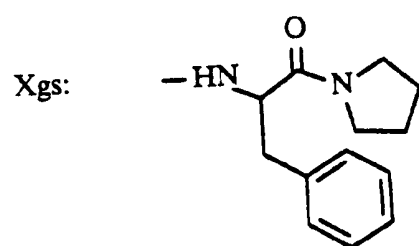
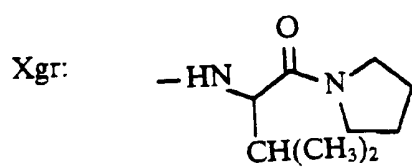


Xgp:

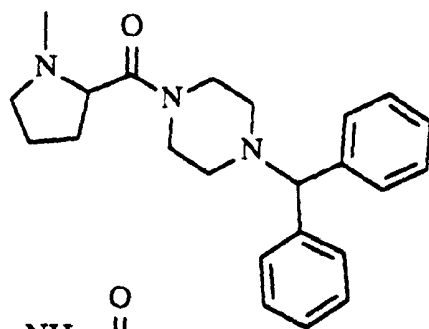


Xgq:

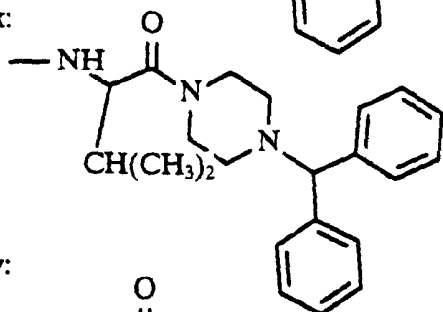




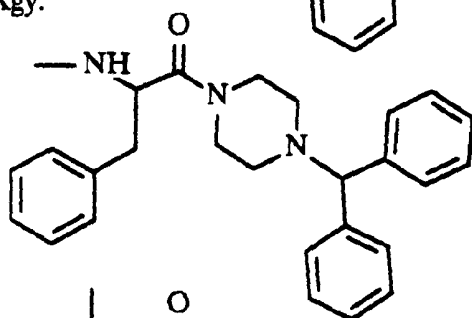
Xgw:



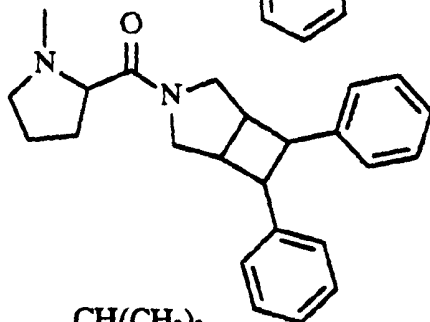
Xgx:



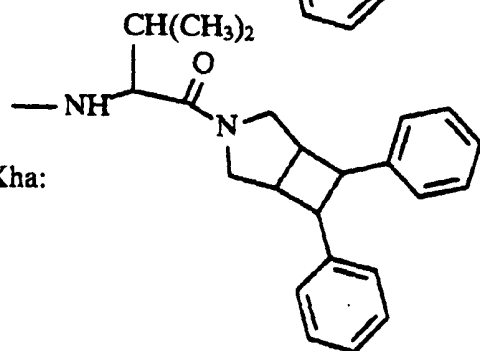
Xgy:

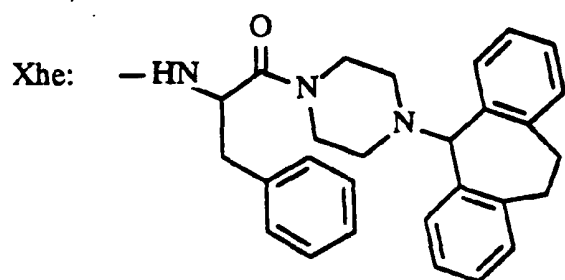
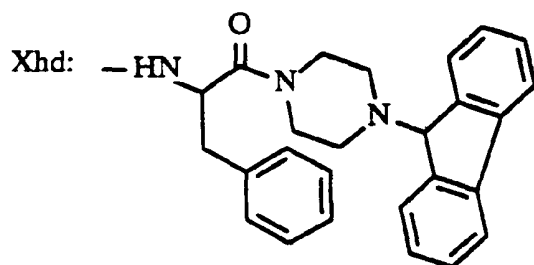
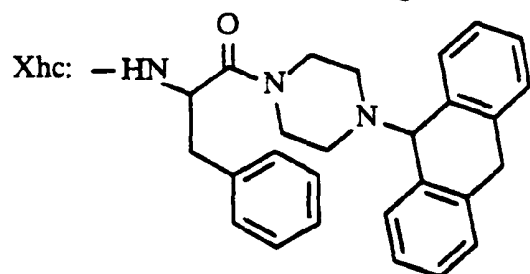
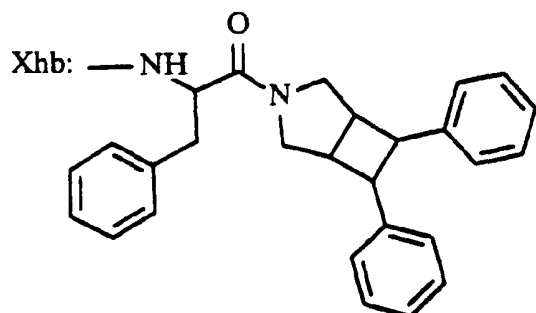


Xgz:



Xha:



