

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Humán glukagonszerű-peptid-1 mimetikumok és alkalmazásuk
diabétesz és hasonló állapotok kezelésére**

A találmány tárgyát a természetes humán GLP-1-hez képest a proteolitikus hasítással szemben nagyobb stabilitást mutató, ennélfogva orális vagy parenterális alkalmazásra egyaránt ideális gyógyszerjelöltnek tekinthető, a humán természetes GLP-1 peptidet utánzó új, humán glukagonszerű-peptid-1 mimetikumok, továbbá új, kémiaailag módosított polipeptidek, amelyek II-es típusú diabéteszben nem csak az inzulinszekréciónak stimulálják, hanem más kedvező inzulinotrop hatásokat is kiváltanak, ezeket és adott esetben legalább egy másik, a diabétesz és a diabéteszhez kapcsolatos komplikációk vagy állapotok kezelésére használatos hatóanyagot tartalmazó gyógyszerkészítmények, valamint ezeknek, elsősorban a diabétesz és a vele kapcsolatos komplikációk esetében, kuratív vagy preventív terápiás alkalmazás^a~~ára szolgáló eljárások~~ képezik.

Pc700151

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvívői Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

AZ

78.466/BE/RAZ

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Humán glukagon-szerű-peptid-1 mimetikumok és alkalmazásuk diabétesz és hasonló állapotok kezelésére

A találmány tárgyát a diabéteszben szenvedők állapotának javítására használható, a természetes peptidnél kétszer hatásosabb és a proteolitikus hasítással szemben is ellenállóbb, tehát stabilabb, új humán glukagon-szerű-peptid-1 (GLP-1) mimetikumok képezik.

A GLP-1 fontos zsigeri hormon, amelynek szabályozó szerepe van a glükózmétabolizmusban, valamint a gasztrointesztinális szekrécióban és métabolizmusban. A humán GLP-1 egy 30 aminosav-maradékból álló peptid, prekürzora a preproglukagon, amelynek szintézise például az L-sejtekben, a disztális ileumban, a hasnyálmirigyben és az agyban történik. A preproglukagon átalakítása GLP-1(7-36)-amiddá főleg az L-sejtekben megy végbe. Normális körülmények között a GLP-1 szekréciója a táplálékbevitelre adott válasz, és a szekréciót különösen a szénhidrátok és a lipidek stimulálják. Megállapították, hogy a GLP-1 az inzulin kibocsátás nagyon hatásos stimulátora. A GLP-1 csökkenti a glukogénkoncentrációt, lassítja a gyomor kiürülését, stimulálja az inzulin bioszintézisét és fokozza az inzulinérzékenységet [Nauck: Horm. Metab. Res. **47**, 1253-1258 (1997)]. Károsodott glükóztoleranciájú egyéneknél a GLP-1 erősíti a B-sejteknek azt a képességét, hogy érzékeljék és megfelelően reagáljanak a glükóz jelenlétére [Byrne: Eur. J. Clin. Invest. **28**, 72-78 (1998)]. Emberben a GLP-1 inzulinotrop hatása gyorsítja a glükózmétabolizmust, részben a megemelkedett inzulinszintnek, részben a megnövekedett inzulin-

érzékenységnek köszönhetően [D'Alessio: Eur. J. Clin. Invest **28**, 72-78 (1994)]. Az imént felsorolt farmakológia tulajdonságok tükrében a GLP-1 nagyon vonzó terápiás szernek látszik a II-es típusú diabétesz kezelésére. Mindezekon túlmenően, a legújabb vizsgálatokból az derült ki, hogy normális egyéneknek éppen csak szuprafiziológiás mennyiségű GLP-1 adása infúzió formájában szignifikánsan fokozza a jóllakottság érzését és csökkenti a táplálékfelvételt [A. Flint, A. Raben, A. Astrup and J.J. Holst: J. Clin. Invest. **101**, 515-520 (1998); J.P. Gutswiller, B. Goke, J. Drewe, P. Hildebrand, S. Ketterer, D. Handschin, R. Winterhaider, D. Conen and C. Beglinger: Gut **44**, 81-86 (1999)]. A táplálékfelvételre és a jóllakottságérzésre gyakorolt hatást mások is leírták, azonban kizárólag elhízott páciensekkel kapcsolatban [lásd E. Naslund, B. Barkeling, N. King, M. Gutniak, J.E. Blundell, J.J. Holst, S. Rossner and P.M. Hellstrom: Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. **23**, 304-311 (1999)]. Az ismertetett vizsgálatok alapján azt a következtetést is megengedhetőnek vélték, hogy a GLP-1 kifejezett gyomorürítő hatást fejt ki, a gyomor kiürülése pedig étkezés utáni kiugró glükózszintet eredményez. Kimutatták továbbá, hogy a GLP-1 nem csak az inzulinszekréciót, hanem az IDX-1 transzkripciós faktor kifejeződését és a B-sejtek neogenezisét is stimulálja, ennél fogva a diabétesz hatásos kuratív és/vagy preventív kezelésére használható hatóanyagként tekinthető [lásd D.A. Stoffers, T.J. Kieffer, M.A. Hussain, D.J. Drucker, S. Bonner-Weir, J.F. Habener and J.M. Egan: Diabetes **40**, 741-748 (2000)]. A GLP-1 gyomorsav-szekréciót gátló hatását szintén megállapították [lásd A. Wettergren, B.

Schjoldager, P.E. Mortensen, J. Myhre, J. Christiansen and J.J. Holst: *Dig. Dis. Sci.* **38**, 665-673 (1993)], így a gyomorfekély elleni védőhatást is tulajdonítanak ennek a peptidnek.

A GLP-1 egy belső elválasztású, például intesztinális hormon, amely fokozza a táplálékbevitel által indukált inzulinszekrúciót [J.J. Holst: *Curr. Med. Chem.* **6**, 1005-1017 (1999)]. Ez a hormon a proglukagont kódoló glukagon gén terméke, és a gén nem csak a hasnyálmirigy A-sejtjeiben van expresszáva, hanem az intesztinális nyálkahártya endokrin L-sejtjeiben is. A proglukagon egy 160 aminosavból álló peptid (fehérje), amelynek a további processzáásával keletkezik: a) a glukagon; b) egy N-terminális, feltehetőleg inaktív fragmentum; és c) egy nagy C-terminális fragmentum, amelyet rendszerint "the major proglucagon fragment" (a nagyobb proglukagon fragmentum) néven említene. Ezt a fragmentumot biológiailag inaktívnak tekintik, és bár ez a fragmentum jelent van mind a hasnyálmirigyben, mind a bél L-sejtjeiben, a lebontási termékeit, két nagyfokú homológiát mutató peptidet, amelyek általánosan használt neve GLP-1 és GLP-2, csak a belekben találták meg. Ennek a két peptidnek jelentősek a biológiai hatásai. Az L-sejtekben jelen levő GLP-1 aminosav-szekvenciája azonos a proglukagon 78-107 részletével.

Találmányunk tárgyát olyan új, a GLP-1 peptidszerkezetét utánzó vegyületek (mimetikumok) képezik, amelyek biológiai hatása kétszerese a természetes peptidének, ennél fogva a diabéteszes állapotban javulását eredményező hatóanyagként hasznosíthatók.

Jelenleg a GLP-1 típusú molekulák esetében jelentős problémát okoz, hogy ezeknek a peptidnek a felezési ideje a szérum-

ban meglehetősen rövid, például a GLP-1(7-37) felezési ideje csupán 3-5 perc. Következésképpen az igényeknek olyan biológiai-
lag aktív GLP-1 mimetikumok felelnének meg, amelyek elnyújtott
farmakodinámiás profiljuk révén tartósabb hatásúak.

A találmány tárgyát képezik tehát az



általános képlettel ábrázolt szekvenciájú, szintetikus izolált
polipeptidek, amelyek képletében

X_{aa1-9} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-mara-
dék;

Y és Z jelentése egy-egy aminosav-maradék, amelyekben az α -hely-
zetű szénatomok egyik szubsztituense egymástól függetlenül
egy, a hidrogénatom, valamint alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-
-alkil-, heterociklil-alkil-, aralkil- és heteroaril-alkil-
-csoport közül választott primer szubsztituens, amely primer
szubsztituens adott esetben egy szekunder szubsztituenssel,
így cikloalkil-, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcso-
porttal szubsztituált; és ahol mind a primer, mind a szekun-
der szubsztituensek bármelyike ugyancsak egy vagy több to-
vábbi szubsztituenst hordozhat, és ez(ek) hidrogénatom, va-
lamint alkil-, cikloalkil-, aralkil-, aril-, heterociklil-,
heteroaril-, alkenil- és alkinilcsoport, halogénatom,
hidroxi-, merkaptó-, nitro-, ciano-, amino-, acil-amino-,
azido-, guanidino-, amidino-, karboxi-, karbamoil-,
karbamoil-alkil-, formil-, acil-, karboxi-alkil-, alkoxi-,
aril-oxi-, aril-alkoxi-, heteroaril-oxi-, heterociklil-oxi-,
acil-oxi-, merkaptó-, merkaptó-alkil-, merkaptó-aril- és

merkapto-acil-csoport, halogénatom, ciano-, nitro-, azido-, amino-, guanidino-alkil-, guanidino-acil-, szulfo-, szulfa-
moil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil- és foszfono-csoport
közül kerülhet(nek) ki; azonfelül a primer és szekunder
szubsztituensekben adott esetben kovalens kötések hídként
kapcsolhatnak össze gyűrűket, és így egy vagy több homo-
vagy heterociklusos kondenzált gyűrűrendszert alakíthatnak
ki; továbbá

az Y szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -helyzetű szén-
atomján a másik szubsztituens hidrogénatom vagy alkil-,
amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy karboxi-alkil-csoport; és
a Z szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -helyzetű szén-
atomján a másik szubsztituens hidrogénatom vagy alkil-,
amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy karboxi-alkil-csoport;

A és B adott esetben jelen levő csoportokat jelentenek, és olyan
esetben, amikor jelen van a molekulában,

A jelentése hidrogénatom, egy aminosavból vagy 1-15 aminosav-
-maradékot magában foglaló peptidből származtatható csoport,
-R általános képletű csoport vagy R-C(O)- általános képletű,
savamidot, RO-C(O)- általános képletű, karbamátot, $-R^4R^5N-C(O)-$
általános képletű, karbamidot, vagy R-SO₂- általános képle-
tű, szulfonamidot képező csoport vagy R₄R₅N-SO₂- általános
képletű csoport; ahol

R jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-
-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, hete-
roaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil-
vagy (heteroaril-oxi)-alkil-csoport;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil- vagy (heteroaril-oxi)-alkil-csoport;

és ahol az X_{aa1} szimbólummal jelölt csoportban az α -helyzetű aminocsoport hidrogénatommal vagy alkilcsoporttal szubsztituált, olyan esetben, amikor a szubsztituens alkilcsoport, ez adott esetben az A szimbólumnak megfelelő csoporttal gyűrűt képezhet;

és olyan esetben, amikor jelen van a molekulában,

B jelentése $-OR^1$ vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoport, egy aminosavból vagy 1-15, előnyösen 1-10, még előnyösebben 1-5 aminosav-maradékot magában foglaló peptidből származtatható csoport, amelynek a C-terminális részén a végcsoport egy karboxamid, egy szubsztituált karboxamid, egy észter, egy szabad karbonsav vagy egy amino-alkohol; ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil- vagy (heteroaril-oxi)-alkil-csoport.

Az Y és Z szimbólumokkal jelölt csoportokban az α -szénatom előnyös szubsztituensei a következők: (heteroaril-aril)-metil-, (aril-heteroaril)-metil- vagy bifenilil-metil-csoport (ez utóbbi esetben az aminosav-maradék bifenilalaninból származtatható csoport), amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több szubsztitu-

tuenst hordoz, és az egy vagy több szubsztituens a következőkből kerülhet ki: hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aralkil-, aril-, heterociklil-, heteroaril-, alkenil- és alkinilcsoport, halogénatom, hidroxil-, merkaptol-, nitro-, ciano-, amino-, acil-amino-, azido-, guanidino-, amidino-, karboxil-, karbamoil-, karbamoil-alkil-, formil-, acil-, karboxil-alkil-, alkoxil-, aril-oxil-, aril-alkoxil-, heteroaril-oxil-, heterociklil-oxil-, acil-oxil-, merkaptol-, merkaptol-alkil-, merkaptol-aril- és merkaptol-acil-csoport, halogénatom, ciano-, nitro-, azido-, amino-, guanidino-alkil-, guanidino-acil-, szulfo-, szulfamoil-, alkilszulfonil-, aril-szulfonil- és foszfono-csoport.

További megvalósításait tekintve, a találmány tárgyát azok az izolált polipeptidok képezik, amelyek képletében az Y szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -szénatomjának másik szubsztituense hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport, és a Z szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -szénatomján a másik szubsztituens hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport.

A további megvalósításokat illetően, a fent leírtak szerinti izolált polipeptidok képletében

X_{aa1} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, ahol az α -szénatomhoz kapcsolódó egyik szubsztituens esetében a primer szubsztituens heterociklil-alkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil- és aralkilcsoport közül kerül ki, és a primer szubsztituens adott esetben a heteroaril- és heterociklilcsoportok közül választható szekunder szubsztituenset hordoz; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;

- X_{aa2} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó egyik szubsztituens alkil- vagy cikloalkil-csoport, és ahol az alkilcsoport adott esetben az X_{aa2} nitrogénatomjával gyűrűt képezhet; az α -szén-atom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkil-csoport;
- X_{aa3} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike karboxi-alkil-, dikarboxi-alkil-, szulfonil-alkil-, heteroalkil- vagy merkaptó-alkil-csoport; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa4} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatom szubsztituálatlan, vagy az α -szénatom egy szubsztituenst hordoz, amely amino-alkil-, karboxi-alkil-, heteroaril-alkil- vagy heterociklil-alkil-csoport közül kerülhet ki;
- X_{aa5} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike alkil- vagy hidroxil-alkil-csoport; és az α -szénatom másik szubsztituense hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa6} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike alkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-alkil-, aralkil- vagy heteroaril-alkil-csoport; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa7} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék,

amelyben az α -szénatom egyik szubsztituense hidroxil-alkil-
-csoport;

X_{aa8} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék,
amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike
alkil-, hidroxil-alkil-, heteroaril-alkil- vagy karbamoil-
-alkil-csoport; az α -szénatom másik szubsztituense pedig
hidrogénatom vagy alkilcsoport;

X_{aa9} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék,
amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike
karboxi-alkil-, dikarboxi-alkil-, karboxi-aril-, szulfonil-
-alkil-, karbamoil-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport;

A jelentése hidrogénatom, egy aminosavból vagy 1-5 aminosav-
-maradékot magában foglaló peptidből származtatható csoport,
-R általános képletű csoport vagy R-C(O)- általános képletű,
savamidot, RO-C(O)- általános képletű, karbamátot, R⁴R⁵N-C(O)-
általános képletű, karbamidot, vagy R-SO₂- általános képle-
tű, szulfonamidot képező csoport vagy R₄R₅N-SO₂- általános
képletű csoport.

Előnyös izolált peptidek azok, amelyek képletében

X_{aa1} jelentése az L-His, D-His, L-N-metil-His, D-N-metil-His, L-
-4-tiazolil-Ala és D-4-tiazolil-Ala közül választott amino-
sav-maradék;

X_{aa2} jelentése az L-Ala, D-Ala, L-Pro, Gly, D-Ser, D-Asn, L-N-
-metil-Ala, D-N-metil-Ala, L-tioPro-, L-Pro(t-4-OH), L-2-
Pip, L-2-Azt, Aib, S- vagy R-Iva és Acc₃ közül választott
aminosav-maradék;

X_{aa3} jelentése az L-Glu, L-N-metil-Glu, L-Asp, D-Asp, L-His, L-Gla,

- L-Adp, L-Cys- és L-4-tiazolil-Ala közül választott aminosav-maradék;
- X_{aa4} jelentése a Gly, L-His, L-Lys és L-Asp közül választott aminosav-maradék;
- X_{aa5} jelentése az L-Thr, D-Thr, L-Nle, L-Met, L-Nva és L-Aoc közül választott aminosav-maradék;
- X_{aa6} jelentése az L-Phe, L-Tyr, L-Tyr(Bzl), Tyr(3-nitro), L-Nle, L-Trp, L-Phe(pentafluor), D-Phe(pentafluor), Phe(2-fluor), Phe(3-fluor), Phe(4-fluor), Phe(2,3-difluor), Phe(3,4-difluor), Phe(3,5-difluor), L-Phe(2,6-difluor), Phe(3,4,5-trifluor), Phe(2-jód), Phe(2-hidroxi), Phe(2-metoxi), Phe(3-metoxi), Phe(3-ciano), Phe(2-klór), Phe(2-amino), Phe(3-amino), Phe(4-amino), Phe(4-nitro), Phe(4-metil), Phe(4-allil), Phe(4-butil), Phe(4-ciklohexil), Phe[4-(ciklohexil-oxi)], Phe(4-fenoxi), 2-naftil-Ala, 2-piridil-Ala, L-4-tiazolil-Ala, L-2-Thi, L- α -Me-Phe, D- α -Me-Phe L- α -Et-Phe, D- α -Et-Phe, L- α -Me-Phe(2-fluor), D- α -Me-Phe(2-fluor), L- α -Me-Phe(2,3-difluor), D- α -Me-Phe(2,3-difluor), L- α -Me-Phe(2,6-difluor), D- α -Me-Phe(2,6-difluor), L- α -Me-Phe(pentafluor) és D- α -Me-Phe(pentafluor) közül választott aminosav-maradék;
- X_{aa7} jelentése az L-Thr, D-Thr, L-Ser és L-hSer közül választott aminosav-maradék;
- X_{aa8} jelentése az L-Ser, L-hSer, L-His, L-Asn és L- α -Me-Ser közül választott aminosav-maradék; és
- X_{aa9} jelentése az L-Asp, L-Glu, L-Gla, L-Adp, L-Asn és L-His közül választott aminosav-maradék.



Még további megvalósításoknak megfelelőek azok a vegyületek, amelyek képletében

Y jelentése L-Bip, D-Bip, L-Bip(2-Me), D-Bip(2-Me), L-Bip(2'-Me), L-Bip(2-Et), D-Bip(2-Et), L-Bip(3-Et), L-Bip(4-Et), L-Bip(2-propil), L-Bip(2-propil, 4-OMe), L-Bip(2-propil, 2'-Me), L-Bip(3-Me), L-Bip(4-Me), L-Bip(2,3-diMe), L-Bip(2,4-diMe), L-Bip(2,6-diMe), L-Bip(2,4-diEt), L-Bip(2,2'-diMe), L-Bip(2-Et, 2'-Me), L-Bip(2,2'-diEt), L-Bip(2-Me, 4-OMe), L-Bip(2Et, 4-OMe), D-Bip(2-Et, 4-OMe), L-Bip(3-OMe), L-Bip(4-OMe), L-Bip(2,4,6-triMe), L-Bip(2,3-diOMe), L-Bip(2,4-diOMe), L-Bip(2,5-diOMe), L-Bip(3,4-diOMe), L-Bip(2-Et, 4,5-diOMe), L-Bip[3,4-(metilén-dioxi)], L-Bip[2-Et, 4,5-(metilén-dioxi)], L-Bip(2-CH₂OH, 4-OMe), L-Bip(2-Ac), L-Bip(3-NH-Ac), L-Bip(4-NH-Ac), L-Bip(2,3-diklór), L-Bip(2,4-diklór), L-Bip(2,5-diklór), L-Bip(3,4-diklór), L-Bip(4-fluor), L-Bip(3,4-difluor), L-Bip(2,5-difluor), L-Bip(3-propil), L-Bip(4-propil), L-Bip(2-izopropil), L-Bip(3-izopropil), L-Bip(4-izopropil), L-Bip(4-izopropil), L-Bip(4-terc-butil), L-Bip(3-fenil), L-Bip(2-klór), L-Bip(3-klór), L-Bip(2-fluor), L-Bip(3-fluor), L-Bip(2-CF₃), L-Bip(CF₃), L-Bip(4-CF₃), L-Bip(3-nitro), L-Bip(3-OCF₃), L-Bip(4-OCF₃), L-Bip(2-OEt), L-Bip(3-OEt), L-Bip(4-OEt), L-Bip(4-SMe), L-Bip(2-OH), L-Bip(3-OH), L-Bip(4-OH), L-Bip(2-CH₂COOH), L-Bip(3-CH₂COOH), L-Bip(4-CH₂COOH), L-Bip(2-CH₂-NH₂), L-Bip(3-CH₂-NH₂), L-Bip(4-CH₂-NH₂), L-Bip(2-CH₂-OH), L-Bip(3-CH₂-OH), L-Bip(4-CH₂-OH), L-Phe[4-(1-propinil)], L-Phe[4-(1-propenil)], L-Phe(4-butil), L-Phe(4-ciklohexil), Phe(4-fenoxi), L-Phe(pentafluor), L-2-(9,10-dihidrofenantrenil)-Ala,

- Phe[4-(benzo[b]furán-2-il)], Phe[4-(dibenzofurán-4-il)],
 Phe[4-(fenoxatiin-4-il)], Phe[4-(benzo[b]tiofén-2-il)],
 Phe[4-(3-tienil)], Phe[4-(3-kinolil)], Phe[4-(2-naftil)],
 Phe[4-(1-naftil)], Phe[4-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)],
 Phe[4-(2,4-dimetoxi-pirimidin)], homoPhe, Tyr(Bzl), Phe(3,4-diklór),
 Phe(4-jód), 2-naftil-Ala, L- α -Me-Bip vagy D- α -Me-Bip;
- Z jelentése L-Bip, D-Bip, L-Bip(2-Me), D-Bip(2-Me), L-Bip(2'-Me),
 L-Bip(2-Et), D-Bip(2-Et), L-Bip(3-Me), L-Bip(4-Me), L-Bip(3-OMe),
 L-Bip(4-OMe), L-Bip(4-Et), L-Bip(2-propil, 2'-Me), L-Bip(2,4-diMe),
 L-Bip(2,2'-diMe), L-Bip(2-Me, 4-OMe), L-Bip(2-Et, 4-OMe),
 D-Bip(2-Et, 4-OMe), L-Bip(2,6-diMe), L-Bip(2,4,6-triMe),
 L-Bip(2,3,4,5-tetraMe), L-Bip(3,4-diOMe), L-Bip(2,5-diOMe),
 L-Bip[3,4-(metilén-dioxi)], L-Bip(3-NH-Ac), L-Bip(2-izopropil),
 L-Bip(4-izopropil), L-Bip(2-fenil), L-Bip(4-fenil), L-Bip(2-fluor),
 L-Bip(4-CF₃), L-Bip(4-OCF₃), L-Bip(2-OEt), L-Bip(4-OEt),
 L-Bip(4-SMe), L-Bip(2-CH₂COOH), D-Bip(2-CH₂COOH),
 L-Bip(2'-CH₂COOH), L-Bip(3-CH₂COOH), L-Bip(4-CH₂COOH),
 L-Bip(2-CH₂-NH₂), L-Bip(3-CH₂-NH₂), L-Bip(4-CH₂-NH₂),
 L-Bip(2-CH₂-OH), L-Bip(3-CH₂-OH), L-Bip(4-CH₂-OH),
 L-Phe(3-fenil), L-Phe(4-butil), L-Phe(4-ciklohexil),
 Phe(4-fenoxi), L-Phe(penta-fluor), L-2-(9,10-dihidro-
 fenantrenil)-Ala, Phe[4-(3-piridil)], Phe[4-(2-naftil)],
 Phe[4-(1-naftil)], 2-naftil-Ala, 2-fluorenil-Ala, L- α -Me-Bip,
 D- α -Me-Bip, L-Phe(4-nitro), vagy L-Phe(4-jód);
- A jelentése hidrogénatom, acetilcsoport, β -Ala, Ahx, Gly, Asp,
 Glu, Phe, Lys, Nva, Asn, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr, kap-
 rolaktám, L-Bip, L-Ser(Bzl), 3-piridil-Ala, Phe(4-Me),



Phe(pentafluor), 4-metil-benzil-, 4-fluor-benzil-, propil-, hexil-, ciklohexil-metil-, 6-hidroxi-pentil-, (2-tienil)-metil-, (3-tienil)-metil-, pentafluor-benzil-, (2-naftil)-metil-, (4-bifenilil)-metil-, (9-antraceni)-metil-, benzil-, (S)-2-amino-3-fenil-propil-, metil-, 2-amino-etil- vagy 2-amino-propil-csoport; és

B jelentése hidroxil- vagy aminocsoport, Trp-NH₂, 2-naftil-Ala-NH₂, Phe(pentafluor)-NH₂, Ser(Bzl)-NH₂, Phe(4-nitro)-NH₂, 3-piridil-Ala-NH₂, Nva-NH₂, Lys-NH₂, Asp-NH₂, Ser-NH₂, His-NH₂, Tyr-NH₂, L-Bip-NH₂, D-Ser-NH₂, Gly-OH, β-Ala-OH, GABA-OH vagy APA-OH.

Olyan esetben, amikor A nincs jelen a molekulában, az X_{aa1} szimbólum jelentése -R általános képletű csoport vagy R-C(O)- általános képletű, savamidot, RO-C(O)- általános képletű, karbamátot, R⁴R⁵N-C(O)- általános képletű, karbamidot, vagy R-SO₂- általános képletű, szulfonamidot képező csoport vagy R₄R₅N-SO₂- általános képletű csoport, amelyekben

R jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil-, (heteroaril-oxi)-alkil- vagy (heteroaril-alkoxi)-alkil-csoport; és

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil- vagy (heteroaril-oxi)-alkil-csoport.

Olyan esetben, amikor B nincs jelen a molekulában, Z jelen-

tése $-OR^1$ vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoport vagy egy aminoalkohol, ahol az általános képletekben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil- vagy (heteroaril-oxi)-alkil-csoport.

Előnyös izolált polipeptidek azok, amelyek képletében X_{aa1} (ahol alkalmazható), X_{aa2} és X_{aa3} a nitrogénatomján szubsztituátlan vagy N-alkilezett, előnyösen N-metilezett aminosav-maradékot jelentenek.

Előnyösen az izolált polipeptid egy 10–15-tagú molekula, amely kötődik a GLP-1 receptorhoz, és aktiválja azt.

A találmány tárgya azonfelül eljárás olyan polipeptidek előállítására, amelyek egy polipeptid receptor agonista hatását utánzó hatást mutatnak.

A találmány szerinti szintetikus, izolált peptidek tehát képesek a glukogénszerű-peptidekével, előnyösen a GLP-1-gyel azonos hatást kifejteni. Ezek a szintetikus GLP-1 mimetikus peptidek in vivo körülmények között nagyon előnyös tulajdonságokat mutatnak, következésképpen ideális, orálisan vagy parenterálisan alkalmazható terápiás hatóanyagok lehetnek.

A találmány tárgyát képezik továbbá azok az (I) általános képletű izolált polipeptidek, amelyek glukagonszerű-peptid-származékok, előnyösen a glukagonszerű-peptid-1 származékai.

A találmány tárgyát képezik az (I) általános képletű vegyületek gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként való alkalmazásra, valamint a vegyületek alkalmazására szolgáló eljárások. A találmány

mány lényeges elemét képezik továbbá a gyógyszerkészítmények, amelyek önmagában vagy gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva egy (I) általános képletű vegyület terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák.

A találmány még további tárgya eljárás diabétesz, különösen a II-es típusú diabétesz és a diabéteszsel kapcsolatos komplikációk, így retinopathia, neuropathia, nephropathia és elhúzódó sebgyógyulás, valamint a diabéteszsel összefüggésbe hozható betegségek, például inzulinrezisztencia (károsodott glükóz homeosztázis), hiperglikémia, hiperinzulinémia, zsírsavak vagy glicerin megemelkedett vérszintje, kóros elhízás, hiperlipidémia, hipertrigliceridémia, X-szindróma, ateroszklerózis és magasvérnyomás-betegség kezelésére, megelőzésére vagy progressziójának késleltetésére, továbbá a nagy sűrűségű lipoproteinszint növelésére, ami abból áll, hogy ilyen kezelést igénylő emlős egyednek, például embernek egy (I) általános képletű vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk önmagukban, a találmány szerinti más vegyületekkel kombinációban, vagy egy vagy több, a felsorolt terápiás területeken használatos hatóanyaggal kombinálva.

Mindezeken túlmenően, a találmány tárgya eljárás diabétesz és a diabéteszsel összefüggésbe hozható, az imént felsorolt, és később még tárgyalandó betegségek kezelésére, ami abból áll, hogy egy (I) általános képletű vegyület és legalább egy más típusú terápiás hatóanyag, így antidiabetikum, hipolipidémias vagy a kóros elhízás kezelésére szolgáló hatóanyag terápiásan hatásos mennyisé-

geinek kombinációját adjuk be ilyen kezelést igénylő embernek.

Az 1. ábra patkányokon végzett szubkután glükóztolerancia tesztben (scGTT) az intravénás infúzióban adott A vegyületnek és GLP-1-nek a plazma glükózszintjére gyakorolt hatását szemlélteti.

A 2. ábra patkányokon végzett szubkután glükóztolerancia tesztben (scGTT) az intravénás infúzióban adott B vegyületnek és GLP-1-nek a plazma glükózszintjére gyakorolt hatását szemlélteti.

A 3. ábra patkányokon végzett szubkután glükóztolerancia tesztben (scGTT) a szubkután injekcióként beadott A vegyületnek és GLP-1-nek a plazma glükózszintjére gyakorolt hatását szemlélteti.

A 4. ábra patkányokon végzett szubkután glükóztolerancia tesztben (scGTT) a szubkután injekcióként beadott B vegyületnek és GLP-1-nek a plazma glükózszintjére gyakorolt hatását szemlélteti.

Az 5. ábra patkányokon végzett intraperitoneális glükóztolerancia tesztben (ipGTT) a szubkután injekcióként beadott C vegyületnek a plazma glükózszintjére gyakorolt hatását szemlélteti.

A 6. ábra patkányokon végzett intraperitoneális glükóztolerancia tesztben (ipGTT) a szubkután injekcióként beadott D vegyületnek a plazma glükózszintjére gyakorolt hatását szemlélteti.

A 7. ábra patkányokon végzett intraperitoneális glükóztolerancia tesztben (ipGTT) a szubkután injekcióként beadott GLP-1-nek a plazma glükózszintjére gyakorolt hatását szemlélteti.

Az itt következő részben az általunk használt szakkifejezések jelentését ismertetjük, ezek a leírás teljes terjedelmére érvényesek, hacsak valamilye speciális példa kapcsán eltérően nem jelezzük.

Eltérő közlés hiányában az aminoalkohol kifejezés, akár ön-

magában, akár más csoportok részeként, olyan természetes vagy nem természetes aminosavakra vonatkozik, amelyekben a karboxi-csoport helyén annak redukált formája, hidroximetil-csoport található, mint például a valinolban, a glicinolban, az alaninolban, az aril-alaninokban és a heteroaril-alaninokban.

Hacsak az adott helyen eltérően nem jelezzük, az alkilcsoport kifejezés, akár önmagában, akár más csoport részét képező csoportként fordul elő, itt a leírásban egyenes vagy elágazó láncú, 1-40, előnyösen 1-20, még előnyösebben 1-8 szénatomos szénhidrogéncsoportra, például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-, izobutil-, pentil-, hexil-, izohexil-, heptil-, 4,4-dimetil-pentil-, oktil-, 2,2,4-trimetil-pentil-, nonil-, decil-, undecil- és dodecilcsoportra, ezek elágazó láncú izomereire és hasonlókra vonatkozik. Azonfelül értelmezésünk szerint az alkilcsoport adott esetben egy vagy több szubsztituenszt is hordozhat, amely szubsztituensek a szokásos funkciós csoportok, így anélkül, hogy ezekre korlátoznánk, például a következőkből kerülhetnek ki: alkil-, aril-, alkenil-, alkinil-, hidroxil-, aralkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkoxil-, aril-alkoxil-, heteroaril-oxil-, heteroaril-alkoxil- vagy alkanoilcsoport, halogénatom, hidroxil- merkaptó-, nitro-, ciano-, karboxil-, oxo-, karbamoil-, amino-, alkil-amino-, dialkil-amino-, amido-, alkil-amino-, aril-karbamoil-, heteroaril-karbamoil-, azido-, guanidino-, amidino-, foszfono-, foszfino-, szulfo-, szulfamoil-, halogén-aril-, trifluor-metil-, difluor-metoxil-, trifluor-metoxil-, aril-oxil-, heteroaril-, (cikloalkil-alkoxil)-alkil- vagy heterocikloalkilcsoport és hasonló. Ezekre a

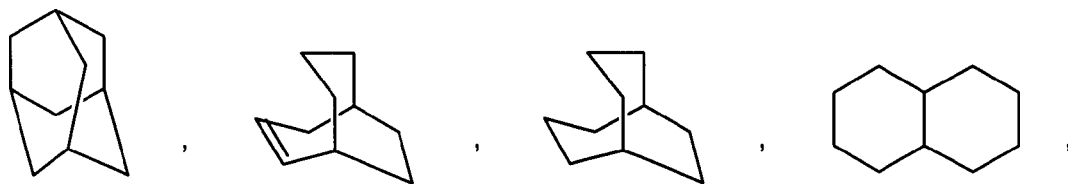
szubsztituált alkilcsoportokra a trifluor-metil-, 3-hidroxihexil-, 2-karboxi-propil-, 2-fluor-etil-, karboxi-metil- vagy ciano-butyl-csoportot és hasonlókat nevezhetjük meg példaként.

Hacsak az adott helyen eltérően nem jelezzük, az alkenilcsoport kifejezés, akár önmagában, akár más csoport részét képező csoportként fordul elő, itt a leírásban egyenes vagy elágazó láncú, a fő láncban 2-40 szénatomot és egy vagy több kettős kötést, előnyösen 2-20 szénatomot és 1-3 kettős kötést, még előnyösebben 2-8 szénatomot és egy vagy két kettős kötést tartalmazó szénhidrogéncsoportot jelenthet, amelynek adott esetben bármely szénatomja az alkilcsoporttal kapcsolatban fent megadottaknak megfelelően szubsztituált lehet.

Hacsak az adott helyen eltérően nem jelezzük, az alkinilcsoport kifejezés, akár önmagában, akár más csoport részét képező csoportként fordul elő, itt a leírásban egyenes vagy elágazó láncú, a fő láncban 2-40 szénatomot és egy vagy több hármass kötést, előnyösen 2-20 szénatomot és 1-3 hármass kötést, még előnyösebben 2-8 szénatomot és egy vagy két hármass kötést tartalmazó szénhidrogéncsoportot jelenthet, amelynek adott esetben bármely szénatomja az alkilcsoporttal kapcsolatban fent megadottaknak megfelelően szubsztituált lehet.

Hacsak az adott helyen eltérően nem jelezzük, a cikloalkilcsoport megnevezés alatt — akár önmagában, akár más csoport részét képező csoportról van szó — itt a leírásban telített vagy részlegesen telítetlen (egy vagy két kettős kötés), 1-3 egymással összekapcsolt vagy kondenzált gyűrűből álló, tehát monociklusos, biciklusos vagy triciklusos, összesen 3-20 gyűrűtag

szénatomot, előnyösen gyűrűnként 4-7 szénatomot, és adott esetben egy, az arilcsoport meghatározásánál részletezett aromás, kondenzált gyűrűt is tartalmazó szénhidrogéncsoportot értünk, amely szénhidrogéncsoportra példaként többek között a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, ciklooktil-, ciklodecil-, ciklododecil és ciklohexenilcsoportot, valamint a



képletű csoportokat adhatjuk meg, és amely szénhidrogéncsoport adott esetben a szubsztituálható szénatomjai bármelyikén egy vagy több szubsztituenset hordozhat, amely szubsztituensek a következőkből kerülhetnek ki: hidrogén- és halogénatom, halogén-alkil-, alkil-, halogén-alkil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, alkenil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkinil-, cikloalkil-alkil-, fluorenil-, heterocikloalkil-, heterocikloalkil-alkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, aril-oxi-, (aril-oxi)-alkil-, aril-alkoxi-, aril-tio-, aril-azo-, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkenil-, heteroaril-heteroaril-, heteroaril-oxi-, hidroxil-, nitro-, oxo-, ciano-, karboxi-, karbonil-, karbamoil-, amino-, szubsztituált amino-, ahol a szubsztituens egy vagy két alkil- vagy arilcsoport vagy az arilcsoport meghatározásánál található bármely más aromás csoport, amido-, azido-, guanidino-, amidino-, foszfono-, foszfino-, szulfo-, szulfamoil-, merkaptó-, alkil-tio-, aril-tio-, heteroaril-tio-, (aril-tio)-alkil-, (alkoxi-aril)-tio-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, alkil-karbamoil-, aril-karbamoil-, alkoxi-karbonil-, karbamoil-, (alkil-karbonil)-oxi-, (aril-

-karbonil)-oxi-, (alkil-karbonil)-amino-, (aril-karbonil)-amino-, aril-szulfinil-, (aril-szulfinil)-alkil-, (aril-szulfonil)-amino- vagy (aril-szulfonil)-karbamoil-csoport, továbbá az alkilcsoporttal kapcsolatban felsorolt szubsztituensek bármelyike.

Az arilcsoport megnevezés, akár magában álló, akár más csoportok részét képező csoportra vonatkozik, ahogy itt a leírásban használjuk, monociklusos vagy biciklusos, 6-10 gyűrűtag szénatomot (lásd fenilcsoport és naftilcsoport), és adott esetben további 1-3, az aromás gyűrűvel kondenzált aromás, cikloalifás, heteroaromás vagy heterocikloalifás gyűrűt tartalmazó aromás vegyületekből származtatható csoportot jelenthet, amely adott esetben a szubsztituálható szénatomjai bármelyikén egy vagy több szubsztituenset hordozhat, és a szubsztituensek a következőkből kerülhetnek ki: hidrogénatom, alkilcsoport, halogénatom, halogén-alkil-, alkoxi-, halogén-alkoxi-, alkenil-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, alkinil-, cikloalkil-alkil-, fluorenil-, heterocikloalkil-, heterocikloalkil-alkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, aril-oxi-, (aril-oxi)-alkil-, aril-alkoxi-, aril-tio-, aril-azo-, heteroaril-alkil-, heteroaril-alkenil-, heteroaril-oxi-, heteroaril-alkoxi-, (heteroaril-alkoxi)-alkil-, hidroxil-, nitro-, oxo-, ciano-, amino-, szubsztituált amino-, ahol a szubsztituens egy vagy két alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, heteroaril- vagy arilcsoport vagy más aromás csoportként definiált csoport, merkaptó-, alkil-tio-, aril-tio-, heteroaril-tio-, (aril-tio)-alkil-, (alkoxi-aril)-tio-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, alkil-karbamoil-, cikloalkil-karbamoil-, aril-karbamoil-, heteroaril-karbamoil-, (heteroaril-alkil)-karbamoil-,

alkoxi-karbonil-, karbamoil-, (alkil-karbonil)-oxi-, (aril-karbonil)-oxi-, (alkil-karbonil)-amino-, (aril-karbonil)-amino-, aril-szulfinil-, (aril-szulfinil)-alkil-, (aril-szulfonil)-amino- vagy (aril-szulfonil)-karbamoil-csoport, továbbá az alkilcsoporttal kapcsolatban felsorolt szubsztituensek bármelyike.

Az aralkilcsoport, akár önálló csoportként akár más csoportok részeként, értelmezésünk szerint olyan, a korábbi meghatározás szerinti alkilcsoport, amely arilcsoporttal szubsztituált, így megnevezhetjük például a benzil-, a fenetil- és a naftil-metil-csoportot, és adott esetben itt is, a már korábban tárgyaltaknak megfelelően, az arilcsoport és/vagy az alkilcsoport szubsztituált lehet.

Az alkoxi-, aril-oxi-, heteroaril-oxi-, aril-alkoxi- vagy heteroaril-alkoxi-csoport kifejezések, akár önálló, akár más csoport részét képező csoportokra vonatkoznak, olyan alkil- vagy arilcsoportokat jelentenek, amelyek oxigénatomon keresztül kapcsolódnak a molekula többi részéhez.

A heterociklusos csoport vagy heterociklilcsoport megnevezés alatt, ahogy azt itt értelmezzük, 4-, 5-, 6- vagy 7-tagú, stabil, szubsztituálatlan vagy szubsztituált monociklusos gyűrűrendszerből származtatható csoportot értünk, amely lehet telített vagy telítetlen, és amely a szénatomokon kívül a nitrogén-, kén- és oxigénatom közül választható 1-4 heteroatomot tartalmaz, azzal a kiegészítéssel, hogy mind a kénatom, mind a nitrogénatom adott esetben oxidált formában, tehát szulfinil- vagy szulfonilcsoport vagy N-oxid formájában, azonfelül a nitrogénatom adott esetben kvaternerezett formában is lehet a gyűrű al-

kotóeleme. A heterociklus bármely heteroatomjával vagy szénatomjával kapcsolódhat a molekula többi részéhez, ha ilyen módon stabil szerkezet jön létre. Nem korlátozó példaként többek között a tetrahidrofuranil-, tetrahidrotiofenil-, pirrolidinil-, piperidinil-, piperazinil-, oxo-pirrolidinil-, oxo-piperazinil-, oxo-piperidinil- és oxadiazolilcsoportot nevezhetjük meg. Adott esetben a heterociklusos csoport is lehet egy vagy több funkciós csoporttal, például az alkil- és arilcsoporttal kapcsolatban megadottak közül választható csoportokkal szubsztituált.

