(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 22 189 T2** 2008.06.19

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 630 169 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 22 189.7**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **05 025 717.9**
(96) Europäischer Anmeldetag: **23.12.2002**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.03.2006**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **29.08.2007**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.06.2008**

(51) Int Cl.[8]: ***C07K 5/087*** (2006.01)
C07K 7/23 (2006.01)
C07K 1/02 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
0104463 **29.12.2001** **SE**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR

(73) Patentinhaber:
Polypeptide Laboratories A/S, Hillerod, DK

(74) Vertreter:
Schneiders & Behrendt Rechts- und Patentanwälte, 44787 Bochum

(72) Erfinder:
Rasmussen, Jon H., 2800 Lyngby, DK; Rasmussen, Palle H., 2880 Bagsvaerd, DK; Wachs, Wolfgang O., 38329 Wittmar, DE; Hansen, Stefan, 2000 Frederiksberg, DK; Fomsgaard, Jens, 3520 Farum, DK

(54) Bezeichnung: **Zwischenprodukte für die Synthese von LHRH-Antagonisten, Verfahren zu deren Herstellung und Verfahren zur Herstellung von LHRH-Antagonisten**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Zwischenprodukte zur Synthese von LHRH-Antagonisten, ein Verfahren zur Herstellung dieser Zwischenprodukte und ein Verfahren zur Herstellung von LHRH-Antagonisten.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Das luteinisierendes Hormon freisetzende Hormon LHRH steuert die Sekretion von Follikel stimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH). LHRH-Antagonisten sind Verbindungen, die die Sekretion von FSH und LH blockieren können. Sie sind allgemein Nona- und Decapeptide (können aber auch kürzer oder länger sein)., umfassend einen Teil oder die gesamte Struktur von LHRH, wobei eine oder mehrere Aminosäuren durch andere natürliche Aminosäuren und/oder Aminosäuren, die sich nicht in der Natur finden, ausgetauscht sind.

[0003] Synthetische LHRH-Antagonisten können angewandt werden zur Empfängnisverhütung und zur Behandlung von gutartiger Hyperplasie der Prostata, hormonabhängigen Tumoren der Brust und der Eierstöcke, Dysmenorrhö, Endometriose und anderen Krankheitszuständen. Diese synthetischen LHRH-Antagonisten haben die allgemeine Formel

Ac-D-2Nal-D-4ClPhe-3Pal-Ser-X-NH_2

wobei X für 5 bis 6 natürliche und/oder synthetische Aminosäure-Reste steht. vorzugsweise haben sie die oben angegebene allgemeine Formel, in der X AA1-AA2-Leu-AA3-Pro-D-Ala ist, insbesondere wobei AA1 eine natürliche oder synthetische Aminosäure und AA2 eine natürliche oder synthetische Aminosäure oder null und AA3 eine natürliche oder synthetische Aminosäure ist.

[0004] Während eine Anzahl von Synthesemethoden zu Herstellung von LHRH-Analogen bekannt ist, besteht die Notwendigkeit einer Verbesserung, da die Gesamtausbeute an LHRH-Analogen, die nach bekannten Verfahren erhaltenen werden, nicht hoch ist und die Produkte außerdem eine umfangreiche Reinigung erfordern können. Darüber hinaus sind die nach dem Stand der Technik bekannten Verfahren zur Synthese von LHRH-Analogen ziemlich kostspielig.

[0005] Eine in der US-PS 5 710 246 angegebene Synthese-Strategie zur Herstellung von Decapeptid- oder Nonapeptid-LHRH-Antagonisten umfasst das Kuppeln eines Tripeptid-Zwischenproduktes, das die Aminosäure-Reste 1 bis 3 repräsentiert (die Zählung beginnt bei dem Aminosäure-Ende des Peptids) mit einem Heptapeptid bzw. Hexapeptid, das die Aminosäure-Reste 4 bis 10 bzw. 4 bis 9 repräsentiert. Das in der US-PS 5 710 246 A angegebene Tripeptid-Zwischenprodukt ist ein Ester, Boc-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3-Pal-O-Me oder der entsprechende Benzyl- oder Allyl-Ester.