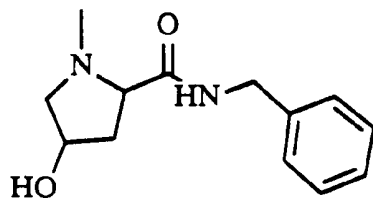


30 Xhf: N-methyl-2-tert-butylglycin

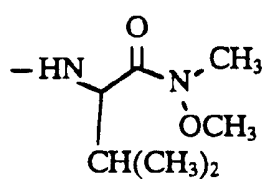
Xhg: N-methyl-3-tert-butylalanin

35 Xhh: N-ethylvalin

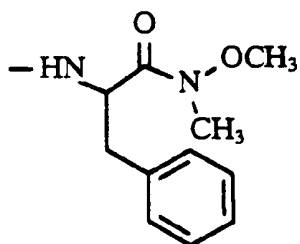
Xhi:



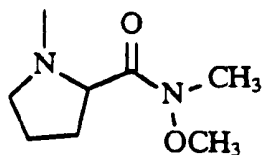
Xhk:



Xhl:



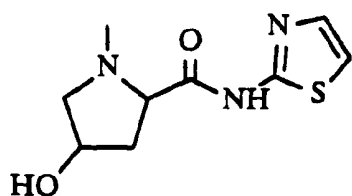
Xhm:



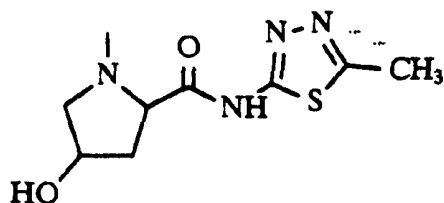
- Xhn: N-ureyl-valin
Xho: N,N-dimetylfenylalanin
Xhp: N,N-dietylfenylalanin
Xhq: N,N-dipropyلفenylalanin
Xhr: Hydroksyprolin
Xhs: 3-tienylalanin
Xht: N,N-dimetyl-3-cykloheksylalanin
Xhu: N,N-dietyl-3-cykloheksylalanin

Xhv:	N-metyl-N-isopropyl-tert-leucin
Xhw:	N-metyl-N-isopropyl-leucin
Xhx:	N-metyl-N-isopropyl-isoleucin
Xhy:	N-metyl-3-cykloheksylalanin
5 Xhz:	N-metyl-fenylalanin

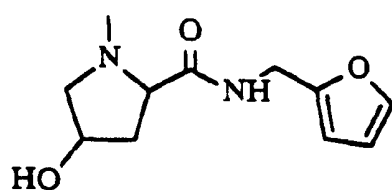
Xia:



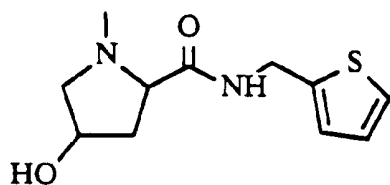
Xib:



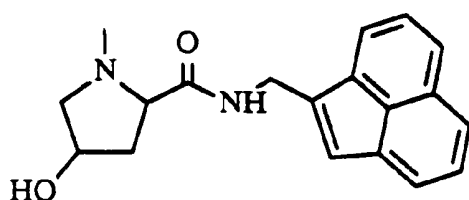
Xic:



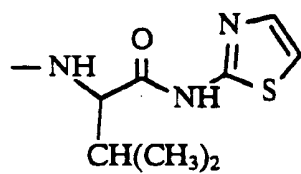
Xid:



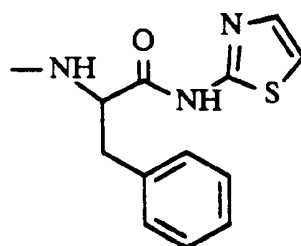
Xhi:



Xif:



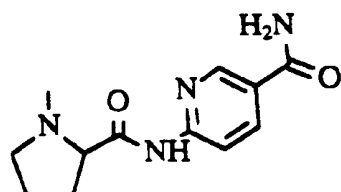
Xig:



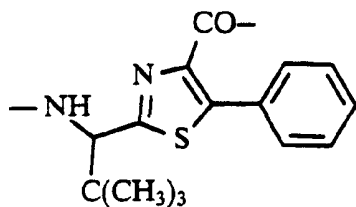
Xih: 2-cykloheksylglycin

Xii: N-metyl-2-cykloheksylglycin

Xik:



Xil:



5

- Xim: N-metylaminosulfonyl-valin
 Xin: N-tert.butylaminosulfonyl-valin
 10 Xio: N-morfolinosulfonyl-valin
 Xip: N-benzyloksykarbonyl-valin
 Xiq: N-tert.butyloksykarbonyl-valin
 Xir: Fenylalanin-metylester
 Xis: Fenylalanin-etylester
 15 Xit: Fenylalanin-benzylester
 Xiu: Fenylalanin-tert.butylester
 Xiv: Valin-benzylester
 Xiw: Valin-metylester
 Xix: Valin-etylester
 20 Xiy: Valin-tert.butylester
 Xiz: Prolin-benzylester
 Xka: Prolin-metylester
 Xkb: Prolin-etylester
 Xkc: Prolin-tert.butylester
 25 Xkd: N-laktyl-valin
 Xke: N-metylsulfonyl-valin
 Xkf: N-metyl-N-metylsulfonyl-valin
 Xkg: N-tosyl-valin
 Xkh: N-ftalyl-valin

30

Endelese $-NH_2$ har den betydning at den C-terminale aminosyren er i sin amidform.

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli bedømt for sin anti-canceraktivitet ved hjelp av vanlige kjente fremgangsmåter, f.eks. slik det er beskrevet nedenfor.