A heterociklil-alkil-csoport, akár önmagában álló, akár más csoportok részét képező csoportról van szó, értelmezésünk szerint olyan alkilcsoport, amely heterociklilcsoporttal szubsztituált, és amelyben a heterociklusos csoport és/vagy az alkilcsoport adott esetben a már korábban tárgyaltaknak megfelelően szintén szubsztituenseket hordozhat.

A heteroarilcsoport kifejezés, akár önmagában álló, akár más csoportok részét képező csoportról van szó, értelmezésünk szerint 5-, 6- vagy 7-tagú, a nitrogén-, kén- és oxigénatom és/vagy szulfinil- vagy szulfonilcsoport közül választható heteroelemet tartalmazó aromás csoportot jelent. Az aromás gyűrű másik aromás vagy heteroaromás gyűrűvel kondenzált gyűrűrendszert képezhet, és a nitrogénatomot, ha lehetséges, N-oxiddá oxidált formában is tartalmazhatja. A heteroarilcsoportra megfelelő példaként, a korlátozás szándéka nélkül, megadhatjuk többek között a furil-, pirrolil-, tienil-, piridil-, izoxazolil-, oxazolil- vagy imidazolilcsoport és a hasonlókat. Adott esetben a heteroarilcsoport is lehet az ilyen vegyületeknél megszokott funkciós cso-

portokkal, például az alkil- és arilcsoporttal kapcsolatban tárgyaltakkal szubsztituált.

A heteraril-alkil-csoport, akár önmagában álló, akár más csoportok részét képező csoportról van szó, értelmezésünk szerint olyan alkilcsoport, amely heteroarilcsoporttal szubsztituált, és amelyben a heterociklusos csoport és/vagy az alkilcsoport is adott esetben a már korábban tárgyaltaknak megfelelően szintén hordozhat szubsztituenseket.

A diabétesz és diabéteszrel kapcsolatos állapotok alatt itt a leírásban II-es típusú diabéteszt, I-es típusú diabéteszt, károsodott glükóztoleranciát, kóros elhízást, hiperglikémiát, X-szindrómát, diszmetabolikus szindrómát, diabéteszes komplikációkat és hiperinzulinémiát kell érteni.

A lipidmoduláló vagy lipidcsökkentő ágensek, ahogy ezeket a kifejezéseket itt használjuk, olyan hatóanyagokat jelentenek, amelyek csökkentik a kis sűrűségű lipoprotein (LDL), és/vagy növelik a nagy sűrűségű lipoprotein (HDL), és/vagy csökkentik a trigliceridek, és/vagy csökkentik az összes koleszterin mennyiségét, és/vagy más, ismert mechanizmus szerint hatnak a lipidanyagcsere zavaraira, így azok terápiás kezelésére használhatók.

Az a kifejezés, hogy a találmány szerinti hatóanyagot beadjuk, úgy értendő, hogy a találmány szerinti vegyületek valamelyikének terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be a páciensnek. Terápiásan hatásos mennyiség alatt itt a leírásban a találmány szerinti vegyületek olyan mennyiségeit értjük, amelyek a találmány szerinti gyógyszerkészítmények formájában beadva a páciensnek, a kezelés indikációjaként fennálló állapot kezelésére vagy

megelőzésére alkalmasak. Ez a mennyiség általában elegendő ahhoz, hogy érzékelhető kuratív, preventív vagy könnyebbséget eredményező hatást fejtsen ki a hatóanyag. Hatás alatt például a már felsorolt állapotok kezelésére vagy megelőzésére irányuló hatás értendő. Valamely páciens számára a pontosan meghatározott hatásos mennyiség függ az illető méreteitől és egészségi állapotától, a kezelendő állapot természetétől és súlyosságától, a kezelőorvos megítélésétől, és a kezeléshez kiválasztott terápiás hatóanyagtól vagy hatóanyag-kombinációtól. Következésképpen értelmetlen lenne itt a fentiek ismerete nélkül pontosan megadni a hatásos mennyiséget.

A találmány tárgyát képező peptideket és analógjaikat kémiai szintézisekkel, különböző szilárd fázisú technikákat alkalmazva [lásd például G. Barany and R.B. Merrifield: "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology"; Volume 2 — "Special Methods in Peptide Synthesis, Part A", pp. 3-284, E. Gross and J. Meinhofer, Eds., Academic Press, New York, 1988; és J.M. Stewart and J.D. Young : "Solid-Phase Peptide Synthesis", 2nd Ed., Pierce Chemical Co., Rockford, IL, 1984] állíthatjuk elő. A találmány szerinti vegyületek előállításánál előnyös stratégia az α -aminosavak aminocsoportjának ideiglenes megvédésére a [(9-fluorenil)-metoxi]-karbonil-csoport (Fmoc) alkalmazásán alapszik, kombinálva az aminosavak oldalláncainak terc-butil-csoporttal történő megvédésével [lásd például E. Atherton and R.C. Sheppard: "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group", in: The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology"; Volume 9 — "Special Methods in Peptide Synthesis, Part C", pp. 1-38, S. Udenfriend and J. Meienhoffer, Eds., Academic Press, San Diego, 1987].



A peptideket szintetizálhatjuk lépésenként haladva, oldhatatlan polimer hordozóhoz, más elnevezéssel gyantához kötötten, a peptid C-terminális végétől indulva. A szintézist azzal kezdjük, hogy savamid- vagy észterkötést képezve, a peptid C-terminális aminosavját a gyantához kapcsoljuk. Ez lehetővé teszi, hogy a szintézis végtermékét C-terminális karboxamid vagy karbonsav formájában izoláljuk. Egy másik megoldást követve, olyan esetben, amikor a C-terminális tag egy aminoalkohol, eljárhatunk úgy is, hogy ezt az alkoholt az itt leírtaknak megfelelően egy 4-alkoxi-2-metoxi-benzil-alkohol-gyantához (SASRIN™, Bachem Bioscience, Inc. King of Prussia, PA) kapcsoljuk. Ilyenkor a peptid összeállítása után a molekulát, amely tehát egy peptid-alkohol, tetrahidrofuranban, lítium-[tetrahidrido-borát]-tal való reagáltatással tesszük szabaddá.

A C-terminális aminosav és az összes többi, a szintézis során felhasznált aminosav esetében az α -aminocsoport és az oldalláncban található funkciós csoportokat, ha van ilyen, különböző védőcsoportokkal kell védenünk, hogy a szintézis folyamán az α -aminocsoport védőcsoportját szelektíven eltávolíthassuk. Az aminosavak összekapcsolását a karboxics csoportjuk aktív észterré alakításával, majd az aktív észter és a gyantához kötött, N-terminális aminosav szabad aminocsoportja reagáltatásával végezzük. A megfelelő lépések sorozatát, tehát aminocsoportról a védőcsoport lehasítását és a kapcsolást egymást követően mindaddig folytatjuk, amíg a teljes peptidlánc el nem készül. Ezután, általában megfelelő gyökfogó reagensek jelenlétében, a peptidet lekapcsoljuk a gyantáról, miközben egyidejűleg eltávolítjuk az oldalláncokban található funkciós csoportokról is a védőcsoport-



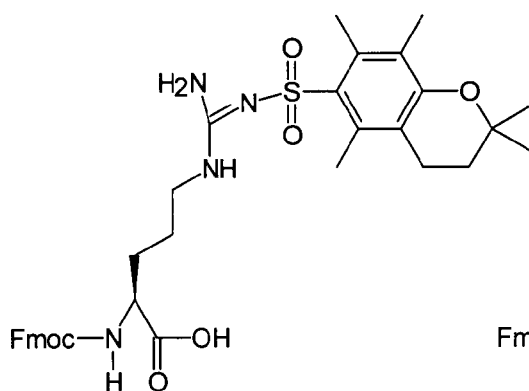
tokat, végül az így előállított peptidet fordított fázisú nagy-nyomású-folyadékromatográfiás eljárással tisztítjuk.

A peptid végtermék szintéziséhez prekuzorként szükséges peptidil-gyantákhoz a kereskedelemben kapható (Novabiochem, San Diego, CA) térhálósított polisztirolgyantákat használhatjuk. A találmány szerinti vegyületek előállításához előnyösen a $\{4-[(2,4\text{-dimetoxi-fenil})-(\text{Fmoc-aminó})\text{-metil}]\text{-fenoxi}\}\text{-acetil}\text{-}(4\text{-metil-benzhidril})\text{-amin-gyantát}$ (Rink-amid-MBHA-gyanta) vagy a $4\text{-}(benzil\text{-oxi})\text{-benzil-alkohol-gyantát}$ (HMP-gyanta) használhatjuk, amelyek hozzáférhetőek a C-terminális aminosavval összekapcsolt formában vagy anélkül. Ha a C-terminális aminosav nincs a gyantához kapcsolva, a összekapcsolást 4-(dimetil-amino)-piridin jelenlétében (DMAP-katalizált reakció), O-acil-izokarbamid vagy az Fmoc-védett aminosav aktív észtere — ezt úgy kaphatjuk, hogy a védett aminosavat N,N'-diizopropil-karbodiimiddel (DIC) vagy N,N'-diizopropil-karbodiimiddel és 1-hidroxi-7-aza-benzotriazollal (HAOT) reagáltatjuk — reagáltatásával végezhetjük. Az egymás után következő aminosavak mindegyikét hasonlóképpen, tehát 1-hidroxi-benzotriazollal (HOBT) vagy 1-hidroxi-7-aza-benzotriazollal képzett aktív észterek — ezek ugyancsak DIC/HOBT vagy DIC/HOAT reagensekkel állíthatók elő — reagáltatásával kapcsolhatjuk a lánchoz.

A találmány szerinti 11-tagú peptidanalógok szintézisét peptidszintetizátort [például Advanced Chemtech Multiple Peptide Synthesizer (MPS396) vagy az Applied Biosystems Inc. ABI 433A jelű szintetizátora] alkalmazva végezhetjük. Az MPS396 berendezéssel akár 96 peptidet is szintetizálhatunk egyidejűleg. Ha az ABI 433A készüléket használjuk, az egyes peptideket egymást követően szintetizálhatjuk, azonban mindkét esetben a Fmoc/terc-

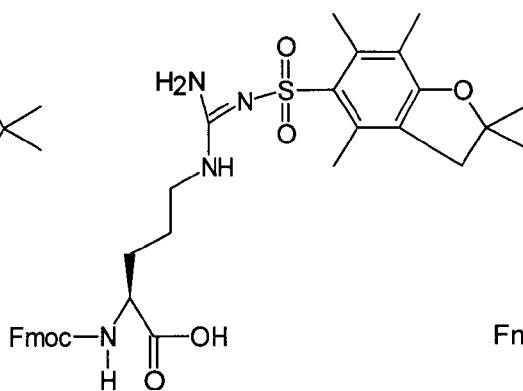
-butil védőcsoport-stratégiát alkalmazva, lépésenként, szilárd fázisú peptidszintézist hajtunk végre. A 11- és 10-helyzetű nem-természetes és a kereskedelemben nem kapható aminosavakat a következő két eljárás valamelyikét alkalmazva építhetjük be a peptidláncba. Az első szerint a Boc- és Fmoc-védett nem természetes aminosavakat oldatban, megfelelő szerves szintetikus eljárásokkal állítjuk elő, majd az így kapott származékokat használjuk fel a lépésenként történő peptidszintézishez. A másik megoldást követve, a kívánt nem természetes aminosavat szerves szintetikus eljárásokkal közvetlenül a gyantára ráépítve állítjuk elő. Olyan esetben, amikor nem természetes, a kereskedelemben nem kapható aminosavat akarunk az X_{aa6} általános képletű csoport helyére vagy bármely más X_{aa} általános képletű aminosav-maradék helyére beépíteni a molekulába, a szükséges Fmoc-védett nem természetes aminosavat hagyományos módon, folyadék fázisú szintézissel állítjuk elő, és az így előállított származékot használjuk fel a szilárd fázisú peptidszintézis megfelelő lépéséhez.

A találmány szerinti vegyületek előállításához előnyösen a következő Fmoc-védett aminosav-származékokat használjuk:



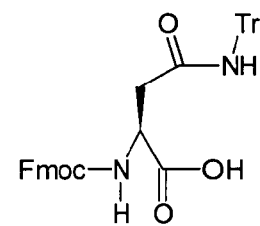
Fmoc-Arg(PMC)

[PMC = pentametil-kromán]

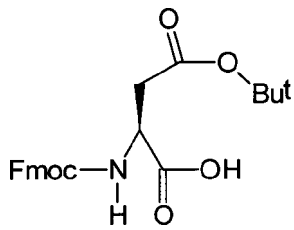


Fmoc-Arg(Pbf)

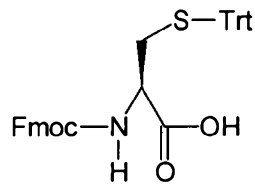
[Pbf = pentametil-dihidrobenzofurán]



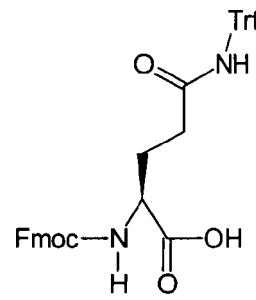
Fmoc-Asn(Trt)



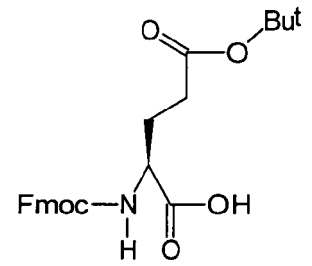
Fmoc-Asp(But)



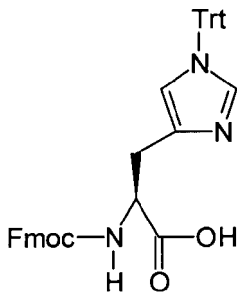
Fmoc-Cys(Trt)



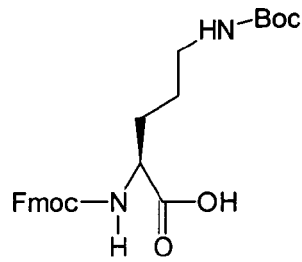
Fmoc-Gln(Trt)



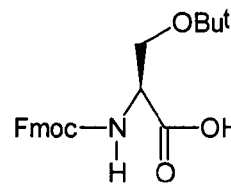
Fmoc-Glu(But)



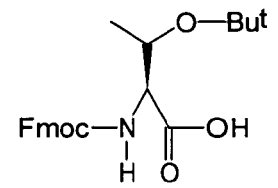
Fmoc-His(Trt)



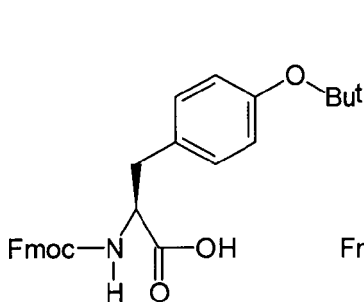
Fmoc-Lys(Boc)



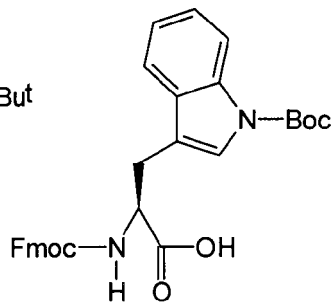
Fmoc-Ser(But)



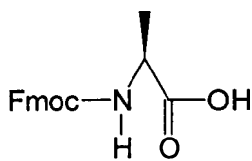
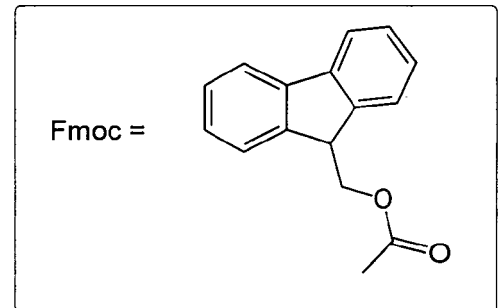
Fmoc-Thr-(But)



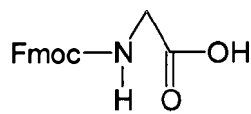
Fmoc-Tyr(But)



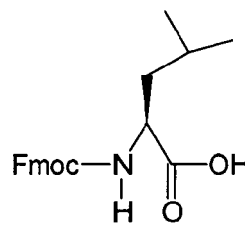
Fmoc-Trp(Boc)



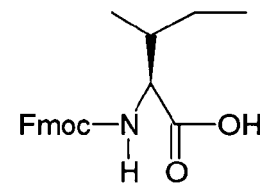
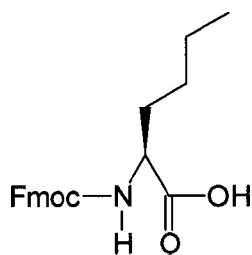
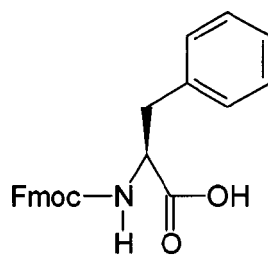
Fmoc-Ala



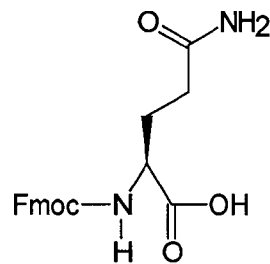
Fmoc-Gly



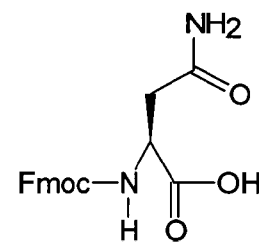
Fmoc-Leu

Fmoc-Ile
(Ile = isoleucin)Fmoc-Nle
(Nle = norleucin)

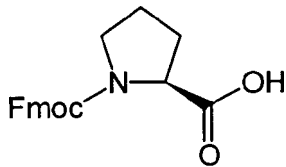
Fmoc-Phe



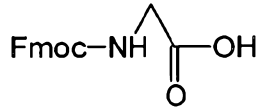
Fmoc-Gln



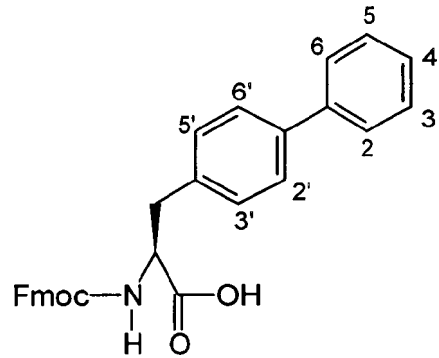
Fmoc-Asn



Fmoc-Pro



Fmoc-Gly

Fmoc-Bip
Fmoc-bifenilalanin

A peptidek előállítása során a megfelelő peptidil-gyanta prekursorok hasítását és a védőcsoportok eltávolítását a szakirodalomban [lásd például D.S. King et al.: *Int. J. Peptid Protein Res.* **36**, 255-266 (1990)] közölt standard eljárásokkal végezhetjük. A találmány szerinti vegyületek esetében előnyösnek tartjuk azt az eljárást, amikor triizopropil-szilán (TIS) jelenlétében, vizes közegben, trifluor-ecetsavval (TFA) végezzük ezt a műveletet. Általában úgy járunk el, hogy 1 ml 94:3:3 térfogatarányú trifluor-ecetsav-víz-triizopropil-szilán elegyet adunk 100 mg peptidil-gyantához, a szuszpenziót 1,5-2 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, majd az elhasznált gyantát kiszűrjük, és a trifluor-ecetsavas oldatot vákuumban betöményítjük vagy szárazra pároljuk. A peptid nyersterméket ezután vagy precipitáltatjuk és dietil-éterrel mossuk, vagy ismét feloldjuk dimetil-szulfoxidban vagy 50%-os vizes ecetsavban, és az oldatot közvetlenül felhasználjuk a preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással történő tisztításhoz.

A peptidek kívánt tisztaságának eléréséhez megfelelő módszer a preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással történő tisztítás, amelyhez megfelelőek például a Waters Model 4000



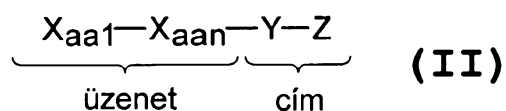
vagy Shimadzu Model LC-8A készülékek. A nyerste termék oldatát egy 20 x 100 mm méretű YMC S5 ODS oszlopra visszük fel, és az oszlopot 14-20 ml/perc áramlási sebesség mellett, lineáris gradienst képezve, trifluor-ecetsavval pufferolt acetonitril-víz eleggyel eluáljuk, miközben 220 nm-nél monitorozzuk az effluens UV-abszorbanciáját. A tisztított peptidek szerkezetét elektro spray ionizációs technikával felvett tömegspektrum alapján igazolhatjuk.

A példákban és a reakcióvázlatokban vagy bárhol a leírásban előforduló rövidítések a következőket jelentik: Ph = fenilcsoport; Bn = benzilcsoport; i-Bu = izobutilcsoport; Me = metilcsoport; Et = etilcsoport, Pr = propilcsoport; Bu = butilcsoport; TMS = trimetil-szilil-csoport; TIS = triizopropil-szilán; Et₂O = dietil-éter; HOAc vagy AcOH = ecetsav; MeCN = acetonitril; DMF = N,N-dimetil-formamid; EtOAc = etil-acetát; THF = tetrahidrofurán; TFA = trifluor-ecetsav; Et₂NH = dietil-amin; NMM = N-metil-moorfolin; NMP = N-metil-pirrolidon; DCM = metiléndiklorid; Buli = butil-lítium; Pd/C = csontszenes palládiumkatalizátor; Pt₂O = platina-oxid; TEA = trietil-amin; aq. = vizes; LiBH₄ = lítium-[tetrahidrido-borát]; PyBop = [(benzotriazol-1-il)-oxi]-tri(1-pirrolidinil)-foszfónium-[hexafluoro-foszfát]; DMAP = 4-(dimetil-amino)-piridin; EDAC = 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid; Fmoc = [(9-fluorenil)-metoxi]-karbonil-csoport; Boc = (terc-butoxi)-karbonil-csoport; Cbz = (benzil-oxi)-karbonil-csoport; HOBT = 1-hidroxi-benzotriazol-víz (1/1); HOAT = 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol; Bop = bifenilalanin; TLC = vékonyréteg-kromatográfia; HPLC = nagy nyomású-folyadék-kromatográfia; LC/MS = nagy nyomású-folyadékkromatográfia/tömeg-

spektrometria; MS = tömegspektrometria; NMR = magmágneses rezonancia.

Azok a szakemberek, akik járatosak a peptidkémiaiban, tisztában vannak azzal, hogy az aminosavak D- és L-izomerek formájában létezhetnek, ezért könnyen beláthatják, hogy a találmány szerinti peptidek szintéziséhez az aminosavak egyes izomereit vagy az izomerek keverékeit egyaránt felhasználhatjuk.

Egyik megvalósítását tekintve, a találmány tárgya eljárás a



általános képletű, egy polipeptid receptor agonista hatását utánozni képes, egy "üzenet"-szekvenciát és egy "cím"-szekvenciát tartalmazó polipeptidek előállítására. Ebben a megvalósításban a cím-szekvencia biztosítja, hogy a polipeptid kötődjön a receptorhoz, és az üzenet-szekvencia felel meg annak a feladatnak, hogy a polipeptidnek a receptorhoz való kötődése elindítsa a receptor közreműködésével megvalósuló jelátvitelt. A polipeptid előállítására szolgáló eljárás tehát abból áll, hogy egy polipeptid receptor agonista üzenet-szekvenciáját az Y és Z szimbólummal jelölt csoportokra — ahol

Y és Z jelentése egy-egy aminosav-maradék, amelyekben az α -helyzetű szénatomok egyik szubsztituense egymástól függetlenül egy, a hidrogénatom, valamint alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-alkil-, aralkil- és heteroaril-alkil-csoport közül választható primer szubsztituens, amely primer szubsztituens adott esetben egy szekunder szubsztituenssel, így cikloalkil-, heterociklil-, aril- vagy hetero-

arilcsoporttal szubsztituált; és ahol mind a primer, mind a szekunder szubsztituensek bármelyike ugyancsak egy vagy több további szubsztituenszt hordozhat, és ez(ek) hidrogénatom, valamint alkil-, cikloalkil-, aralkil-, aril-, heterociklil-, heteroaril-, alkenil- és alkinilcsoport, halogénatom, hidroxil-, merkaptó-, nitro-, ciano-, amino-, acil-amino-, azido-, guanidino-, amidino-, karboxi-, karbamoil-, karbamoil-alkil-, formil-, acil-, karboxi-alkil-, alkoxi-, aril-oxi-, aril-alkoxi-, heteroaril-oxi-, heterociklil-oxi-, acil-oxi-, merkaptó-, merkaptó-alkil-, merkaptó-aril- és merkaptó-acil-csoport, halogénatom, ciano-, nitro-, azido-, amino-, guanidino-alkil-, guanidino-acil-, szulfo-, szulfamoil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil- és foszfonocsoport közül kerülhet(nek) ki; azonfelül a primer és szekunder szubsztituensekben adott esetben kovalens kötések hídként kapcsolhatnak össze gyűrűket, és így egy vagy több homo- vagy heterociklusos kondenzált gyűrűrendszert alakíthatnak ki; továbbá

az Y szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -helyzetű szénatomján a másik szubsztituens hidrogénatom vagy alkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy karboxi-alkil-csoport; és a Z szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -helyzetű szénatomján a másik szubsztituens hidrogénatom vagy alkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy karboxi-alkil-csoport — cseréljük fel.

Egyik előnyös megvalósításában a találmány tárgya eljárás olyan polipeptidek előállítására, amelyek egy endogén polipep-

tid receptor agonista hatását utánozzák. Egy másik előnyös megvalósításban a polipeptid receptor agonista a GLP-1.

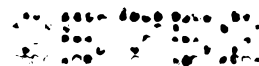
A találmány további lényeges elemét olyan polipeptidek előállítására szolgáló eljárás képezi, amelyekben az üzenet-szekvenciát cseréljük fel különböző, a receptor által közvetített jeltovábbítást elindítani képes szekvenciára. Ezeket a különböző üzenet-szekvenciákat tartalmazó vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a polipeptid-receptor agonista üzenet-szekvenciájában egy vagy több aminosav-maradékot másikra cserélünk fel vagy módosítunk.

1. példa:

11-tagú GLP-1 mimetikumok előállítása szimultán szilárd fázisú peptidszintézissel

Az MPS-396 automata berendezésben végrehajtandó szimultán lánchosszabítást megelőzően, a 10- és 11-helyzetnek megfelelő nem természetes és a kereskedelemben nem kapható aminosav-maradékokat tartalmazó dipeptidil-gyantát állítunk elő egyedileg, manuálisan, az itt következő előiratban megadott eljárást követve. A manuális kapcsoláshoz használt α -Fmoc-védett bifenilalanin-származékok szintézisét a 8-10. példákban ismertetjük.

Több 11-tagú analóg szintéziséhez elegendő mennyiségű [4-[(2,4-dimetoxi-fenil)-(Fmoc-amino)-metil]-fenoxi]-acetyl-(4-metil-benzhidril)-amin-gyantát (Rink-amid-MBHA-gyanta, amelynek a kapacitása 0,5 mmol/g) 5 percig négyszer 10 ml/g térfogatú N,N-dimetil-formamiddal mosunk és duzzasztunk. A Fmoc-védőcsoport eltávolítása végett a gyantát egymást követően kétszer, először



3 percig, utána 18 percig, 1 g gyantára 10 ml reagensoldatot számítva, 20%-os N,N-dimetil-formamidos piperidinoldattal reagáltatjuk, majd négyszer 10 ml/g N,N-dimetil-formamiddal és négyszer 10 ml/g N-metil-pirrolidonnal mossuk. A gyantához ezután N-metil-pirrolidonnal készített 0,5 M oldat formájában 2,0 ekvivalens Fmoc-L-bifenilalanin-OH reagenst vagy ennek megfelelő analógot és 2,0 ekvivalens 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol, valamint N-metil-pirrolidonnal készített 1,0 M oldat formájában 2,05 ekvivalens N,N'-diizopropil-karbodiimidet adunk. A reakcióelegyet 16-24 óra hosszáig rázatjuk vagy örvénymozgású keverővel (vortex) keverjük, miközben a reakció előrehaladását kvalitatív ninhidrin-próba segítségével követjük. Mikor a reakció teljessé vált, a gyantáról a folyadékot leszívátjuk, majd háromszor 10 mg/g mennyiségű N-metil-pirrolidonnal és N,N-dimetil-formamiddal végzett mosást követően a gyantát kétszer egymás után, 5 és 20 perces reakcióidőket számítva, 8 ml/g térfogatú 20%-os, N,N-dimetil-formamidos ecetsavanhidrid-oldattal reagáltatjuk. A reagáltatás végeztével ismét N,N-dimetil-formamidos mosás (négyszer 10 ml/g) következik, és ezután kezdjük meg a második manuális kapcsolási ciklust, amit az Fmoc-védőcsoport eltávolításával — ezt ezúttal is 20%-os, N,N-dimetil-formamidos piperidinoldattal végezzük — indítunk, a reaktáns pedig lehet ugyanaz az Fmoc-védett bifenil-alanin vagy egy másik aminosavanalóg. Ilyen szintézismódszerrel állítottuk elő a kívánt Fmoc-védett dipeptidil-Rink-amid-MBHA-gyantát.

Hasonló dipeptidil-gyantákat állíthatunk elő szilárd fázisú Suzuki-kondenzációval az 5-7. példákban megadottak szerint eljárva.

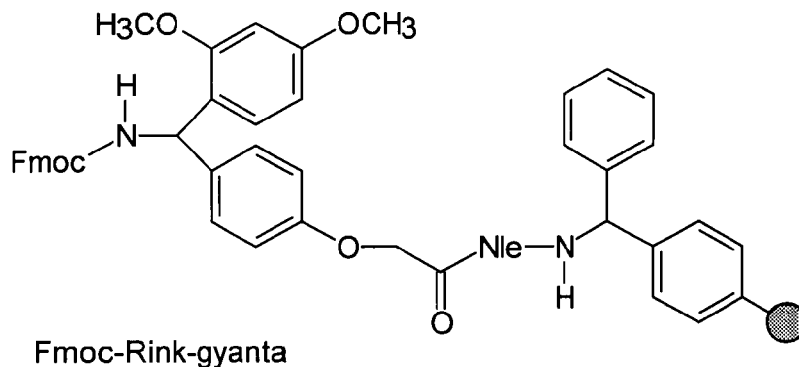


A tervezett analógok sorozatának szintéziséhez szükséges dipeptidil-gyantákat ezután felhasználtuk az automatizált MPS-szintézishez, így lehetőség volt arra, hogy akár 96 peptidet is előállítsunk egyetlen gyártási ciklusban. Az eljárás menete a következő:

A dipeptidil-gyanták 60:40 arányú metilén-diklorid-N,N-dimetil-formamid eleggyel készített szuszpenziójából olyan térfogatú mintákat mérünk be egy Advanced ChemTech MPS 396 peptid-szintetizátor 96 csöves reaktorának egyes csöveibe, hogy az csövenként hozzávetőleg 20-50 mg (0,01-0,025 mmol) gyantának feleljen meg. A reaktort behelyezzük a készülékbe, a gyantákról leszívadjuk a folyadékot, a csöveket háromszor 2 percig 0,5-1,0 ml N,N-dimetil-formamiddal mossuk, azután elindítjuk a megfelelő peptidlánc összeállításához szükséges, és a kontroll-panelen előre beprogramozott, automatizált kapcsolási ciklusokat. Egy tipikus, csövenként 0,01 mmol léptékű, 96 vegyület lépésenként történő egyidejű szintézisének részletes előiratát az itt következő részben mutatjuk be. Ezt az előiratot adaptáltuk olyan analógok sorozatának szimultán szintézisére, amelynek megfelelően 12-96 vegyületet állíthatunk elő egy-egy ciklusban. A szintézis általános menetét az 1. reakcióvázlat szemlélteti.

1. reakcióvázlat

GLP-1 mimetikus peptidanalógok automatizált szintézise



- ↓
- i) Piperidin / DMF (Fmoc eltávolítása)
 - ii) Fmoc-AA / DIC / HOAt / NMP
 - iii) Az előző lépések ismétlése,
a Fmoc-AA kivánt változtatása
 - v) TFA / H₂O / triizopropil-szilán
 - vi) Speed-vákuum / lyofilizálás
 - vii) Preparatív HPLC



A szintézis megkezdése előtt a következő reagensoldatokat állítjuk elő és töltjük a készülék megfelelő tartályaiba: 1,5 M (15%-os) piperidinoldat N,N-dimetil-formamidban; 0,5 M N,N-diizopropil-etil-amin-oldat N-metil-pirrolidonban; 0,36 M N,N'-diizopropil-karbodiimid-oldat N-metil-pirrolidonban; és 1 M (10%-os) ecetsavanhidrid-oldat N,N-dimetil-formamidban. A szükséges Fmoc-védett aminosavakból 0,36 M N-metil-pirrolidonos 1-hidroxi-7-aza-triazin-oldattal készítünk 0,36 M koncentrációjú oldatokat, majd ezeket is elhelyezzük a 32 aminosav befogadására alkalmas tartályrendszer megfelelő rekeszeibe.

A fent ismertetett módon előállított Fmoc-védett dipeptidil-gyantát a védőcsoport eltávolítása végett 0,6 ml 1,5 M (15%-os)

N,N-dimetil-formamidos piperidinoldattal reagáltatjuk egyszer 3 perig és egyszer 18 percig. Ezt követően a gyantát 0,5 ml N,N-dimetil-formamiddal négyszer, 0,5 ml 80:20 arányú N,N-dimetil-formamid-etanol eleggyel egyszer, és 0,5 ml N-metil-pirrolidonnal háromszor mossuk.

A következő aminosav-maradékot, amely tipikus esetben Fmoc-Asp(O-^tBu)-OH vagy egy másik Fmoc-védett aminosav, amely kívánt esetben ortogonális védőcsoportot is hordoz, úgy kapcsoljuk a lánchoz, hogy a megfelelő aminosav 7,2 ekvivalensnyi (0,072 mmol) mennyiségét és 7,2 ekvivalens 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol-tartalmazó, N-metil-pirrolidonnal készített oldatból 0,2 ml-t adunk a 96 cső mindegyikéhez. Ezután ugyancsak a 96 cső mindegyikébe 0,2 ml (0,072 mmol; 7,2 ekvivalens), 0,36 M N-metil-pirrolidonos N,N'-diizopropil-karbodiimid-oldatot pipetázunk, és 2 óra hosszáig folytatjuk a reagáltatást. A reaktorcsövekből ezután a folyadékot 0,2-0,35 bar nyomású nitrogéngázzal eltávolítjuk, a csöveket 0,5 ml N-metil-pirrolidinonnal mossuk, és a kapcsolást pontosan az előzőekben leírtak szerint eljárva, megismételjük. A kapcsolási ciklus végén a csövek tartalmát 30 percig 0,5 ml 1 M N,N-dimetil-formamidos ecetsavanhidrid-oldattal reagáltatjuk végül a gyantát háromszor 0,5 ml N,N-dimetil-formamiddal mossuk.

A következő kapcsolási ciklus azzal indul, hogy a fent leírtakkal azonos módon eltávolítjuk a Fmoc-védőcsoportot, majd úgy folytatódik, hogy pontosan a Fmoc-Asp(O^tBu)-OH képletű aminosav-származékkal kapcsolatban megadottak szerint eljárva, az Fmoc-Ser(^tBu)-OH képletű aminosav-származékkal vagy különböző más, az



adott aminosav-maradék helyére beépítendő aminosav megfelelő Fmoc-védett származékával elvégezzük kapcsolást. A következő lépésnek megfelelő kapcsolási ciklusban ugyanígy járunk el, ekkor azonban vagy a Fmoc-Thr(^tBu)-OH képletű aminosav-származékot vagy más, a szekvencia adott helyére kiválasztott Fmoc-védett aminosav-származékot reagáltatjuk.

A következő Fmoc-aminosav, például Fmoc-Phe-OH hozzákapcsolását a lánchoz szintén a fent leírtak szerint eljárva végezzük. Olyan esetben, amikor ebben a lépésben egy új, a kereskedelemben nem kapható, aromás vagy neparomás aminosav-analógot akarunk beépíteni a molekulába, a kapcsolási műveletet a következőképpen módosítjuk: Az Fmoc-védőcsoport szokásos módon végzett eltávolítása után manuálisan 5 ekvivalens Fmoc-aminosavat és 5 ekvivalens 1-hidroxi-7-aza-benzotriazolot adunk N-metil-pirrolidinonnal készített 0,36 M oldat formájában a gyantához, azután a készüléket megfelelően programozva beadagolunk 0,139 ml 0,36 M N-metil-pirrolidinonos N,N'-diizopropil-karbodiimid-oldatot. A kapcsolási reakció időtartama 16-24 óra, és ebben az esetben a kapcsolást nem ismételjük meg. A szokásos kapcsolás utáni mosást elvégezve, a peptidil-gyantát a már leírtak szerint ecetsavanhidriddel reagáltatjuk.

A következő lépésnél a kapcsolást vagy a Fmoc-Thr(^tBu)-OH képletű aminosav-származékkal vagy más, az adott helyzetű aminosav-maradék helyettesítésére kiválasztott, megfelelő aminosav-származékkal végezzük, az eljárás azonos az első lépésben, az Fmoc-Asp(^tBu)-OH és analógjai reagáltatásával kapcsolatban megadottal. A kapcsolási műveletet ezután még négyszer, az itt is-



merttetettel azonos módon eljárva megismételjük, hogy megkapjuk a 96 11-tagú peptidanalógot. Olyan esetben, amikor a molekula egy bizonyos helyén az aminosav-maradékot a kereskedelemben kapható vagy nem kapható nem természetes aminosavak valamelyikével akarjuk helyettesíteni, a 6-helyzetű új aminosav-maradék (X_{aa6}) beépítésével kapcsolatban ismertetett eljárást követjük.

A szintézis befejezéseként a Fmoc-védőcsoportot 20%-os N,N-dimetil-formamidos piperidinoldattal lehasítjuk, a peptidil-gyantát négyszer 0,5 ml N,N-dimetil-formamiddal és négyszer 0,5 ml metilén-dikloriddal mossuk, majd a reaktorblokkban, állandó nyomású (0,35 bar) nitrogéngáz alatt 10-15 percig szárítjuk.

A gyantáról való lekapcsolás és a védőcsoportok eltávolítása

A kívánt peptideket a megfelelő peptidil-gyanta hasításával, és a védőcsoportok eltávolításával kaphatjuk meg, az eljárás menete a következő: A reaktorblokk minden egyes csövébe 1,0 ml 94:3:3 arányú trifluor-ecetsav-víz-triizopropil-szilán elegyet pipettázunk, azután a reakcióelegyeket 2 óra hosszáig örvénymozgású keverőpadon keverjük. A trifluor-ecetsavas oldatokat pozitív nyomással a reaktorblokk alján elhelyezett, pontosan illeszkedő, előzetesen lemért fiolákba visszük át. A csövekben maradó gyantát további 0,5-0,5 ml trifluor-ecetsavas koktéllal kétszer mossuk, a mosófolyadékokat a fiolák tartalmával egyesítjük, majd az oldatokat egy SpeedVac™ (Savant) készülékben szárazra pároljuk, így megkapjuk a várt peptideket, amelyek tömege tipikus esetben 20-40 mg, több, mint az elméletileg számított. A nyers-termékeket vagy dietil-éterrel mossuk, vagy még gyakrabban újból feloldjuk 2 ml dimetil-szulfoxidban vagy 50%-os, vizes ecetsav-

ban, hogy azután preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással tisztítsuk.

A nyers peptidek tisztítása preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással

A preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás tisztítást egy Waters Model 4000 vagy egy Shimadzu Model LC-8A folyadékkromatográfal végezzük. A nyerstermékek oldatait egy 20 x 100 mm méretű YMC S5 ODS oszlopra visszük fel, és az oszlopot lineáris gradienst képezve, 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmazó acetonitril-víz eleggyel eluáljuk. Tipikus esetben a gradienst úgy hozzuk létre, hogy a 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmazó acetonitril-víz elegyben, 14 ml/perc áramlási sebesség mellett, az acetonitril arányát 15 perc alatt 20%-ról 70%-ra növeljük, miközben az effluent UV-detektorral 220 nm-nél vizsgáljuk. A kívánt termék a szennyezésektől jól elválva jön le az oszlopról, általában 10-11 perc elteltével, és rendszerint egyetlen 10-15 ml térfogatú frakcióban található. A kívánt peptideket amorf, fehér por formájában a nagynyomású-folyadékkromatográfból származó frakció liofilizálásával kapjuk.

A tisztított peptid nagynyomású-folyadékkromatográfiás analízise

A fent ismertetett módon elvégezve a preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás tisztítást, minden egyes peptidnek elvégezzük a fordított fázisú nagynyomású-folyadékkromatográfiás analízisét. Ehhez egy Shimadzu LC-10AD vagy LC-10-AT analitikai nagynyomású-folyadékkromatográfiás rendszert használunk, amelynek részegységei a következők: egy SCL-10A rendszer-kontroller,



egy SIL-10A autoinjektor, egy SPD10AV vagy SPD-M6A UV/VIS detektor vagy egy SPD-M10A diódasoros detektor. A 4,6 x 50 mm méretű YMC ODS S3 oszlopot gradienst képezve eluáljuk, melynek során a B oldószer arányát az A oldószerben a következőkben megadott értékek között változtatjuk: 10-70% B/A 8 perc alatt, 2,5 ml/perc (A eljárás); 5-80% B/A 8 perc alatt, 2,5 ml/perc (B eljárás); 5-70% B/A 8 perc alatt, 2,5 ml/perc (C eljárás); 25-75% B/A 8 perc alatt, 2,5 ml/perc (D eljárás); 20-75% B/A 8 perc alatt, 2,5 ml/perc (E eljárás); 15-70% B/A 8 perc alatt, 2,5 ml/perc (F eljárás); 10-90% B/A 8 perc alatt, 2,5 ml/perc (G eljárás); 20-65% B/A 8 perc alatt, 2,5 ml/perc (H eljárás); 5-90% B/A 8 perc alatt, 2,0 ml/perc (I eljárás); 5-90% B/A 8 perc alatt, 2,5 ml/perc (J eljárás); 20-80% B/A 8 perc alatt, 2,5 ml/perc (K eljárás); 10-100% B/A 8 perc alatt, 2,5 ml/perc (L eljárás); 10-75% B/A 8 perc alatt, 2,5 ml/perc (M eljárás). Az A oldószerkelet összetétele: 0,1% trifluor-ecetsav vízben; a B oldószerkelet összetétele: 0,1% trifluor-ecetsav acetonitrilben. A termékek tisztasága tipikus esetben meghaladta a 90%-ot

Tömegspektrometriás analízis

Minden egyes peptidet elektropray ionizációs technikával felvett tömegspektrometriás analízisnek (ES-MS) vetettünk alá, vagy közvetlen befecskendezéssel adagolva a mintát, vagy LC/MS üzemmódban működtetve a készüléket. A felvételeket Finnigan SSQ7000 szimpla kvadrupol tömegspektrométeren (ThermoFinnigan, San Jose, CA) készítettük, pozitív vagy negatív elektropray ionizációt alkalmazva. A teljes vizsgált tartomány 300 és 2200 atomtömeg-egység között volt, a felvétel időtartama 1,0 másod-

perc. A kvadrupol egységnyi feloldással működött. A közvetlen befecskendezéses analízisekhez a tömegspektrométert egy Waters 616 HPLC pumpával (Waters Corp., Milford, MA) kapcsoltuk össze, és felszereltük egy HTS PAL automata mintaadagolóval (CTC Analytics, Zwingen, Switzerland). A mintákat a mobil fázisba fecskendeztük, amely 0,1% ammónium-hidroxidot tartalmazó, 50:50 arányú víz-acetonitril elegy. Az áramlási sebesség 0,42 ml/perc, a befecskendezett térfogat 6 μ l. Az LC/MS analízisekhez egy ThermoSeparation Constametric 3500 folyadékkromatográfot (ThermoSeparation Products, San Jose, CA) és HTS PAL automata mintaadagolót használtunk. A kromatográfiás elválasztás egy 2 x 30 mm méretű Luna C₁₈, 5 μ oszlopon (Phenomenex, Torrance, CA) történt, az áramlási sebesség 1,0 ml/perc. Az effluens úgy lett megosztva, hogy az elektropray interfészen átáramló térfogat 400 μ l/perc legyen. Az eluálást lineáris gradienst képezve végeztük, így 4 perc alatt 0%-ról 100%-ra növeltük a B oldószerrelegy mennyiségét az A oldószerrelegyben. Az A oldószerrelegy: víz és acetonitril 98:2 arányú elegye, amely 10 mM ammónium-acetátot tartalmaz; a B oldószerrelegy víz és acetonitril 10:90 arányú elegye, és szintén 10 mM ammónium-acetátot tartalmaz. Az UV-jeleket 220 nm-nél detektáltuk. A mintákat 200 μ l, 0,05% trifluor-ecetsavat tartalmazó, 50:50 arányú víz-acetonitril elegyben oldottuk fel, a befecskendezett térfogat 5 μ l volt.

A kísérletileg mért molekulatömeg minden esetben legfeljebb 0,5 dalton eltéréssel megegyezett a monoizotópos formára számított molekulatömeggel.

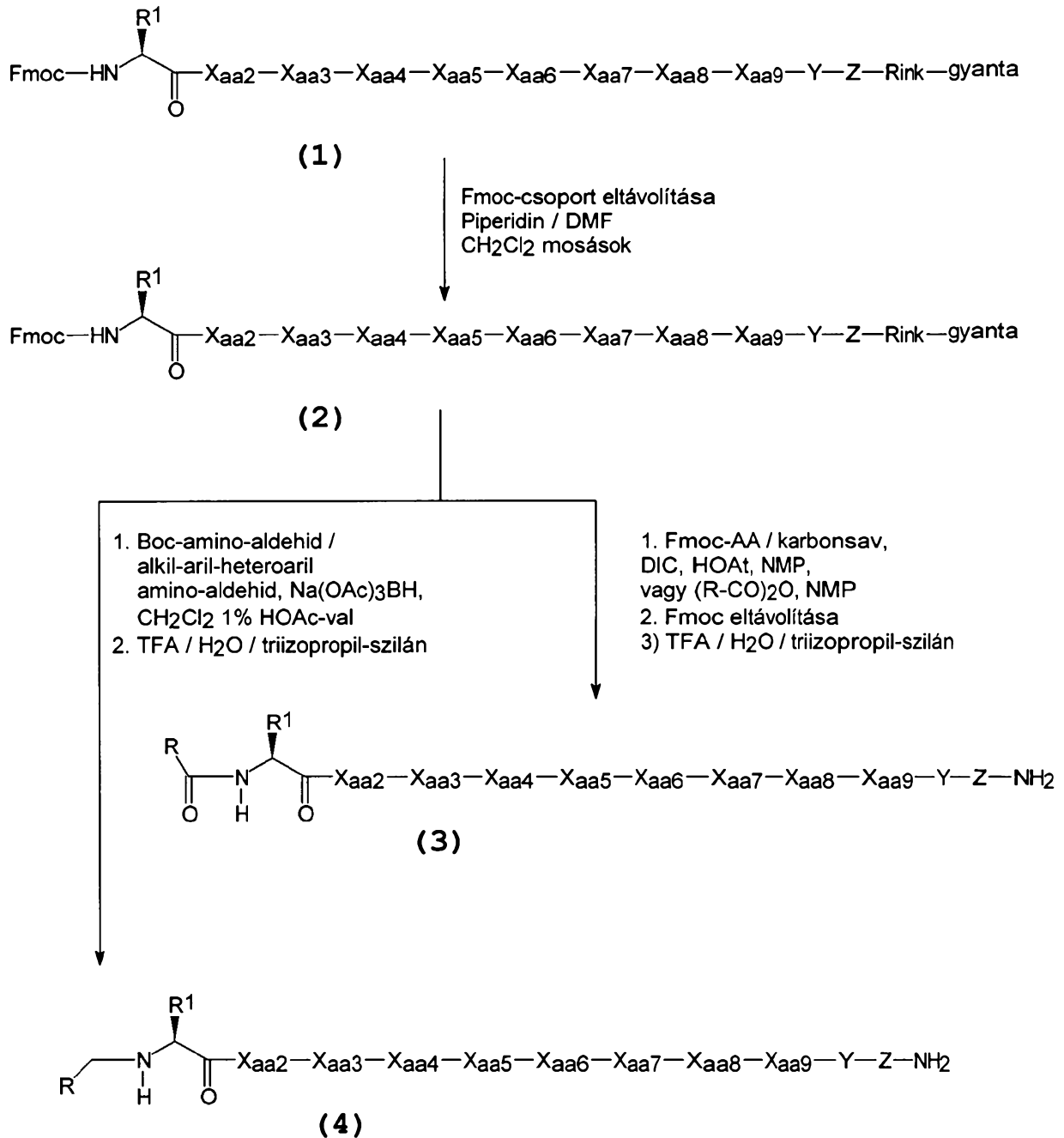
2. példa:**N-Acilezett és N-alkilezett 11-tagú peptidanalógok szintézise****A) Általános eljárás N-alkilezett 11-tagú peptidanalógok előállítására redukzív alkilezéssel**

A N-alkilezett 11-tagú peptidanalógok szintéziséhez 0,025 mmol, az itt közölt általános eljárással előállított 11-tagú peptidil-gyantából (1) indulunk ki. A Fmoc-védőcsoportot a már korábban megadott módon eltávolítjuk a molekulából, és a védett, gyantához kötött köztiterméket (2) N,N-dimetil-formamidban duzzasztjuk, 1% ecetsavat tartalmazó N,N-dimetil-formamiddal háromszor mossuk, majd hozzáadjuk 2-20 ekvivalens aldehyd vagy N-Boc-aminoaldehyd (szintézisét lásd később) 1% ecetsavat tartalmazó N,N-dimetil-formamiddal vagy metilén-dikloriddal készített 1 M oldatát. Ezt követően az aldehyddel azonos feleslegben véve nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát]-ot aduk a szuszpenzióhoz, és éjszakán át reagáltatjuk az elegyet. Másnap a gyantát, miután a folyadékot leszívattuk, N,N-dimetil-formamiddal és metilén-dikloriddal háromszor mossuk, és a redukzív alkilezéssel előállított peptidet (4) 2 óra hosszáig 1-2 ml 90:5:5 arányú trifluor-ecetsav-víz-triizopropil-szilán eleggyel reagáltatjuk, ami a gyantáról való lekapcsolást és a védőcsoportok eltávolítását eredményezi. A gyantát kiszűrjük, 1 ml fenti eleggyel mossuk, a mosófolyadékot egyesítjük a szűrlettel, azután az oldatot egy SpeedVac™ (Savant) készülékben szárazra pároljuk, így megkapjuk a nyersterméket, amelynek a tisztítását az 1. példában megadott módon nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással végezzük. A tisztaság meghatározását és az azonosítást analitikai nagynyomá-

sú-folyadékromatográfiás eljárással és tömegspektrum (ES) alapján végeztük.

2. reakcióvázlat

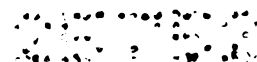
1-helyzetben szubsztituált/derivatizált 11-tagú peptidanalógok szintézise



Az N-Boc-védett aminoaldehydelek szintézisénel Castro eljárását [J.A Fehrentz and B. Castro: *Synthesis*, **1983**, 676-678] kö-

vettük. Az eljárás menete a következő:

2,0 mmol Boc-védett aminosavat feloldunk 5 ml metiléndikloridban, az oldathoz 1,1 ekvivalens [(benzotriazol-1-il)-oxi]-trisz(dimetil-amino)-foszfónium-[hexafluoro-foszfát]-ot és 1,15 ekvivalens N,N-diizopropil-etil-amint adunk, majd 5 perc múlva beadagoljuk 1,2 ekvivalens N,O-dimetil-hidroxiil-amin és 1,3 ekvivalens N,N-diizopropil-etil-amin 5 ml metiléndikloriddal készített oldatát. A reakcióelegyet 2 óra hosszáig keverjük, ezt követően 30 ml metiléndikloriddal meghígítjuk, 2 M sósavval háromszor, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal is háromszor, végül telített nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, azután a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és szárazra pároljuk, így megkapjuk a Weinreb-amidot. Ezt feloldjuk 10 ml/mmol dietil-éterben vagy tetrahidrofuránban, majd a hidroxamátra számítva 2 ml/mmol 1 M tetrahidrofurános lítium-[tetrahidrido-aluminát]-oldatot adunk hozzá, és 30 percig folytatjuk a reagáltatást. A reakcióelegyet 5 ml 0,35 M kálium-hidrogén-szulfát-oldattal bontjuk meg, utána 20 ml dietil-éterrel meghígítjuk, a vizes fázist elválasztjuk, majd háromszor 20 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot 2 M sósavval kétszer, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer, és telített nátrium-klorid-oldattal egyszer mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert elpárologtatjuk, így 20-30%-os kitermeléssel kapjuk a Boc-védett aldehidet. Az aldehid azonosítását ^1H -NMR-spektrum és tömegspektrum (ES) alapján végezzük, majd a nyersterméket minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a



következő reakciólépéshez.

B) Általános eljárás N-acilezett 11-tagú peptidanalógok előállítására

Az A) pont alatt leírtakhoz hasonlóan, az N-acilezett 11-tagú peptidanalógok szintézisének is 0,025 mmol védett 11-tagú peptidil-gyantából (1) indulunk ki. A Fmoc-védőcsoport ismert módon történt eltávolítás után a gyantához kötött köztitermékhez (2) az előzőekben bemutatott általános eljárást követve, egy Fmoc-védett aminosavat vagy egy karbonsavat kapcsolunk. Olyan esetben, amikor a sav anhidridje hozzáférhető, az acilezést N-metil-pirrolidinonban 10 ekvivalens savanhidriddel végezzük. Az így kapott 12-tagú peptidanalógot (3) ezután lehasítjuk a gyantáról, illetve eltávolítjuk a védőcsoportokat, majd nagynyomású-folyadékromatográfiás eljárással, a már ismertetett paramétereket alkalmazva tisztítjuk.

C) Általános eljárás 11-tagú peptidanalógok N-karbamát-származékainak előállítására

A 11-tagú peptidanalógok N-karbamát-származékainak szintézisének az előzőleg leírtak szerint előállított, (1) általános képletű, védett, 11-tagú peptidil-gyanta köztitermékéből (0,025 mmol) indulhatunk ki. Eltávolítjuk a Fmoc-védőcsoportot, a már ismertetett módon eljárva, és az így kapott, gyantához kötött köztiterméket (2) bázis, például trietil-amin jelenlétében a kívánt klór-hangyasavészterrel vagy a megfelelő dikarbonáttal vagy egy aktivált karbonáttal, például 4-nitro-fenil- vagy fenil-karbonáttal reagáltatjuk. Hasonlóképpen eljárva állíthatjuk elő a 10-tagú peptidanalógok N-karbamát-származékait, ekkor azonban

egy 10-tagú, védett peptidil-gyanta a kiindulási vegyület, és a Fmoc-védőcsoport eltávolítása után az így kapott peptidil-gyantát reagáltatjuk a megfelelő klór-hangyasavészterrel, dikarbonáttal vagy aktivált karbonáttal.

D) Általános eljárás 11-tagú peptidanalógok N-karbamid-származékainak előállítására

A 11-tagú peptidanalógok N-karbamid-származékainak szintézisének az előzőleg leírtak szerint előállított, (1) általános képletű, védett, 11-tagú peptidil-gyanta köztitermékből (0,025 mmol) indulhatunk ki. Az első lépésben a már ismertetett módon eljárva eltávolítjuk a molekulából a Fmoc-védőcsoportot, és az így kapott, gyantához kötött köztiterméket (2) a kívánt izocianáttal [előállítását lásd például K. Burgess et al.: J. Am. Chem. Soc. **119**, 1556-1564 (1997)] reagáltatjuk. Egy másik eljárásváltozat szerint a (2) általános képletű, gyantához kötött köztiterméket a kívánt karbamoil-kloriddal reagáltathatjuk. Hasonlóképpen eljárva állíthatjuk elő a 10-tagú peptidanalógok N-karbamid-származékait, ebben az esetben azonban egy 10-tagú, védett peptidil-gyanta lehet a kiindulási vegyület, és a Fmoc-védőcsoport eltávolítása után az így kapott peptidil-gyantát reagáltatjuk a megfelelő izocianáttal vagy karbamoil-kloriddal.

E) Általános eljárás 11-tagú peptidanalógok N-szulfonamid-származékainak előállítására

A 11-tagú peptidanalógok N-szulfonamid-származékainak szintézisének az előzőleg leírtak szerint előállított, (1) általános képletű, védett, 11-tagú peptidil-gyanta köztitermékből (0,025 mmol) indulhatunk ki. Az első lépésben a már ismertetett módon

eljárva eltávolítjuk a molekulából a Fmoc-védőcsoportot, és az így kapott, gyantához kötött köztiterméket (2) a megfelelő szulfonil-kloriddal reagáltatjuk. Hasonlóképpen eljárva, azonban egy 10-tagú, védett peptidil-gyanta köztitermékből kiindulva állíthatjuk elő a 10-tagú peptidanalógok N-szulfonamid-származékait, és ebben az esetben a Fmoc-védőcsoport eltávolítása után az így kapott peptidil-gyanta köztiterméket reagáltatjuk a megfelelő szulfonil-kloriddal.

F) Általános eljárás 11-tagú peptidanalógok N-szulfonil-karbamid-származékainak előállítására

A 11-tagú peptidanalógok N-szulfonil-karbamid-származékainak szintézisének az előzőleg leírtak szerint előállított, (1) általános képletű, védett, 11-tagú peptidil-gyanta köztitermékből (0,025 mmol) indulhatunk ki. Az első lépésben a már ismertetett módon eljárva eltávolítjuk a molekulából a Fmoc-védőcsoportot, és az így kapott, gyantához kötött köztiterméket (2) a megfelelő szulfonil-kloriddal reagáltatjuk, így egy szulfonil-karbamid keletkezik [lásd például P. Davern et al.: J. Chem. Soc. Perkin Trans. **2**, 381-387 (1994)]. Hasonlóképpen eljárva állíthatjuk elő a 10-tagú peptidanalógok N-szulfonil-karbamid-származékait, ebben az esetben azonban egy 10-tagú, védett peptidil-gyanta lehet a kiindulási vegyület, és a Fmoc-védőcsoport eltávolítása után az így kapott peptidil-gyanta köztiterméket reagáltatjuk a megfelelő $R^4R^5N-SO_2-Cl$ általános képletű szulfonil-kloriddal.

3. példa:

10-tagú peptidanalógok N-aralkil-amidjainak szintézise



A 10-tagú peptidanalógok N-aralkil-amidjainak szintézisénel az első lépés a megfelelő aralkil-amin és egy alkoxi-benzaldehyd-gyanta redukív alkilezési reakciója. Az eljárás menete a következő: 27,3 mg (0,025 mmol; 1,12 mmol/g) {[2-(4-formil-3,5-dimetoxi-fenoxi)-etoxi]-metil}-polisztirol-gyantát (Novabiochem, San Diego, CA) ötször 3 ml, 1% ecetsavat tartalmazó metiléndikloriddal mosunk, majd hozzáadjuk 26,4 mg (0,125 mmol) 2-(pentafluor-fenil)-etil-amin 3 ml metiléndikloriddal készített oldatát. 5 perc múlva 26,5 mg (0,125 mmol) nátrium-[triacetoxihidrido-borát]-ot adunk a szuszpenzióhoz, azután a reakcióelegyet egy örvénymozgású keverővel (vortex) 16 óra hosszáig keverjük. Ezt követően a gyantát ötször 3 ml N,N-dimetil-formamiddal és ötször 3 ml metiléndikloriddal mossuk, hozzáadjuk 25,3 mg (0,05 mmol) Fmoc[BIP(2-Et)]-OH és 6,81 mg (0,05 mmol) 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol 0,5 ml N-metil-pirrolidonnal készített oldatát, utána beadagolunk mg 7,82 μ l (0,05 mmol) N,N'-diizopropil-karbodiimidet. Örvénymozgású keverővel 16 órán át keverjük a reakcióelegyet, majd a gyantát ötször 3 ml N-metil-pirrolidonnal mossuk. A kívánt 10-tagú N-aralkil-amid peptidanalóg többi tagját az 1. példában leírtak szerint eljárva építjük be a molekulába.

4. példa:

11-tagú peptidanalógok szilárd fázisú szintézise Applied Biosystems Model 433A peptidszintetizátorral

A tipikus 11-tagú peptidanalógok szilárd fázisú szintézisével kapcsolatban megadott általános eljárást követve, egy feljavított Applied Biosystems Model 433A peptidszintetizátort használtunk a szintézishez. A feljavított hardver és szoftver lehe-

tővé tette, hogy a vezetőképesség mérésével folyamatosan kövessük a védőcsoport eltávolítási lépés előrehaladását, és a peptidkapcsolás visszacsatolásos ellenőrzését. A szintézis 0,05 és 1,0 mmol közötti léptékben kivitelezhető, az eljárás menete a következő:

A két nem természetes C-terminális aminosav beépítését a molekulába a 11-tagú analógok szimultán szintézisével kapcsolatban leírtak szerint végezzük, és az így előállított Fmoc-védett dipeptidil-gyantát használjuk kiindulási vegyületként az ABI szintézishez. 0,1 mmol Fmoc-védett dipeptidil-gyantát bemérünk a készülékhez méretezett reakcióedénybe, N-metil-pirrolidonnal hat-szor mossuk, utána 22%-os N-metil-pirrolidonos piperidinoldattal kétszer egymást követően, egyszer 2 percig és egyszer 8 percig reagáltatva, eltávolítjuk a védőcsoportot. Attól függően, hogy a védőcsoport eltávolítási lépés ellenőrzésekor a műszer mit mutat (kielégítőnek tekintjük, ha a két utolsó védőcsoport eltávolítási műveletet követően 10%-nál kisebb az eltérés a vezetőképességi mérés eredményében), még egyszer vagy kétszer megismételjük a reagáltatást, a teljes reakcióidő így 10-12 perc. A védőcsoporttól megszabadított dipeptidil-gyantát N-metil-pirrolidonnal hat-szor mossuk, és a szintézist az itt szemléltetésül részleteiben is bemutatott lépéssel folytatjuk. A Fmoc-Asp(O^tBu)-OH beépítésére szolgáló eljárás tehát a következő: 1 mmol (10 ekvivalens) Fmoc-Asp(O^tBu)-OH 2 ml N-metil-pirrolidonnal készített oldatához sorjában 2,2 ml, N,N-dimetil-formamiddal készített, O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-urónium-[hexafluoro-foszfát] és 1-hidroxi-benzotriazol-víz (1/1) reagenseket tartalmazó, 0,45 M koncentrációjú oldatot, valamint 1 ml 2 M N-metil-pirrolidonos

N,N-diizopropil-etil-amin-oldatot adunk. Az ilyen módon aktivált Fmoc-védett aminosav oldatát a gyantát tartalmazó reakcióedénybe visszük át, majd attól függően, hogy a visszacsatolással végzett ellenőrzés mit mutat, 30 és 60 perc közötti időtartamig folytatjuk a reagáltatást. Ezután a gyantát N-metil-pirrolidonnal hatszor mossuk, és a teljes peptidlánc összeépítéséhez még további nyolc hasonló védőcsoport eltávolítási/kapcsolási ciklust hajtunk végre. A kapcsolási lépésekben egymást követően sorjában a következő aminosav-származékokat reagáltatjuk: Fmoc-Ser(O^tBu)-OH, Fmoc-Thr(O^tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Thr(O^tBu)-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Glu(O^tBu)-OH, Fmoc-Ala-OH és Fmoc-His(Trt)-OH. Végül a Fmoc-védőcsoportot a fent leírtak szerint eljárva, 22%-os N-metil-pirrolidonos piperidinoldattal lehasítjuk, a peptidil-gyantát N-metil-pirrolidonnal és metilén-dikloriddal hatszor mossuk, és a terméket vákuumban megszáritjuk.

Egy másik eljárásváltozat szerint a kapcsolási lépést úgy módosítjuk, hogy bemérünk 1 mmol Fmoc-védett aminosavat, 2 ml 0,5 M N-metil-pirrolidonos 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol-oldatot és 1 ml 1 M N-metil-pirrolidonos N,N'-diizopropil-karbodiimid-oldatot adunk hozzá, aminek eredményeképpen megkapjuk az aktivált aminosavat tartalmazó oldatot, majd ezt visszük át a reakcióedénybe, és 1-2 órás reakcióidővel végrehajtjuk a kapcsolást.

A peptid leválasztását a gyantáról és a védőcsoportok eltávolítását a következőképpen végezzük: 0,141 g peptidil-gyantát 2 óra hosszáig 2,5 ml 94:3:3 arányú trifluor-ecetsav-víz-triizopropil-szilán eleggyel reagáltatunk, majd a gyantát kiszűrjük, 0,5 ml fenti eleggyel mossuk, a szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük, azután vákuumban bepároljuk. A szilárd maradékot dietil-



-éterrel trituráljuk és mossuk, végül megszáritjuk, így 35,6 mg nyersterméket kapunk, a kitermelés 58%. A termék fehér, szilárd anyag, amelynek a tisztítását a már korábban megadott módon, nagynyomású-folyadék-kromatográfiás eljárással végezzük. Az eluáláshoz 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmazó acetonitril és 0,1% trifluor-ecetsavat tartalmazó víz elegyével gradienst képezünk, 15 perc alatt 20%-ról 75%-ig növelve az acetonitril arányát. A tiszta terméket tartalmazó frakciót liofilizáljuk, az így kapott tiszta termék tömege 7,2 mg, a kitermelés 20%.

5. példa:

10- és 11-helyzetben bifenilalanint tartalmazó analógok szintézise

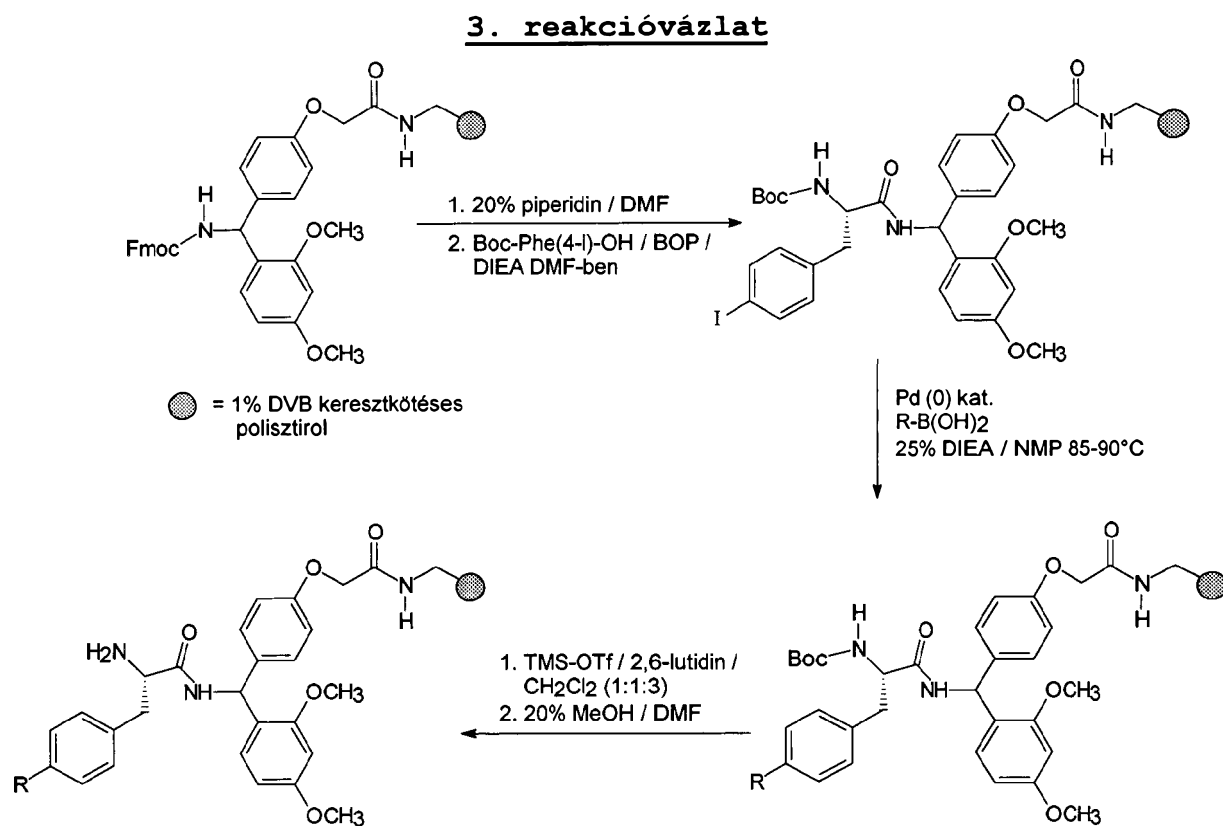
Azoknak a peptidanalógoknak a szintézisére, amelyek 10- és 11-helyzetben fenilalaninból származtatható, szubsztituált aminosav-maradékokat, például bifenilalanint tartalmaznak, két eltérő eljárásváltozatot dolgoztunk ki. Ezek egyikét ebben a példában ismertetjük.

"A" eljárásváltozat: szilárd fázisú Suzuki-kondenzáció

Ebben az eljárásváltozatban a szilárd fázisú Suzuki-kondenzációt úgy alkalmazzuk a kívánt módosított fenilalanin-molekularész előállítására, hogy a kapott köztitermék közvetlenül felhasználható legyen a célpeptid szilárd fázisú szintéziséhez. Olyan esetben, amikor a végtermékben a módosított fenilalanin a 11-helyzetű aminosav-maradék, a 3. reakcióvázlatban szemléltett módon járunk el. Miután az α -aminocsoportról a Boc-védőcsoportot eltávolítottuk, a lánchosszabbítást az előző példákban, a 11-tagú peptidek és származékaik előállításával kapcsolatban

megadott eljárást követve végezzük. Ha viszont a célpeptid 10-helyzetű tagja a módosított fenilalanin, a 4. reakcióvázlat által szemléltetett módon, először a megfelelő dipeptidil-gyantát állítjuk elő, és a módosított fenilalanin-származékot tartalmazó dipeptidil-gyantát használjuk azután kiindulási vegyületeként a 11-tagú peptidek és származékaik szintéziséhez. Abban az esetben, amikor mind a 10-helyzetű, mind a 11-helyzetű lánctag egy módosított fenilalanin-maradék, két egymást követő Suzuki-reakciót kell végrehajtanunk, amint azt az 5. reakcióvázlat mutatja.

Általános eljárás a 11-helyzetnek megfelelő bifenilalanin-maradékot tartalmazó, gyantához kötött köztitermék előállítására (Suzuki-kapcsolás)



A eljárás:

50 mg (0,025 mmol), N^α-Boc-4-jód-fenilalaninnal vagy közvet-



lenül egy Knorr-linkeren keresztül (Boc-aminosav-gyanta), vagy egy aminosav-maradékon és egy Knorr-linkeren keresztül (Boc-dipeptid-gyanta) derivatizált, 1% divinil-benzollal (DVB) térhálósított polisztirolt mérünk be egy 13 x 100 mm méretű, csavaros tetővel ellátott üvegcsőbe. Közben 0,5 mmol aril-bórsavat feloldunk 0,75 ml, 25 térfogat% N,N-diizopropil-etil-amint tartalmazó N-metil-pirrolidinonban, és ezt az oldatot 0,05 ml, 1,0 mg [tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0)]-ot (hozzávetőleg 3,5 mól%) tartalmazó N-metil-pirrolidinonnal együtt a gyantához adjuk. A reakcióedényt ezután nitrogéngázzal árasztjuk el, majd szorosán lezárjuk, és periodikusan rázatva, az elegyet 17-20 óra hosszáig 85-90 °C-on reagáltatjuk. A reakcióidő leteltével a gyantát ötször 1 ml N-metil-pirrolidinonnal és ötször 1 ml metilén-dikloriddal mossuk, és ezután következik a Boc-védőcsoport lehasítása (lásd alább az erre vonatkozó általános eljárást).

B eljárás:

A reakció kivitelezése az A eljárással azonos módon történik, azonban itt más katalizátort használunk. A katalizátor oldatát úgy készítjük el, hogy 9,0 mg palládium(II)-acetátot és 56 mg 2-(diciklohexil-foszfino)-bifenilt feloldunk 2,0 ml N-metil-pirrolidinonban. 0,025 mmol léptékű reakció esetén ebből az oldatból 0,038 ml-t (hozzávetőleg 3 mól%) adunk a reakcióelegyhez.

Általános eljárás a Boc-védőcsoport lehasítására:

A módszer: A fenti A vagy B eljárással kapott, gyantához kötött, Boc-védett termékhez 0,5 ml olyan reagensoldatot adunk, amely 1:1:3 térfogatarányban (trimetil-szilil)-(trifluor-metán-szulfonát)-ot, 2,6-lutidint és metilén-dikloridot tartalmaz. A

reakcióelegyet 1 óra hosszat rázatjuk, összesen háromszor megismételve ezt a műveletet, majd a gyantát négyszer 1 ml metilén-dikloriddal, háromszor 1 ml N,N-dimetil-formamiddal, háromszor 1 ml 20% metanolt tartalmazó N,N-dimetil-formamiddal és négyszer 1 ml metilén-dikloriddal mossuk. Ezt követően kerülhet a gyanta a peptidszintetizátorba.

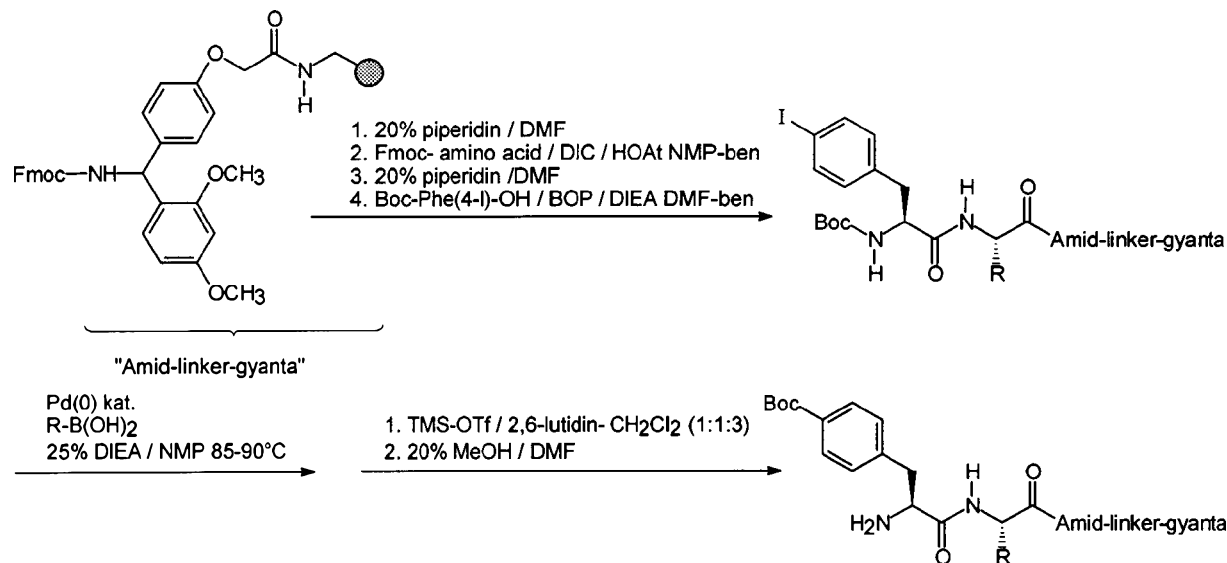
B módszer: A fenti A vagy B eljárással kapott, gyantához kötött, Boc-védett termékhez 1 ml, vízmentes 1,4-dioxánnal készített, 1 M hidrogén-klorid-oldatot adunk, 1 óra hosszat rázatjuk az elegyet, azután a gyantát négyszer 1 ml metilén-dikloriddal, háromszor 1 ml, 5 térfogat% N,N-diizopropil-etil-amint tartalmazó metilén-dikloriddal, háromszor 1 ml metilén-dikloriddal és ötször 1 ml N-metil-pirrolidinonnal mossuk. A gyantához kötött aminosav szabad aminocsoportot hordoz, így a termék elő van készítve a következő acilezési (kapcsolási reakció) lépéshez.

6. példa:

Általános eljárás a 10-helyzetnek megfelelő bifenilalanin-maradékot tartalmazó, gyantához kötött köztitermék előállítására

Az 5. példában ismertetett A vagy B eljárásnak megfelelően végezzük a Suzuki-kapcsolást, azonban itt a kiindulási vegyület a 11-helyzetű aminosav-maradékkal összekapcsolt gyanta, a termék pedig a kívánt dipeptidil-gyanta, amely 10-helyzetű, módosított fenilalanint is tartalmazza. Az eljárás menetét a 4. reakcióvázlat szemlélteti.

4. reakcióvázlat

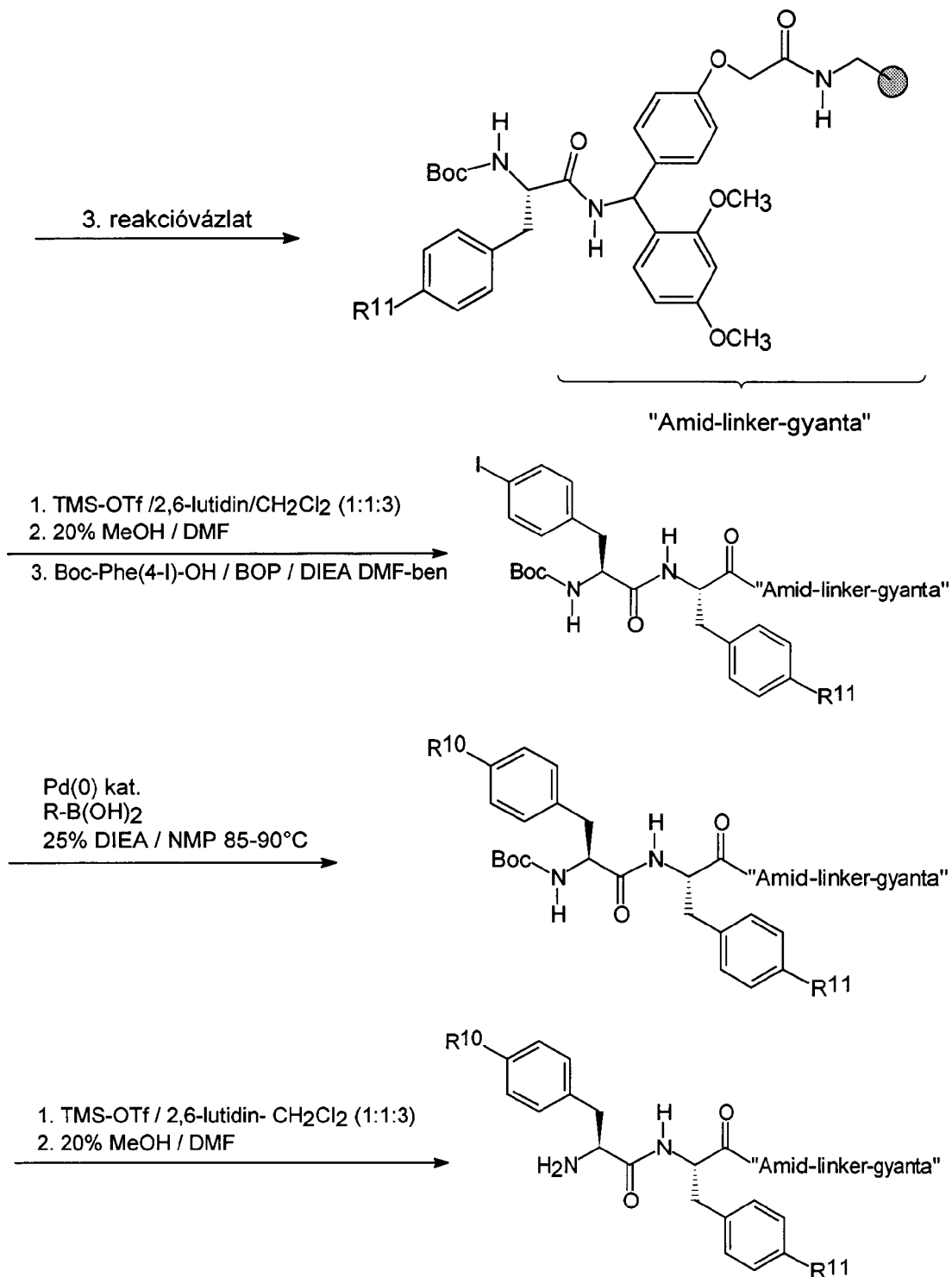


7. példa:

Általános eljárás a 10- és 11-helyzetnek megfelelően egyaránt bifenilalanint tartalmazó, gyantához kötött köztitermék előállítására

A 11-helyzetben módosított analógok előállítására (1. reakcióvázlat) megadott eljárásokat követve, továbbá két egymást követő lépésben végezve Suzuki-kapcsolást, olyan dipeptidil-gyantát kapunk, amelyben mind a 10-, mind a 11-helyzetnek megfelelő aminosav-maradék egy módosított bifenilalanin. A szintézis menetét az 5. reakcióvázlat szemlélteti.