A. In vitro-metodikk

Cytotoksitet kan måles ved hjelp av standardmetoder for tilfestede cellelinjer som f.eks. mikrokultur-tetrazolium-prøven (MTT). Detaljer i denne prøven er publisert tidligere (Alley, MC et al., Cancer Research 48:589-601, 1988).

Ekspensielt voksende kulturer av svulstceller, f.eks. HT-29 kolon karcinom eller LX-1 lungesvulst, ble brukt for å fremstille mikrotiterplatekulturer. Cellene ble utsådd i en mengde på 5000-20.000 celler pr. brønn i 96-brønners plater (i 150 μ l media), og dyrket over natten ved 37°C. Prøveforbindelsene ble tilsatt i 10-gangers fortynninger som varierte fra 10^{-4} M til 10^{-10} M. Cellene ble så inkubert i 48 timer.

For å bestemme antall levende celler i hver brønn, ble det tilsatt MTT-fargestoff (50 μ l av en 3 mg/ml løsning av 3-(3,4-dimetyltiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromid i saltløsning). Denne blanding ble inkubert ved 37°C i 5 timer, og så ble hver brønn tilsatt 50 μ l 25% SDS, pH 2. Etter inkubering over natten avleste man absorpsjonen i hver brønn ved 550 nm ved hjelp av et ELISA-avlesningsapparat. Verdiene for midlet +/- standardavvik for data fra parallelle brønner ble beregnet idet man brukte formelen % T/C (% levende celler behandlet/kontroll).

$$\frac{\text{OD for behandlede celler}}{\text{OD for kontrollceller}} \times 100 = \% \text{ T/C}$$

Den konsentrasjon av prøveforbindelsen som gir en T/C på 50% veksthemming, ble betegnet som IC_{50} .

B. In vivo-metodikk

Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan ytterligere prøves i en rekke forskjellige pre-kliniske prøver for undersøkelse av vivo-aktivitet som har vist seg å ha klinisk anvendelse. Slike prøver utføres på nakne mus hvor svulstvev, fortrinnsvis av human opprinnelse, er blitt transplantert ("xenografert") slik det er velkjent innen kreftforskningen. Prøveforbindelsene ble bedømt for sin effekt mot svulst etter en tilførsel til de transplanterte musene. Mer spesifikt ble humane svulstceller som var dyrket i atymiske nakne mus, transplantert over til nye mottagerdyr, hvor man brukte svulstfragmenter som hadde en størrelse på ca. 50 mg. Den dag man utførte transplanteringen ble angitt som dag 0. 6 til 10 dager senere, ble musene behandlet med prøveforbindelsene som ble gitt som en intravenøs eller intraperitoneal injeksjon, og man behandlet fra 5-10 mus med hver dose. Forbindelsene ble gitt daglig over 5, 10 eller 15 dager med doser som varierte fra 10-100 mg/kg kroppsvekt. To ganger i uken målte man svulstdiametere og kroppsvekter. Svulstvolumene ble beregnet idet man brukte de diametere man målte med Vernier-passere, og beregningene ble foretatt ved hjelp av formelen:

$$(\text{lengde} \times \text{bredde}^2)/2 = \text{mg svulstvev}$$

Midlere svulstvekter ble beregnet for hver behandlingsgruppe, og man beregnet T/C-verdiene for hver gruppe i forhold til ubehandlede kontrollgrupper.

De nye forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse viser god in vitro-aktivitet i de ovennevnte prøvesystemer og anti-tumoraktivitet i ovennevnte in vivo-system.

SEKVENSLISTER

(1) GENERELL INFORMASJON

(i) SØKER:

- 5 (A) BASF Aktiengesellschaft
(B) GATE: Carl-Bosch-Strasse 38
(C) BY: Ludwigshafen
(E) LAND: Tyskland
(F) ZIP: W-6700
10 (G) TELEFON: 0621/6048526
(H) TELEFAKS: 0621/6043123
(I) TELEKS: 1762175170

15 (ii) TITTEL PÅ OPPFINNELSEN: Nye peptider, deres frem-
stilling og anvendelse.

(iii) ANTALL SEKVENSER: 57

(iv) COMPUTERAVLESBAR FORM:

- 20 (A) MEDIUM TYPE: Diskett, 3,5 tommer, 2 DD
(B) COMPUTER: IBM AT-compatible, 80286 prosessor
(C) OPERASJONSSYSTEM: MS-DOS versjon 5.0
(D) PROGRAMVARE: WordPerfect versjon 5.1

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 1:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

- (A) LENGDE: 9 aminosyrer
(B) TYPE: aminosyre
(D) TOPOLOGI: lineær

30 (ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 1:

Xaa Val Val Xaa Val Pro Pro Val Phe

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 2:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 5 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

5 (D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 2:

Xaa Val Xaa Pro Xaa

10 1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 3:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

15 (B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 3:

20 Xaa Val Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 4:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

25 (B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 4:

30

Xaa Val Xaa Pro Pro Val Xaa

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 5:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

5 (D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 5:

Xaa Val Xaa Pro Pro Val His

10 1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 6:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

15 (B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 6:

20 Xaa Xaa Xaa Pro Pro Val Trp

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 7:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

25 (A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 7:

30

Xaa Val Xaa Pro Pro Xaa Phe

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 8:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 8:

10 Xaa Val Xaa Pro Pro Ile Phe

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 9:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 9:

20

Xaa Val Xaa Pro Xaa Val Phe

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 10:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 10:

25

30

Xaa Val Xaa Xaa Pro Val Phe

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 11:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

5 (D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 11:

Xaa Val Xaa Pro Pro Val Phe

10 1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 12:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 6 aminosyrer

15 (B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 12:

20 Xaa Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 13:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

25 (A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 13:

30

Xaa Ile Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 14:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

5 (D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 14:

Xaa Xaa Xaa Pro Pro Val Phe

10 1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 15:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

15 (B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 15:

20 Xaa Leu Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 16:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

25 (A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 16:

30

Xaa Val Xaa Pro Pro Phe Phe

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 17:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 6 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

5 (D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 17:

Xaa Val Xaa Pro Pro Val

10 1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 18:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 6 aminosyrer

15 (B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 18:

20 Xaa Val Xaa Pro Pro Xaa

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 19:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 6 aminosyrer

25 (B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 19:

30

Xaa Val Xaa Pro Pro Val

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 20:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 6 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

5 (D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 20:

Xaa Xaa Xaa Pro Pro Val

10 1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 21:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 6 aminosyrer

15 (B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 21:

20 Xaa Val Xaa Xaa Pro Val

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 22:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

25 (A) LENGDE: 6 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 22:

30

Xaa Val Xaa Pro Xaa Val

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 23:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 4 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 23:

Xaa Val Xaa Xaa

1

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 24:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 5 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 24:

Xaa Xaa Xaa Pro Pro

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 25:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 4 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 25:

Xaa Xaa Pro Pro

1

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 26:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 4 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 26:

Xaa Val Xaa Pro

1

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 27:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 5 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 27:

Xaa Xaa Xaa Pro Xaa

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 28:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 28:

Xaa Val Xaa Pro Pro Val Xaa

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 29:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 5 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 29:

Xaa Xaa Pro Pro Val

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 30:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 6 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 30:

Xaa Val Pro Pro Val Phe

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 31:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 4 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 31:

Xaa Val Pro Pro

1

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 32:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 4 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 32:

Xaa Xaa Pro Xaa

1

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 33:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 6 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 33:

Xaa Val Xaa Pro Xaa Phe

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 34:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 5 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 34:

Xaa Xaa Pro Pro Xaa

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 35:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 5 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 35:

Xaa Xaa Pro Xaa Phe

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 36:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 36:

Xaa Val Xaa Pro Pro Phe Phe

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 37:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 37:

Xaa Val Xaa Pro Pro Xaa Xaa

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 38:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 38:

Xaa Val Xaa Pro Pro Leu Phe

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 39:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 39:

Xaa Val Xaa Pro Pro Ile Phe

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 40:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 40:

Xaa Val Xaa Pro Pro Val Ala

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 41:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

5 (D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 41:

Xaa Xaa Xaa Pro Pro Val Phe

10 1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 42:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 6 aminosyrer

15 (B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 42:

20 Xaa Xaa Xaa Pro Pro Val

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 43:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 43:

30

Xaa Val Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 44:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 6 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

5 (D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 44:

Xaa Val Xaa Pro Pro Val

10 1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 45:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 5 aminosyrer

15 (B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 45:

20 Xaa Ile Xaa Pro Xaa

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 46:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 6 aminosyrer

25 (B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 46:

30

Xaa Val Xaa Pro Xaa Val

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 47:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 47:

Xaa Val Xaa Pro Xaa Leu Phe

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 48:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 6 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 48:

Xaa Val Xaa Pro Xaa Xaa

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 49:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 6 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 49:

Xaa Leu Xaa Pro Pro Xaa

1

5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 50:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 6 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

5 (D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 50:

Xaa Leu Xaa Pro Pro Xaa

10 1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 51:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

15 (B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 51:

20 Xaa Lys Xaa Pro Pro Val Phe

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 52:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

25 (A) LENGDE: 6 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 52:

30

Xaa Lys Xaa Pro Pro Val

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 53:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 5 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

5 (D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 53:

Xaa Lys Xaa Pro Pro

10 1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 54:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 5 aminosyrer

15 (B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 54:

20 Xaa Lys Xaa Pro Xaa

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 55:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

25 (A) LENGDE: 6 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBESKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 55:

30

Xaa Xaa Xaa Pro Pro Val

1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 56:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

(B) TYPE: aminosyre

5 (D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 56:

Xaa Xaa Xaa Pro Pro Val Phe

10 1 5

(2) INFORMASJON FOR SEKV. ID. NR.: 57:

(i) SEKVENSKARAKTERISTIKA:

(A) LENGDE: 7 aminosyrer

15 (B) TYPE: aminosyre

(D) TOPOLOGI: lineær

(ii) MOLEKYLTTYPE: peptid

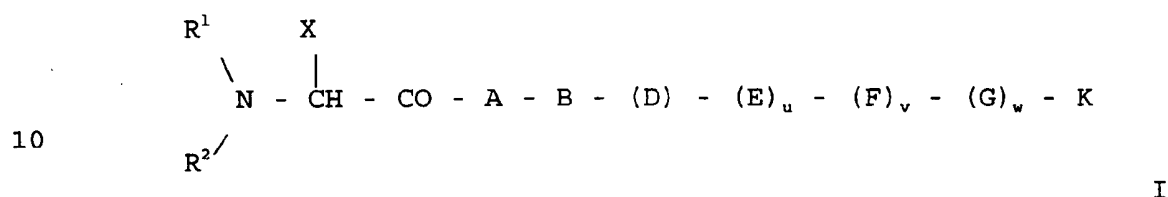
(xi) SEKVENSBEKRIVELSE: SEKV. ID NR.: 57:

20 Xaa Val Xaa Pro Pro Val Lys

1 5

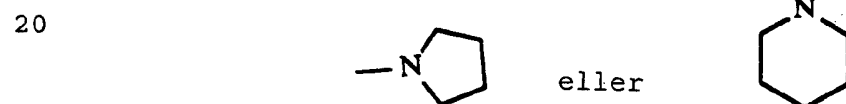
P a t e n t k r a v

1. Peptid med anticancer aktivitet,
5 k a r a k t e r i s e r t v e d formel I



hvor

15 R^1 er C_{1-7} -alkyl, C_{1-7} -cykloalkyl, alkylsulfonyl, fluoralkyl, eller NR^3R^4 , hvor R^3 og R^4 kan hver være enten hydrogen eller C_{1-7} -alkyl;
 R^2 er hydrogen, C_{1-7} -alkyl, fluoralkyl, C_{3-7} -cykloalkyl; eller R^1-N-R^2 kan sammen være



A er en valyl, isoleucyl, leucyl, allo-isoleuccyl, 3-tert-butylalanyl, 2-tert-butylglycul, 3-cykloheksylalanyl, 2-etylglycyl, 2-cykloheksylglycyl, norleucyl eller norvalyl-rest;

B er en N-alkyl-valyl, -norvalyl, -leucyl, -isoleucyl, 2-tert-butylglycyl, -3-tert-butylalanyl, -3-cykloheksylalanyl, -fenylalanyl, eller -2-cykloheksylglycyl-rest;

30 D og E er uavhengig valgt fra gruppen bestående av prolyl, . homo-prolyl, hydroksyprolyl, tiazolidinyl-4-karbonyl;

F og G er uavhengig valgt fra gruppen bestående av prolyl, homo-prolyl, hydroksyprolyl, tiazolidinyhl-4-karbonyl, 1-aminopentyl-1-karbonyl, valyl, 2-tert-butylglycyl,

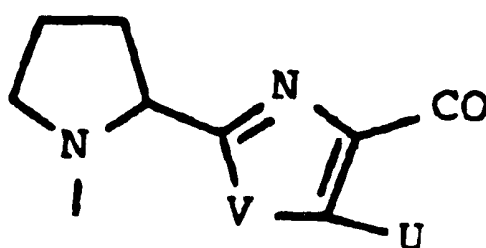
35 isoleucyl, leucyl, 3-cykloheksylalanyl, fenylalanyl, N-metyl-fenylalanyl, tetrahydroisokinolyl-2-karbonyl, 3-tiazolylalanyl, 3-tienylalanyl, histidyl, 1-aminoindyl-1-karbonyl, 3-pyridylalanyl, 3-tert-butylalanyl, 2-

cykloheksylglycyl, norvalyl, norleucyl og 3-natfylalanyl-
rester;

X er C_{1-7} -alkyl, C_{3-7} -cykloalkyl, $-CH_2$ -cykloheksyl eller
 C_6 -aryl- C_{1-7} -alkyl,

5 E og F kan sammen være

10



15 hvor

V er oksygen eller svovel; U er hydrogen, C_{1-4} -alkyl,
fenyl eller C_{3-7} -cykloalkyl;

u, v og w er uavhengige 0 eller 1; og

20 K er hydroksy,alkoksy, fenoksy, benzyloksy eller en
aminogruppe med formelen R^5-N-R^6 der

R^5 er hydrogen, eller hydroksy, eller en C_{1-7} -alkoksy, eller
benzyloksygruppe, eller C_{1-7} -alkyl, eller fluoralkyl,
eller C_{3-7} -cykloalkyl, eller en benzylgruppe som kan være
substituert med opp til tre substituenten som uavhengig
25 av hverandre er valgt fra gruppen bestående av CF_3 , nitro,
 C_{1-7} -alkylsulfonyl, C_{1-4} -alkoksy, fenoksy, benzoksy, halogen
eller C_{1-4} -alkyl;

R^6 er H, eller C_{1-7} -alkyl, eller C_{3-7} -cykloalkyl,
eller fluoralkyl, eller fenyl (som kan være substituert
30 med opp til tre substituenten som uavhengig av hverandre
er CF_3 , nitro, halogen, $CONHBzl$, $CON(Bzl)_2$, C_{1-4} -alkyl som
kan danne et cyklisk system, C_{1-4} -alkoksy, fenoksy, benz-
oksy, eller C_{1-7} -alkylsulfonyl), eller benzyl (som kan
være substituert med opp til tre substituenten som

35 uavhengig av hverandre kan være CF_3 , nitro, halogen,
 $CONHBzl$, $CON(Bzl)_2$, C_{1-4} -alkyl som kan danne et cyklisk
system, C_{1-4} -alkoksy, fenoksy, benzoksy, eller C_{1-7} -alkyl-

sulfonyl), eller

naftyl (som kan være substituert med opp til to
substituenter som uavhengig av hverandre er valgt fra
gruppen CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-
alkyl, C₁₋₄-alkoksy, benzoksy, fenoksy, eller C₁₋₇-alkyl-
sulfonyl), eller

benzhydryl (som kan være substituert med opp til to
substituenter som uavhengig av hverandre er valgt fra
gruppen bestående av CF₃, nitro, halogen, CONHBzl,
CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller
C₁₋₇-alkyl-sulfonyl), eller