5. reakcióvázlat



"B" eljárásváltozat: Fmoc-bifenilalanin-származékok szintézise oldatban kivitelezett Suzuki-kondenzációval

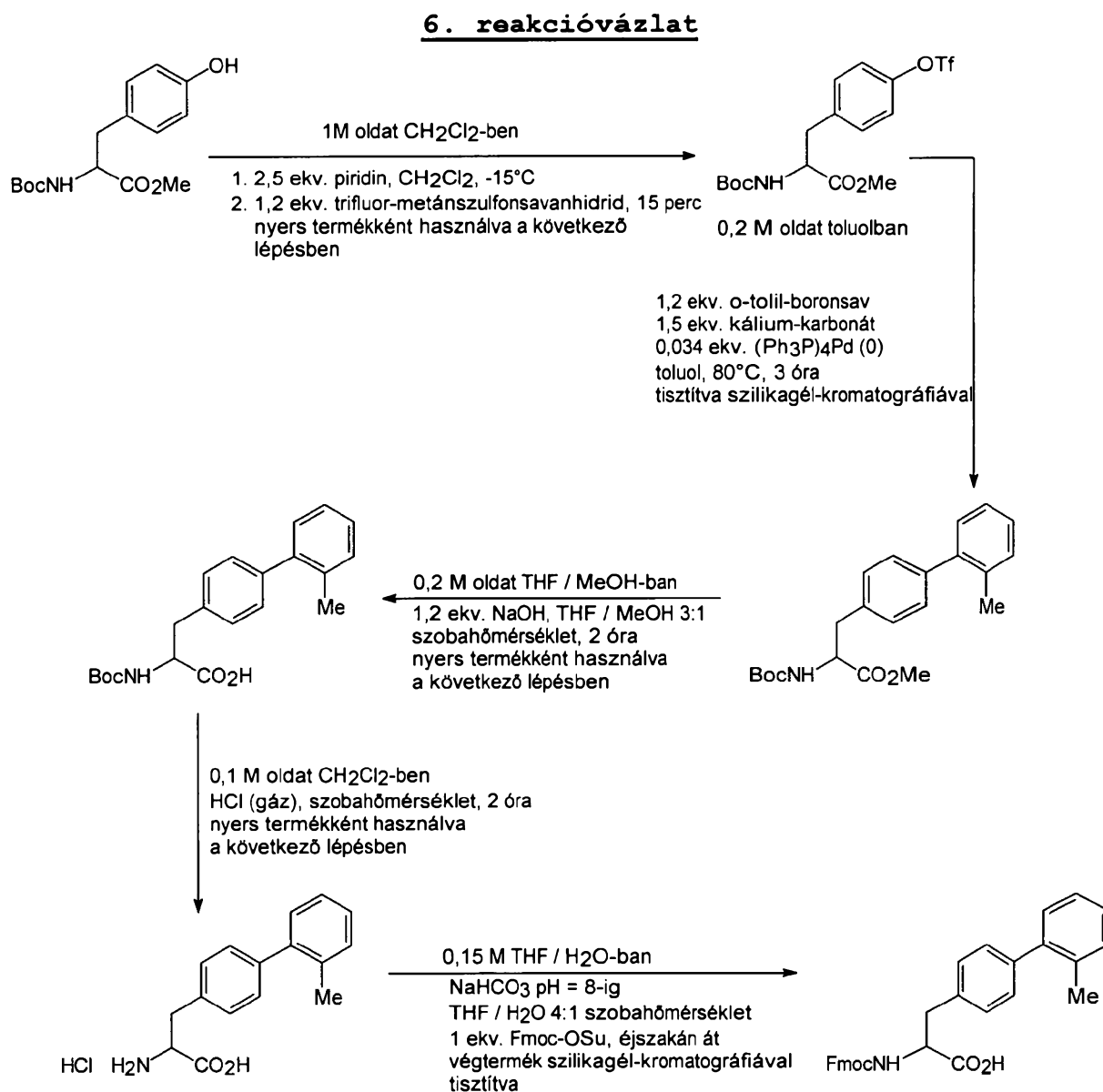
Ezzel az eljárásváltozattal, amelynek részletes bemutatására a Fmoc-2-metil-bifenilalanin előállítása szolgál példaként, több

N^α -Fmoc-védett bifenilszármazékot állítottunk elő. Ezeket a vegyületeket a 11-tagú vagy más peptidanalógok szilárd fázisú szintéziséhez használtuk fel az itt leírtak szerint.

8. példa:

Fmoc-2-metil-bifenilalanin előállítása

A Fmoc-2-metil-bifenilalanin szintézisét a 6. reakcióvázlat szemlélteti.



Boc-L-tirozin-O-(trifluor-metánszulfonát)

37 g (126 mmol) Boc-tirozin-metil-észtert 25,4 ml (314 mmol; 2,5 ekvivalens) piridinnel együtt feloldunk 114 ml vízmentes metilén-dikloridban, és -15 °C-on, nitrogéngáz alatt, lassan beadagolunk 25,4 ml (151 mmol; 1,2 ekvivalens) trifluor-metánszulfonsavanhidridet. Az elegyet 15 percig -15 °C-on keverjük, ekkor a nagynyomású-folyadékkromatográfiás analízis azt mutatja, hogy a reakció teljessé vált. A reakcióelegyet 150 ml víz hozzáadásával megbontjuk, a nem elegyedő fázisokat elválasztjuk, majd a szerves fázist kétszer 150 ml 0,5 M nátrium-hidroxid-oldattal és kétszer 150 ml 15%-os citromsavoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, utána vákuumban bepároljuk. A visszamaradó vörös olaj a nyerstermék, a kitermelés 90% és 100% között váltokozhat.

Boc-2-metil-bifenilalanin-metil-észter

A fenti vörös olajat feloldjuk 70 ml toluolban, majd az oldatot hozzáadjuk a gázmentesített, 80 °C-ra előmelegített szuszpenzióhoz, amely a következőkből áll: 19,0 g (140 mmol; 1,2 ekvivalens) 2-tolil-bórsav, 24,1 g (175 mmol; 1,5 ekvivalens) kálium-karbonát, 4,6 g (4,0 mmol; 0,034 ekvivalens) [tetrakis(trifenil-foszfin)-palládium(0)] és 580 ml toluol. Az elegyet nitrogéngáz alatt, 80 °C-on 3 óra hosszáig keverjük, ezt követően Celite-rétegen megsűrjük, azután kétszer 150 ml 0,5%-os nátrium-hidroxid-oldattal és 15%-os citromsavoldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, végül az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, etil-acetát és hexán 1:9 arányú elegyével eluálva az oszlopot. A tisztítást úgy végezzük, hogy a nyersterméket



előbb szilikagélre adszorbeáltatjuk (2 g sziliklagél/g nyerstermék), majd a nyerstermékre számítva 35-szörös tömegű szilikagélből készített oszlopra visszük fel. A kitermelés 50% és 80% között váltakozhat.

Boc-2-metil-bifenilalanin

44,5 g (120 mmol) Boc-2-metil-bifenilalanin-metil-észtert feloldunk 147 ml metanol és 442 ml tetrahidrofurán elegyében, és szobahőmérsékleten hozzáadunk 147,4 ml (147 mmol; 1,2 ekvivalens) 1 M nátrium-hidroxid-oldatot. A nagynyomású-folyadékromatográfiás analízis 1 óra múlva azt jelzi, hogy a reakció teljessé vált, ekkor az elegyet bepároljuk, majd a párlási maradékot 500 ml víz és 300 ml dietil-éter között megoszlatjuk. A dietil-éteres oldatot elöntjük, a vizes részt 160 ml 1 M sósavval meg-savanyítjuk, azután kétszer 250 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószert elpárologtatjuk, és a maradékot megszáritjuk, így 41,5 g terméket kapunk.

Fmoc-2-metil-bifenilalanin

41,5 g (117 mmol) Boc-2-metil-bifenilalanint feloldunk 1000 ml metilén-dikloridban, és szobahőmérsékleten hidrogén-klorid-gázt buborékoltatunk át az oldaton, így mintegy 5 perc múlva fehér csapadék kezd kiválni az oldatból. 2 óra elteltével a nagynyomású-folyadékromatográfiás analízis azt mutatja, hogy a reakció teljessé vált, ekkor az elegyet bepároljuk, azután a párlási maradékot 600 ml tetrahidrofurán és 150 ml víz elegyében újból feloldjuk. Apránként annyi szilárd nátrium-hidrogén-karbo-nátot adunk az oldathoz, hogy a pH-ja a bázisos tartományban le-

gyen (közben fehér csapadék keletkezik), majd beadagolunk 38,9 g (115 mmol; 1 ekvivalens) [(9-fluorenil)-metil]-szukcinimidil-karbonátot (Fmoc-OSu). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük, aminek eredményeképpen 1 órán belül homogén kétfázisú oldat keletkezik. A kevertetést éjszakán át nitrogéngáz alatt, szobahőmérsékleten folytatjuk, másnap a nem elegyedő rétegeket elválasztjuk, a tetrahidrofurános réteget 58 ml 2 M sósavval megsavanyítjuk, majd 400 ml etil-acetáttal meghígítjuk. Ismét elválasztjuk a nem elegyedő rétegeket, azután a szerves fázist kétszer 100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk. A visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen (1 g nyerstermékre hozzávetőleg 23 g szilikagélt használunk) tisztítjuk. Metilén-dikloriddal eluálva az oszlopot, a szennyezések legnagyobb részétől megszabadulunk, és ezt követően 25% etil-acetátot, 1% ecetsavat és heptánt tartalmazó oldószerkeleggyel folytatjuk az eluálást. A három lépésre számított kitermelés meghaladja a 90%-ot.

9. példa:

Általános eljárás különböző Fmoc-bifenilalanin-származékok előállítására

A különböző bifenilalanin-származékokat a fent ismertetett eljárást követve, a kereskedelemről beszerezhető fenolszármazékokból, például Boc-tirozin-metil-észterből kiindulva, és az abból kapott trifluor-metánszulfonátot a megfelelő bórsavval reagáltatva, állítjuk elő. Olyan esetben, amikor a szükséges bórsav kereskedelmi áruként nem hozzáférhető, ezt a köztiterméket

is szintézissel állítjuk elő, például következőképpen eljárva.

2-Etil-fenil-bórsav előállítása

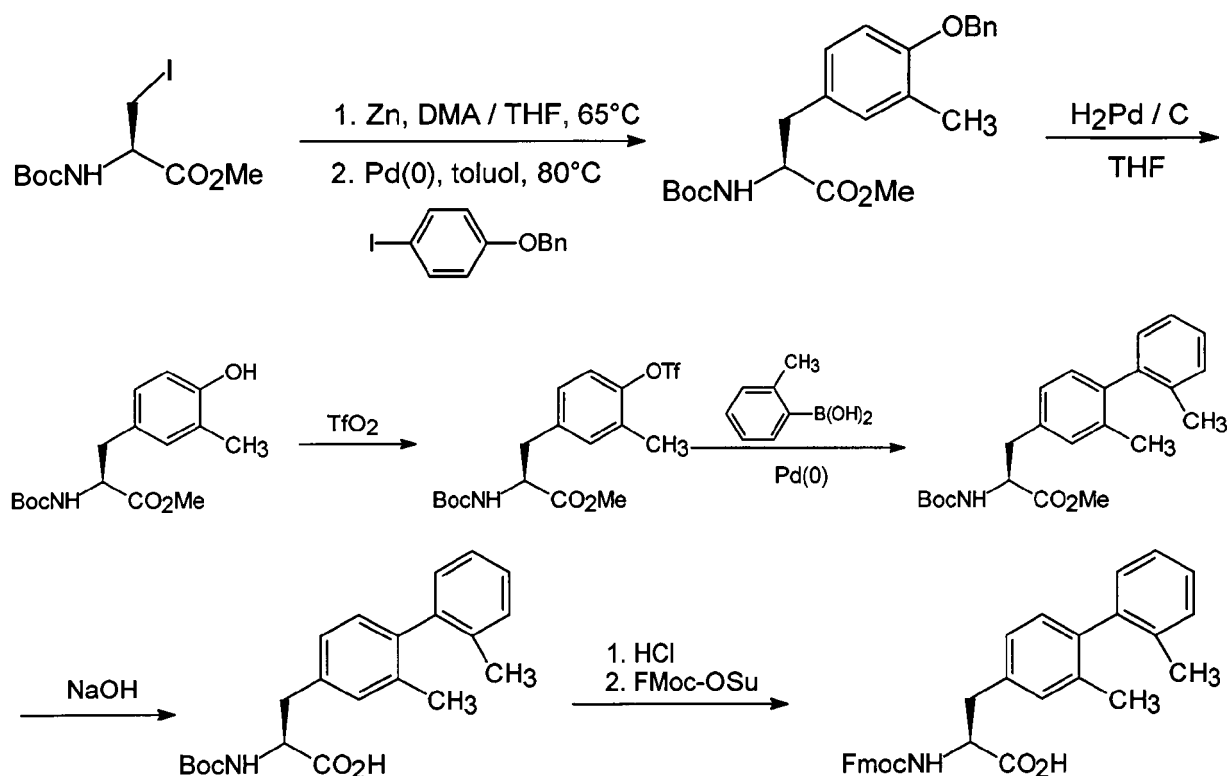
25 g (135 mmol) 1-bróm-2-etil-benzolt egy 3-nyakú, kemence-száraz lombikban feloldunk 280 ml vízmentes tetrahidrofuránban, az oldatot $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük, azután lassan, a hőmérsékletet mindig $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatt tartva, beadagolunk 67,5 ml (169 mmol; 1,25 ekvivalens) 2,5 M hexános butil-lítium-oldatot. A beadagolás végeztével az elegyet további 1 óra hosszat keverjük, utána lassan, $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatti hőmérsékleten hozzáadunk 69 ml (405 mmol; 3 ekvivalens) trietil-borátot. További 40 percig folytatjuk a kevertetést, majd eltávolítjuk a szárazjeges fürdőt, a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és 300 ml jéghideg, telített ammónium-klorid-oldatra öntjük. A vizes keverékhez 200 ml jéghideg etil-acetátot adunk, és újabb 30 percnyi kevertetést követően a nem elegyedő fázisokat elválasztjuk. A szerves fázist vízzel és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, végül az oldószert elpárologtatjuk. Az így kapott bórsav tömege 19 g, a kitermelés 92%. A nyersterméket minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

10. példa:

Fmoc-védett bifenilalanin-analógok szintézise a belső benzol-gyűrű szubsztitúciójával

Az Fmoc-védett bifenilalanin-analógok szintézisét az aminosav β -szénatomjához közvetlenül kapcsolódó fenilcsoport (belső gyűrű) szubsztitúciójával a 7. reakcióvázlat szemlélteti.

7. reakcióvázlat



Általában úgy járunk el, hogy először egy megfelelően védett tirozinszármazékot állítunk elő Boc- β -jód-alanin és a kívánt 4-jód-fenol cink jelenlétében végbemenő kondenzációjával, majd az így kapott terméket tovább reagáltatjuk, az itt már tárgyalt Suzuki-kondenzáció körülményei között, ami az aminosav β -szénatomjához közvetlenül kapcsolódó fenilcsoportban, vagyis a belső benzolgyűrűben a kívánt módon szubsztituált, Fmoc-védett bifenilalanin-analógot eredményezi. Az eljárásra példaként a Fmoc-2,2'-dimetil-bifenilalanin előállítását ismertetjük.

Boc-2'-metil-tirozin-benzil-éter-metil-észter

2,2 g (33 mmol) 100 °C feletti hőmérsékleten szárított cinkport mérünk be nitrogéngáz alatt egy kemenceszáraz lombikba, hozzáadunk 5,2 ml vízmentes tetrahidrofuránt és 140 μ l (1,6 mmol) etilén-dibromidot, egy hajszárítóval annyira megmelegítjük az

elegyet, hogy az oldószer forrni kezdjen, és néhány percig erőteljesen keverjük. Ezt a műveletsort egymás után ötször megismételjük, majd 35 °C-ra hűtjük a reakcióelegyet, 40 µl (0,32 mmol) klór-trimetil-szilánt adunk hozzá, és további 30 percig 35 °C-on folytatjuk az intenzív kevertetést. Ezt követően lassan beadagoljuk 1,04 g (3,17 mmol) Boc-β-jód-alanin 3 ml 1:1 arányú tetrahidrofurán-N,N-dimetil-acetamid oldószerkeleggyel készített oldatát, újabb 30 percig hagyjuk 35 °C-on keveredni az elegyet, majd előbb lassan, 3 ml 1:1 arányú tetrahidrofurán-N,N-dimetil-acetamid elegyben feloldva, 819 mg (2,5 mmol) 1-(benzil-oxi)-4-jód-2-metil-benzolt, azután 338 mg (1,11 mmol) tri(2-tolil)-foszfint és 288 mg (0,31 mmol) [trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)] komplexet adunk hozzá. A reakcióelegyet gázmentesítjük, 4 óra hosszáig 60 °C-on keverjük, utána szobahőmérsékletre hűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk és Celite-rétegen megsűrjük. A szűrletet kétszer 25 ml 1 M sósavval mossuk, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószert elpárologtatjuk, és a visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. A kitermelés 72%.

Boc-2'-metil-tirozin-metil-észter

Bemérünk 7,5 g (18,7 mmol), a fent leírtak szerint előállított Boc-2'-metil-tirozin-benzil-éter-metil-észtert, 30 ml tetrahidrofuránt és 2,25 g 10%-os, Degussa-típusú csontszenes palládiumkatalizátort, azután a szuszpenziót légköri nyomású hidrogéngáz alatt, szobahőmérsékleten 2 napon át keverjük. Ezt követően a reakcióelegyet Celite-rétegen megsűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a párlási maradékot kromatográfiás eljárással szil-

likagélen tisztítjuk. A kitermelés 74%.

Fmoc-2,2'-dimetil-bifenilalanin

A címben megnevezett vegyületet a már korábban ismertetett, Suzuki-kondenzáció néven ismert eljárással, Boc-2'-metil-tirozin-metil-észterből kiindulva állítjuk elő. A kondenzációs termék Boc-védőcsoportját eltávolítjuk, majd helyére Fmoc-védőcsoportot viszünk be a molekulába az előzőekben itt ismertetett reakciókörülményeket alkalmazva, így megkapjuk a kívánt aminosav-szár-mazéket.

11. példa:

A előzőekben ismertetett eljárásokat követve szintetizáltuk az 1. táblázatban felsorolt GLP-1 mimetikus peptideket.

1. táblázat

[Az alábbiakban felsorolt peptid-szekvenciák az N-terminálison egy szabad aminocsoportot, a C-terminálison pedig egy karboxamid-csoportot tartalmaznak.]

Vegy. száma	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Y	Z
1	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(4-NO ₂)
2	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	2-Nal
3	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
4	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(pentafluor)
5	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(4-Me)
6	H	A	E	G	T	F	T	S	D	2-Nal	Bip
7	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	F
8	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Y
9	H	A	E	G	T	F	T	S	D	2-Nal	Phe(pentafluor)
10	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(4-jód)
11	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(4-OMe)
12	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(3,4-metilén-dioxi)
13	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	4-(1-naftil)-Phe
14	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(4-Me)
15	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(3-Me)



16	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,4-di-OMe)	Bip(2-Me)
17	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me,4-OMe)	Bip(2-Me)
18	H	A	D	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
19	H	A	E	G	Nle	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
20	H	A	E	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
21	H	A	H	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
22	H	A	D	G	Nle	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
23	H	A	E	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
24	H	A	E	G	Nle	F	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
25	H	ala	D	G	Nle	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
26	H	ala	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
27	H	A	H	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
28	H	A	H	G	T	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
29	H	A	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
30	H	A	D	G	Nle	F	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
31	H	ala	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
32	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip
33	H	A	E	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
34	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-OEt)	Bip(2-Me)
35	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-propil)	Bip(2-Me)
36	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-propil, 4 OMe)	Bip(2-Me)
37	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip[2-(trifluor- -metil)]	Bip
38	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-klór)	Bip
39	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(4-fluor)	Bip
40	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip[4-(trifluor- -metil)]	Bip
41	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(1-naftil)-Phe	Bip
42	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(3-tienil)-Phe	Bip
43	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(3-kinolil)-Phe	Bip
4	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Phe(pentafluor)
45	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-OMe)	Phe(pentafluor)
46	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip[2-(trifluor- -metil)]	Phe(pentafluor)
47	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip[2-(trifluor- -metil)]	Phe(pentafluor)
48	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-klór)	Phe(pentafluor)
49	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-fluor)	Phe(pentafluor)
50	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(4-OMe)	Phe(pentafluor)
51	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(3,4- -metilén-dioxi)	Phe(pentafluor)
52	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	2-Nal



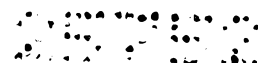
53	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-OMe)	2-Nal
54	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip[2-(trifluor- -metil)]	2-Nal
55	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-klór)	2-Nal
56	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-fluor)	2-Nal
57	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(4-Me)	2-Nal
58	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(4-OMe)	2-Nal
59	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(3,4- -metilén-dioxi)	2-Nal
60	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(1-naftil)-Phe	2-Nal
61	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(3-tienil)-Phe	2-Nal
62	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Phe(4-Me)
63	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip[2-(trifluor- -metil)]	Phe(4-Me)
64	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-klór)	Phe(4-Me)
65	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-fluor)	Phe(4-Me)
66	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(4-klór)	Phe(4-Me)
67	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(4-Me)	Phe(4-Me)
68	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(4-fluor)	Phe(4-Me)
69	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(4-OMe)	Phe(4-Me)
70	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(3,4- -metilén-dioxi)	Phe(4-Me)
71	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(1-naftil)-Phe	Phe(4-Me)
72	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(3-fenil)	Phe(4-Me)
73	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-fluor)
74	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(4-fenil)
75	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(3-OMe)
76	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	4-(3-piridil)-Phe
77	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Phe(pentafluor)	Bip(4-OMe)
78	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(3-acetamido)
79	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(4-izopropil)
80	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	4-(1-naftil)-Phe
81	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	4-(3-piridil)-Phe
82	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Phe(pentafluor)	Bip(2-Me)
83	H	A	E	G	T	F	T	S	D	2-Nal	Bip(2-Me)
84	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Phe(4-jód)	Bip(2-Me)
85	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Phe(3,4-diklór)	Bip(2-Me)
86	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Tyr(Bz1)	Bip(2-Me)
87	H	A	E	G	T	F	T	S	D	homoPhe	Bip(2-Me)
88	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,4-di-OMe)	Bip
89	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(3,5-dimetil- -izoxazol-4-il)-Phe	Bip
90	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me,4-OMe)	Bip



91	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,6-di-Me)	Bip
92	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,4-di-Me)	Bip
93	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,3-di-Me)	Bip
94	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip[4-(trifluor- -metoxi)]	Bip
95	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(4-Et)	Bip
96	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(2-naftil)-Phe	Bip
97	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(4-dibenzo- furanil)-Phe	Bip
98	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,6-di-OMe)	Bip(2-Me)
99	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(2,4-dirnetoxi- -pirimidinil)-Phe	Bip(2-Me)
100	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,4,6- -trimetil)	Bip(2-Me)
101	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(3,5-dimetil- --izoxazol-4-il)-Phe	Bip(2-Me)
102	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,4-diklór)	Bip(2-Me)
103	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,6-di-Me)	Bip(2-Me)
104	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,4-di-Me)	Bip(2-Me)
105	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,3-di-Me)	Bip(2-Me)
106	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(4-Et)	Bip(2-Me)
107	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(4-SMe)	Bip(2-Me)
108	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(4-OEt)	Bip(2-Me)
109	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(2-naftil)-Phe	Bip(2-Me)
110	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(2-benzo(b)- tienil)-Phe	Bip(2-Me)
111	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(2-benzo(b)- furanil)-Phe	Bip(2-Me)
112	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(4-dibenzo- furanil)-Phe	Bip(2-Me)
113	H	A	E	G	T	F	T	S	D	4-(4-fenoxa- tiinil)-Phe	Bip(2-Me)
114	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(4-Et)
115	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(4-SMe)
116	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2,4-di-Me)
117	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me, 4-OMe)
118	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2,S-di-Me)
119	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	4-(2-naftil)-Phe
120	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-OEt)
121	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Et, 4-OMe)
122	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(3-Et)
123	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(3-propil)
124	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(3-fenil)
125	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(3-OEt)
126	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(4-Et)
127	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(4-SMe)
128	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(4-OCF3)
129	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(4-OEt)



130	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me, 4-OMe)
131	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2,6-di-Me)
132	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2,4,6-tri-Me)
133	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-fenil)
134	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-izopropil)
135	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	4-(2-nafil)-Phe
136	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2,5-di-OMe)
137	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-OEt)
138	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(3,4-di-OMe)
139	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Et, 4-OMe)
140	H	ala	E	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
141	H	A	H	G	T	F	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
142	H	A	H	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
143	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe-[4-(trifluor- -metil)]
144	H	Aib	E	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
145	H	Aib	D	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
146	H	Aib	D	G	Nle	F	T	H	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
147	H	Aib	H	G	T	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
148	H	Aib	D	G	Nle	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
149	H	Aib	H	G	T	F	T	H	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
150	H	ala	asp	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
151	H	A	D	G	Nle	F	T	H	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
152	H	ala	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
153	H	A	D	G	T	(L)-Phe(2,4- -difluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
154	H	Aib	asp	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
155	H	A	D	G	T	(D)-Phe(2,4- -difluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
156	H	Aib	D	G	Nle	F	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
157	H	Aib	D	G	Nle	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
158	H	Aib	D	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
159	H	Aib	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
160	H	Aib	E	G	Nle	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
161	H	Aib	E	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
162	H	Aib	E	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
163	H	Aib	E	G	T	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
164	H	Aib	E	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
165	H	Aib	H	G	T	F	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
166	H	Aib	D	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
167	H	Aib	H	G	T	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
168	his	Aib	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
169	H	ala	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
170	H	Aib	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
171	H	Aib	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Et)
172	H	Aib	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Phe(pentafluor)	Bip(2-Me)
173	H	ala	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
174	H	Aib	E	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)



175	H	A	D	G	T	(L)-Phe(2,4-difluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
176	H	A	Dpr	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
177	H	Aib	Dpr	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
178	H	ala	Dpr	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et,2'-Me)	Bip(2-Me)
179	H	A	Dpr	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et,2'-Me)	Bip(2-Me)
180	H	A	Dpr	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et,2'-Me)	Bip(2-Me)
181	H	Iva	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
182	H	A	E	G	homo Leu	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
183	H	A	E	G	T	homoLeu	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
184	H	A	E	G	T	F	T	S	D	2-(9,10-dihydro- fenantrenil)-Ala	Bip(2-Me)
185	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	2-(9,10-dihydro- fenantrenil)-Ala
186	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	2-(9,10-dihydro- fenantrenil)-Ala
187	H	A	E	G	T	F	T	S	D	2-(9,10-dihydro- fenantrenil)-Ala	2-(9,10-dihydro- fenantrenil)-Ala
188	H	A	E	G	T	F	T	S	D	2-(9,10-dihydro- fenantrenil)-Ala	2-(9,10-dihydro- fenantrenil)-Ala
189	H	A	E	G	T	F	T	S	D	2-fluorenil-Ala	2-(9,10-dihydro- fenantrenil)-Ala
190	H	A	E	G	T	F	T	S	D	2-(9,10-dihydro- fenantrenil)-Ala	2-fluorenil-Ala
191	H	A	E	G	T	F	T	S	D	2-(9,10-dihydro- fenantrenil)-Ala	2-fluorenil-Ala
192	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et, 2'-Et)	Bip
193	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et, 2'-Et)	Bip(2-Me)
194	H	ala	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
195	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-propil, 2-Me)	Bip
196	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip	Bip(2-Et)
197	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Et)
198	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Et)
199	H	ala	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
200	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip	Bip
201	H	ala	asp	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
202	H	ala	D	G	nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
203	H	Aib	D	G	nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
204	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	thr	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
205	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	ser	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
206	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip
207	H	G	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
208	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2,4-di-Me)
209	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(4-OMe)
210	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(3-Me)



211	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-CH ₂ OH, 4-OMe)	Bip(2-Me)
212	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-propil, 2'-Me)
213	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2,3,4,5-tetra-Me)
214	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2,2'-di-Me)
215	H	A	D	G	T	Phe(2-OMe)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
216	H	A	D	G	T	Phe(2-hidroxi)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
217	H	A	D	G	T	Phe(2-jód)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
218	H	A	D	G	T	Phe(3-OMe)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
219	H	A	D	G	T	Tyr(3-jód)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
220	H	A	D	G	T	Tyr(3-NO ₂)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
221	H	A	D	G	T	(L)-Phe(2,3-difluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
222	H	A	D	G	T	Tyr(2,6-di-Me)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
223	H	A	D	G	T	2-tienil-Ala	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
224	H	A	D	G	T	(D)-Phe(2,3-difluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
225	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et, 2'-Me)	Bip(2-Et)
226	H	ala	D	G	Nle	F	T	S	D	Bip(2-Et, 2'-Me)	Bip(2-Me)
227	H	Acc3	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
228	H	Acc3	D	G	Nle	F	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
229	H	Acc3	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
230	H	Acc3	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
231	H	A	D	G	T	Phe[2-(trifluor-metil)]	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
232	H	A	D	G	T	Phe(2,4-diklór)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
233	H	2-Abu	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
234	his	A	asp	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
235	H	A	E	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
236	H	Aib	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
237	H	Aib	E	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
238	H	A	E	G	T	Phe(2-Me)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
239	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Et)
240	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip
241	H	A	E	G	T	Phe(2-klór)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
242	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et, 2'-Me)	Bip(2,2'-di-Me)
243	H	A	γ -karboxi-Glu	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
244	H	A	C	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
245	H	ala	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	s	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
246	H	L-4-ThioPro	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
247	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip(2,2'-di-Me)
248	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2,2'-di-Me)
249	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
250	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip(2-Me)
251	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2'-Me)



252	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2'-Me)	Bip
253	H	Aib	E	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	bip(2'-Me)	Bip(2-Me)
254	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2'-Me)	Bip(2,2'-di-Me)
255	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
256	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,2'-di-Me)	Bip
257	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,2'-di-Me)	Bip(2-Me)
258	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,2'-di-Me)	Bip(2-Et)
259	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,2-&Me)	Bip(2,2-di-Me)
260	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Phe(4-n-butyl)
261	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Phe(3-fenil)
262	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Phe(4-ciklohexil)
263	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Phe(4-fenoxi)
264	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Phe(4-n-butyl)	Bip(2-Me)
265	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Phe(4-ciklohexil)	Bip(2-Me)
266	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Phe(4-fenoxi)	Bip(2-Me)
267	H	A	D	G	T	Phe(3-fluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
268	H	A	D	G	T	Phe(4-fluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
269	H	A	D	G	T	Phe(3,4-difluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
270	H	A	D	G	T	Phe(3,5-difluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
271	H	A	D	G	T	Phe(3,4,5-trifluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
272	H	ala	D	G	Nle	F	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
273	H	ala	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
274	H	ala	E	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
275	H	A	H	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
276	H	A	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2,4-di-OMe)	Bip(2-Me)
277	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me,4-OMe)	Bip(3,4-metilén-dioxi)
278	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(3,4-metilén-dioxi)
279	H	A	D	G	T	F	T	S	D	Bip(2,4-di-OMe)	4-(1-naftil)-Phe
280	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me,4-OMe)	4-(1-naftil)-Phe
281	H	A	D	G	T	F	T	S	D	Bip(2,4-di-OMe)	Bip(4-OMe)
282	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me,4-OMe)	Bip(4-OMe)
283	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,4-di-OMe)	Bip(4-Me)
284	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me,4-OMe)	Bip(4-Me)
285	H	A	D	G	T	F	T	S	D	Bip(2,4-di-OMe)	Bip(2,4-di-OMe)
286	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me,4-OMe)	Bip(2-Me,4-OMe)
287	H	A	D	G	T	F	T	S	D	Bip(2,4-di-Me)	Bip(2,4-di-Me)
288	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,4-di-OMe)	Bip(3-Me)
289	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me,4-OMe)	Bip(3-Me)
290	H	A	4-tiazolil-Ala	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
291	H	ala	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
292	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et,4,5-metilén-dioxi)	Bip(2-Me)
293	H	N-Me-Ala	E	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)



294	H	N-Me-Ala	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
295	H	N-Me-Ala	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me))
296	H	N-Me-Ala	E	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me))	Bip(2-Me)
297	H	N-Me-Ala	E	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me))	Bip(2-Me)
298	H	izar-kozil	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
299	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(3-CH ₂ NH ₂)	Bip(2-Me)
300	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-CH ₂ NH ₂)	Bip(2-Me)
301	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(4-CH ₂ NH ₂)	Bip(2-Me)
302	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(3-CH ₂ COOH)	Bip(2-Me)
303	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2'-CH ₂ COOH)
304	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	(D,L)-Bip(2-CH ₂ COOH)
305	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(4-CH ₂ COOH)
306	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me))	Bip(3-CH ₂ COOH)
307	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me))	Bip(3-CH ₂ NH ₂)
308	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me))	Bip(4-CH ₂ NH ₂)
309	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-CH ₂ NH ₂))
310	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Phe[4-(1-propargil)]	Bip(2-Me)
311	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Phe[4-(1-propenil)]	Bip(2-Me)
312	H	A	asp	G	T	L α-Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
313	H	A	D	G	thr	L α-Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
314	H	A	D	G	T	L α-Me-Phe	T	S	asp	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
315	H	A	D	G	T	L α-Me-Phe	T	S	D	bip(2-Et)	Bip(2-Me)
316	H	ala	asp	G	T	L α-Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
317	H	Aib	D	G	T	L α-Me-Phe	thr	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
318	H	Aib	D	G	T	L α-Me-Phe	T	S	asp	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
319	H	ala	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	bip(2-Me)	Bip(2-Me)
320	H	ala	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	bip(2-Et)	Bip(2-Me)
321	H	ala	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	bip(2-Me)
322	H	ala	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	bip(2-Et)
323	H	Aib	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	bip(2-Me)	Bip(2-Me)
324	H	Aib	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	bip(2-Et)	Bip(2-Me)
325	H	Aib	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	bip(2-Me)
326	H	Aib	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	bip(2-Et)
327	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	(D,L)-α-MeBip
328	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	(D,L)-α-MeBip
329	H	A	D	G	allo-Thr	L-α-Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
330	H	A	D	G	T	L-α-Me-Phe	allo-Thr	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
331	H	A	D	G	T	L-α-Me-Phe	T	hSer	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
332	H	A	D	G	T	L-α-Me-Phe	T	T	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
333	H	A	D	G	T	L-α-Me-Phe	T	S	E	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
334	H	A	E	G	Nle	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)



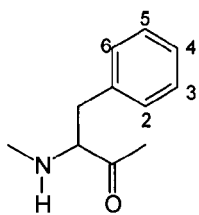
335	H	A	asp	G	T	L- α -Me-Phe	thr	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
336	H	Aib	D	G	thr	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
337	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	thr	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
338	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	asp	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
339	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)-NH-[2--pentafluor-fenil)-etil]	
340	H	A	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)-NH-[2--pentafluor-fenil)-etil]	
341	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)-NH-[2--pentafluor-fenil)-etil]	
342	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)-NH-[2--pentafluor-fenil)-etil]	
343	H	Aib	asp	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
344	H	ala	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
345	H	ala	E	G	T	L-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
346	H	N-Me-Ala	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
347	H	A	N-Me-Glu	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
348	H	A	E	N-Me-Gly	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
349	H	A	D	G	Nle	(D,L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
350	H	A	D	G	Nle	(D,L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
351	H	Aib	D	G	Nle	(D,L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
352	H	ala	E	G	T	D-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
353	H	Aib	D	G	T	D-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
354	H	A	E	G	T	(D,L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
355	H	A	D	G	T	(D,L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
356	H	ala	D	G	T	(D,L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
357	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	bip(2-Et)
358	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	bip(2-Me)
359	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3-OH)	Bip(2-Me)
360	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(4-OH)	Bip(2-Me)
361	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-OEt)	Bip(2-Me)
362	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3-OEt)	Bip(2-Me)
363	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3-OCF ₃)	Bip(2-Me)
364	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3-NO ₂)	Bip(2-Me)
365	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3-CF ₃)	Bip(2-Me)
366	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3-F)	Bip(2-Me)
367	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3-Cl)	Bip(2-Me)



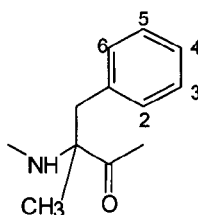
368	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3-Ph)	Bip(2-Me)
369	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3-Et)	Bip(2-Me)
370	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3-iPr)	Bip(2-Me)
371	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(4-iPr)	Bip(2-Me)
372	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(4-Pr)	Bip(2-Me)
373	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3-Pr)	Bip(2-Me)
374	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2,5-di-Cl)	Bip(2-Me)
375	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2,5-di-F)	Bip(2-Me)
376	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3,4-di-F)	Bip(2-Me)
377	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3,4-di-Cl)	Bip(2-Me)
378	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2,3-di-Cl)	Bip(2-Me)
379	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3-NHAc)	Bip(2-Me)
380	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(4-NHAc)	Bip(2-Me)
381	H	A	E	G	Aoc	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
382	H	A	D	G	Nle	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
383	H	ala	E	G	T	L-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
384	H	Aib	D	G	Nle	(D,L)- α -Et-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
385	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	(D,L)- - α -Me- -Ser	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
386	H	A	D	G	T	L- α -Me- -Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
387	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(4-tBu)	Bip(2-Me)
388	H	ala	E	G	Nle	L- α -Me- -Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
389	H	ala	D	G	Nle	L- α -Me- -Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
390	H	Aib	E	G	Nle	L- α -Me- -Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
391	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me- -Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
392	H	A	D	G	Nle	L- α -Me- -Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
393	H	A	D	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)

Az aminosavak nevének rövidítésére szolgáló betűk jelentését és az aminosavak, valamint egyes szubsztituensek szerkezetét a következő magyarázatok és képletek szemléltetik.