bifenyl (som kan være substituert med opp til to
substituenter som uavhengig av hverandre er valgt fra
gruppen bestående av CF₃, nitro, halogen, CONHBzl,
CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller
C₁₋₇-alkyl-sulfonyl), eller

trifenylmetyl (som kan være substituert med opp til tre
substituenter som uavhengig av hverandre er valgt fra
gruppen bestående av CF₃, nitro, halogen, CONHBzl,
CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller
C₁₋₇-alkyl-sulfonyl), eller

benzhydryletyl (som kan være substituert med opp til to
substituenter som uavhengig av hverandre kan være CF₃,
nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-
alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl),
eller

benzhydrylmetyl (som kan være substituert med opp til to
substituenter som uavhengig av hverandre kan være CF₃,
nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-
alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl)
eller

naftylmetyl (som kan være substituert med opp til to
substituenter som uavhengig av hverandre kan være CF₃,
nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-
alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl)
eller

acenaftyl (som kan være substituert med opp til to

- substituenter som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl) eller
- 5 acenaftylmetyl (som kan være substituert med opp til to substituenter som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl) eller
- 10 pyridyl (som kan være substituert med opp til to substituenter som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl) eller
- 15 pikolyl (som kan være substituert med opp til to substituenter som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl) eller
- 20 benzotiazolyl (som kan være substituert med opp til to substituenter som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl) eller
- 25 benzisotiazolyl (som kan være substituert med opp til to substituenter som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl) eller
- 30 benzopyrazolyl (som kan være substituert med opp til to substituenter som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl) eller
- 35 benzoksazolyl (som kan være substituert med opp til to substituenter som uavhengig av hverandre kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-

alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl)
eller

fluorenyl (som kan være substituert med opp til to
substituenter som uavhengig av hverandre kan være CF₃,
5 nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-
alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl)
eller

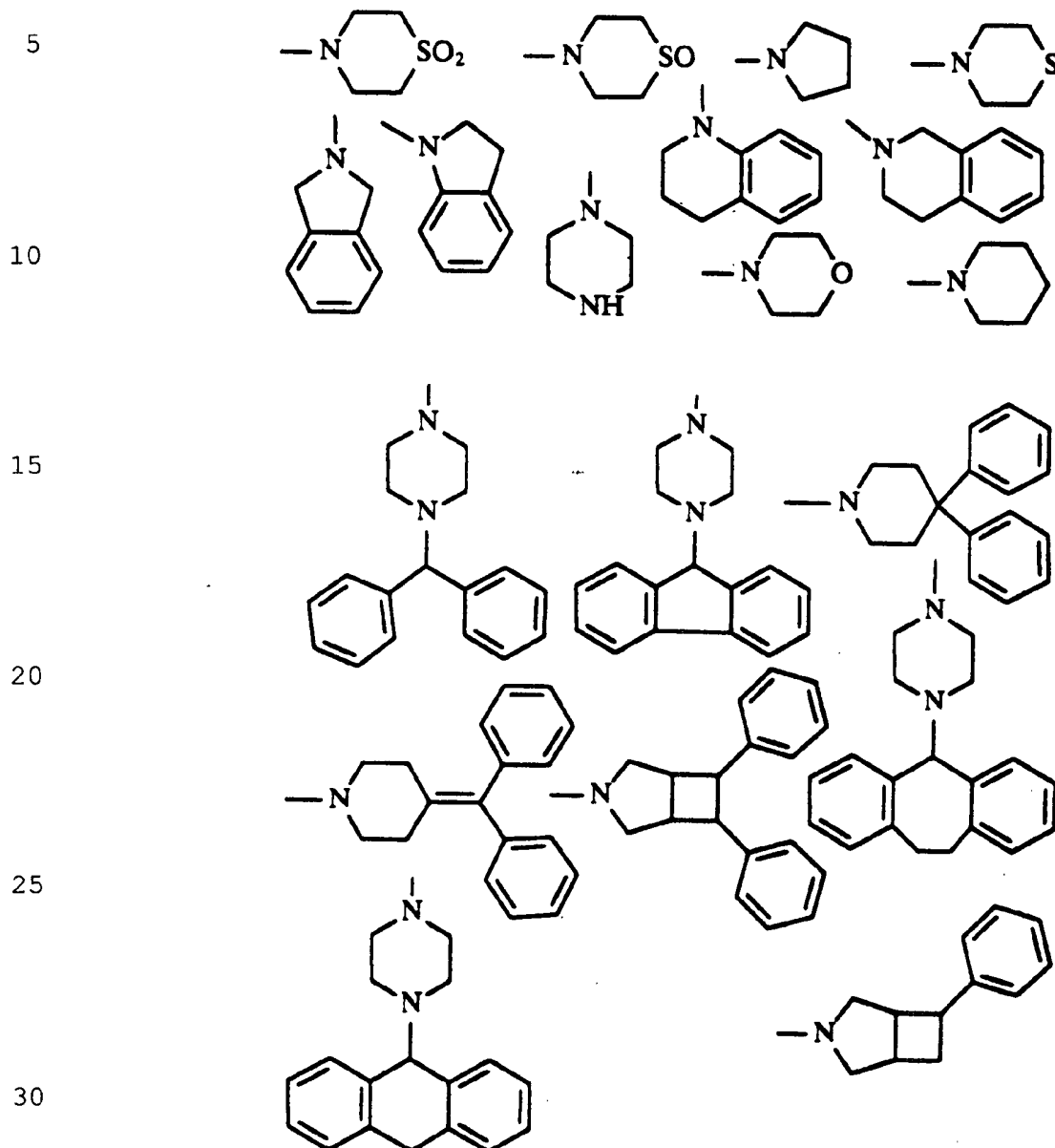
aminofluorenyl (som kan være substituert med opp til to
substituenter som uavhengig av hverandre kan være CF₃,
10 nitro, halogen, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-
alkoksy, fenoksy, benzoksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl)
eller