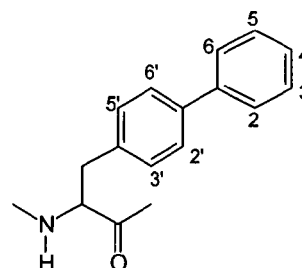
A = L-Ala; ala = D-Ala
 Aib = α -amino-izovajsav
 Bip = L-bifenilalanin; bip = D-bifenilalanin
 C = L-Cys
 D = L-Asp; asp = D-Asp
 E = L-Glu
 G = Gly
 H = L-His; his = D-His
 K = L-Lys
 Nle = L-norleucin; nle = D-norleucin
 F = L-Phe
 S = L-Ser; ser = D-Ser
 T = L-Thr; thr = D-Thr
 Y = L-Tyr
 W = L-Trp



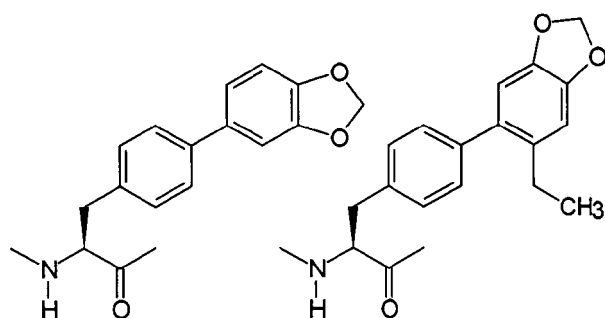
a fenilalanin gyűrű-szénatomok számozása



az α -metil-fenilalanin (α -Me-Phe) gyűrű-szénatomok számozása

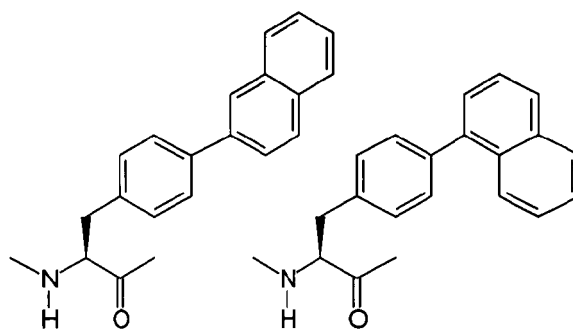


a bifenilalanin gyűrű-szénatomok számozása



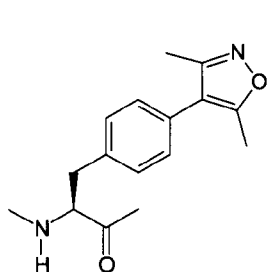
Bip(3,4-metiléndioxi)

Bip(2-Et, 4,5-metiléndioxi)

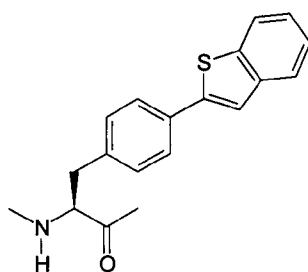


4-(2-naftil)-Phe

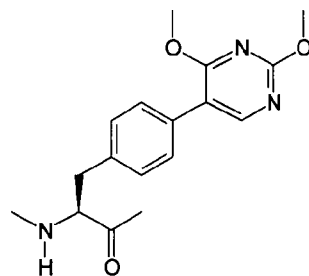
4-(1-naftil)-Phe



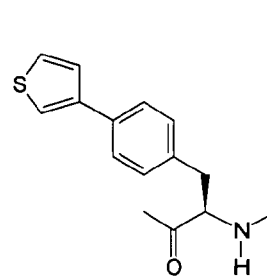
4-[4-(3,5-dimetil-izoxazol)]-Phe



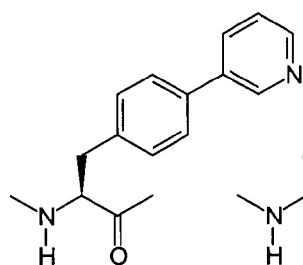
4-(2-benzo(b)tiofén)-Phe



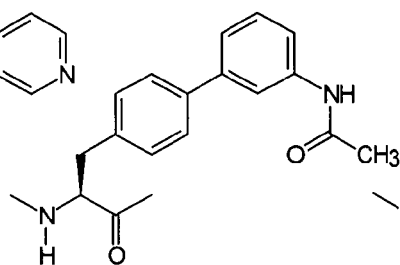
4-(2,4-dimetoxi-pirimidin)-Phe



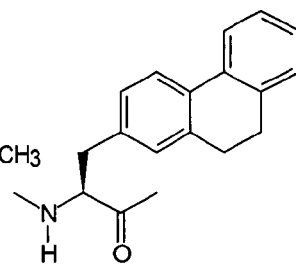
4-(3-tiofén)-Phe



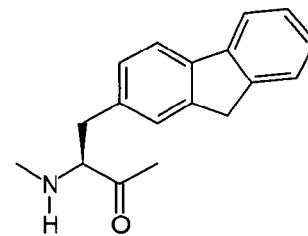
4-(3-pridil)-Phe



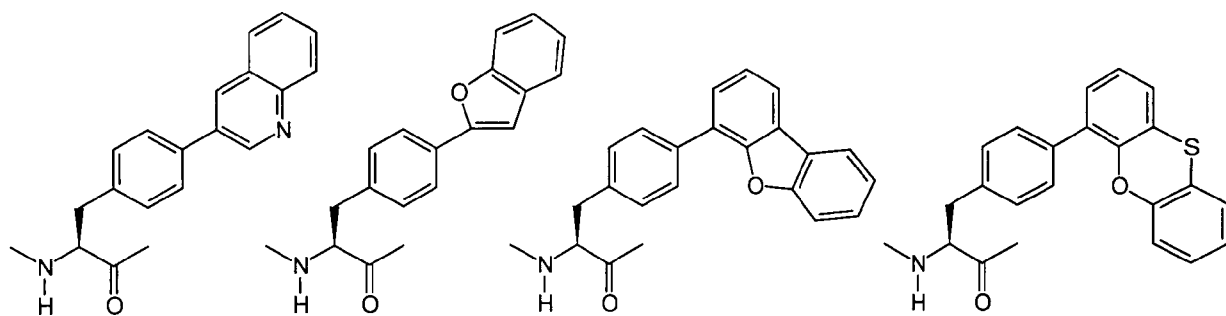
Bip(3-acetamido)



2-(9-10-dihydrofenantrenil)-ala



2-fluorenil-Ala

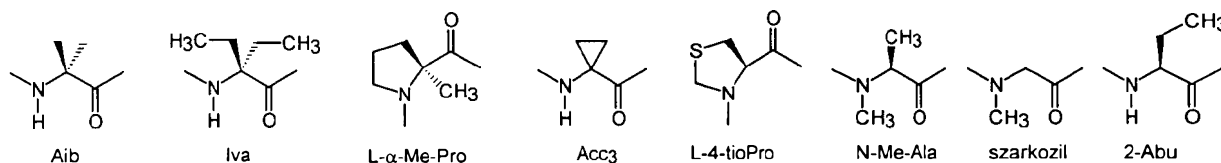


4-(3-kinolin)-Phe

4-(2-benzo(b)furán)-Phe

4-(4-dibenzofurán)-Phe

4-(4-dibenzofurán)-Phe



Aib

Iva

L- α -Me-Pro

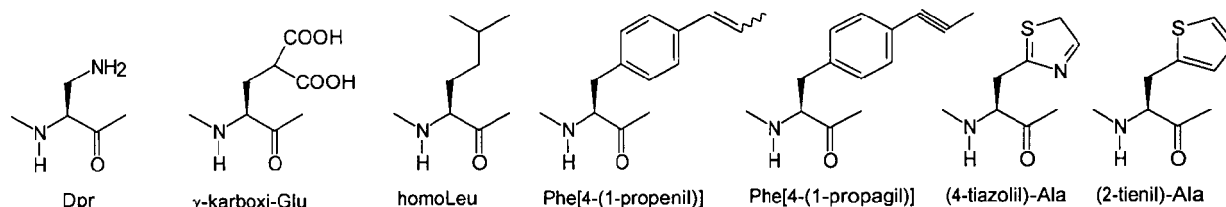
Acc3

L-4-tioPro

N-Me-Ala

szarkozil

2-Abu



Dpr

 γ -karboxi-Glu

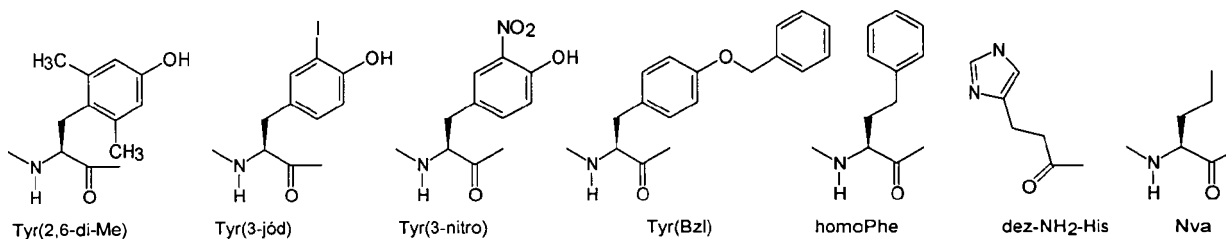
homoLeu

Phe[4-(1-propenil)]

Phe[4-(1-propagil)]

(4-tiazolil)-Ala

(2-tienil)-Ala



Tyr(2,6-di-Me)

Tyr(3-jód)

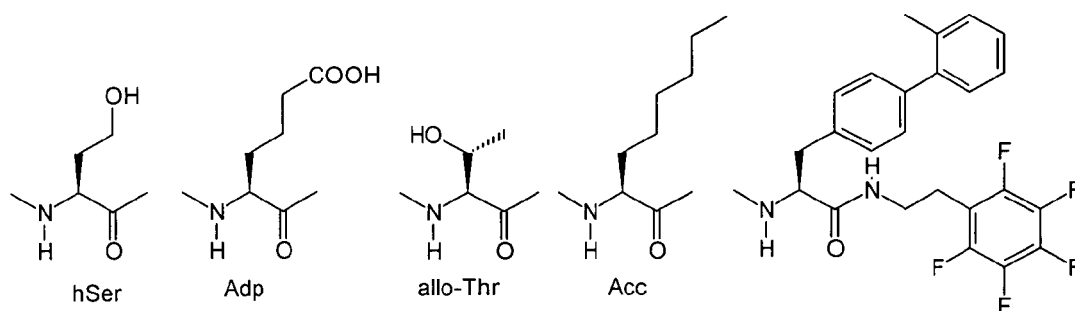
Tyr(3-nitro)

Tyr(Bzl)

homoPhe

dez-NH₂-His

Nva



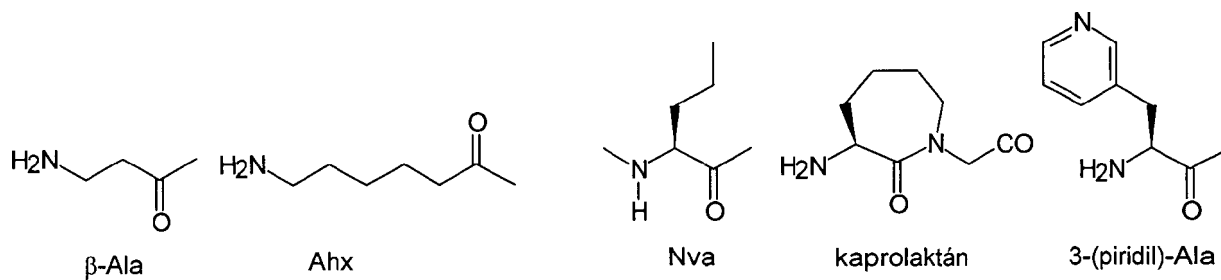
hSer

Adp

allo-Thr

Acc

Bip(2-Et)-NH-[2-(pentafluor-fenil)-etil]

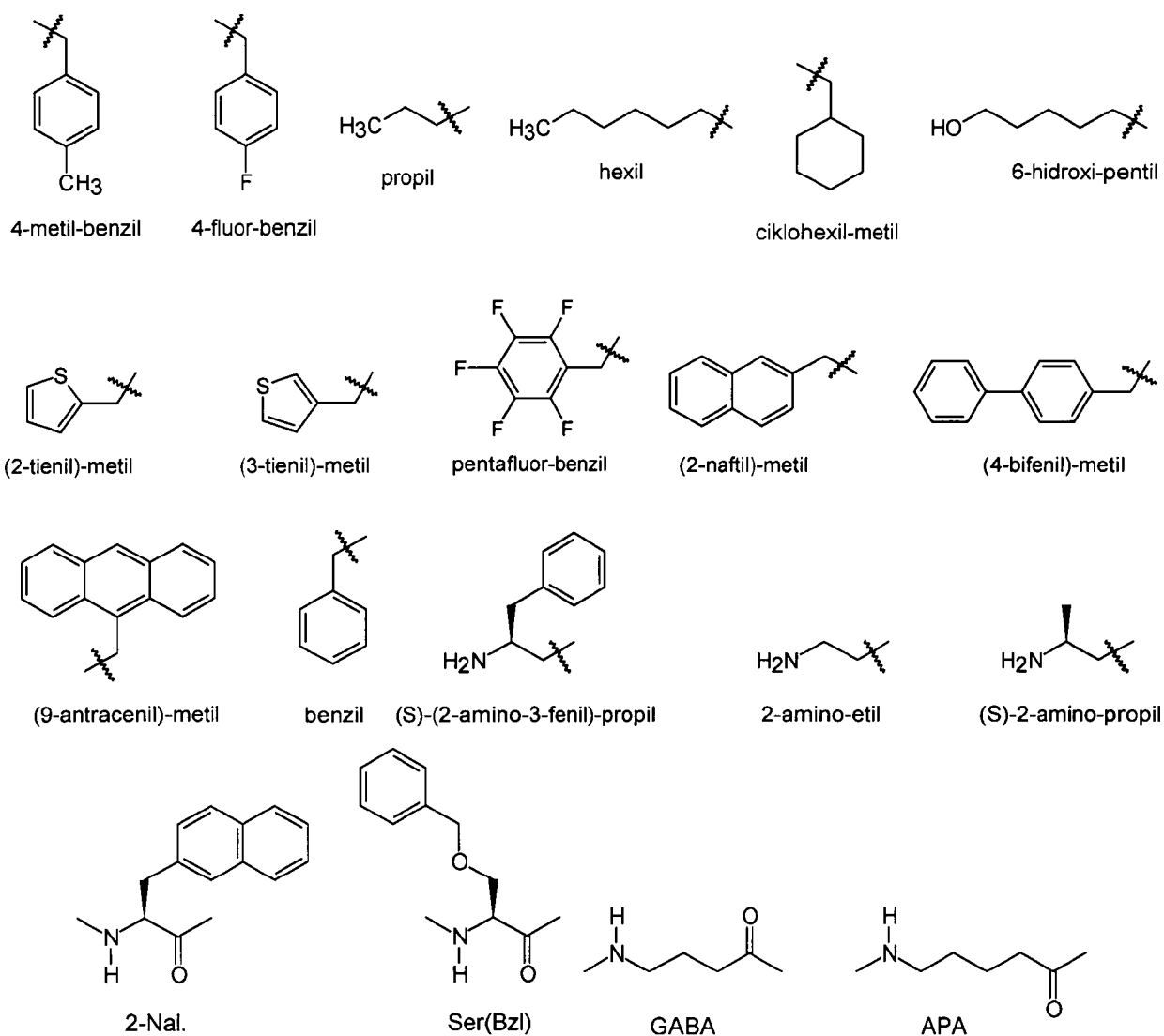
 β -Ala

Ahx

Nva

kaprolaktán

3-(piridil)-Ala



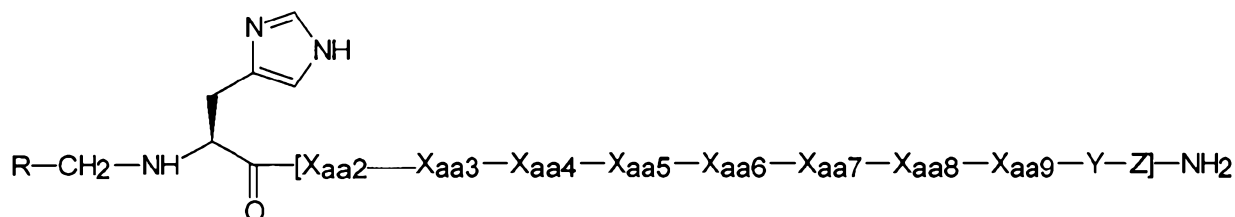
2. táblázat

[A 2. táblázatban felsorolt peptidek C-terminális végcsoportja karboxamid.]

Vegyület száma	A	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Y	Z
1	Acetil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
2	β-Ala	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
3	Ahx	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
4	D	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
5	E	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
6	F	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
7	G	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip

8	K	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
9	Nva	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
10	N	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
11	R	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
12	S	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
13	T	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
14	V	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
15	W	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
16	Y	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
17	Kaprolaktám	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
18	Bip	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
19	Ser(Bz1)	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
20	(3-Piridil)-Ala	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
21	Phe(4-Me)	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
22	Phe(pentafluor)	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip

3. táblázat



Vegyület száma	R-CH ₂ -	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Y	Z
1	4-Metil-benzil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me) Bip(2-Me)
2	4-Fluor-benzil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me) Bip(2-Me)
3	Propil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me) Bip(2-Me)
4	Hexil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me) Bip(2-Me)
5	Ciklohexil-metil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me) Bip(2-Me)
6	6-Hidroxi-pentil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me) Bip(2-Me)
7	(2-Tienil)-metil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me) Bip(2-Me)
8	(3-Tienil)-metil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me) Bip(2-Me)
9	Pentafluor-benzil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me) Bip(2-Me)
10	(2-Nafti)-metil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me) Bip(2-Me)
11	(4-Bifenilil)-metil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me) Bip(2-Me)
12	(9-Antraceniil)-metil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me) Bip(2-Me)
13	Benzil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me) Bip(2-Me)
14	(S)-2-Amino-3-fenil-propil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me) Bip(2-Me)

15	Metil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
16	Benzil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip
17	2-amino-etil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
18	(S)-2-Amino-propil	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)

* A 3. táblázatban felsorolt összes vegyület C-terminális végcsoportja minden esetben karboxamid.

4. táblázat

Vegyület száma	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Y	Z	B
1	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	2-Nal	W
2	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(pentafluor)	2-Nal
3	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(pentafluor)	Phe(pentafluor)
4	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(pentafluor)	Ser(Bzl)
5	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(pentafluor)	Phe(4-NO ₂)
6	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(pentafluor)	(3-Piridil)-Ala
7	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(pentafluor)	Nva
8	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(pentafluor)	K
9	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(pentafluor)	D
10	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(pentafluor)	S
11	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(pentafluor)	H
12	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(pentafluor)	Y
13	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(pentafluor)	W
14	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Phe(pentafluor)	F
15	H	A	E	G	T	F	T	S	D	2-Nal	Phe(pentafluor)	W
16	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip	Bip
17	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip	Bip	Nva
18	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)	ser
19	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)	Gly-OH
20	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)	β-Ala-OH
21	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)	GABA-OH
22	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)	APA-OH

* A táblázatan felsorolt összes vegyületet C-terminális karboxamidként állítottuk elő, kivéve a 19-22, számú vegyületeket, ezek karbonsavak.

12. példa:

A GLP-1-ével azonos "üzenet"-szekvenciát tartalmazó peptid, és a peptid C-terminális végén egy bifenilalanin dipeptidegység "cím"-szekvenciával megtoldott változatának szintézise

A peptidet, amelynek N-terminális részén a lánc 1-9. tagjának aminosav-sorrendje megegyezik a GLP-1, itt a leírásban "üzenet"-szekvenciának nevezett His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-NH₂ szekvenciájával, és a His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Bip-Bip-NH₂ 11-tagú peptidet, amely tartalmazza az említett "üzenet"-szekvenciát, továbbá tartalmaz egy C-terminális bifenilalanin dipeptid-egységet, az itt közölt eljárásokkal állítottuk elő, és hatásosságát a 13. példában leírtak szerint, sejttenyészetben, cAMP-tesztben vizsgáltuk. A 13. példában leírtak szerinti vizsgálat során azt találtuk, hogy a 11-tagú GLP-1 peptidanalóg dóziszfüggően stimulálja a cAMP termelését, az EC₅₀ értéke 1,1 μM. Ugyanebben a vizsgálatban meghatároztuk a GLP-1 "üzenet"-szekvenciájának megfelelő peptid EC₅₀ értékét, és azt 1 mM-nál nagyobbak találtuk, 0,100 nM-nál kisebb volt viszont a vizsgálatban pozitív kontrollként használt GLP-1 EC₅₀ értéke.

13. példa:

A ciklikus AMP meghatározása

A GLP-1-receptor egy G-proteinhez kapcsolt receptor. A GLP-

-1(7-36)-amid, a biológiai aktív forma, a GLP-1-receptorhoz kötődik, ami a receptor jeltovábbító funkciója által az adenilát-cikláz aktiválódását, és az intracelluláris cAMP-szint megemelkedését eredményezi. A peptideknek a GLP-1-receptoron kifejtett hatását tehát a celluláris cAMP-szint mérésével követhetjük nyomon. A teljes hosszúságú glukagon-szerű-peptid-1-receptort stabilan expresszáltattuk CHO-K1 sejtekben. A klónokat megvizsgáltuk, hogy melyikben expresszáldott legjobban a GLP-1-receptor, így választottuk ki a GLP-1R-19 jelű sejtpopulációt. A sejteket Ham-féle F12 (Gibco #11765-054) tápoldatban [a tápoldat összetétele: 10% magzati borjúsérum (FBS), 1x L-glutamin, 1x penicillin/streptomycin, és 0,4 mg/ml G418]. A vizsgálat menete a következő:

Egy 96 kísérleti helyes mikrotitráló tálca lyukaiba 100 μ l tápoldattal 2500 CHO-GLP-1R-19 sejtet telepítünk, és a sejtenyészeteket 5% szén-dioxidot tartalmazó atmoszférában, 37 °C-on 72 óra hosszáig inkubáljuk. A vizsgálat napján a sejteket 100 μ l foszfáttal pufferolt fiziológiás nátrium-klorid-oldattal (PBS) mossuk, azután a lyukakba 10 μ l, a vizsgálati anyagot tartalmazó oldatot és 90 μ l reakcióközeget [fenolvöröstől mentes, alacsony glükóztartalmú DMEM tápoldat (Gibco #11054-020), 0,1% marhasérumalbumin (Sigma #A7284), 0,3 mM IBMX (3-izobutil-1-metilxantin; Sigma #A728415879)] pipettázunk, és 1 óra hosszáig 37 °C-on folytatjuk az inkubálást. A vegyületeknek a cAMP termelését stimuláló hatását kezdetben 1 μ M és 10 μ M koncentrációban vizsgáljuk, majd a dóziszfüggőség meghatározásához fél-logaritmikus hígítási sort képezve, két-két párhuzamos kísérletben meghatározzuk a GLP-1 100 nM koncentrációban mért maximális hatásának 50%-ához szükséges koncentrációkat. Az inkubálást követően a



tápcát eltávolítjuk, a sejteket 100 μ l foszfáttal pufferolt fiziológiás nátrium-klorid-oldattal mossuk, azután minden egyes tenyészethez 50 μ l, az AMP SPA kithez tartozó (Amersham Pharmacia Biotech, RPA 559; a reagensoldat elkészítését a megadott használati utasítás szerint végezzük) 1-es számú lízisreagenst adunk. A tálcát szobahőmérsékleten 15 percig rázatjuk, utána minden egyes lizátumból 20 μ l-t egy 96 mérőhelyes OptiPlate (Packard #6005190) tálcára viszünk át, hozzáadunk 60 μ l-t a kithez tartozó SPA immunreagensből, majd a tálcát 15-18 óra hosszáig szobahőmérsékleten inkubáljuk. A radioaktivitást egy TopCount NXT (Packard) berendezésben, 2 perc mérési idővel határozzuk meg.

Egy-egy 96 kísérleti helyes tálcán a kontroll (GLP-1) és 5 vegyület 7 különböző, fél-logaritmikus hígítási sornak megfelelő koncentrációját vizsgáljuk, két-két párhuzamos mérést végezve. Tíz további lyukba 10 nM GLP-1-et mérünk be, ezek a kísérletek referencia standardként szolgálnak a maximális aktivitás meghatározásához. A kapott adatokat Excel-fit adatbázis segítségével dolgozzuk fel. A ciklusos AMP standard görbéből megállapítjuk a szabaddá vált cAMP mennyiségét, a hatást a maximális aktivitás százalékában fejezzük ki, majd a hatóanyag-koncentráció logaritmusának függvényében ábrázolva görbét szerkesztünk, végül nemlineáris regressziós görbeillesztéssel (szigmoid dózis) végezve az adatok analízisét, meghatározzuk a vegyületek EC_{50} -értékeit.

14. példa:

In vivo vizsgálatok

Patkányokon vizsgáltuk négy kiválasztott 11-tagú peptid, az A vegyület, B vegyület, C vegyület és D vegyület in vivo glü-



közcsökkentő hatását. A vizsgálat során megállapítottuk, hogy az A vegyület és a B vegyület folyamatos intravénás infúziója szignifikánsan tompítja az étkezés utáni glükózsztint-görbe emelkedését a szubkután glükóztolerancia tesztben (lásd az 1. és 2. ábrát). Az is bizonyítást nyert továbbá, hogy ez a két 11-tagú peptid szubkután injekcióként beadva is szignifikáns glükózsztintcsökkentő hatást fejt ki (lásd a 3. és 4. ábrát). A glükózsztintcsökkentő hatást illetően, mind az intravénás infúzió, mind a szubkután bolus injekció esetében határozott dózis-hatás összefüggést lehetett megfigyelni. Az A vegyület, illetve a B vegyület 12, illetve 120 pmol/kg/perc dózisa mutattak szignifikáns glükózsztintcsökkentő hatást, ha a vegyületeket folyamatos intravénás infúzióként adtuk az állatoknak. Szubkután beadás esetén az A vegyület és a B vegyület legnagyobb hatásos dózisa, ebben a sorrendben, hozzávetőleg 2 és 20 mg/kg.

A C és D vegyülettel patkányokon végzett intraperitoneális glükóztolerancia teszt (ipGtt) eredménye mindkét vegyület esetében szignifikáns, dóziszfüggő glükózsztintcsökkentő hatást jelzett (lásd az 5. és 6. ábrát). A 7. ábra szemlélteti ugyanebben a vizsgálatban a természetes GLP-1 hatását.

A találmány szerinti vegyületek formájában új GLP mimetikus, előnyösen GLP-1 mimetikus peptidok állnak rendelkezésünkre, amelyek agonista hatást fejtenek ki a GLP-1-receptorokon. A találmány szerinti GLP mimetikus peptidok azonfelül a természetes GLP-1-hez viszonyítva megnövekedett stabilitást mutatnak a proteolitikus hasítással szemben.

A találmány szerinti vegyületeket emlősöknek, előnyösen em-

bernek beadva, különböző kóros állapotok és betegségek kezelésére, például a diabétesz, elsősorban a II-es típusú diabétesz progressziójának vagy kialakulásának késleltetésére használható. A kóros állapotok és betegségek, anélkül, hogy ezekre korlátoznánk, például a következők: diabétesz, különösen a II-es típusú diabétesz, károsodott glükóztolerancia, inzulinrezisztencia, különféle diabetikus komplikációk, így nephropathia, retinopathia, neuropathia és katarakta, hiperglikémia, hiperinzulinémia, hiperkoleszterinémia, a zsírsavak vagy glicerin magas vérszintje, hiperlipidémia, hipertrigliceridémia, kóros elhízás, rendellenes sebgyógyulás, szöveti isémia, ateroszklerózis, magasvérnyomás-betegség, AIDS, bélbántalmak, például nekrotizáló enteritis, bélboholy-betegség vagy lisztérzékenység, gyulladássos bél szindróma, kemoterápia által okozott intesztinális nyálkahártya-atrófia vagy károsodás, anorexia nervosa, osteoporosis, diszmetabolikus szindróma és gyulladássos bélbetegségek, például Crohn-betegség és fekélyes vastagbélgyulladás. Alkalmask lehetnek a találmány szerinti vegyületek azonfelül a nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) vérszintjének a növelésére.

A fentiekén kívül a találmány szerinti vegyületek alkalmazási területei közé sorolhatók mindazok a kóros állapotok, betegségek és bántalmak, amely összefoglaló neve X szindróma vagy metabolikus szindróma, és részletes leírása megtalálható a szakirodalomban [lásd Johannsson: J. Clin. Endocrinol. Metab. **82**, 724-734 (1997)].

A találmány lényeges elemét képezik továbbá a gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános kép-

letű vegyület terápiásan hatásos mennyiségét tartalmazzák akár önmagában, akár gyógyszerészetileg elfogadható hordozókkal vagy hígítókkal kombinálva. Adott esetben a találmány szerinti vegyületeket kombinálhatjuk egymással, valamint kombinálhatjuk egy vagy több más terápiás hatóanyaggal, például antidiabetikumokkal.

A találmány szerinti vegyületek kombinált formában együttesen alkalmazhatók például egy másik GLP-1 mimetikummal vagy másféle, a már említett betegségek kezelésére használatos hatóanyagokkal, így antidiabetikumokkal, antihyperglükémiás szerekkel, a kóros elhízás kezelésére alkalmas hatóanyagokkal, például étvágycsökkentőkkel, vagy vérnyomáscsökkentőkkel. A találmány szerinti vegyületeket kombinálhatjuk azonfelül egy vagy több, a következőkből választható terápiás hatóanyaggal: meddőség elleni szerek, policisztás vagy petefészek-szindróma kezelésére használatos szerek, növekedési rendellenességek kezelésére használatos hatóanyagok, a legyengült szervezet kezelésére szolgáló ágensek, arthritis kezelésére használatos gyógyszerek, transzplantátumok kilökődését megakadályozó hatóanyagok, autoimmun betegségek kezelésére használatos gyógyszerek, AIDS-ellenes szerek, az osteoporosis kezelésében hasznosítható gyógyszerek, immunmodulációs rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszerek, antitrombotikus hatóanyagok, kardiovaszkuláris betegségek kezelésére szolgáló hatóanyagok, antibiotikumok, antipszichotikumok, krónikus gyulladásos bélbetegségek vagy tünetegyüttes és/vagy anorexia nervosa kezelésére használatos gyógyszerek.

A találmány szerinti vegyületekkel kombinált formában alkalmazható antidiabetikumok például a következők közül kerülhetnek

ki: biguanidinek, például metformin és fenformin, glükózidáz inhibitorok, például akarbóz vagy miglitol; inzulinféleségek, beleértve a szekretagógokat és az inzulin-szenzibilizálókat, meglitinidek, például repaglinid; szulfonil-karbamidok, például glimepirid, gliburid, gliklazid, klórpropamid és glipizid; biguanidin/gliburid kombinációk, például Glucovance[®], tiazolidindionok, például troglitazon, rosziglitazon és pioglitazon; PPAR- α agonisták, PPAR- γ agonisták és PPAR- α/γ kettős agonisták; glikogén-foszforiláz inhibitorok; zsírsavkötő protein (aP2) inhibitorok; DPP-IV inhibitorok; és SGLT2 inhibitorok.

További megfelelő tiazolidindionok: a Mitsubishi MCC-555 jelű vegyülete (ismert az U.S. 5,94,016 számú szabadalmi iratból), a Glaxo-Wellcome GL-262570 jelű vegyülete, englitazon (CP-68722, Pfizer) darglitazon (CP-86325, Pfizer), iszaglitazon (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr Reddy/NN) és YM-440 (Yamanouchi).

Megfelelő PPAR- α/γ kettős agonisták például a következők: Ar-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome) és KRP297 (Kyorin Merck), továbbá a Murakami és munkatársai által lírtak [lásd "A Novel Insulin Sensitizer Acts as a Coligand for Peroxisome Proliferator — Activated Receptor alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", *Diabetes* **47**, 1841-1847 (1988), valamint a 09/644,598 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésben ismertetettek (alkalmazhatók a megadott dózisban), és különösen a szabadalmi iratban előnyösnek nyilvánított vegyületek.

Megfelelő aP2 inhibitorok többek között a 09/391,053 és 09/519,079 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentésekben leírtak, a szabadalmi iratokban megadott dózisokban alkalmazva.

A találmány szerinti vegyületekkel kombinációban alkalmazható DPP4 inhibitorok például a WO 99/38501, WO 99/46272, WO 99/67279 (PROBIODRUG), WO 99/67278 (PROBIODRUG), WO 99/61431 (PROBIODRUG) szabadalmi iratokban leírtak, továbbá NVP-DPP728A (2-ciano-1- $-\{[2-[(5\text{-ciano-2-piridil})\text{-amino}]\text{-etil}]\text{-amino}]\text{-acetil}\}$ -(S)-pirrolidin; Novartis) [lásd Highes et al.: *Biochemistry* **38**, 11579-11603 (199)]; TSL-225 [(triptofil-1,2,3,4-tetrahydroizokinolin-3-karbonsav) [lásd Yamada et al.: *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* **8**, 1537-1540 (1998)]; 2-ciano-pirrolidinek és 4-ciano-pirrolidinek [lásd Ashworth et al.: *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* **6**, 1163-1166 és 2745-2748 (1996)], mindegyik a megadott dózisban alkalmazva.

Megfelelő meglitinidek például a nateglinid (Novartis) és a KAD1229 (PF/Kissei).

Megfelelő, a találmány szerinti GLP-1 mimetikumokkal kombinációban alkalmazható további glukagonszerű-peptid-1 (GLP-1) vegyületek például a GLP-1(1-36)-amid, a GLP-1(7-36)-amid és a GLP-1(7-37) (lásd U.S. 5,614,492 számú szabadalmi irat); továbbá AC2993 (Amylin), LY-315902 (Lilly) és NN-2211 (NovoNordisk).

A találmány szerinti vegyületekkel kombinált formában való alkalmazáshoz megfelelő hipolipidémiás/lipidcsökkentő hatóanyagok például a következőkből választhatók: egy vagy több MTP inhibitor, HMG-CoA-reduktáz inhibitorok, szkvalén-szintetáz inhibitorok, fibrátok, ACAT inhibitorok, lipoxigenáz inhibitorok, ko-



leszterin-abszorpció inhibitorok, ilealis Na^+ /epesav-kotranszporter inhibitorok, az LDL-receptorok aktivitásának upregulátorai, epesav-szekvesztránsok, koleszterin-észter transzferprotein inhibitorok [például CP-529414 (Pfizer)] és/vagy nikotinsav és származékai.

A mikroszomális trigliceridtranszport-protein (MPT) inhibitorok közül alkalmazhatjuk például azokat, amelyek az U.S. 5,595,872, U.S. 5,739,135, U.S. 5,712,279, U.S. 5,760,246, U.S. 5,827,875, U.S. 5,885,983 és U.S. 5,962,440 számú szabadalmi iratokból ismertek.

A HMG-CoA-reduktáz inhibitorok, amelyek egy vagy több (I) általános képletű vegyülettel kombinációban alkalmazhatók, például a következők közül kerülhetnek ki: mevasztatin és rokon vegyületei, amelyek az U.S. 3,983,140 számú szabadalmi iratból ismertek; lovasztatin (mevinolin) és rokon vegyületei, amelyek az U.S. 4,231,938 számú szabadalmi iratból ismertek; pravasztatin és rokon vegyületei, amelyek a 4,346,227 számú szabadalmi iratból ismertek; és szimvasztatin és rokon vegyületei, amelyek az U.S. 4,448,784 és U.S. 4,450,171 számú szabadalmi iratból ismertek. További, a találmány szerint alkalmazható HMG-CoA-reduktáz inhibitorok — anélkül hogy ezekre korlátoznánk — például a következők: fluvasztatin, amely az U.S. 5,354,772 számú szabadalmi iratból ismert; cerivasztatin, amely az U.S. 5,006,530 és 5,177,080 számú szabadalmi iratból ismert; atorvasztatin, amely az U.S. 4,681,893, 5,273,995, 5,385,929 és 5,686,104 számú szabadalmi iratból ismert; atavasztatin (a Nissan/Sakyo által forgalmazott nizvasztatin; NK-104), amely az U.S. 5,011,930 számú szabadalmi iratból ismert; vizasztatin (Shionogi-Astra/Zeneca; ZD-

-4522), amely az U.S. 5,260,440 számú szabadalmi iratból ismert; továbbá hasonló szerkezetű, az U.S. 5,753,675 számú szabadalmi iratból ismert sztatinok; mevalonolakton-származékok pirazol-analógjai, amelyek az U.S. 4,613,610 számú szabadalmi iratból ismertek; mevalonolakton-származékok indénanalógjai, melyek a PCT WO 86/03488 számú szabadalmi iratból ismertek; 6-[2-(szubsztituált-pirrol-1-il)-alkil]-2-piranonok és származékaik, amelyek az U.S. 4,647,576 számú szabadalmi iratból ismertek; SC-45355 (egy szubsztituált pentándisav-származék) diklór-acetátja; mevalonolakton-származékok imidazolanalógjai, melyek a PCT WO 86/07054 számú szabadalmi iratból ismertek; 2-hidroxi-3-karboxi-propil-foszfonsav-származékok, amelyek a franciaországi 2,596,393 számú szabadalmi iratból ismertek; 2,3-diszubsztituált pirrol-, furán- és tiofénszármazékok, amelyek a 0221025 számú európai szabadalmi bejelentésből ismertek; mevalonolakton-származékok naftilanalógjai, amelyek az U.S. 4,686,237 számú szabadalmi iratból ismertek; oktahidronaftalinok, amelyek az U.S. 4,499,289 számú szabadalmi iratból ismertek; mevinolin (lovasztatin) keto-analógjai, amelyek a 0142146 A2 számú európai szabadalmi bejelentésből ismertek; és kinolin- és piridinszármazékok, amelyek az U.S. 5,506,219 és 5,691,322 számú szabadalmi iratból ismertek.

Előnyös hipolipidémiás hatóanyagként megnevezhetjük a pravasztatint, lovasztatint, szimvasztatint, atorvasztatint, fluvasztatint, cerivasztatint és atavasztatint, valamint a ZD-4522 jelű vegyületet.

A fentieken kívül a GB 2205837 számú szabadalmi iratból ismert foszfinsav típusú HMG-CoA-reduktáz inhibitorok szintén meg-

felelőek a találmány szerinti vegyületekkel kombinációban való alkalmazáshoz.

A találmány szerinti alkalmazáshoz megfelelő szkvalén-szintetáz inhibitorok, anélkül, hogy ezekre korlátoznánk, például a következőkből választhatók: α -foszfono-szulfonátok, amelyek az U.S. 5,712,396 számú szabadalmi iratból és a szakirodalomból [lásd Biller et al.: J. Med. Chem. **31**, 1869-1871 (1988)] ismertek; izoprenoid-(foszfinil-metil)-foszfonátok, valamint más, az U.S. 4,871,721 és 4,924,024 számú szabadalmi iratokból és a szakirodalomból [S.A. Biller, K. Neuenschwander, M.M. Ponpipom and C.D. Poulter: Current Pharmaceutical Design **2**, 1-40 (1996)] ismert szkvalén-szintetáz inhibitorok.

További, a találmány szerinti alkalmazáshoz megfelelő szkvalén-szintetáz inhibitorokat találhatunk a terpenoid-difoszfátok [P. Ortiz de Montellano et al.: J. Med. Chem. **20**, 243-249 (1997)], a farnezil-difoszfát-analógok (például farnezil-difoszfát-analóg A) és preszkvalén-difoszfát-analógok (PSQ-PP) [Corey and Volante: J. Am. Chem. Soc. **98**, 1291-1293 (1976)], a foszfinil-foszfonátok [R.W. McClard et al.: J. Am. Chem. Soc. **109**, 5544 (1987)] és a ciklopropánok [T.L. Capson: PhD disszertáció, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp. 16, 17, 40-43, 48-51, Summary, (1987)] között.

Más típusú, egy vagy több (I) általános képletű vegyülettel kombinációban alkalmazható hipolipidémiás ágensek a fibrátok, például fenofibrát, gemfibrozil, klofibrát, bezafibrát, ciprofibrát, klinofibrát és hasonlóak, a probukol és rokon vegyületei, amelyek az U.S. 3,674,836 számú szabadalmi iratból ismertek, az-

zal a megjegyzéssel, hogy a probukol és a gemfibrozil különösen előnyösek, az epesavszekvesztránsok, például kolesztiramin, kolesztipol és DEAE-Sephadex (Secholex[®], Policexide[®]), továbbá lipostabil (Rhone-Poulenc), Esiai E-5050 [egy N-szubsztituált (2-hidroxi-etil)-amin-származék], imanixil (HOE-402), tetrahidroliposztatin (THL), isztigmasztanil-foszforil-kolin (SPC, Roche), amino-ciklodextrin (Tanabe Seikyoku), Ajinomoto AJ-814 (azulén-származék), melinamid (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 és CL-283,546 (diszubsztituált karbamid-származékok), nikotinsav, acipimox, acifrán, neomicin, p-amino-szalicilsav, aszpirin, poli(diallil-metil-amin)-származékok, amelyek az U.S. 4,759,923 számú szabadalmi iratból ismertek, kvaterner aminok, poli(diallil-metil-ammónium-klorid), jonének, amelyek az U.S. 4,027,009 számú szabadalmi iratból ismertek, és más, ismert koleszterinszint-csökkentők.

Az ismert ACAT inhibitorok [lásd Drugs of the Future **24**, 9-15 (1999), (avaszimib); "The ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al.: Atherosclerosis (Shannon, Irel) **137**(1), 77-85 (1998); "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Giancarlo Ghiselli: Cardiovasc. Drug Rev. **16**(1), 16-30 (1998); "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", C. Smith et al.: Bioorg. Med. Chem. Lett. **6**(1), 47-50 (1996); "ACAT inhibitors: physiologic mechanism for hypolipidemic and anti-atherosclerotic



activities in experimental animals", Krause et al., Editor(s): Robert R. Ruffolo Jr., Manfred A. Hollinger: Inflammation: Mediators Pathways 173-198, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla. (1995); "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al.: Curr. Med. Chem. **1**(3), 204-25 (1994); "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyl-transferase (ACAT) 7. Development of a series of substituted N-Phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)-methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al.: Chemtracts: Org. Chem. **8**(6), 359-362 (1995) vagy TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)] szintén alkalmazhatók egy vagy több (I) általános képletű vegyülettel kombinált formában.

A hipolipidémiás ágens lehet egy LDL-receptor-aktivitás upregulátor, például MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) és LY295427 (Eli Lilly).

A találmány szerinti vegyületekkel kombinációban alkalmazható koleszterin-abszorpció inhibitorok közül megemlíthetjük a Schering-Plough SCH48461 jelű hatóanyagát, valamint a szakirodalomban [lásd Atherosclerosis **115**, 45-63 (1995); és J. Med. Chem. **41**, 973 (1998)] leírtakat.

A találmány szerinti vegyületekkel kombinációban való alkalmazásra megfelelő hatóanyagok közül említhetjük az ilealis Na⁺/epesav-kotranszporter inhibitorokat, például a szakirodalomból [lásd Drugs of the Future **24**, 425-430 (1999)] ismerteket.

A lipoxigenáz inhibitorokat, amelyek egy vagy több (I) álta-

lános képletű vegyülettel kombinációban alkalmazhatók, például a következőkből választhatjuk: 15-lipoxigenáz (15-LO) inhibitorok, így a WO 97/12615 számú szabadalmi iratból ismert benzimidazol-származékok, a WO 97/12613 számú szabadalmi iratból ismert 15-LO inhibitorok, a WO 96/38144 számú szabadalmi iratból ismert izotiazolonok, és más, a szakirodalomban [lásd például Sendobry et al.: "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with highly selective 15-lipoxigenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology **120**, 1199-1206 (1997); és Cornicelli et al.: "15-Lipoxigenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design **5**, 11-20 (1999)].