pyrimidyl (som kan være substituert med opp til to
substituenter som uavhengig av hverandre kan være CF₃,
15 nitro, halogen, COOEt, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl som
kan danne et cyklisk system, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benz-
oksy eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl), eller

en 5-leddet heteroarylgruppe [som kan være substituert
med opp til tre substituenter som uavhengig av hverandre
20 kan være CF₃, nitro, halogen, cyano, COOMe, COOEt, tio-
metyl, tioetyl, tiofenyl, pikolyl, acetyl, -CH₂-COOEt,
CONH₂, CONHBzl, CON(Bzl)₂, C₁₋₄-alkyl som kan danne et
cyklisk system, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy, fenyl
(som kan være substituert med opp til fire substituenter
25 som uavhengig av hverandre kan være nitro, CF₃, halogen
eller C₁₋₄-alkyl), benzyl (som kan være substituert med
opp til fire substituenter som uavhengig av hverandre kan
være nitro, CF₃, halogen, C₁₋₄-alkyl, naftyl, C₁₋₇-alkyl-
sulfonyl, fenylsulfonyl eller C₁₋₄-dialkylamino)], eller

30 en -CHR⁷-5-leddet heteroarylgruppe (som kan være
substituert med opp til to substituenter som uavhengig av
hverandere kan være CF₃, nitro, halogen, CONHBzl,
CON(Bzl)₂, COOMe, COOEt, COOCH(CH₃)₂, CONH₂, COOBzl, C₁₋₄-
alkyl, C₁₋₄-alkoksy, fenoksy, benzoksy, fenyl, benzyl,
35 naftyl eller C₁₋₇-alkyl-sulfonyl [R⁷ = H, en lineær eller
grenet C₁₋₅-alkylgruppe, benzyl; eller hvor R⁷ og R⁵ til-
sammen kan danne gruppen -(CH₂)₃- eller -(CH₂)₄-]);

eller der $R^5.N-R^6$ sammen danner strukturer valgt fra gruppen



som kan være usubstituert eller substituert med én eller flere substituentter som uafhængig af hverandre er valgt fra gruppen bestående af CF_3 , nitro, halogen, okso, cyano, N,N-dimetyl-amino, $CONHBzl$, $CON(Bzl)_2$, C_{1-6} -alkyl, C_{3-4} -alkylengruppe som danner et kondensert ringsystem, C_{1-4} -alkoksy, fenoksy, benzoksy, naftyl, pyrimidyl, $COOEt$, $COOBzl$, C_{3-6} -cykloalkyl,

pyrolidinyll, piperidinyll, tienyll, pyrolyll, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2)_4$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$, benzyl (som kan være
substituert med opp til tre substituentter som uavhengig av
hverandre er valgt fra gruppen bestående av nitro, halogen,
5 CF_3 , tiometyl eller det tilsvarende sulfoksid eller sulfon,
tioetyl eller det tilsvarende sulfoksid eller sulfon, C_{1-4} -
alkyl og C_{1-4} -alkoksy), og fenyl (som kan være substituert med
opp til tre substituentter som uavhengig av hverandre er valgt
fra gruppen bestående av nitro, halogen, CF_3 , tiometyl, tio-
10 etyl, C_{1-4} -alkyl og C_{1-4} -alkoksy).

2. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,
karakterisert ved at $\text{R}^1-\text{N}-\text{R}^2$ er ftalimido
eller en 5- eller 6-leddet heterocyklisk gruppe med formelen:



3. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,
karakterisert ved at u , v og w er null, mens
 K er forskjellig fra en hydroksy, benzoksy, fenoksy eller
alkoksygruppe.

25 4. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,
karakterisert ved at u og v er null, mens K
er forskjellig fra en hydroksy eller alkoksygruppe.

30 5. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,
karakterisert ved at u , v og w er 1, mens K
er en hydroksy, alkoksy, fenoksy eller benzyloksygruppe.

35 6. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,
karakterisert ved at u og v er 1, mens w er
0, og K er en hydroksy, alkoksy, fenoksy eller benzyloksygruppe.