A találmány szerinti vegyületekkel kombinációban alkalmazható vérnyomáscsökkentők a következők közül kerülhetnek ki: béta-adrenerg blokkolók; kalcium-csatorna blokkolók (L-típusú és T-típusú), például diltiazem, verapamil, nifedipin, amlodipin és mibefradil; diuretikumok, például klorotiazid, hidroklorotiazid, flumetiazid, hidroflumetiazid, bendroflumetiazid, metilklorotiazid, triklorometiazid, politiazid, benztiazid, etakrinsav, trikrinafen, klortalidon, furoszemid, muszolimid, bumetanid, triamterén, amilorid és spironolakton; renin inhibitorok; ACE inhibitorok, például kaptopril, zofenopril, fozinopril, enalapril, ceranoril, cilazopril, delapril, pentopril, kinapril, ramipril és lizinopril; AT-1-receptor antagonisták, például lozartán, irbezartán és valzartán; ET-receptor antagonisták, például szitaxszentán és atrszentán, valamint az U.S. 5,612,359 és 6,043,265 számú szabadalmi iratban ismertetett vegyületek;

kettős ET/AII antagonisták, például a WO 00/01389 számú szabadalmi iratból ismert vegyületek; neutrális endopeptidáz (NEP) inhibitorok; vazopeptidáz inhibitorok; kettős NEP-ACE inhibitorok, például omapatrilát és gemopatrilát; és nitrátok.

A kóros elhízás kezelésére használatos hatóanyagok közül a találmány szerinti vegyületekkel kombinációban használhatók például az NPY-receptor antagonisták, az MCH antagonisták, a GHSR antagonisták, a CRH antagonisták, a béta-3 adrenerg agonisták, a lipáz inhibitorok, a szerotonin (és dopamin) újrafelvétel (reuptake) inhibitorok, a tiroid béta-receptor hatóanyagok és/vagy az anorektikus ágensek.

A béta-3 adrenerg agonistákat, amelyek adott esetben a találmány szerinti vegyületekkel kombinációban alkalmazhatók, például a következőkből választhatjuk: AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) és CP331648 (Pfizer), továbbá más ismert béta-3 agonisták, így az U.S. 5,541,204, U.S. 5,770,615, U.S. 5,491,134, U.S. 5,776,983 és U.S. 5,488,064 számú szabadalmi iratokban leírtak, és ezek közül is elsősorban az előnyösnek tartott AJ9677, L750,355 és CP331648 jelű vegyületek.

A találmány szerinti vegyületekkel kombinációban alkalmazható lipáz inhibitorokra az orlisztátot vagy az ATL-962 (Alizyme) jelű vegyületet adhatjuk meg példaként, azzal a megjegyzéssel, hogy az orlisztátot tartjuk előnyösnek.

A szerotonin (és dopamin) reuptake inhibitorok, amelyek adott esetben az (I) általános képletű vegyületekkel kombinált formában alkalmazhatók, a szibutramin, a topiramát (Johnson & Johnson) és az axokin (Regeneron) közül kerülhetnek ki, előnyös



a szibutramin és a topiramát.

Adott esetben a találmány szerinti vegyületekkel kombinációban alkalmazható tiroid béta-receptor hatóanyagok olyan vegyületek, amelyek a tiroid-receptor ligandumai. Így említhetjük például a WO 97/21993 (U. Cal SF), a WO 99/00353 (karoBio) és a GB 98/284425 (KaroBio) számú szabadalmi iratban közöltek, de különösen a KaroBio előnyös vegyületeit.

Az anorektikus hatóanyagok közül adott esetben a találmány szerinti vegyületekkel kombinációban alkalmazhatók a dexamfetamin, a fentermin, a fenilpropanolamin vagy a mazindol, ezek közül előnyös a dexamfetamin.

A megfelelő antipszichotikus gyógyszerekre példaként a következőket nevezhetjük meg: klozapin, haloperidol, olanzapin (Zyprexa®), Prozac® és aripiprazol (Abilify®).

Az előzőekben felsorolt szabadalmi iratok és szabadalmi bejelentések találmányunkban hivatkozásként szerepelnek, így ismeretanyagként válnak annak részévé.

A felsorolt másféle hatóanyagoknak a találmány szerinti vegyületekkel kombinációban való alkalmazásakor a dózisokra vonatkozóan orvosi kézikönyvekben, például Physician's Desk Reference, és/vagy az említett szabadalmi iratokban közölt adatokra támaszkodhatunk, vagy a megfelelő képzettségű szakember által másképpen meghatározott dózisokat alkalmazhatjuk.

A diabétesz vagy a diabétesszel kapcsolatba hozható betegségek kezelésére a megfelelő GLP-1 mimetikus hatóanyagot alkalmazhatjuk önmagában vagy gyógyszerészetileg elfogadható hordozók felhasználásával készített gyógyszerkészítmény formájában. A



megfelelően képzett szakembernek semmiféle nehézséget nem okozhat, hogy ilyen kezelést igénylő emlős egyedek — az embert is beleértve — esetében meghatározza a beadás módját és az alkalmazandó dózisokat. A találmány szerinti vegyületeket, anélkül, hogy ezekre korlátoznánk, beadhatjuk például orálisan, intraorálisan, rektálisan, transzdermálisan, bukkálisan, intranazálisan, pulmonárisan, szubkután, intramuszkulárisan, intradermálisan, szublinguálisan, intrakoloniálisan, intraokulárisan vagy intravénásan, valamint alkalmazhatunk intesztinális beadást. A vegyületet a gyógyszerészetben elfogadott gyakorlatnak megfelelően [lásd Fingl et al.: in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ch. 1, p. 1, 1975; és *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed. Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990] formuláljuk a beadás módjának megfelelő készítményekké.

A találmány szerinti gyógyszerészetileg elfogadható GLP-1 mimetikus készítmény lehet valamilyen többszörös dózis beadására alkalmas gyógyszerkészítmény, például tablettá vagy kapszula, beleértve ezek késleltetett kioldódású vagy szabályozott kioldódású formáit is, továbbá pirula, por, granulátum, kanalas orvosság, liposzóma, mikroemulzió, tinktúra, szuszpenzió, szirup, aeroszol permet és emulzió. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények a gyógyszerészetben jól ismert és általánosan alkalmazott gyógyszeradagolási formák, amelyek orálisan, intravénásan (ez lehet bolus injekció vagy infúzió), intraperitoneálisan, a bőr alá fecskendezve, transzdermálisan vagy intramuszkulárisan adhatók be. A készítmény tartalmazhatja a hatóanyagot önmagában, mindazonáltal általában az alkalmazás módjának megfelelően kivá-



lasztott, a gyógyszerészetben általánosan elterjedt hordozókkal kombinált formában adjuk be a páciensnek a hatóanyagot.

A gyógyszerkészítmény alkalmazására vonatkozó adagolási séma természetesen változó lehet, különböző ismert tényezőktől, például a szer farmakodinámiás tulajdonságaitól, a beadás módjától, a recipiens fajától, korától, nemétől, általános egészségi állapotától és testtömegétől, a tünetek természetétől és súlyosságától, az egyidejűleg végzett kezelésektől, a kezelés gyakoriságától, a páciens vese- és májfunkciójától, valamint az elérni kívánt hatástól függően. Az orvos vagy az állatorvos a fentiek ismeretében határozhatja meg és írhatja elő a hatóanyag dózisait, amelyek várhatóan megelőzik, visszafordítják vagy megállítják a betegséggel összefüggő állapotot.

Általánosságban azt mondhatjuk, hogy megfelelő hatás eléréséhez a hatóanyagot a testtömegre számítva naponta 0,001 és 1000 mg/kg, előnyösen 0,01 és 100 mg/kg, még előnyösebben 0,6 és 20 mg/kg mennyiségben szükséges orálisan alkalmazni. Intravénás beadás esetén a hatóanyag napi dózisa, ha folyamatos, állandó sebességű infúzió formájában kapja a páciens, a testtömeg 1 kilogrammjára számítva 0,001 ng/perc és 100,0 ng/perc között lehet, azonban előnyösen 0,01-50 ng/perc, és még előnyösebben 0,1-10,0 ng/perc. A találmány szerinti gyógyszerkészítményt beadhatjuk egyetlen adagban, napjában egyszer, vagy eloszthatjuk a teljes napi adagot több, például két, három vagy négy részre, és így a napi kezelések száma ennek megfelelően kettő, három vagy négy. A találmány szerinti készítmény lehet azonfelül úgynevezett depókészítmény, amelyből a hatóanyag hosszabb idő alatt, például a kívánalmaknak

megfelelően napok, hetek vagy hónapok alatt válik szabaddá.

A találmány szerinti hatóanyagokat alkalmazhatjuk intranazális készítmény formájában helyileg, ilyenkor a készítmény előállításához az intranazális készítményekhez szükséges vivőanyagokat használjuk, továbbá alkalmazhatjuk transzdermálisan, a bőrre helyezhető tapasz formájában. Ha a transzdermális gyógyszeradagolási formát választjuk, a hatóanyag természetesen a teljes időtartam alatt folyamatosan jut be a szervezetbe, és nem megszakításokkal, mint az egyéb gyógyszeradagolási formák esetében.

A hatóanyagokat rendszerint megfelelő gyógyszerészeti hígítókkal, vivőanyagokkal és más segédanyagokkal — ezeket együttesen nevezzük hordozónak — kombinálva, az alkalmazás módjának megfelelő és gyógyszerészetben általánosan ismert készítmény, például orálisan tabletta, kapszula, kanalas orvosság, hajtógáz vagy hajtógáz nélküli aeroszol spray vagy szirup formájában adjuk be a páciensnek.

Orális beadásra szánt gyógyszerforma például a tabletta vagy a kapszula, amelyek előállítása úgy történik, hogy a hatóanyagot az orális gyógyszerformáknál használatos, nemtoxikus, gyógyszerészetileg elfogadható, közömbös gyógyszerészeti segédanyagokkal, így — anélkül, hogy ezekre korlátoznánk — laktózzal, keményítővel, szacharózzal, glukózzal, metil-cellulózzal, magnézium-sztearáttal, dikalcium-foszfáttal, kalcium-szulfáttal, mannittal vagy szorbittal keverjük össze. Az orális folyékony gyógyszerkészítmények nemtoxikus, gyógyszerészetileg elfogadható, inert vivőanyaga például, de nem kizárólag, az etanol, a glicerin és a víz lehet. Ezek a készítmények kívánt esetben vagy ha szükséges tartalmazhatnak azonfelül megfelelő kötőanyagokat,



lubrikánsokat, a szétesést elősegítő anyagokat vagy színezékeket. Megfelelő kötőanyagok többek között, de nem kizárólag a következők: keményítő, zselatin, természetes cukrok, például — anélkül, hogy ezekre korlátoznánk — glükóz, β -laktóz és dextróz, természetes és szintetikus gyanták, például gumiarábikum, tragakantgyanta vagy nátrium-alginát, (karboxi-metil)-cellulóz, polietilén-glikol és a viaszok. Lubrikánsként a gyógyszerkészítmények előállításánál többek között nátrium-oleátot, nátrium-sztearátot, nátrium-benzoátot, nátrium-acetátot és nátrium-kloridot használhatunk. A szétesést elősegítő anyagokat például — de semmiképpen sem csak ezekre korlátozva — keményítő, metil-cellulóz, agar, bentonit és xantánmészga közül választhatjuk.

A találmány szerinti hatóanyagokat beadhatjuk azonfelül micelláris vagy liposzomális készítmények, így kicsiny egyrétegű, nagy egyrétegű vagy többrétegű vezikulumok formájában. Liposzómákat különféle foszfolipidekkel, például koleszterinnel, sztearil-amminnal vagy foszfatidil-kolinnal állíthatunk elő. A hatóanyag felszívódását különféle permeációs segédanyagokkal javíthatjuk.

Tekintettel arra, hogy az úgynevezett prodrug-származékoknak számos előnyös, a gyógyszerészetben kívánatos tulajdonságuk (például jobb oldhatóság, jobb biológiai hozzáférhetőség, jobb feldolgozási jellemzők) lehet, a találmány szerinti hatóanyagokat prodrug-származékok formájában is bejuttathatjuk a szervezetbe. Következésképpen a találmány oltalmi körébe beletartoznak a találmány szerinti vegyületek prodrug-származékai, az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, valamint az ezek alkalmazására szolgáló eljárások.

A találmány szerinti hatóanyagok hozzákapcsolhatók oldható

polimerekhez és célba juttató vivőanyagokhoz. A polimerek közül a poli(vinil-pirrolidon)-ok, a pirán kopolimerek, a poli[(hidroxipropil)-metakrilamid-fenol], a poli[(hidroxietil)-aszpartamid-fenol] vagy a palmitoilezett poli(etilén-oxid)-polilizin az ismertebbek. A találmány szerinti hatóanyagokat kombinálhatjuk azonfelül biológiailag lebontható polimerekkel is, például politejsavval, poliglikolsavval, politejsav-poliglikolsav kopolimerekkel, poli(ϵ -kaprolakton)-mal poli(hidroxi-vajsav)-val, polior-toészterekkel, poliacetálokkal, polihidropiránokkal, poli(cianoacilát)-okkal és térhálósított amfipátiás blokk-kopolimerekkel vagy hidrogélekkel.

A gyógyszerkészítmények egyszeri beadásra szánt formája egységenként hozzávetőleg 0,1 mg és 500 mg közötti mennyiségben tartalmazhatja a hatóanyagot. Ezekben a készítményekben rendszerint a hatóanyag a teljes gyógyszerkészítmény tömegének 0,5-95%-át teszi ki.

A zselatin kapszula a hatóanyagot elporított vivőanyagokkal, így laktózzal, keményítővel, cellulózszármazékokkal, magnézium-sztearáttal és sztearinsavval készített keverékek formájában tartalmazhatja. Ugyanezeket a gyógyszerészeti hígítószereket használhatjuk a préselt tabletták előállításához is. Mind a tabletták, mind a kapszulák előállíthatók nyújtott hatású készítmények formájában, amelyekből a hatóanyag hosszabb idő alatt válik szabaddá, ennél fogva több órán át folyamatosan biztosítják a gyógyszerhatóanyaggal való ellátottságot. A préselt tablettákat cukorból készült bevonattal vagy filmbevonattal láthatjuk el, így megszüntethetjük a kellemetlen ízt, és megvédhetjük a tablettát a környezeti hatásoktól továbbá készíthetünk enteroszol-

vens bevonatot is, ami lehetővé teszi a szelektív szétesést a gyomor-bél traktusban.

Az orális beadásra szánt folyékony gyógyszerformák tartalmazhatnak színezékeket és ízjavító anyagokat is, hogy a páciens részéről növeljük az elfogadási hajlandóságot.

A parenterális alkalmazásra szánt oldatok előállításához általában vizet, megfelelő olajokat, fiziológiás nátrium-klorid-oldatot, glikolokat, például propilénglikolt vagy polietilénglikolokat használunk. A parenterális alkalmazásra szánt oldatok előnyösen a hatóanyag valamilyen vízoldható sóját tartalmazzák megfelelő stabilizálószerrel együtt, és ha szükséges, tartalmazhatnak ezek az oldatok pufferhatású anyagokat, antioxidánsokat, például nátrium-hidrogén-szulfidot, nátrium-szulfidot vagy aszkorbinsavat. A stabilizálószereket és az antioxidánsokat önmagukban és együttesen is alkalmazhatjuk. Megfelelő gyógyszerészeti segédanyagok ilyen készítmények esetén a citromsav és sói, valamint az etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA) nátriumsója. A parenterális oldatok tartalmazhatnak továbbá tartósítószerrel, például benzalkónium-kloridot, metil- vagy propil-(4-hidroxibenzoát)-ot vagy klór-butanolt.

A megfelelő gyógyszerészeti hordozókról bővebb ismereteket az ezen a szakterületen mérvadónak tekintett forrásokból [lásd például Remington: Pharmaceutical Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition, Mack Publishing Company, 1995] serezhetünk.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazásához megfelelő gyógyszerkészítmények szemléltetésére az itt következő részben néhány példát adunk meg.

*Kapszula:*

Egységnyi dózishoz megfelelő kapszulát úgy állíthatunk elő, hogy a szabványos méretű, kétrészes kemény zselatin kapszulákba 100 mg elporított hatóanyag, 150 mg laktóz, 50 mg cellulóz és 6 mg magnézium-sztearát keverékét töltjük.

Lágy zselatin kapszula:

A hatóanyagból valamilyen emészthető olajjal, például szójaolajjal, gyapotmagolajjal vagy olívaolajjal keverékét készítünk, és a keverék egy dugattyús, kényszerlökötű kompresszor segítségével zselatinba fecskendezve, olyan lágy zselatin kapszulákat formázunk, amelyek 100 mg hatóanyagot tartalmaznak. A kapszulákat ezután mossuk és szárítjuk.

Tabletta:

Tablettát a hagyományos eljárások valamelyikét követve állíthatunk elő, egy tablettát a következőket tartalmazza: egységnyi mennyiségű, például 100 mg hatóanyagot, 0,2 g kolloid szilícium-dioxidot, 5 mg magnézium-sztearátot, 275 mg mikrokristályos cellulózt, 11 mg keményítőt és 98,8 mg laktózt. A tablettát megfelelő bevonattal láthatjuk el, így javíthatjuk a külső megjelenést vagy késleltethetjük a felszívódást.

Injekciós készítmény:

Parenterális alkalmazásra szánt injekciós készítményt például úgy állíthatunk elő, hogy 1,5 tömegszázaléknak megfelelő mennyiségű hatóanyagot 10 térfogat% propilén-glikolt tartalmazó vízben oldunk fel. Az oldatot ezután nátrium-klorid hozzáadásával izotóniásra állítjuk be, majd sterilizáljuk.

Szuszpenzió:

Orálisan és/vagy parenterálisan beadható vizes szuszpenziót

úgy készíthetünk, hogy 100 mg finoman elporított hatóanyagot 20 mg (karboxi-metil)-cellulóz-nátrium-sót, 5 mg nátrium-benzoátot, 1,0 g szorbitoldatot (U.S.P) és 0,025 ml vanilint vagy más kellemes ízű aromát vízzel 5 ml-re töltünk fel.

Biológiailag lebontható mikrorészecskék:

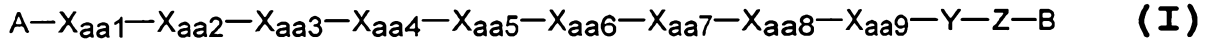
Késleltetett felszabadulású, parenterális alkalmazásra szánt injekciós készítményt úgy állíthatunk elő, hogy például egy megfelelő, biológiailag lebontható polimert feloldunk valamilyen oldószerben, a hatóanyagot a polimer oldatához adjuk, hogy abban megfelelően eloszoljon, azután az oldószert eltávolítjuk, így a hatóanyag a polimerben egyenletesen eloszolva és beágyazódva marad vissza.

Találmányunknak a fenti kitanítás alapján nyilvánvalóan számos módosított változata és variációja valósítható meg, azonban könnyen belátható, hogy ezek a változatok bár gyakorlatilag eltérnek az itt közölt speciális megvalósításoktól, lényegüket tekintve az igénypontok által meghatározott oltalmi körbe tartoznak.

Találmányunk oltalmi körét tehát semmiképpen nem korlátozhatják az itt közölt speciális megvalósítások, mivel ezek csupán egy-egy egyedi aspektus szemléltetését szolgálják. A leírás és a mellékelt ábrák alapján az itt közöltekkel funkcionálisan egyenértékű eljárások és komponensek teljesen nyilvánvalók a megfelelő képzettségű szakember számára, ezek a módosítások azonban nem haladják meg a szakember köteles tudását, így természetesen a találmány részét képezik, és beletartoznak az igénypontok által meghatározott oltalmi körbe.

Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képlettel ábrázolt szekvenciájú, izolált polipeptidek, amelyek képletében

X_{aa1-9} jelentése egy-egy természetes vagy nem természetes aminosav-maradék;

Y és Z jelentése egy-egy aminosav-maradék, amelyekben az α -helyzetű szénatomok egyik szubsztituense egymástól függetlenül egy, a hidrogénatom, valamint alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-alkil-, aralkil- és heteroaril-alkil-csoport közül választott primer szubsztituens, amely primer szubsztituens adott esetben egy szekunder szubsztituenssel, így cikloalkil-, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoporttal szubsztituált; és ahol mind a primer, mind a szekunder szubsztituensek bármelyike ugyancsak egy vagy több további szubsztituenset hordozhat, és ez(ek) hidrogénatom, valamint alkil-, cikloalkil-, aralkil-, aril-, heterociklil-, heteroaril-, alkenil- és alkinilcsoport, halogénatom, hidroxil-, merkaptó-, nitro-, ciano-, amino-, acil-amino-, azido-, guanidino-, amidino-, karboxi-, karbamoil-, karbamoil-alkil-, formil-, acil-, karboxi-alkil-, alkoxi-, aril-oxi-, aril-alkoxi-, heteroaril-oxi-, heterociklil-oxi-, acil-oxi-, merkaptó-, merkaptó-alkil-, merkaptó-aril- és merkaptó-acil-csoport, halogénatom, ciano-, nitro-, azido-, amino-, guanidino-alkil-, guanidino-acil-, szulfo-, szulfa-

moil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil- és foszfonocsoport közül kerülhet(nek) ki; azonfelül a primer és szekunder szubsztituensekben adott esetben kovalens kötések hídként kapcsolhatnak össze gyűrűket, és így egy vagy több homo- vagy heterociklusos kondenzált gyűrűrendszert alakíthatnak ki; továbbá

az Y szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -helyzetű szénatomján a másik szubsztituens hidrogénatom vagy alkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy karboxi-alkil-csoport; és a Z szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -helyzetű szénatomján a másik szubsztituens hidrogénatom vagy alkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy karboxi-alkil-csoport;

A és B adott esetben jelenlevő csoportokat jelentenek, és olyan esetben, amikor jelen van a molekulában,

A jelentése hidrogénatom, egy aminosavból vagy 1-15 aminosav-maradékot magában foglaló peptidből származtatható csoport, -R általános képletű csoport vagy R-C(O)- általános képletű, savamidot, RO-C(O)- általános képletű, karbamátot, $R^4R^5N-C(O)$ - általános képletű, karbamidot, vagy R-SO₂- általános képletű, szulfonamidot képező csoport vagy R₄R₅N-SO₂- általános képletű csoport; ahol

R jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil- vagy (heteroaril-oxi)-alkil-csoport;

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-,

heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil- vagy (heteroaril-oxi)-alkil-csoport;

és ahol az X_{aa1} szimbólummal jelölt csoportban az α -helyzetű aminocsoport hidrogénatommal vagy alkilcsoporttal szubsztituált, olyan esetben, amikor a szubsztituens alkilcsoport, ez adott esetben az A szimbólumnak megfelelő csoporttal gyűrűt képezhet;

és olyan esetben, amikor jelen van a molekulában,

B jelentése $-OR^1$ vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoport, egy aminosavból vagy 1-15, előnyösen 1-10, még előnyösebben 1-5 aminosav-maradékot magában foglaló peptidből származtatható csoport, amelynek a C-terminális részén a végcsoport egy karboxamid, egy szubsztituált karboxamid, egy észter, egy szabad karbonsav vagy egy amino-alkohol; ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil- vagy (heteroaril-oxi)-alkil-csoport.

2. Az 1. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyekben az Y és Z szimbólumokkal jelölt csoportokban az α -szénatom szubsztituensei a következők: (heteroaril-aril)-metil-, (aril-heteroaril)-metil- vagy bifenilil-metil-csoport (ez utóbbi esetben az aminosav-maradék bifenilalaninból származtatható csoport), amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordoz, és az egy vagy több szubsztituens a következők-



ből kerül ki: hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aralkil-, aril-, heterociklil-, heteroaril-, alkenil- és alkinil-csoport, halogénatom, hidroxil-, merkaptol-, nitro-, ciano-, amino-, acil-, amino-, azido-, guanidino-, amidino-, karboxil-, karbamoil-, karbamoil-alkil-, formil-, acil-, karboxil-alkil-, alkoxil-, aril-, oxil-, aril-alkoxil-, heteroaril-oxil-, heterociklil-oxil-, acil-, oxil-, merkaptol-, merkaptol-alkil-, merkaptol-aril- és merkaptol-acil-csoport, halogénatom, ciano-, nitro-, azido-, amino-, guanidino-alkil-, guanidino-acil-, szulfo-, szulfamoil-, alkil-szulfonil-, arilszulfonil- és foszfono-csoport.

3. Az 1. igénypont szerinti izolált polipeptidok, amelyek képletében B jelentése egy aminosavból vagy 1-10 aminosav-maradékot magában foglaló peptidből származtatható csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti izolált polipeptidok, amelyek képletében B jelentése egy aminosavból vagy 1-5 aminosav-maradékot magában foglaló peptidből származtatható csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti izolált polipeptidok, amelyek képletében X_{aa1} , X_{aa2} és X_{aa3} jelentése az aminocsoportján szubsztituálatlan (N-H) vagy N-alkilezett aminosav-maradék.

6. Az 5. igénypont szerinti izolált polipeptidok, amelyek képletében X_{aa1} , X_{aa2} és X_{aa3} jelentése az aminocsoportján szubsztituálatlan (N-H) vagy N-metilezett aminosav-maradék.

7. Az 1. igénypont szerinti izolált polipeptidok, amelyek képletében az Y szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -szénatomjának másik szubsztituense hidrogénatom vagy metil- vagy etil-csoport, és a Z szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -szénatomján a másik szubsztituens hidrogénatom vagy metil- vagy etil-csoport.



8. Az 1. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében

X_{aa1} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, ahol az α -szénatomhoz kapcsolódó egyik szubsztituens esetében a primer szubsztituens heterociklil-alkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil- vagy aralkilcsoport, és a primer szubsztituens adott esetben a heteroaril- és heterociklilcsoportok közül választható szekunder szubsztituensst hordoz; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkil-csoport;

X_{aa2} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó egyik szubsztituens alkil- vagy cikloalkilcsoport, és ahol az alkilcsoport adott esetben az X_{aa2} nitrogénatomjával gyűrűt képezhet; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkil-csoport;

X_{aa3} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike karboxi-alkil-, dikarboxi-alkil-, szulfonil-alkil-, heteroalkil- vagy merkapto-alkil-csoport; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;

X_{aa4} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatom szubsztituálatlan, vagy az α -szénatom egy szubsztituensst hordoz, amely amino-alkil-, karboxi-alkil-, heteroaril-alkil- vagy heterociklil-alkil-csoport közül kerülhet ki;

X_{aa5} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék,

- amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike alkil- vagy hidroxil-alkil-csoport; és az α -szénatom másik szubsztituense hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa6} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike alkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-alkil-, aralkil- vagy heteroaril-alkil-csoport; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa7} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatom egyik szubsztituense hidroxil-alkil-csoport;
- X_{aa8} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike alkil-, hidroxil-alkil-, heteroaril-alkil- vagy karbamoil-alkil-csoport; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa9} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike karboxil-alkil-, dikarboxil-alkil-, karboxil-aril-, szulfonil-alkil-, karbamoil-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport;
- A jelentése hidrogénatom, egy aminosavból vagy 1-5 aminosav-maradékot magában foglaló peptidből származtatható csoport, -R általános képletű csoport vagy R-C(O)- általános képletű, savamidot, RO-C(O)- általános képletű, karbamátot, R⁴R⁵N-C(O)- általános képletű, karbamidot, vagy R-SO₂- általános képletű, szulfonamidot képező csoport vagy R₄R₅N-SO₂- általános képletű csoport.

9. A 8. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében

- X_{aa1} jelentése az L-His, D-His, L-N-metil-His, D-N-metil-His, L-4-tiazolil-Ala és D-4-tiazolil-Ala közül választott aminosav-maradék;
- X_{aa2} jelentése az L-Ala, D-Ala, L-Pro, Gly, D-Ser, D-Asn, L-N-metil-Ala, D-N-metil-Ala, L-4-tioPro-, L-Pro(t-4-OH), L-2-Pip, L-2-Azt, Aib, S- vagy R-Iva és Acc₃ közül választott aminosav-maradék;
- X_{aa3} jelentése az L-Glu, L-N-metil-Glu, L-Asp, D-Asp, L-His, L-Gla, L-Adp, L-Cys- és L-4-tiazolil-Ala közül választott aminosav-maradék;
- X_{aa4} jelentése a Gly, L-His, L-Lys és L-Asp közül választott aminosav-maradék;
- X_{aa5} jelentése az L-Thr, D-Thr, L-Nle, L-Met, L-Nva és L-Aoc közül választott aminosav-maradék;
- X_{aa6} jelentése az L-Phe, L-Tyr, L-Tyr(Bzl), Tyr(3-nitro), L-Nle, L-Trp, L-Phe(pentafluor), D-Phe(pentafluor), Phe(2-fluor), Phe(3-fluor), Phe(4-fluor), Phe(2,3-difluor), Phe(3,4-difluor), Phe(3,5-difluor), L-Phe(2,6-difluor), Phe(3,4,5-trifluor), Phe(2-jód), Phe(2-hidroxi), Phe(2-metoxi), Phe(3-metoxi), Phe(3-ciano), Phe(2-klór), Phe(2-amino), Phe(3-amino), Phe(4-amino), Phe(4-nitro), Phe(4-metil), Phe(4-allil), Phe(4-butil), Phe(4-ciklohexil), Phe[4-(ciklohexil-oxi)], Phe(4-fenoxi), 2-naftil-Ala, 2-piridil-Ala, L-4-tiazolil-Ala, L-2-Thi, L- α -Me-Phe, D- α -Me-Phe L- α -Et-Phe, D- α -Et-Phe, L- α -Me-Phe(2-fluor), D- α -Me-Phe(2-



-fluor), L- α -Me-Phe(2,3-difluor), D- α -Me-Phe(2,3-difluor), L- α -Me-Phe(2,6-difluor), D- α -Me-Phe(2,6-difluor), L- α -Me-Phe(pentafluor) és D- α -Me-Phe(pentafluor) közül választott aminosav-maradék;

X_{aa7} jelentése az L-Thr, D-Thr, L-Ser és L-hSer közül választott aminosav-maradék;

X_{aa8} jelentése az L-Ser, L-hSer, L-His, L-Asn és L- α -Me-Ser közül választott aminosav-maradék; és

X_{aa9} jelentése az L-Asp, L-Glu, L-Gla, L-Adp, L-Asn és L-His közül választott aminosav-maradék.

10. Az 1. igénypont szerinti izolált peptidek, amelyek képében

Y jelentése L-Bip, D-Bip, L-Bip(2-Me), D-Bip(2-Me), L-Bip(2'-Me), L-Bip(2-Et), D-Bip(2-Et), L-Bip(3-Et), L-Bip(4-Et), L-Bip(2-propil), L-Bip(2-propil, 4-OMe), L-Bip(2-propil, 2'-Me), L-Bip(3-Me), L-Bip(4-Me), L-Bip(2,3-diMe), L-Bip(2,4-diMe), L-Bip(2,6-diMe), L-Bip(2,4-diEt), L-Bip(2,2'-diMe), L-Bip(2-Et, 2'-Me), L-Bip(2,2'-diEt), L-Bip(2-Me, 4-OMe), L-Bip(2-Et, 4-OMe), D-Bip(2-Et, 4-OMe), L-Bip(3-OMe), L-Bip(4-OMe), L-Bip(2,4,6-triMe), L-Bip(2,3-diOMe), L-Bip(2,4-diOMe), L-Bip(2,5-diOMe), L-Bip(3,4-diOMe), L-Bip(2-Et, 4,5-diOMe), L-Bip[3,4-(metilén-dioxi)], L-Bip[2-Et, 4,5-(metilén-dioxi)], L-Bip(2-CH₂OH, 4-OMe), L-Bip(2-Ac), L-Bip(3-NH-Ac), L-Bip(4-NH-Ac), L-Bip(2,3-diklór), L-Bip(2,4-diklór), L-Bip(2,5-diklór), L-Bip(3,4-diklór), L-Bip(4-fluor), L-Bip(3,4-difluor), L-Bip(2,5-difluor), L-Bip(3-propil), L-Bip(4-propil), L-Bip(2-izopropil), L-Bip(3-



-izopropil), L-Bip(4-izopropil), L-Bip(4-terc-butil), L-Bip(3-fenil), L-Bip(2-klór), L-Bip(3-klór), L-Bip(2-fluor), L-Bip(3-fluor), L-Bip(2-CF₃), L-Bip(3-CF₃), L-Bip(4-CF₃), L-Bip(3-nitro), L-Bip(3-OCF₃), L-Bip(4-OCF₃), L-Bip(2-OEt), L-Bip(3-OEt), L-Bip(4-OEt), L-Bip(4-SMe), L-Bip(2-OH), L-Bip(3-OH), L-Bip(4-OH), L-Bip(2-CH₂COOH), L-Bip(3-CH₂COOH), L-Bip(4-CH₂COOH), L-Bip(2-CH₂NH₂), L-Bip(3-CH₂NH₂), L-Bip(4-CH₂NH₂), L-Bip(2-CH₂-OH), L-Bip(3-CH₂-OH), L-Bip(4-CH₂-OH), L-Phe[4-(1-propinil)], L-Phe[4-(1-propenil)], L-Phe(4-butil), L-Phe(4-ciklohexil), Phe(4-fenoxi), L-Phe(pentafluor), L-2-(9,10-dihidrofenantrenil)-Ala, Phe[4-(benzo[b]furán-2-il)], Phe[4-(dibenzofurán-4-il)], Phe[4-(fenoxatiin-4-il)], Phe[4-(benzo[b]tiofén-2-il)], Phe[4-(3-tienil)], Phe[4-(3-kinolil)], Phe[4-(2-naftil)], Phe[4-(1-naftil)], Phe[4-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)], Phe[4-(2,4-dimetoxi-pirimidin)], homoPhe, Tyr(Bzl), Phe(3,4-diklór), Phe(4-jód), 2-naftil-Ala, L- α -Me-Bip vagy D- α -Me-Bip;

Z jelentése L-Bip, D-Bip, L-Bip(2-Me), D-Bip(2-Me), L-Bip(2'-Me), L-Bip(2-Et), D-Bip(2-Et), L-Bip(3-Me), L-Bip(4-Me), L-Bip(3-OMe), L-Bip(4-OMe), L-Bip(4-Et), L-Bip(2-propil, 2'-Me), L-Bip(2,4-diMe), L-Bip(2,2'-diMe), L-Bip(2-Me, 4-OMe), L-Bip(2-Et, 4-OMe), D-Bip(2-Et, 4-OMe), L-Bip(2,6-diMe), L-Bip(2,4,6-triMe), L-Bip(2,3,4,5-tetraMe), L-Bip(3,4-diOMe), L-Bip(2,5-diOMe), L-Bip[3,4-(metilén-dioxi)], L-Bip(3-NH-Ac), L-Bip(2-izopropil), L-Bip(4-izopropil), L-Bip(2-fenil), L-Bip(4-fenil), L-Bip(2-fluor), L-Bip(4-CF₃), L-Bip(4-OCF₃), L-Bip(2-OEt), L-Bip(4-OEt), L-Bip(4-SMe), L-



-Bip(2-CH₂COOH), D-Bip(2-CH₂COOH), L-Bip(2'-CH₂COOH), L-Bip(3-CH₂COOH), L-Bip(4-CH₂COOH), L-Bip(2-CH₂-NH₂), L-Bip(3-CH₂-NH₂), L-Bip(4-CH₂-NH₂), L-Bip(2-CH₂-OH), L-Bip(3-CH₂-OH), L-Bip(4-CH₂-OH), L-Phe(3-fenil), L-Phe(4-butil), L-Phe(4-ciklohexil), Phe(4-fenoxi), L-Phe(pentafluor), L-2-(9,10-dihydrofenantrenil)-Ala, Phe[4-(3-piridil)], Phe[4-(2-naftil)], Phe[4-(1-naftil)], 2-naftil-Ala, 2-fluorenil-Ala, L- α -Me-Bip, D- α -Me-Bip, L-Phe(4-nitro), vagy L-Phe(4-jód); és

A jelentése hidrogénatom, acetilcsoport, β -Ala, Ahx, Gly, Asp, Glu, Phe, Lys, Nva, Asn, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr, kaprolaktám, L-Bip, L-Ser(Bzl), 3-piridil-Ala, Phe(4-Me), Phe(pentafluor), 4-metil-benzil-, 4-fluor-benzil-, propil-, hexil-, ciklohexil-metil-, 6-hidroxi-pentil-, (2-tienil)-metil-, (3-tienil)-metil-, pentafluor-benzil-, (2-naftil)-metil-, (4-bifenilil)-metil-, (9-antraceni)-metil-, benzil-, (S)-2-amino-3-fenil-propil-, metil-, 2-amino-etil- vagy 2-amino-propil-csoport; és

B jelentése hidroxi- vagy aminocsoport, Trp-NH₂, 2-naftil-Ala-NH₂, Phe(pentafluor)-NH₂, Ser(Bzl)-NH₂, Phe(4-nitro)-NH₂, 3-piridil-Ala-NH₂, Nva-NH₂, Lys-NH₂, Asp-NH₂, Ser-NH₂, His-NH₂, Tyr-NH₂, Phe-NH₂, L-Bip-NH₂, D-Ser-NH₂, Gly-OH, β -Ala-OH, GABA-OH vagy APA-OH.

11. Az 1. igénypont szerinti izolált peptidek, amelyekben a lánc 10 és 15 közötti tagszámú, és amelyek kötődnek a GLP-1-receptorhoz és aktiválják a receptort.



12. Az



általános képlettel ábrázolt szekvenciájú izolált polipeptidek, amelyek képletében

X_{aa1-9} jelentése egy-egy természetes vagy nem természetes aminosav-maradék;

Y és Z jelentése egy-egy aminosav-maradék, amelyekben az α -helyzetű szénatomok egyik szubsztituense egymástól függetlenül egy, a hidrogénatom, valamint alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-alkil-, aralkil- és heteroaril-alkil-csoport közül választott primer szubsztituens, amely primer szubsztituens adott esetben egy szekunder szubsztituenssel, így cikloalkil-, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoporttal szubsztituált; és ahol mind a primer, mind a szekunder szubsztituensek bármelyike ugyancsak egy vagy több további szubsztituenst hordozhat, és ez(ek) hidrogénatom, valamint alkil-, cikloalkil-, aralkil-, aril-, heterociklil-, heteroaril-, alkenil- és alkinilcsoport, halogénatom, hidroxi-, merkaptó-, nitro-, ciano-, amino-, acil-amino-, azido-, guanidino-, amidino-, karboxi-, karbamoil-, karbamoil-alkil-, formil-, acil-, karboxi-alkil-, alkoxi-, aril-oxi-, aril-alkoxi-, heteroaril-oxi-, heterociklil-oxi-, acil-oxi-, merkaptó-, merkaptó-alkil-, merkaptó-aril- és merkaptó-acil-csoport, halogénatom, ciano-, nitro-, azido-, amino-, guanidino-alkil-, guanidino-acil-, szulfo-, szulfamoil-, alkilszulfonil-, arilszulfonil- és foszfono-csoport közül kerülhet(nek) ki; azonfelül a primer és szekunder

szubsztituensekben adott esetben kovalens kötések hídként kapcsolhatnak össze homo- vagy heterociklusos gyűrűket, és így egy vagy több homo- vagy heterociklusos kondenzált gyűrűrendszert alakíthatnak ki; továbbá

az Y szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -helyzetű szénatomján a másik szubsztituens hidrogénatom vagy alkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy karboxi-alkil-csoport; és a Z szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -helyzetű szénatomján a másik szubsztituens hidrogénatom vagy alkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy karboxi-alkil-csoport;

A és B adott esetben jelen levő csoportokat jelentenek; és amikor A nincs jelen a molekulában, akkor

X_{aa1} jelentése -R általános képletű csoport vagy R-C(O)- általános képletű, savamidot, R⁰-C(O)- általános képletű, karbamátot, R⁴R⁵N-C(O)- általános képletű, karbamidot, vagy R-SO₂- általános képletű, szulfonamidot képező csoport vagy R₄R₅N-SO₂- általános képletű csoport, amelyekben

R jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil-, (heteroaril-oxi)-alkil- vagy (heteroaril-alkoxi)-alkil-csoport;

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil- vagy (heteroaril-oxi)-alkil-csoport; és

Amikor B jelen van a molekulában, és jelentése $-OR^1$ vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoport, egy aminosavból vagy 1-15 aminosav-maradékot magában foglaló peptidből származtatható csoport, amelynek a C-terminális részén a végcsoport egy karboxamid, egy szubsztituált karboxamid, egy észter, egy szabad karbonsav vagy egy amino-alkohol; ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil- vagy (heteroaril-oxi)-alkil-csoport.

13. Az 5. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében az Y és Z szimbólummal jelölt aminosav-maradékokban az α -szénatom szubsztituense a következők valamelyike: (heteroaril-aril)-metil-, (aril-heteroaril)-metil- vagy bifenilil-metil-csoport (ez utóbbi esetben az aminosav-maradék bifenilalaninből származtatható csoport), amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordoz, és az egy vagy több szubsztituens a következőkből kerülhet ki: hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aralkil-, aril-, heterociklil-, heteroaril-, alkenil- és alkinilcsoport, halogénatom, hidroxil-, merkaptol-, nitro-, ciano-, amino-, acil-amino-, azido-, guanidino-, amidino-, karboxil-, karbamoil-, karbamoil-alkil-, formil-, acil-, karboxil-alkil-, alkoxil-, aril-oxil-, aril-alkoxil-, heteroaril-oxil-, heterociklil-oxil-, acil-oxil-, merkaptol-, merkaptol-alkil-, merkaptol-aril- és merkaptol-acil-csoport, halogénatom, ciano-, nitro-, azido-, amino-, guanidino-alkil-, guanidino-acil-, szulfol-, szulfamoil-,

- X_{aa2} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó egyik szubsztituens alkil- vagy cikloalkilcsoport, ahol az alkilcsoport adott esetben az X_{aa2} nitrogénatomjával gyűrűt képezhet; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa3} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike karboxi-alkil-, dikarboxi-alkil-, szulfonil-alkil-, heteroalkil- vagy merkaptó-alkil-csoport; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa4} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatom szubsztituálatlan, vagy az α -szénatom egy szubsztituenst hordoz, amely amino-alkil-, karboxi-alkil-, heteroaril-alkil- vagy heterociklil-alkil-csoport közül kerülhet ki;
- X_{aa5} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike alkil- vagy hidroxil-alkil-csoport; és az α -szénatom másik szubsztituense hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa6} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike alkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-alkil-, aralkil- vagy heteroaril-alkil-csoport; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa7} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék,



amelyben az α -szénatom egyik szubsztituense hidroxil-alkil-
-csoport;

X_{aa8} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék,
amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike
alkil-, hidroxil-alkil-, heteroaril-alkil- vagy karbamoil-
-alkil-csoport; az α -szénatom másik szubsztituense pedig
hidrogénatom vagy alkilcsoport; és

X_{aa9} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék,
amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike
karboxil-alkil-, dikarboxil-alkil-, karboxil-aril-, szulfonil-
-alkil-, karbamoil-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport.

21. A 20. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek
képletében

X_{aa2} jelentése az L-Ala, D-Ala, L-Pro, Gly, D-Ser, D-Asn, L-N-
-metil-Ala, D-N-metil-Ala, L-4-tioPro-, L-Pro(t-4-OH), L-2-Pip,
L-2-Azt, Aib, S- vagy R-Iva és Acc₃ közül választott amino-
sav-maradék;

X_{aa3} jelentése az L-Glu, L-N-metil-Glu, L-Asp, D-Asp, L-His, L-Gla,
L-Adp, L-Cys- és L-4-tiazolil-Ala közül választott aminosav-
-maradék;

X_{aa4} jelentése a Gly, L-His, L-Lys és L-Asp közül választott ami-
nosav-maradék;

X_{aa5} jelentése az L-Thr, D-Thr, L-Nle, L-Met, L-Nva és L-Aoc kö-
zül választott aminosav-maradék;

X_{aa6} jelentése az L-Phe, L-Tyr, L-Tyr(Bzl), Tyr(3-nitro), L-Nle,
L-Trp, L-Phe(pentafluor), D-Phe(pentafluor), Phe(2-fluor),
Phe(3-fluor), Phe(4-fluor), Phe(2,3-difluor), Phe(3,4-



-difluor), Phe(3,5-difluor), L-Phe(2,6-difluor), Phe(3,4,5-trifluor), Phe(2-jód), Phe(2-hidroxi), Phe(2-metoxi), Phe(3-metoxi), Phe(3-ciano), Phe(2-klór), Phe(2-amino), Phe(3-amino), Phe(4-amino), Phe(4-nitro), Phe(4-metil), Phe(4-allil), Phe(4-butil), Phe(4-ciklohexil), Phe[4-(ciklohexil-oxi)], Phe(4-fenoxi), 2-naftil-Ala, 2-piridil-Ala, L-4-tiazolil-Ala, L-2-Thi, L- α -Me-Phe, D- α -Me-Phe L- α -Et-Phe, D- α -Et-Phe, L- α -Me-Phe(2-fluor), D- α -Me-Phe(2-fluor), L- α -Me-Phe(2,3-difluor), D- α -Me-Phe(2,3-difluor), L- α -Me-Phe(2,6-difluor), D- α -Me-Phe(2,6-difluor), L- α -Me-Phe(pentafluor) és D- α -Me-Phe(pentafluor) közül választott aminosav-maradék;

X_{aa7} jelentése az L-Thr, D-Thr, L-Ser és L-hSer közül választott aminosav-maradék;

X_{aa8} jelentése az L-Ser, L-hSer, L-His, L-Asn és L- α -Me-Ser közül választott aminosav-maradék; és

X_{aa9} jelentése az L-Asp, L-Glu, L-Gla, L-Adp, L-Asn és L-His közül választott aminosav-maradék.

22. A 12. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében

Y jelentése L-Bip, D-Bip, L-Bip(2-Me), D-Bip(2-Me), L-Bip(2'-Me), L-Bip(2-Et), D-Bip(2-Et), L-Bip(3-Et), L-Bip(4-Et), L-Bip(2-propil), L-Bip(2-propil, 4-OMe), L-Bip(2-propil, 2'-Me), L-Bip(3-Me), L-Bip(4-Me), L-Bip(2,3-diMe), L-Bip(2,4-diMe), L-Bip(2,6-diMe), L-Bip(2,4-diEt), L-Bip(2,2'-diMe), L-Bip(2-Et, 2'-Me), L-Bip(2,2'-diEt), L-Bip(2-Me, 4-OMe), L-Bip(2-Et, 4-OMe), D-Bip(2-Et, 4-OMe), L-Bip(3-OMe), L-Bip(4-OMe),



L-Bip(2,4,6-triMe), L-Bip(2,3-diOMe), L-Bip(2,4-diOMe),
 L-Bip(2,5-diOMe), L-Bip(3,4-diOMe), L-Bip(2-Et, 4,5-diOMe),
 L-Bip[3,4-(metilén-dioxi)], L-Bip[2-Et, 4,5-(metilén-
 -dioxi)], L-Bip(2-CH₂OH, 4-OMe), L-Bip(2-Ac), L-Bip(3-NH-Ac),
 L-Bip(4-NH-Ac), L-Bip(2,3-diklór), L-Bip(2,4-diklór),
 L-Bip(2,5-diklór), L-Bip(3,4-diklór), L-Bip(4-fluor),
 L-Bip(3,4-difluor), L-Bip(2,5-difluor), L-Bip(3-propil),
 L-Bip(4-propil), L-Bip(2-izopropil), L-Bip(3-izopropil),
 L-Bip(4-izopropil), L-Bip(4-terc-butyl), L-Bip(3-fenil),
 L-Bip(2-klór), L-Bip(3-klór), L-Bip(2-fluor), L-Bip(3-fluor),
 L-Bip(2-CF₃), L-Bip(3-CF₃), L-Bip(4-CF₃), L-Bip(3-nitro),
 L-Bip(3-OCF₃), L-Bip(4-OCF₃), L-Bip(2-OEt), L-Bip(3-OEt),
 L-Bip(4-OEt), L-Bip(4-SMe), L-Bip(2-OH), L-Bip(3-OH),
 L-Bip(4-OH), L-Bip(2-CH₂COOH), L-Bip(3-CH₂COOH), L-Bip(4-
 -CH₂COOH), L-Bip(2-CH₂NH₂), L-Bip(3-CH₂NH₂), L-Bip(4-CH₂NH₂),
 L-Bip(2-CH₂-OH), L-Bip(3-CH₂-OH), L-Bip(4-CH₂-OH), L-Phe[4-
 -(1-propinil)], L-Phe[4-(1-propenil)], L-Phe(4-butyl),
 L-Phe(4-ciklohexil), Phe(4-fenoxi), L-Phe(pentafluor),
 L-2-(9,10-dihidrofenantrenil)-Ala, Phe[4-(benzo[b]furán-2-
 -il)], Phe[4-(dibenzofurán-4-il)], Phe[4-(fenoxatiin-4-il)],
 Phe[4-(benzo[b]tiofén-2-il)], Phe[4-(3-tienil)], Phe[4-(3-
 -kinolil)], Phe[4-(2-naftil)], Phe[4-(1-naftil)], Phe[4-
 -(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)], Phe[4-(2,4-dimetoxi-pirimidin)],
 homoPhe, Tyr(Bzl), Phe(3,4-diklór), Phe(4-jód), 2-naftil-Ala,
 L- α -Me-Bip vagy D- α -Me-Bip;

Z jelentése L-Bip, D-Bip, L-Bip(2-Me), D-Bip(2-Me), L-Bip(2'-Me),
 L-Bip(2-Et), D-Bip(2-Et), L-Bip(3-Me), L-Bip(4-Me), L-Bip(3-OMe),

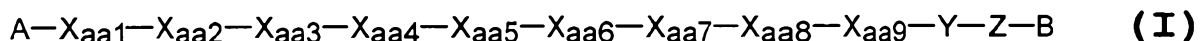


L-Bip(4-OMe), L-Bip(4-Et), L-Bip(2-propil, 2'-Me), L-Bip(2,4-diMe), L-Bip(2,2'-diMe), L-Bip(2-Me, 4-OMe), L-Bip(2-Et, 4-OMe), D-Bip(2-Et, 4-OMe), L-Bip(2,6-diMe), L-Bip(2,4,6-triMe), L-Bip(2,3,4,5-tetraMe), L-Bip(3,4-diOMe), L-Bip(2,5-diOMe), L-Bip[3,4-(metilén-dioxi)], L-Bip(3-NH-Ac), L-Bip(2-izopropil), L-Bip(4-izopropil), L-Bip(2-fenil), L-Bip(4-fenil), L-Bip(2-fluor), L-Bip(4-CF₃), L-Bip(4-OCF₃), L-Bip(2-OEt), L-Bip(4-OEt), L-Bip(4-SMe), L-Bip(2-CH₂COOH), D-Bip(2-CH₂COOH), L-Bip(2'-CH₂COOH), L-Bip(3-CH₂COOH), L-Bip(4-CH₂COOH), L-Bip(2-CH₂NH₂), L-Bip(3-CH₂NH₂), L-Bip(4-CH₂NH₂), L-Bip(2-CH₂-OH), L-Bip(3-CH₂-OH), L-Bip(4-CH₂-OH), L-Phe(3-fenil), L-Phe(4-butil), L-Phe(4-ciklohexil), Phe(4-fenoxi), L-Phe(pentafluor), L-2-(9,10-dihidrofenantrenil)-Ala, Phe[4-(3-piridil)], Phe[4-(2-naftil)], Phe[4-(1-naftil)], 2-naftil-Ala, 2-fluorenil-Ala, L- α -Me-Bip, D- α -Me-Bip, L-Phe(4-nitro), vagy L-Phe(4-jód); és

B jelentése hidroxil- vagy aminocsoport, Trp-NH₂, 2-naftil-Ala-NH₂, Phe(pentafluor)-NH₂, Ser(Bzl)-NH₂, Phe(4-nitro)-NH₂, 3-piridil-Ala-NH₂, Nva-NH₂, Lys-NH₂, Asp-NH₂, Ser-NH₂, His-NH₂, Tyr-NH₂, Phe-NH₂, L-Bip-NH₂, D-Ser-NH₂, Gly-OH, β -Ala-OH, GABA-OH vagy APA-OH.

23. A 12. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyekben a lánc 10 és 15 közötti tagszámú, és amelyek kötődnek a GLP-1-receptorhoz, és aktiválják a receptort.

24. Az



általános képlettel ábrázolt szekvenciájú izolált polipeptidek,

amelyek képletében

X_{aa1-9} jelentése egy-egy természetes vagy nem természetes aminosav-maradék;

Y jelentése aminosav-maradék, amelyben az α -helyzetű szénatomok egyik szubsztituense mindentől függetlenül egy, a hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-alkil-, aralkil- és heteroaril-alkil-csoport közül választott primer szubsztituens, amely primer szubsztituens adott esetben egy szekunder szubsztituenssel, így cikloalkil-, heterociklil-, aril- vagy heteroaril-csoporttal szubsztituált; és ahol mind a primer, mind a szekunder szubsztituensek bármelyike ugyancsak egy vagy több további szubsztituenset hordozhat a hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aralkil-, aril-, heterociklil-, heteroaril-, alkenil- és alkinil-csoportok, halogénatom, hidroxil-, merkaptol-, nitro-, ciano-, amino-, acil-amino-, azido-, guanidino-, amidino-, karboxil-, karbamoil-, karbamoil-alkil-, formil-, acil-, karboxil-alkil-, alkoxil-, aril-oxil-, aril-alkoxil-, heteroaril-oxil-, heterociklil-oxil-, acil-oxil-, merkaptol-, merkaptol-alkil-, merkaptol-aril- és merkaptol-acil-csoportok, halogénatom, ciano-, nitro-, azido-, amino-, guanidino-alkil-, guanidino-acil-, szulfo-, szulfamoil-, alkilszulfonil-, arilszulfonil- és foszfono-csoportok közül; azonfelül a primer és szekunder szubsztituensekben adott esetben kovalens kötések hídként kapcsolhatnak össze gyűrűket egy vagy több homo- vagy heterociklusos kondenzált gyűrűrendszert kialakítva; és



az Y szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -helyzetű szénatomján a másik szubsztituens hidrogénatom vagy alkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy karboxi-alkil-csoport;

A és B adott esetben jelen levő csoportokat jelentenek, ezek közül A jelen van, és

A jelentése egy aminosavból vagy 10-15 aminosav-maradékot magában foglaló peptidből származható -R általános képletű csoport vagy R-C(O)- általános képletű, savamidot, RO-C(O)- általános képletű, karbamátot, $R^4R^5N-C(O)$ - általános képletű, karbamidot, vagy R-SO₂- általános képletű, szulfonamidot képező csoport vagy R₄R₅N-SO₂- általános képletű csoport, amelyekben

R jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil- vagy (heteroaril-oxi)-alkil-csoport;

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil- vagy (heteroaril-oxi)-alkil-csoport; továbbá

B nincs jelen a molekulában, és

Z jelentése -OR¹ vagy -NR¹R² általános képletű csoport vagy egy amino-alkohol; ahol az általános képletekben

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-



-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil- vagy (heteroaril-oxi)-alkil-csoport.

25. A 24. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében az Y szimbólummal jelölt aminosav-maradékban az α -szén-atom szubsztituense a következők valamelyike: (heteroaril-aril)-metil-, (aril-heteroaril)-metil- vagy bifenilil-metil-csoport (ez utóbbi esetben az aminosav-maradék bifenilalaninból származtatható csoport), amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több szubsztituensst hordozhat, és az egy vagy több szubsztituens a következőkből kerülhet ki: hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aralkil-, aril-, heterociklil-, heteroaril-, alkenil- és alkinil-csoport, halogénatom, hidroxil-, merkaptol-, nitro-, ciano-, amino-, acil-amino-, azido-, guanidino-, amidino-, karboxil-, karbamoil-, karbamoil-alkil-, formil-, acil-, karboxil-alkil-, alkoxil-, aril-oxil-, aril-alkoxil-, heteroaril-oxil-, heterociklil-oxil-, acil-oxil-, merkaptol-, merkaptol-alkil-, merkaptol-aril- és merkaptol-acil-csoport, halogénatom, ciano-, nitro-, azido-, amino-, guanidino-alkil-, guanidino-acil-, szulfo-, szulfamoil-, alkilszulfonil-, arilszulfonil- és foszfono-csoport.

26. A 24. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében B jelentése egy aminosavból vagy 1-10 aminosav-maradékot magában foglaló peptidből származtatható csoport.

27. A 24. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében B jelentése egy aminosavból vagy 1-5 aminosav-maradékot magában foglaló peptidből származtatható csoport.

28. A 24. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében X_{aa1} , X_{aa2} és X_{aa3} jelentése aminocsoportján szubsztituens-

tituálatlan (N-H) vagy N-alkilezett aminosav-maradék.

29. A 24. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében X_{aa1} , X_{aa2} és X_{aa3} jelentése aminocsoportján szubsztituálatlan (N-H) vagy N-metilezett aminosav-maradék.

30. A 12. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében az Y szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -szénatomján a másik szubsztituens hidrogénatom vagy metil- vagy etilcsoport.

31. A 24. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében

X_{aa1} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, ahol az α -szénatomhoz kapcsolódó egyik szubsztituens esetében a primer szubsztituens heterociklil-alkil-, heteroaril-, heteroaril-alkil- vagy aralkilcsoport, és a primer szubsztituens adott esetben a heteroaril- és heterociklilcsoportok közül választható szekunder szubsztituenset hordoz; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;

X_{aa2} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó egyik szubsztituens alkil- vagy cikloalkilcsoport, ahol az alkilcsoport adott esetben az X_{aa2} nitrogénatomjával gyűrűt képezhet; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;

X_{aa3} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike karboxi-alkil-, dikarboxi-alkil-, szulfonil-alkil-, hetero-

- alkil- vagy merkaptó-alkil-csoport; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa4} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatom szubsztituálatlan, vagy az α -szénatom egy szubsztituenst hordoz, amely amino-alkil-, karboxi-alkil-, heteroaril-alkil- vagy heterociklil-alkil-csoport közül kerülhet ki;
- X_{aa5} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike alkil- vagy hidroxil-alkil-csoport; és az α -szénatom másik szubsztituense hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa6} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike alkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-alkil-, aralkil- vagy heteroaril-alkil-csoport; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa7} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatom egyik szubsztituense hidroxil-alkil-csoport;
- X_{aa8} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike alkil-, hidroxil-alkil-, heteroaril-alkil- vagy karbamoil-alkil-csoport; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa9} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike

karboxi-alkil-, dikarboxi-alkil-, karboxi-aril-, szulfonil-alkil-, karbamoil-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport; és A jelentése hidrogénatom, egy aminosavból vagy 1-5 aminosav-maradékot magában foglaló peptidből származtatható csoport, -R általános képletű csoport, R-C(O)- általános képletű, savamidot, RO-C(O)- általános képletű, karbamátot, R⁴R⁵N-C(O)- általános képletű, karbamidot, R-SO₂- általános képletű, szulfonamidot képező csoport vagy R⁴R⁵N-SO₂- általános képletű csoport.

32. A 31. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében

X_{aa1} jelentése az L-His, D-His, L-N-metil-His, D-N-metil-His, L-4-tiazolil-Ala és D-4-tiazolil-Ala közül választott aminosav-maradék;

X_{aa2} jelentése az L-Ala, D-Ala, L-Pro, Gly, D-Ser, D-Asn, L-N-metil-Ala, D-N-metil-Ala, L-4-tioPro-, L-Pro(t-4-OH), L-2-Pip, L-2-Azt, Aib, S- vagy R-Iva és Acc₃ közül választott aminosav-maradék;

X_{aa3} jelentése az L-Glu, L-N-metil-Glu, L-Asp, D-Asp, L-His, L-Gla, L-Adp, L-Cys- és L-4-tiazolil-Ala közül választott aminosav-maradék;

X_{aa4} jelentése a Gly, L-His, L-Lys és L-Asp közül választott aminosav-maradék;

X_{aa5} jelentése az L-Thr, D-Thr, L-Nle, L-Met, L-Nva és L-Aoc közül választott aminosav-maradék;

X_{aa6} jelentése az L-Phe, L-Tyr, L-Tyr(Bzl), Tyr(3-nitro), L-Nle, L-Trp, L-Phe(pentafluor), D-Phe(pentafluor), Phe(2-fluor),

Phe(3-fluor), Phe(4-fluor), Phe(2,3-difluor), Phe(3,4-difluor),
 Phe(3,5-difluor), L-Phe(2,6-difluor), Phe(3,4,5-trifluor),
 Phe(2-jód), Phe(2-hidroxi), Phe(2-metoxi), Phe(3-metoxi),
 Phe(3-ciano), Phe(2-klór), Phe(2-amino), Phe(3-amino),
 Phe(4-amino), Phe(4-nitro), Phe(4-metil), Phe(4-allil),
 Phe(4-butyl), Phe(4-ciklohexil), Phe[4-(ciklohexil-oxi)],
 Phe(4-fenoxi), 2-naftil-Ala, 2-piridil-Ala, L-4-tiazolil-Ala,
 L-2-Thi, L- α -Me-Phe, D- α -Me-Phe L- α -Et-Phe, D- α -Et-Phe,
 L- α -Me-Phe(2-fluor), D- α -Me-Phe(2-fluor), L- α -Me-Phe(2,3-difluor),
 D- α -Me-Phe(2,3-difluor), L- α -Me-Phe(2,6-difluor),
 D- α -Me-Phe(2,6-difluor), L- α -Me-Phe(pentafluor) és
 D- α -Me-Phe(pentafluor) közül választott aminosav-maradék;

X_{aa7} jelentése az L-Thr, D-Thr, L-Ser és L-hSer közül választott aminosav-maradék;

X_{aa8} jelentése az L-Ser, L-hSer, L-His, L-Asn és L- α -Me-Ser közül választott aminosav-maradék; és

X_{aa9} jelentése az L-Asp, L-Glu, L-Gla, L-Adp, L-Asn és L-His közül választott aminosav-maradék.

33. A 24. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében

Y jelentése L-Bip, D-Bip, L-Bip(2-Me), D-Bip(2-Me), L-Bip(2'-Me),
 L-Bip(2-Et), D-Bip(2-Et), L-Bip(3-Et), L-Bip(4-Et), L-Bip(2-
 -propil), L-Bip(2-propil, 4-OMe), L-Bip(2-propil, 2'-Me),
 L-Bip(3-Me), L-Bip(4-Me), L-Bip(2,3-diMe), L-Bip(2,4-diMe),
 L-Bip(2,6-diMe), L-Bip(2,4-diEt), L-Bip(2,2'-diMe),
 L-Bip(2-Et, 2'-Me), L-Bip(2,2'-diEt), L-Bip(2-Me, 4-OMe),
 L-Bip(2-Et, 4-OMe), D-Bip(2-Et, 4-OMe), L-Bip(3-OMe), L-Bip(4-OMe),

L-Bip(2,4,6-triMe), L-Bip(2,3-diOMe), L-Bip(2,4-diOMe),
 L-Bip(2,5-diOMe), L-Bip(3,4-diOMe), L-Bip(2-Et, 4,5-diOMe),
 L-Bip[3,4-(metilén-dioxi)], L-Bip[2-Et, 4,5-(metilén-dioxi)],
 L-Bip(2-CH₂OH, 4-OMe), L-Bip(2-Ac), L-Bip(3-NH-Ac),
 L-Bip(4-NH-Ac), L-Bip(2,3-diklór), L-Bip(2,4-diklór),
 L-Bip(2,5-diklór), L-Bip(3,4-diklór), L-Bip(4-fluor),
 L-Bip(3,4-difluor), L-Bip(2,5-difluor), L-Bip(3-propil),
 L-Bip(4-propil), L-Bip(2-izopropil), L-Bip(3-izopropil),
 L-Bip(4-izopropil), L-Bip(4-terc-butil), L-Bip(3-fenil),
 L-Bip(2-klór), L-Bip(3-klór), L-Bip(2-fluor), L-Bip(3-fluor),
 L-Bip(2-CF₃), L-Bip(3-CF₃), L-Bip(4-CF₃), L-Bip(3-nitro),
 L-Bip(3-OCF₃), L-Bip(4-OCF₃), L-Bip(2-OEt), L-Bip(3-OEt),
 L-Bip(4-OEt), L-Bip(4-SMe), L-Bip(2-OH), L-Bip(3-OH),
 L-Bip(4-OH), L-Bip(2-CH₂COOH), L-Bip(3-CH₂COOH), L-Bip(4-CH₂COOH),
 L-Bip(2-CH₂NH₂), L-Bip(3-CH₂NH₂), L-Bip(4-CH₂NH₂), L-Bip(2-CH₂-OH),
 L-Bip(3-CH₂-OH), L-Bip(4-CH₂-OH), L-Phe[4-(1-propinil)],
 L-Phe[4-(1-propenil)], L-Phe(4-butil), L-Phe(4-ciklohexil),
 Phe(4-fenoxi), L-Phe(pentafluor), L-2-(9,10-dihidro-
 fenantrenil)-Ala, Phe[4-(benzo[b]furán-2-il)], Phe[4-(dibenzo-
 furán-4-il)], Phe[4-(fenoxatiin-4-il)], Phe[4-(benzo[b]-
 tiofén-2-il)], Phe[4-(3-tienil)], Phe[4-(3-kinolil)],
 Phe[4-(2-naftil)], Phe[4-(1-naftil)], Phe[4-(3,5-dimetil-
 -izoxazol-4-il)], Phe[4-(2,4-dimetoxi-pirimidin)], homoPhe,
 Tyr(Bzl), Phe(3,4-diklór), Phe(4-jód), 2-naftil-Ala,
 L- α -Me-Bip vagy D- α -Me-Bip; és

A jelentése hidrogénatom, acetilcsoport, β -Ala, Ahx, Gly, Asp,
 Glu, Phe, Lys, Nva, Asn, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr, kap-

rolaktám, L-Bip, L-Ser(Bzl), 3-piridil-Ala, Phe(4-Me), Phe(pentafluor), 4-metil-benzil-, 4-fluor-benzil-, propil-, hexil-, ciklohexil-metil-, 6-hidroxi-pentil-, (2-tienil)-metil-, (3-tienil)-metil-, pentafluor-benzil-, (2-naftil)-metil-, (4-bifenilil)-metil-, (9-antraceniil)-metil-, benzil-, (S)-2-amino-3-fenil-propil-, metil-, 2-amino-etil- vagy 2-amino-propil-csoport.

34. A 24. igénypont szerinti izolált peptidek, amelyekben a lánc 10 és 15 közötti tagszámú, és amelyek kötődnek a GLP-1-receptorhoz és aktiválják a receptort.

35. Az



általános képlettel ábrázolt szekvenciájú izolált polipeptidek, amelyek képletében

X_{aa1-9} jelentése egy-egy természetes vagy nem természetes aminosav-maradék;

Y jelentése aminosav-maradék, amelyben az α -helyzetű szénatomok egyik szubsztituense mindentől függetlenül egy, a hidrogénatom, valamint alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-alkil-, aralkil- és heteroaril-alkil-csoport közül választott primer szubsztituens, amely primer szubsztituens adott esetben egy szekunder szubsztituenssel, így cikloalkil-, heterociklil-, aril- vagy heteroaril-csoporttal szubsztituált; és ahol mind a primer, mind a szekunder szubsztituensek bármelyike ugyancsak egy vagy több további szubsztituenset hordozhat, és ez(ek) hidrogénatom, valamint alkil-, cikloalkil-, aralkil-, aril-, heterociklil-, hetero-



aril-, alkenil- és alkinilcsoport, halogénatom, hidroxil-,
 merkaptó-, nitro-, ciano-, amino-, acil-amino-, azido-,
 guanidino-, amidino-, karboxi-, karbamóil-, karbamóil-alkil-,
 formil-, acil-, karboxi-alkil-, alkoxi-, aril-oxi-, aril-
 -alkoxi-, heteroaril-oxi-, heterociklil-oxi-, acil-oxi-,
 merkaptó-, merkaptó-alkil-, merkaptó-aril- és merkaptó-acil-
 -csoport, halogénatom, ciano-, nitro-, azido-, amino-,
 guanidino-alkil-, guanidino-acil-, szulfo-, szulfamóil-,
 alkil-szulfonil-, aril-szulfonil- és foszfono-csoport közül
 kerülhet(nek) ki; azonfelül a primer és szekunder szubsztituensekben adott esetben kovalens kötések hídként kapcsolhatnak össze gyűrűket, és így egy vagy több homo- vagy heterociklusos kondenzált gyűrűrendszert alakíthatnak ki; és az Y szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -helyzetű szénatomján a másik szubsztituens hidrogénatom vagy alkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy karboxi-alkil-csoport;

A és B adott esetben jelen levő csoportokat jelentenek, és A nincs jelen a molekulában, ekkor

X_{aa1} jelentése -R általános képletű csoport vagy R-C(O)- általános képletű, savamidot, RO-C(O)- általános képletű, karbamátot, $R^4R^5N-C(O)-$ általános képletű, karbamidot, vagy R-SO₂- általános képletű, szulfonamidot képező csoport vagy R₄R₅N-SO₂- általános képletű csoport, amelyekben

R jelentése hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil-, (heteroaril-oxi)-alkil- vagy (heteroaril-alkoxi)-alkil-



-csoport; és

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil- vagy (heteroaril-oxi)-alkil-csoport; továbbá

B nincs jelen a molekulában, és

Z jelentése $-OR^1$ vagy $-NR^1R^2$ általános képletű csoport vagy egy amino-alkohol; ahol az általános képletekben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, heterocikloalkil-, aril-, heteroaril-, aralkil-, (aril-oxi)-alkil-, heteroaril-alkil- vagy (heteroaril-oxi)-alkil-csoport.

36. A 35. igénypont szerinti izolált peptidek, amelyek képletében az Y szimbólummal jelölt aminosav-maradékban az α -szénatom szubsztituense a következők valamelyike: (heteroaril-aril)-metil-, (aril-heteroaril)-metil- vagy bifenilil-metil-csoport (ez utóbbi esetben az aminosav-maradék bifenilalaninból származtatható csoport), amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhat, és az egy vagy több szubsztituens a következőkből kerülhet ki: hidrogénatom, alkil-, cikloalkil-, aralkil-, aril-, heterociklil-, heteroaril-, alkenil- és alkinilcsoport, halogénatom, hidroxil-, merkaptol-, nitro-, ciano-, amino-, acil-amino-, azido-, guanidino-, amidino-, karboxi-, karbamoil-, karbamoil-alkil-, formil-, acil-, karboxi-alkil-, alkoxi-, aril-oxi-, aril-alkoxi-, heteroaril-oxi-, heterociklil-



-oxi-, acil-oxi-, merkapto-, merkapto-alkil-, merkapto-aril- és merkapto-acil-csoport, halogénatom, ciano-, nitro-, azido-, amino-, guanidino-alkil-, guanidino-acil-, szulfo-, szulfamoil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil- és foszfonocsoport.

37. A 35. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében X_{aa2} és X_{aa3} jelentése aminocsoportján szubsztituálatlan (N-H) vagy N-alkilezett aminosav-maradék.

38. A 35. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében X_{aa2} és X_{aa3} jelentése az aminocsoportján szubsztituálatlan (N-H) vagy N-metilezett aminosav-maradék.

39. A 35. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében az Y szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -szénatomján a másik szubsztituens metil- vagy etil-csoport.

40. A 35. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében R, R^4 és R^5 jelentése heteroaril-alkil- vagy heterocikloalkilcsoport; vagy R, R^4 és R^5 jelentése heteroaril- vagy heterociklilcsoporttal szubsztituált cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-, aril-, aralkil- vagy (aril-oxi)-alkil-csoport.

41. A 35. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében

X_{aa2} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó egyik szubsztituens alkil- vagy cikloalkilcsoport, ahol az alkilcsoport adott esetben az X_{aa2} nitrogénatomjával gyűrűt képezhet; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkil-csoport;

- X_{aa3} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike karboxi-alkil-, dikarboxi-alkil-, szulfonil-alkil-, hetero-alkil- vagy merkaptó-alkil-csoport; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa4} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatom szubsztituálatlan, vagy az α -szénatom egy szubsztituenst hordoz, amely amino-alkil-, karboxi-alkil-, heteroaril-alkil- vagy heterociklil-alkil-csoport közül kerülhet ki;
- X_{aa5} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike alkil- vagy hidroxil-alkil-csoport; és az α -szénatom másik szubsztituense hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa6} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike alkil-, aril-, heteroaril-, heterociklil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-alkil-, aralkil- vagy heteroaril-alkil-csoport; az α -szénatom másik szubsztituense pedig hidrogénatom vagy alkilcsoport;
- X_{aa7} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatom egyik szubsztituense hidroxil-alkil-csoport;
- X_{aa8} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike alkil-, hidroxil-alkil-, heteroaril-alkil- vagy karbamoil-alkil-csoport; az α -szénatom másik szubsztituense pedig



hidrogénatom vagy alkilcsoport; és

X_{aa9} jelentése természetes vagy nem természetes aminosav-maradék, amelyben az α -szénatomhoz kapcsolódó szubsztituensek egyike karboxi-alkil-, dikarboxi-alkil-, karboxi-aril-, szulfonil-alkil-, karbamoil-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport.

42. A 41. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében

X_{aa2} jelentése az L-Ala, D-Ala, L-Pro, Gly, D-Ser, D-Asn, L-N-metil-Ala, D-N-metil-Ala, L-4-tioPro-, L-Pro(t-4-OH), L-2-Pip, L-2-Azt, Aib, S- vagy R-Iva és Acc₃ közül választott aminosav-maradék;

X_{aa3} jelentése az L-Glu, L-N-metil-Glu, L-Asp, D-Asp, L-His, L-Gla, L-Adp, L-Cys-, L-4-tiazolil-Ala közül választott aminosav-maradék;

X_{aa4} jelentése a Gly, L-His, L-Lys és L-Asp közül választott aminosav-maradék;

X_{aa5} jelentése az L-Thr, D-Thr, L-Nle, L-Met, L-Nva és L-Aoc közül választott aminosav-maradék;

X_{aa6} jelentése az L-Phe, L-Tyr, L-Tyr(Bzl), Tyr(3-nitro), L-Nle, L-Trp, L-Phe(pentafluor), D-Phe(pentafluor), Phe(2-fluor), Phe(3-fluor), Phe(4-fluor), Phe(2,3-difluor), Phe(3,4-difluor), Phe(3,5-difluor), L-Phe(2,6-difluor), Phe(3,4,5-trifluor), Phe(2-jód), Phe(2-hidroxi), Phe(2-metoxi), Phe(3-metoxi), Phe(3-ciano), Phe(2-klór), Phe(2-amino), Phe(3-amino), Phe(4-amino), Phe(4-nitro), Phe(4-metil), Phe(4-allil), Phe(4-butil), Phe(4-ciklohexil), Phe[4-(ciklohexil-oxi)], Phe(4-fenoxi), 2-naftil-Ala, 2-piridil-



-Ala, L-4-tiazolil-Ala, L-2-Thi, L- α -Me-Phe, D- α -Me-Phe L- α -Et-Phe, D- α -Et-Phe, L- α -Me-Phe(2-fluor), D- α -Me-Phe(2-fluor), L- α -Me-Phe(2,3-difluor), D- α -Me-Phe(2,3-difluor), L- α -Me-Phe(2,6-difluor), D- α -Me-Phe(2,6-difluor), L- α -Me-Phe(pentafluor) és D- α -Me-Phe(pentafluor) közül választott aminosav-maradék;

X_{aa7} jelentése az L-Thr, D-Thr, L-Ser és L-hSer közül választott aminosav-maradék;

X_{aa8} jelentése az L-Ser, L-hSer, L-His, L-Asn és L- α -Me-Ser közül választott aminosav-maradék; és

X_{aa9} jelentése az L-Asp, L-Glu, L-Gla, L-Adp, L-Asn és L-His közül választott aminosav-maradék.

43. A 12. igénypont szerinti izolált polipeptidek, amelyek képletében

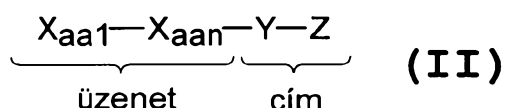
Y jelentése L-Bip, D-Bip, L-Bip(2-Me), D-Bip(2-Me), L-Bip(2'-Me), L-Bip(2-Et), D-Bip(2-Et), L-Bip(3-Et), L-Bip(4-Et), L-Bip(2-propil), L-Bip(2-propil, 4-OMe), L-Bip(2-propil, 2'-Me), L-Bip(3-Me), L-Bip(4-Me), L-Bip(2,3-diMe), L-Bip(2,4-diMe), L-Bip(2,6-diMe), L-Bip(2,4-diEt), L-Bip(2,2'-diMe), L-Bip(2-Et, 2'-Me), L-Bip(2,2'-diEt), L-Bip(2-Me, 4-OMe), L-Bip(2-Et, 4-OMe), D-Bip(2-Et, 4-OMe), L-Bip(3-OMe), L-Bip(4-OMe), L-Bip(2,4,6-triMe), L-Bip(2,3-diOMe), L-Bip(2,4-diOMe), L-Bip(2,5-diOMe), L-Bip(3,4-diOMe), L-Bip(2-Et, 4,5-diOMe), L-Bip[3,4-(metilén-dioxi)], L-Bip[2-Et, 4,5-(metilén-dioxi)], L-Bip(2-CH₂OH, 4-OMe), L-Bip(2-Ac), L-Bip(3-NH-Ac), L-Bip(4-NH-Ac), L-Bip(2,3-diklór), L-Bip(2,4-diklór), L-Bip(2,5-diklór), L-Bip(3,4-diklór),



L-Bip(4-fluor), L-Bip(3,4-difluor), L-Bip(2,5-difluor),
 L-Bip(3-propil), L-Bip(4-propil), L-Bip(2-izopropil),
 L-Bip(3-izopropil), L-Bip(4-izopropil), L-Bip(4-terc-butil),
 L-Bip(3-fenil), L-Bip(2-klór), L-Bip(3-klór), L-Bip(2-fluor),
 L-Bip(3-fluor), L-Bip(2-CF₃), L-Bip(3-CF₃), L-Bip(4-CF₃),
 L-Bip(3-nitro), L-Bip(3-OCF₃), L-Bip(4-OCF₃), L-Bip(2-OEt),
 L-Bip(3-OEt), L-Bip(4-OEt), L-Bip(4-SMe), L-Bip(2-OH),
 L-Bip(3-OH), L-Bip(4-OH), L-Bip(2-CH₂COOH), L-Bip(3-CH₂COOH),
 L-Bip(4-CH₂COOH), L-Bip(2-CH₂NH₂), L-Bip(3-CH₂NH₂),
 L-Bip(4-CH₂NH₂), L-Bip(2-CH₂OH), L-Bip(3-CH₂OH),
 L-Bip(4-CH₂OH), L-Phe[4-(1-propinil)], L-Phe[4-(1-propenil)],
 L-Phe(4-butil), L-Phe(4-ciklohexil), Phe(4-fenoxi),
 L-Phe(pentafluor), L-2-(9,10-dihidrofenantrenil)-Ala,
 Phe[4-(benzo[b]furán-2-il)], Phe[4-(dibenzofurán-4-il)],
 Phe[4-(fenoxatiin-4-il)], Phe[4-(benzo[b]tiofén-2-il)],
 Phe[4-(3-tienil)], Phe[4-(3-kinolil)], Phe[4-(2-naftil)],
 Phe[4-(1-naftil)], Phe[4-(3,5-dimetil-izoxazol-4-il)],
 Phe[4-(2,4-dimetoxi-pirimidin)], homoPhe, Tyr(Bzl),
 Phe(3,4-diklór), Phe(4-jód), 2-naftil-Ala, L- α -Me-Bip vagy
 D- α -Me-Bip.

44. A 35. igénypont szerinti izolált peptidek, amelyekben a lánc 10 és 15 közötti tagszámú, és amelyek kötődnek a GLP-1-receptorhoz és aktiválják a receptort.

45. Eljárás G-protein-kapcsolt B-családba tartozó receptorok által felismerhető, egy polipeptid receptor agonista aktivitását utánzó



általános képletű polipeptidek — amely képletben

Y és Z jelentése egy-egy aminosav-maradék, amelyekben az α -helyzetű szénatomok egyik szubsztituense egymástól függetlenül egy, a hidrogénatom, valamint alkil-, cikloalkil-, cikloalkil-alkil-, heterociklil-alkil-, aralkil- és heteroaril-alkil-csoport közül választható primer szubsztituens, amely primer szubsztituens adott esetben egy szekunder szubsztituenssel, így cikloalkil-, heterociklil-, aril- vagy heteroarilcsoporttal szubsztituált; és ahol mind a primer, mind a szekunder szubsztituensek bármelyike ugyancsak egy vagy több további szubsztituenst hordozhat, és ez(ek) hidrogénatom, valamint alkil-, cikloalkil-, aralkil-, aril-, heterociklil-, heteroaril-, alkenil- és alkinilcsoport, halogénatom, hidroxil-, merkaptó-, nitro-, ciano-, amino-, acil-amino-, azido-, guanidino-, amidino-, karboxi-, karbamoil-, karbamoil-alkil-, formil-, acil-, karboxi-alkil-, alkoxi-, aril-oxi-, aril-alkoxi-, heteroaril-oxi-, heterociklil-oxi-, acil-oxi-, merkaptó-, merkaptó-alkil-, merkaptó-aril- és merkaptó-acil-csoport, halogénatom, ciano-, nitro-, azido-, amino-, guanidino-alkil-, guanidino-acil-, szulfo-, szulfamoil-, alkil-szulfonil-, aril-szulfonil- és foszfonocsoport közül kerülhet(nek) ki; azonfelül a primer és szekunder szubsztituensekben adott esetben kovalens kötések hídként kapcsolhatnak össze gyűrűket, és így egy vagy több homogén vagy heterociklusos kondenzált gyűrűrendszert alakíthatnak



ki; továbbá

az Y szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -helyzetű szén-atomján a másik szubsztituens hidrogénatom vagy alkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy karboxi-alkil-csoport; és a Z szimbólummal jelölt aminosav-maradék α -helyzetű szén-atomján a másik szubsztituens hidrogénatom vagy alkil-, amino-alkil-, hidroxil-alkil- vagy karboxi-alkil-csoport; és X_{aa1}-X_{aa9} jelentése egy "üzenet"-szekvencia, amely képes a receptor jeltovábbító funkcióját indukálni —

polipeptid előállítására, azzal jellemezve, hogy az illető polipeptid receptor agonista "cím"-szekvenciáját az Y és Z jelentésének megfelelő csoportokra cseréljük fel.