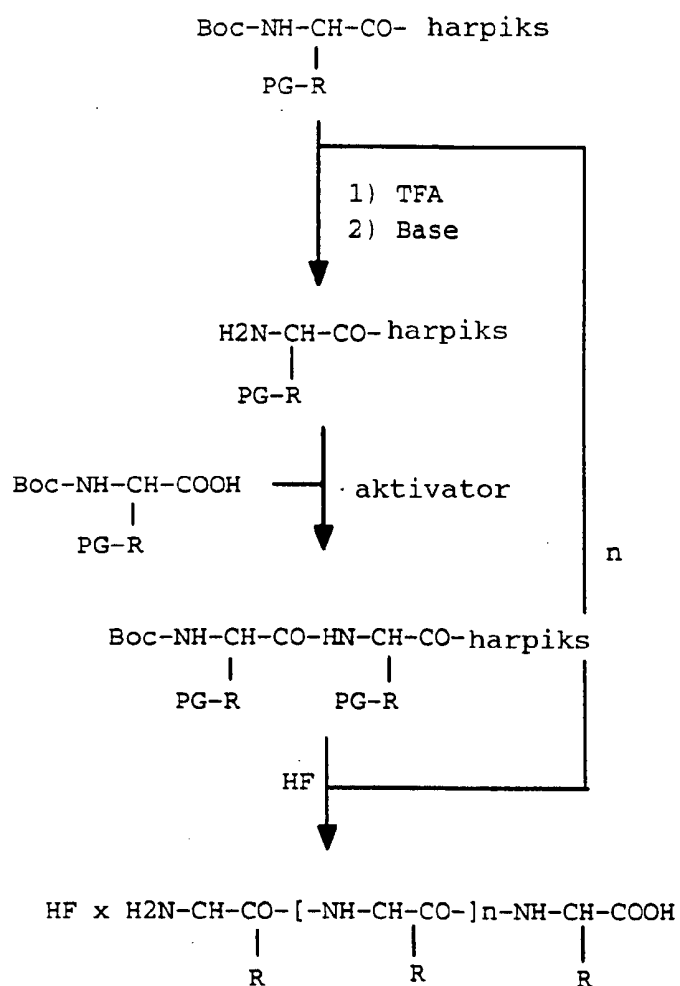
7. Forbindelser med formel I ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at u er 1, v og w er 0 og K
er en hydroksy, alkoksy, fenoksy eller benzyloksygruppe.

5

8. Farmasøytisk blanding,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den inneholder et farma-
søytisk akseptabelt bærestoff eller fortynningsmiddel og en
terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge krav 1.

1/2

Fig. 1 Boc-beskyttelsesgruppe-teknikken på en polymer bærer

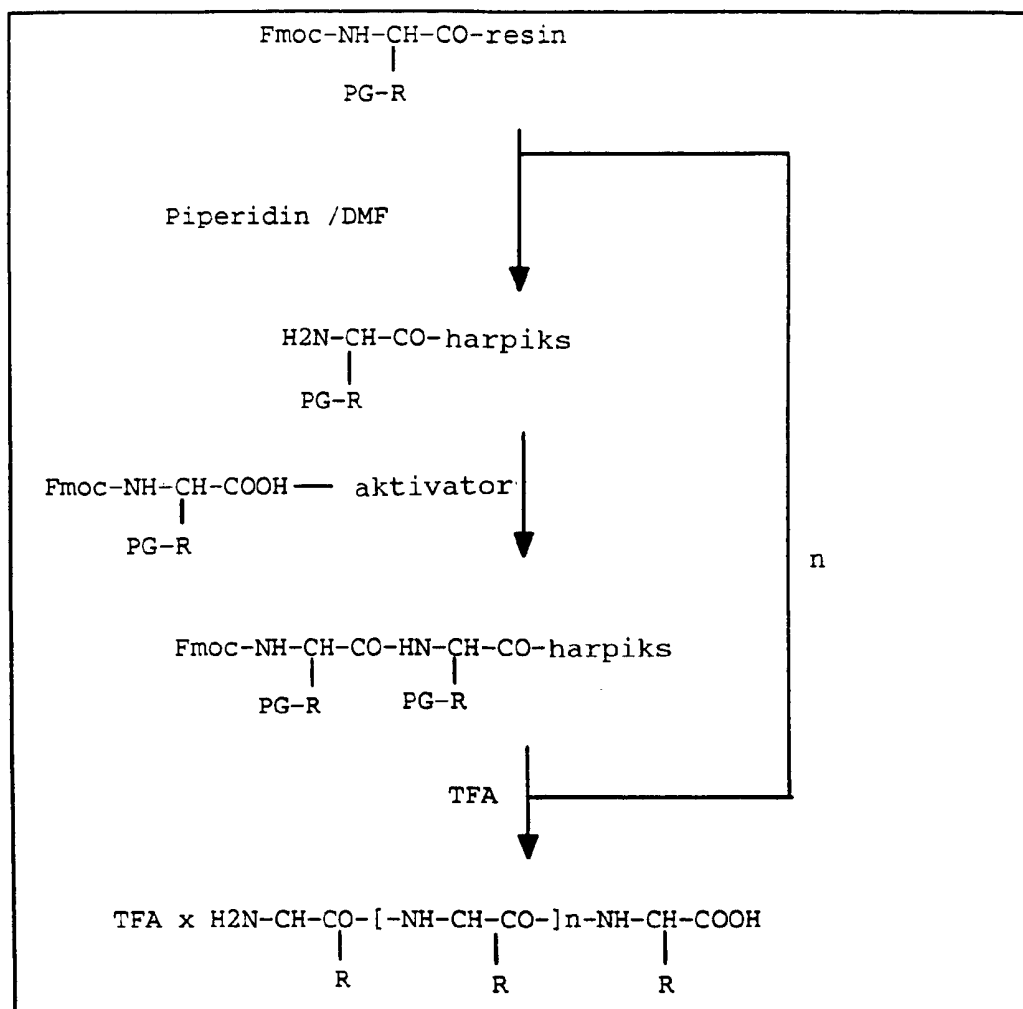


Boc = t-butyloksykarbonyl-beskyttelsesgruppe

PG = sidekjede-beskyttelsesgruppe

R = aminosyre-sidekjede

Fig. 2: FMC-beskyttelsesgruppeteknikken på en polymer bærer



Fmoc = 9-fluorenylmetyloksykarbonyl-beskyttelsesgruppe

PG = sidekjede-beskyttelsesgruppe

R = aminosyre-sidekjede