46. A 45. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a polipeptid egy endogén polipeptid receptor agonista hatását utánozza.

47. A 45. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a polipeptid receptor agonista GLP-1.

48. A 45. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy továbbá a polipeptid receptor agonista üzenet-szekvenciáját egy olyan variáns üzenet-szekvenciára cseréljük, amely képes a receptor által közvetített szignál transzdukciót indukálni.

49. Az 1., 5., 9. vagy 13. igénypont szerinti alábbiakban meghatározott, izolált polipeptidok:

Vegyület száma	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Y	ZNH ₂
1	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
2	H	A	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
3	H	A	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
4	H	A	E	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)



5	H	A	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
6	H	A	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
7	H	ala	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
8	H	ala	D	G	Nle	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
9	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et, 2'-Me)	Bip(2-Me)
10	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
11	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2,4-di-Me)
12	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2,3-di-Me)
13	H	A	E	G	T	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
14	H	Aib	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
15	H	A	E	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
16	H	A	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
17	H	Aib	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
18	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
19	H	A	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
20	H	A	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
21	H	ala	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
22	H	ala	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
23	H	ala	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
24	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
25	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
26	H	Aib	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
27	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et, 4,5-di-OMe)	Bip(2-Me)
28	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
29	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
30	H	A	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
31	H	ala	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
32	H	ala	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
33	H	ala	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
34	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
35	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
36	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
37	H	A	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
38	H	A	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
39	H	Aib	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
40	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip
41	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip
42	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
43	H	A	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
44	H	Aib	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
45	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip	Bip(2-Me)
46	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me, 4-OMe)
47	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2,3-di-OMe)
48	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2,4,5-tri-Me)
49	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(3,4- metilén- -diox)
50	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(4-Me)
51	H	A	E	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 2'-Me)	Bip(2-Me)
52	H	A	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 2'-Me)	Bip(2-Me)
53	H	A	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 2'-Me)	Bip(2-Me)



54	H	ala	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 2'-Me)	Bip(2-Me)
55	H	ala	E	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
56	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et, 2'-Me)	B ip
57	H	L- α -Me- -Pro	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
58	H	L- α -Me- -Pro	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
59	H	L- α -Me- -Pro	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
60	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
61	H	A	E	Nle	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
62	H	A	D	Nle	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
63	H	ala	E	Nle	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
64	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
65	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(3,4- metilén- -dioxi)
66	H	A	D	G	T	Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
67	H	A	D	G	Nle	Phe(pentafluor)	T	H	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
68	H	A	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2,4-di-OMe)	Bip(2-Me)
69	H	ala	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
70	H	ala	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
71	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(4-SMe)
72	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(3-Me)
73	H	A	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
74	H	A	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
75	H	A	D	G	Nle	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
76	H	ala	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
77	H	ala	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
78	H	ala	D	G	Nle	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
79	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
80	H	Aib	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
81	H	Aib	E	G	Nle	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
82	H	A	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
83	H	A	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
84	H	ala	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
85	H	ala	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
86	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
87	H	Aib	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
88	H	A	E	G	T	(D)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)



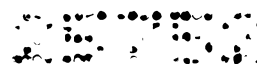
89	H	A	D	G	T	(D)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
90	H	ala	E	G	T	(D)- α -Me- -Phe(pentafluor))	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
91	H	ala	D	G	T	(D)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
92	H	Aib	E	G	T	(D)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
93	H	Aib	D	G	T	(D)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
94	H	ala	D	G	Nle	F	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
95	H	Aib	D	G	Nle	F	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
96	H	A	E	G	T	F	T	S	D	Bip(2,4-di-Et)	Bip(2-Me)
97	H	A	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2,4-di-Et)	Bip(2-Me)
98	H	ala	D	G	Nle	F	T	S	D	Bip(2,4-di-Et)	Bip(2-Me)
99	H	ala	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
100	H	ala	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
101	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
102	H	Aib	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
103	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
104	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2,4-di-Et)	Bip(2-Me)
105	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2,4-di-Et)	Bip(2-Me)
106	H	A	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2,4-di-Et)	Bip(2-Me)
107	H	ala	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2,4-di-Et)	Bip(2-Me)
108	H	ala	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2,4-di-Et)	Bip(2-Me)
109	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2,4-di-Et)	Bip(2-Me)
110	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2,4-di-Et)	Bip(2-Me)
111	H	A	D	G	T	(L)- α -etil-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
112	H	ala	D	G	T	(L)- α -etil-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
113	H	Aib	D	G	T	(L)- α -etil-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
114	H	A	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
115	H	A	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
116	H	A	D	G	Nle	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
117	H	ala	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
118	H	ala	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
119	H	ala	D	G	Nle	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
120	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
121	H	Aib	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
122	H	Aib	D	G	Nle	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
123	H	A	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
124	H	A	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
125	H	ala	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)



126	H	ala	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
127	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
128	H	Aib	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
129	H	A	D	G	Nle	(D,L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
130	H	ala	D	G	Nle	(D,L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
131	H	Aib	D	G	Nle	(D,L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
132	des- -NH ₂ - -His	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
133	H	A	D	G	S	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
134	H	A	D	G	hSer	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
135	H	A	D	G	Nva	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
136	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	S	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
137	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	hSer	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
138	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	N	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
139	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	H	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
140	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	Gla	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
141	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	Adp	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
142	des- -NH ₂ - -His	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
143	des- -NH ₂ - -His	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
144	des- -NH ₂ - -His	ala	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
145	H	G	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
146	H	G	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
147	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(4-Et)
148	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(4-Et)
149	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2,4-di-Me)
150	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2,4-di-Me)
151	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me,4-OMe)
152	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me,4-OMe)
153	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(4-Me)
154	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(4-Me)
155	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	bip(2-Et)	Bip(2-Me)
156	H	ala	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)-NH-[2-(pentafluor-phenyl)-etil]	
157	H	A	E	G	T	(D,L)-Phe(2,6- -difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
158	H	A	D	G	T	L-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
159	H	A	E	G	Nle	(D,L)-Phe(2,6- -difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
160	H	A	D	G	Nle	(D,L)-Phe(2,6- -difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
161	H	ala	D	G	T	L-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
162	H	ala	E	G	Nle	(D,L)-Phe(2,6- -difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)



163	H	ala	D	G	Nle	(D,L)-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
164	H	Aib	E	G	T	L-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
165	H	Aib	D	G	T	L-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
166	H	Aib	E	G	Nle	(D,L)-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
167	H	Aib	D	G	Nle	(D,L)-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
168	H	A	D	G	T	(D,L)-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
169	H	Aib	E	G	T	(D,L)-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
170	H	Aib	E	G	T	(D)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
171	H	Aib	D	G	T	(D)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
172	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Ac)	Bip(2-Me)
173	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2,5-di-OMe)	Bip(2-Me)
174	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2,5-di-Me)	Bip(2-Me)
175	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3,4-di-OMe)	Bip(2-Me)
176	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2,6-di-Cl)	Bip(2-Me)
177	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
178	H	(L)- α -Me-Pro	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
179	H	(L)- α -Me-Pro	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
180	des-NH ₂ -His	(L)- α -Me-Pro	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
181	H	A	D	G	(D,L)- α -Me-Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
182	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	(D,L)- α -Me-Bip
183	H	ala	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	(D,L)- α -Me-Bip
184	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	(D,L)- α -Me-Bip
185	H	A	E	G	T	L-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
186	H	A	D	G	T	L-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
187	H	A	E	G	Nle	L-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
188	H	A	D	G	Nle	L-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
189	H	ala	D	G	T	L-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
190	H	ala	E	G	Nle	L-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
191	H	ala	D	G	Nle	L-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
192	H	Aib	E	G	T	L-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
193	H	A	D	G	T	L-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
194	H	ala	D	G	Nle	L-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
195	H	Aib	E	G	Nle	L-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
196	H	Aib	D	G	Nle	L-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
197	H	(L)- α -Me-Pro	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
198	H	(L)- α -Me-Pro	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
199	H	(L)- α -Me-Pro	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
200	H	(L)- α -Me-Pro	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)



201	des- -NH ₂ - -His	(L)- α - Me-Pro	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
202	H	Aib	D	G	Nle	D-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
203	des- -NH ₂ - -His	(L)- α - Me-Pro	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
204	H	A	E	G	T	(L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
205	H	A	D	G	T	(L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
206	H	A	E	G	T	(L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
207	H	ala	E	G	T	(L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
208	H	ala	D	G	T	(D,L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
209	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
210	H	Aib	D	G	T	(L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
211	H	A	E	G	T	(L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
212	H	A	D	G	T	(L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
213	H	ala	E	G	T	(L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
214	H	ala	D	G	T	(D,L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
215	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
216	H	Aib	D	G	T	(D,L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
217	H	Aib	E	G	Nle	(D)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
218	H	Aib	D	G	Nle	(D)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
219	H	A	D	G	Nle	(D)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
220	H	ala	E	G	T	(D)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
221	H	ala	D	G	Nle	(D,L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
222	H	Aib	E	G	T	(D)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
223	H	Aib	D	G	Nle	(D)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
224	H	A	E	G	Nle	(L)- α -Me-Phe- (2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
225	H	ala	E	G	Nle	(L)- α -Me-Phe- (2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
226	H	Aib	E	G	Nle	(L)- α -Me-Phe- (2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)

50. Az 1., 5., 9. vagy 13. igénypont szerinti alábbiakban meghatározott, izolált polipeptidek:



Vegyület száma	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Y	ZNH ₂
1	H	A	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
2	H	A	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
3	H	A	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
4	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
5	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
6	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
7	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
8	H	ala	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
9	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
10	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
11	H	A	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
12	H	A	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
13	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
14	H	A	D	G	T	Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 2'-Me)	Bip(2-Me)
15	H	(L)- α -Me-Pro	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et)	Bip(2-Me)
16	H	(L)- α -Me-Pro	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et)	Bip(2-Me)
17	H	A	D	G	Nva	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
18	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	S	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
19	des-NH ₂ -His	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
20	des-NH ₂ -His	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
21	des-NH ₂ -His	ala	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
22	H	G	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
23	H	A	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
24	H	A	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
25	H	ala	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
26	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et, 4-OMe)	BIP(2-Me)
27	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(4-Et)
28	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(4-Et)
29	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2,4-di-Me)
30	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2,4-di-Me)
31	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me,4-OMe)
32	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me,4-OMe)
33	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(4-Me)
34	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(4-Me)
35	H	ala	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et,4-OMe)	BIP(2-Me)
36	H	ala	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et,4-OMe)	BIP(2-Me)
37	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(4-SMe)
38	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(3-Me)
39	H	A	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
40	H	A	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)



41	H	A	D	G	Nle	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
42	H	ala	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
43	H	ala	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
44	H	ala	E	G	Nle	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
45	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
46	H	Aib	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
47	H	Aib	D	G	Nle	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
48	H	A	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
49	H	A	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
50	H	ala	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
51	H	ala	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
52	H	ala	D	G	Nle	(D,L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
53	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
54	H	Aib	D	G	T	(L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
55	H	Aib	D	G	Nle	(D,L)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
56	H	A	D	G	T	(D)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
57	H	Aib	E	G	T	(D)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
58	H	Aib	D	G	T	(D)- α -Me- -Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
59	H	ala	D	G	Nle	F	T	S	D	BIP(2-Et, 4-OMe)	BIP(2-Me)
60	H	Aib	D	G	Nle	F	T	S	D	BIP(2-Et, 4-OMe)	BIP(2-Me)
61	H	ala	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et, 4-OMe)	BIP(2-Me)
62	H	ala	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et, 4-OMe)	BIP(2-Me)
63	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et, 4-OMe)	BIP(2-Me)
64	H	Aib	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et, 4-OMe)	BIP(2-Me)
65	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et, 4-OMe)	BIP(2-Me)
66	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2,4-di-Et)	BIP(2-Me)
67	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2,4-di-Et)	BIP(2-Me)
68	H	A	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2,4-di-Et)	BIP(2-Me)
69	H	ala	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2,4-di-Et)	BIP(2-Me)
70	H	ala	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2,4-di-Et)	BIP(2-Me)
71	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2,4-di-Et)	BIP(2-Me)
72	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2,4-di-Et)	BIP(2-Me)
73	H	A	D	G	T	(L)-Phe(2,6- -difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
74	H	ala	D	G	Nle	(D,L)-Phe(2,6- -difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
75	H	Aib	E	G	T	(L)-Phe(2,6- -difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)



76	H	Aib	D	G	T	(L)-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
77	H	Aib	E	G	Nle	(D,L)-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
78	H	Aib	D	G	Nle	(D,L)-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
79	H	A	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
80	H	ala	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
81	H	Aib	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
82	H	A	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(3,4-di-OMe)	Bip(2-Me)
83	H	Aib	E	G	T	(D)-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
84	H	L- α -Me-Pro	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
85	H	L- α -Me-Pro	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
86	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	(D,L)- α -Me Bip
87	H	ala	D	G	Nle	Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Me)	Bip(2-Me)
88	H	A	D	G	T	(L)-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
89	H	ala	D	G	Nle	(L)-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
90	H	Aib	E	G	Nle	(L)-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
91	H	Aib	D	G	Nle	(L)-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
92	H	L- α -Me-Pro	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
93	H	L- α -Me-Pro	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
94	H	L- α -Me-Pro	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
95	H	L- α -Me-Pro	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
96	des-NH ₂ -His	(L)- α -Me-Pro	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
97	des-NH ₂ -His	(L)- α -Me-Pro	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
98	H	ala	E	G	Nle	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
99	H	Aib	E	G	Nle	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
100	H	A	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
101	H	A	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
102	H	ala	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
103	H	ala	D	G	T	(D,L)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
104	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)



105	H	Aib	D	G	T	(L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
106	H	A	E	G	T	(L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
107	H	A	D	G	T	(L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
108	H	ala	E	G	T	(L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
109	H	ala	D	G	T	(D,L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
110	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
111	H	Aib	D	G	T	(D,L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
112	H	Aib	E	G	Nle	(D)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
113	H	Aib	D	G	Nle	(D)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
114	H	A	D	G	Nle	(D)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
115	H	ala	E	G	Nle	(D)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
116	H	ala	E	G	Nle	(D,L)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
117	H	Aib	E	G	T	(D)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
118	H	Aib	D	G	Nle	(D)- α -Me-Phe- (2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
119	des- -NH ₂ - -His	Aib	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
122	H	Aib	D	G	Nle	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
123	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
124	H	ala	D	G	Nle	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
125	H	ala	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
126	H	A	D	G	Nle	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
127	H	A	E	G	T	(L)- α -Me- -Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
128	H	Aib	D	G	T	(L)- α -Me-Phe- (pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
129	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me-Phe- (pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
130	H	ala	D	G	T	(L)- α -Me-Phe- (pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
131	H	ala	E	G	T	(L)- α -Me-Phe- (pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
132	H	A	D	G	T	(L)- α -Me-Phe- (pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
133	H	A	E	G	T	(L)- α -Me-Phe- (pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)

51. Az 1., 5., 9. vagy 13. igénypont szerinti alábbiakban



meghatározott, izolált polipeptidek:

Vegyület száma	Xaa1	Xaa2	Xaa3	Xaa4	Xaa5	Xaa6	Xaa7	Xaa8	Xaa9	Y	ZNH ₂
1	H	ala	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
2	H	(L)- α -Me-Pro	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
3	H	(L)- α -Me-Pro	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et)	Bip(2-Me)
4	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et, 4-OMe)	BIP(2-Me)
5	H	ala	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
6	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
7	H	A	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
8	H	A	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
9	H	A	D	G	Nle	(L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
10	H	ala	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
11	H	ala	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
12	H	ala	D	G	Nle	(L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
13	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
14	H	Aib	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
15	H	Aib	D	G	Nle	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
16	H	A	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
17	H	A	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
18	H	ala	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
19	H	ala	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
20	H	ala	D	G	Nle	(D,L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
21	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
22	H	Aib	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
23	H	Aib	D	G	Nle	(D,L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	BIP(2-Et)	BIP(2-Me)
24	H	Aib	D	G	Nle	F	T	S	D	BIP(2-Et, 4-OMe)	BIP(2-Me)
25	H	ala	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et,4-OMe)	BIP(2-Me)
26	H	ala	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et,4-OMe)	BIP(2-Me)
27	H	Aib	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et,4-OMe)	BIP(2-Me)
28	H	Aib	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et,4-OMe)	BIP(2-Me)
29	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2-Et,4-OMe)	BIP(2-Me)
30	H	A	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2,4-di-Et)	BIP(2-Me)
31	H	A	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2,4-di-Et)	BIP(2-Me)
32	H	ala	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2,4-di-Et)	BIP(2-Me)



33	H	Aib	D	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2,4-di-Et)	BIP(2-Me)
34	H	Aib	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	BIP(2,4-di-Et)	BIP(2-Me)
35	H	Aib	D	G	Nle	(D,L)-Phe-(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
36	H	A	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
37	H	A	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
38	H	A	D	G	Nle	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
39	H	ala	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
40	H	ala	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
41	H	ala	D	G	Nle	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
42	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
43	H	Aib	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
44	H	Aib	D	G	Nle	(L)- α -Me-Phe(2-fluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
45	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
46	H	Aib	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(pentafluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
47	H	A	D	G	T	(L)-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
48	H	L- α -Me-Pro	E	G	T	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
49	H	L- α -Me-Pro	E	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
50	H	L- α -Me-Pro	D	G	Nle	L- α -Me-Phe	T	S	D	Bip(2-Et, 4-OMe)	Bip(2-Me)
51	H	A	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
52	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
53	H	Aib	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
54	H	A	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
55	H	A	D	G	T	(L)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
56	H	Aib	E	G	T	(L)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
57	H	Aib	D	G	T	(D,L)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
58	H	Aib	E	G	Nle	(D)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
59	H	Aib	D	G	Nle	(D)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et,4-OMe)	Bip(2-Me)
60	H	ala	D	G	Nle	(D,L)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)
61	H	Aib	D	G	Nle	(D)- α -Me-Phe(2,6-difluor)	T	S	D	Bip(2-Et)	Bip(2-Me)

52. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1., 12., 24. vagy 35.

igénypont szerinti vegyületet és egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót tartalmaz

53. Kombinált gyógyszerkészítmény, amely egy 1., 12., 24. vagy 35. igénypont szerinti vegyületet és legalább egy, az antidiabetikumok, kóros elhízás kezelésére használatos vegyületek, vérnyomáscsökkentők, ateroszklerózis ellen hatásos vegyületek és a lipidcsökkentők közül választott terápiás hatóanyagot tartalmaz.

54. Az 53. igénypont szerinti kombinált gyógyszerkészítmény, amely a biguanidinek, szulfonil-karbamidok, glükózidáz inhibitorok, PPAR- γ agonisták, PPAR- α/γ kettős agonisták, aP2 inhibitorok, DP4 inhibitorok, inzulin szenzitizálók, glukagonszerű peptid-1 (GLP-1), inzulin és meglitinid által alkotott csoportból választható legalább egy szert tartalmaz antidiabetikus hatóanyagként.

55. Az 54. igénypont szerinti kombinált gyógyszerkészítmény, amely a metformin, gliburid, glimepirid, glipizid, klórpropamid, gliklazid, akarbóz, miglitol, pioglitazon, troglitazon, rosiglitazon, inzulin, Gl-262570, iszaglitazon, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinid, nateglinid, KAD1129, Ar-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, LY315902 és NVP-DPP-728A által alkotott csoportból választható legalább egy szert tartalmaz antidiabetikus hatóanyagként.

56. Az 54. igénypont szerinti kombinált gyógyszerkészítmény, amely kóros elhízás elleni hatóanyagként a béta-3 adrenerg receptor agonisták, lipáz inhibitorok, szero-tonin (és dopamin) reuptake inhibitorok, tiroid béta-receptor vegyületek és anorektikumok közül választható legalább egy szert tartalmaz.

57. Az 56. igénypont szerinti kombinált gyógyszerkészít-

mény, amely kóros elhízás elleni hatóanyagként az orlisztat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, szibutramin, topiramát, axokin, dexamfetamin, fentermin, fenilpropanolamin és mazindol közül választható legalább egy szert tartalmaz.

58. Az 54. igénypont szerinti kombinált gyógyszerkészítmény, amely lipidcsökkentő hatóanyagként az MTP inhibitorok, koleszterin-észter transzferprotein inhibitorok, HMG-CoA-reduktáz inhibitorok, szkvalén-szintetáz inhibitorok, fibrátok, az LDL-receptor aktivitás upregulátorai, lipoxigenáz inhibitorok és ACAT inhibitorok közül választható legalább egy szert tartalmaz.

59. Az 58. igénypont szerinti kombinált gyógyszerkészítmény, amely lipidcsökkentő hatóanyagként a pravasztatin, lovasztatin, szimvasztatin, atorvasztatin, cerivasztatin, fluvasztatin, nizvasztatin, vizasztatin, fenofibrát, gemfibrozil, klofibrát, avaszimib, TS-962, MD-700, CP-529414 és/vagy Ly295427 közül választható legalább egy szert tartalmaz.

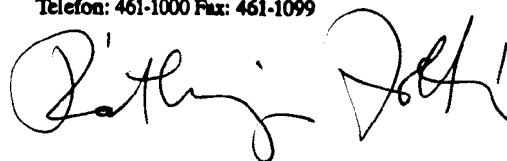
60. Az 1., 12., 24. vagy 35. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása emlősökben diabétesz, diabetikus retinopathia, diabetikus neuropathia, diabetikus nephropathia, kóros sebgyógyulás, inzulinrezisztencia, hiperglikémia, hiperinzulinémia, X-szindróma, diabetikus komplikációk, szabad zsírsavak vagy glicerin magas vérszintje, hiperlipidémia, kóros elhízás, hipertrigliceridémia, ateroszklerózis vagy magasvérnyomás-betegség kezelésére vagy kialakulásának vagy progressziójának késleltetésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

61. A 60. igénypont szerinti alkalmazás egyidejűleg vagy egymást követően legalább még egy másik, az antidiabetikumok,


kóros elhízás kezelésére használatos hatóanyagok, vérnyomáscsökkentők, ateroszklerózis elleni hatóanyagok vagy lipidcsökkentő hatóanyagok közé tartozó hatóanyag terápiásan hatásos mennyiségének beadására szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

A meghatalmazott:

Ráthonyi Zoltán
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

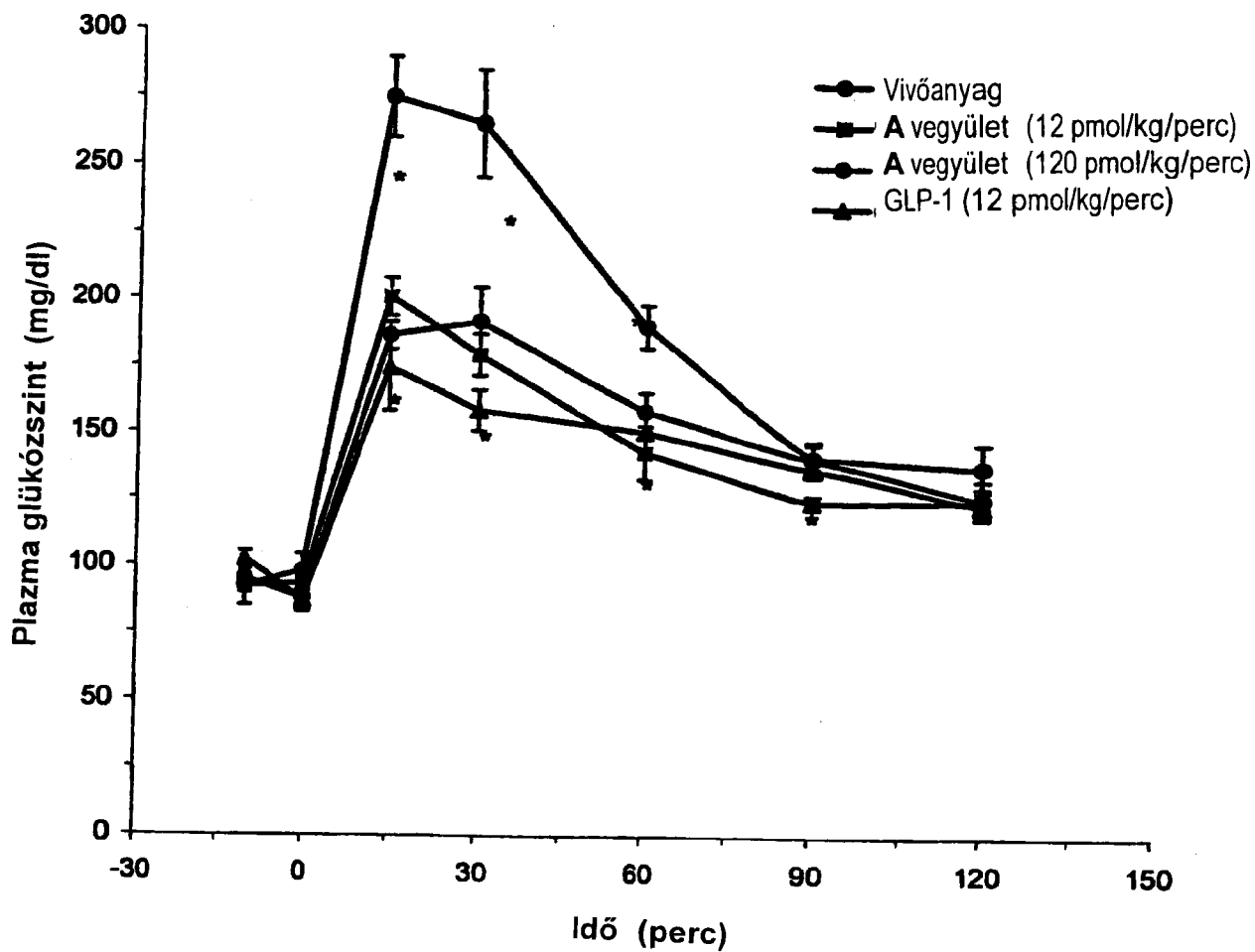


7 lap rajz



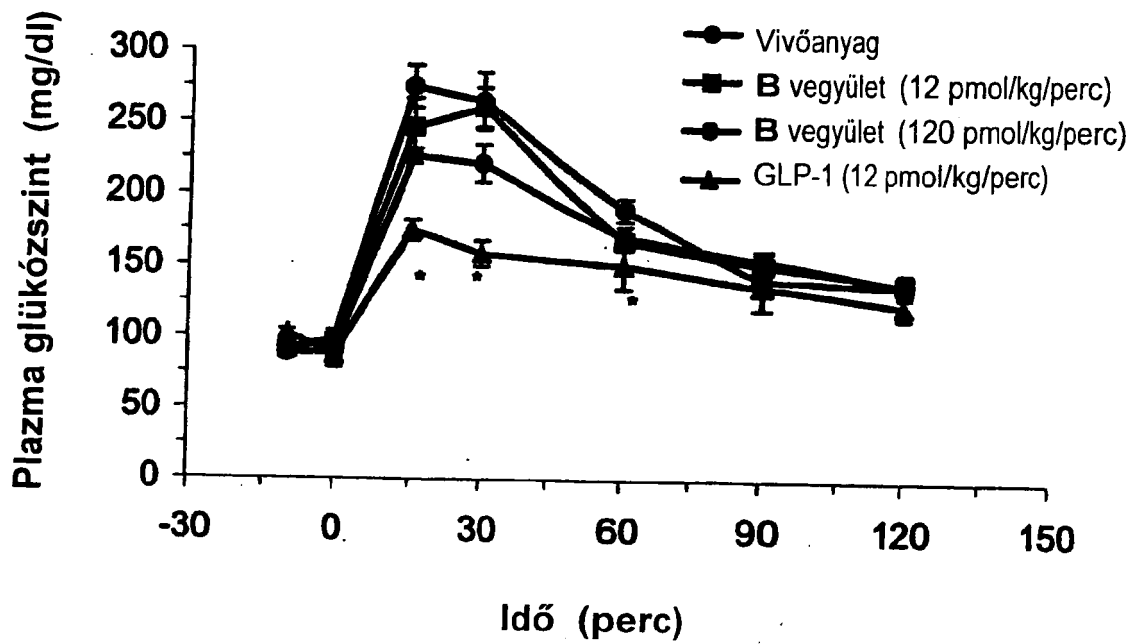
Dr. BOROS ISTVÁN

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



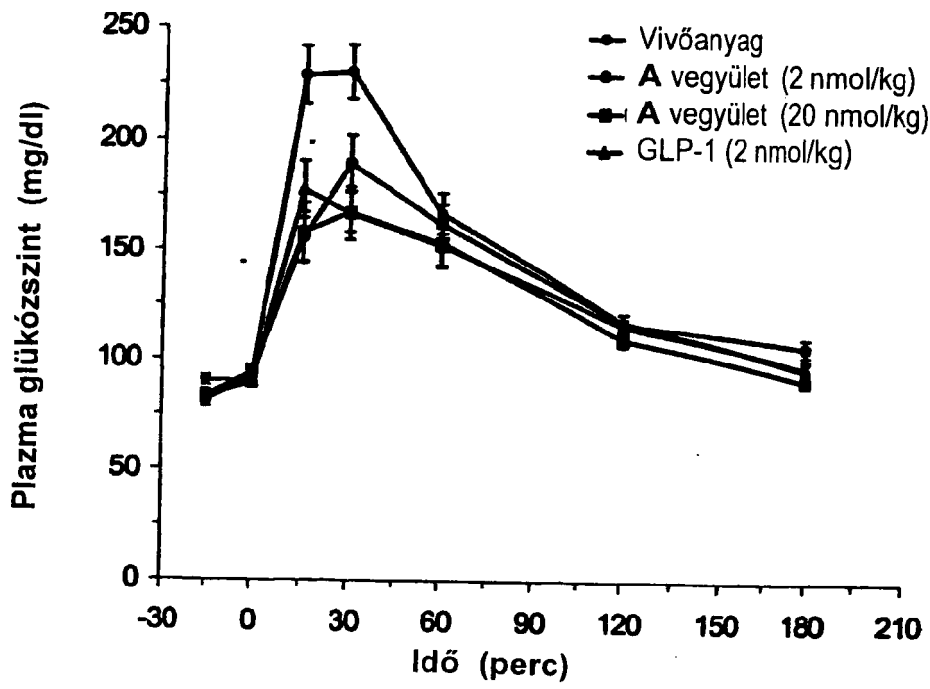
1. ÁBRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



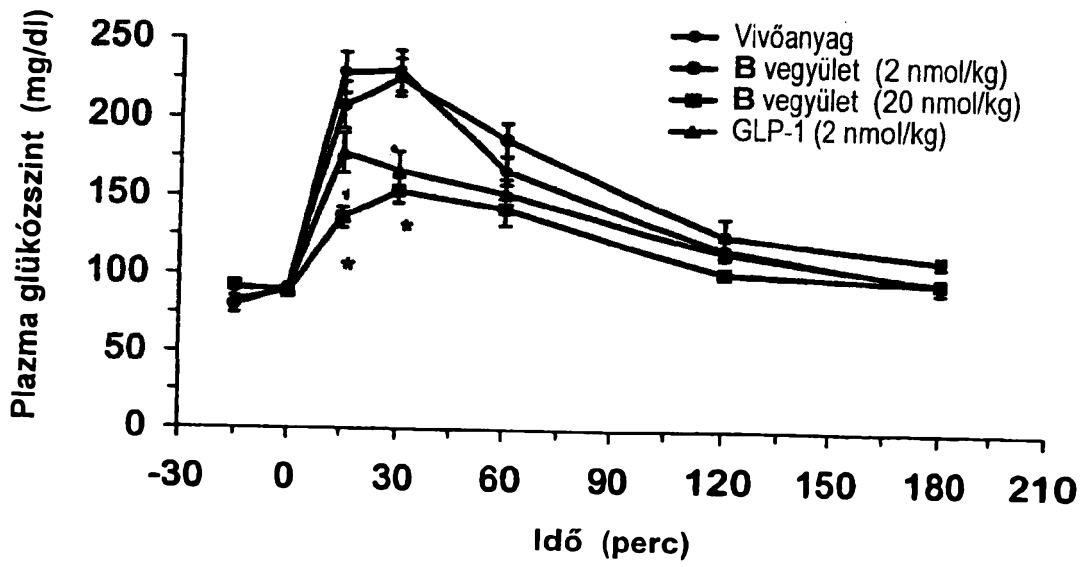
2. ÁBRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

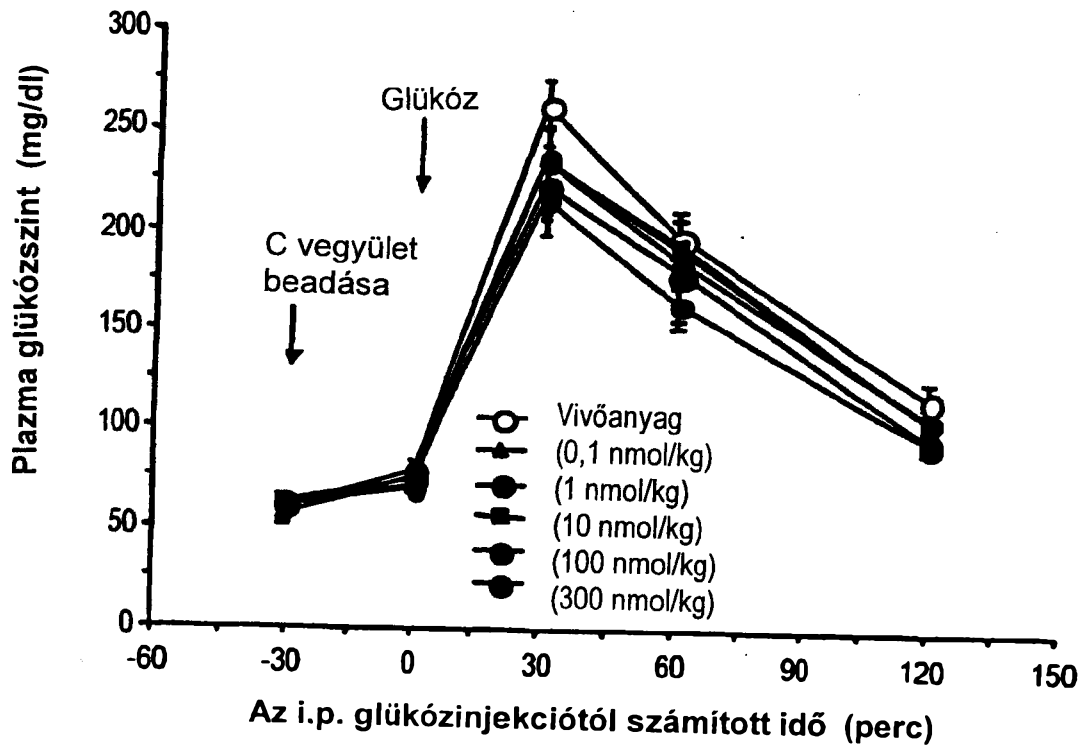


3. ÁBRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

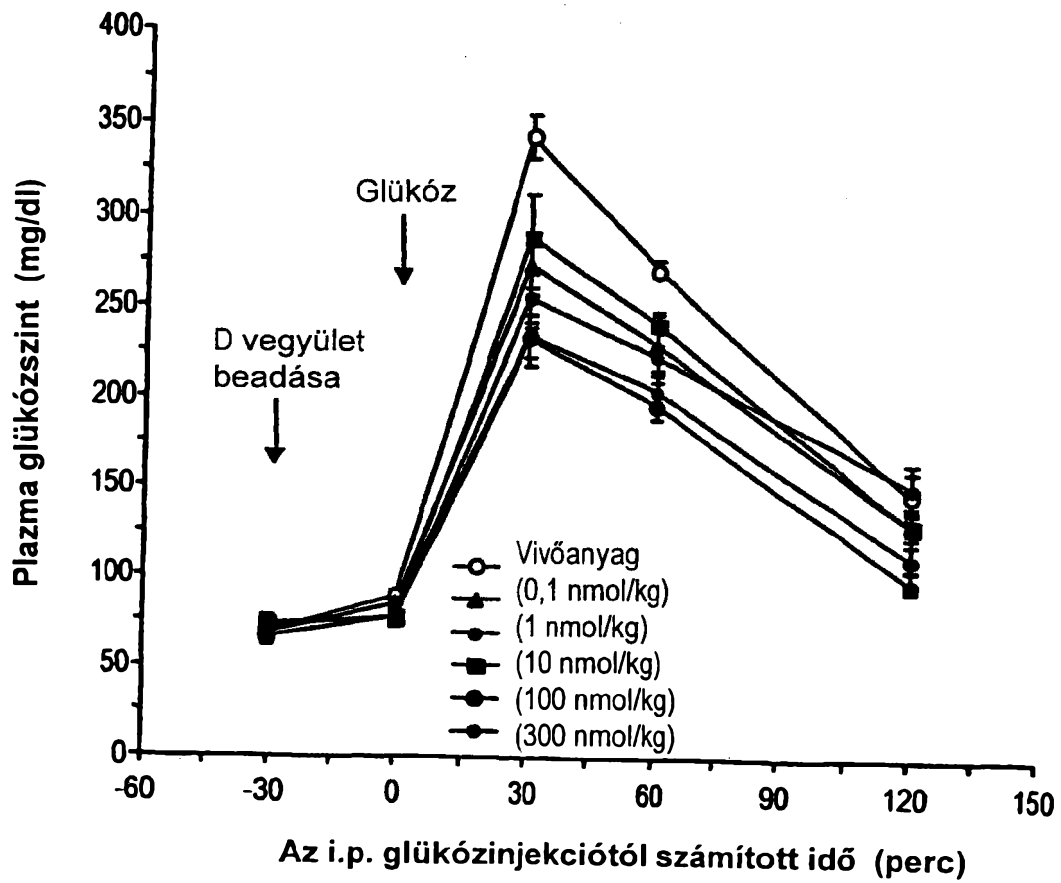


4. ÁBRA



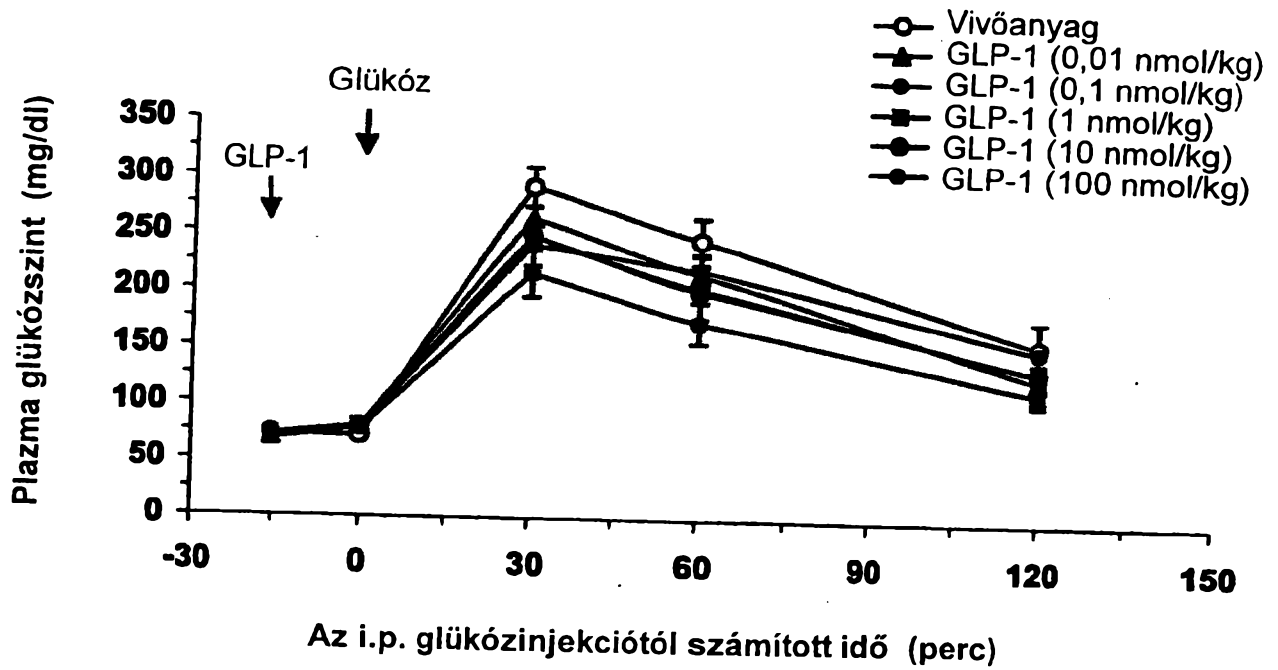
5. ÁBRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



6. ÁBRA

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



7. ÁBRA