ZIELE DER ERFINDUNG

[0006] Es ist so ein Ziel der Erfindung, ein Tripeptid-Zwischenprodukt für die 3 + 7 und 3 + 6-Synthese von LHRH-Analogen zu liefern, bei dem die Ausbeute und/oder Reinheit des Produktes besser sind.

[0007] Ein anderes Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Tripeptid-Zwischenproduktes zu liefern.

[0008] Ein weiteres Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von LHRH-Analogen zu liefern, bei dem ein Tripeptid an ein Heptapeptid gekuppelt wird.

[0009] Weitere Ziele der Erfindung gehen aus der folgenden Zusammenfassung der Erfindung, der Beschreibung von bevorzugten Ausführungsformen und den angefügten Patentansprüchen hervor.

DEFINITIONEN UND ABKÜRZUNGEN

[0010] Bezüglich Definitionen und Abkürzungen, die in dieser Anmeldung verwendet werden und die auf dem Gebiet der Erfindung allgemein anerkannt sind, wird insbesondere auf die US 5 710 246 A verwiesen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0011] Die Erfindung liefert ein Tripeptid, das die Aminosäuren 1 bis 3 eines LHRH-Antagonisten repräsentiert, dessen terminale Aminogruppe Boc-geschützt ist und dessen terminale Carboxyl-Gruppe (d.h. die terminale Gruppe der Aminosäure 3) nicht geschützt ist.

[0012] Die Erfindung betrifft das Tripeptid

Boc-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH (IX).

[0013] Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Tripeptids der Formel (IX)

Boc-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH (IX).

umfassend die folgenden aufeinanderfolgenden Stufen zur Herstellung von (IX):

(a) Umsetzen von Boc-D-4ClPhe-OH mit HONSu zur Bildung von Boc-D-4ClPhe-OSu (VII),

(b) Umsetzen von Boc-D-4ClPhe-OSu (VII) mit H-D-3Pal-OH zur Bildung von Boc-D-4ClPhe-D-3Pal-OH (VIII),

(c) Entfernen der Schutzgruppe und Umsetzen von Boc-D-4ClPhe-D-3Pal-OH (VIII) mit Boc-D-2Nal-OSu, das hergestellt worden ist durch Umsetzen von Boc-D-2Nal-OH mit HONSu zur Bildung von Boc-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH (IX);

oder die aufeinanderfolgenden Stufen (a) bis (c) zur Herstellung von (IX):
Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung eines LHRH-Antagonisten umfasst die Stufe des Kuppelns des Tripeptids (IX)

Boc-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH (IX).

mit einem Hexapeptid (IV) der allgemeinen Formel

P^1-Ser(P^2)-AA1-AA2-Leu-Lys(iPr,P^4)-Pro-D-AlaNH_2 (IV).

wobei P^1 ausgewählt ist aus H oder einer Amino-Schutzgruppe, P^2H oder eine OH-Schutzgruppe ist, P^4H oder eine Amino-Schutzgruppe wie Boc ist, AA1 eine natürliche oder synthetische Aminosäure und AA2 eine natürliche oder synthetische Aminosäure oder null ist; insbesondere mit einem Heptapeptid (V) der allgemeinen Formel

P^1-Ser(P^2)-NMeTyr(P^3)-D-Lys(Nic)-Leu-Lys(iPr,P^4)-Pro-D-AlaNH_2 (V).

oder ganz besonders mit einem Heptapeptid der allgemeinen Formel (Va)

P^1-Ser(P^2)-NMeTyr(P^3)-D-Asn-Leu-Lys(iPr,P^4)-Pro-D-AlaNH_2 (Va).

wobei P^1 ausgewählt ist aus H oder einer Amino-Schutzgruppe, P^2 und P^3 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder einer OH-Schutzgruppe, P^4 die oben angegebene Bedeutung hat, und anschließendes Ersetzen der N-terminalen Boc-Gruppe durch eine Acylgruppe, insbesondere eine Acetylgruppe.

[0014] Das Heptapeptid (V) ist beschrieben in der US 5710246 A. Das Heptapeptid der allgemeinen Formel (IV), einschließlich dem Heptapeptid (IVa) kann synthetisiert werden durch Routine-Modifikationen der Synthese von (V) oder durch Kuppeln der entsprechenden Boc-Aminosäuren auf einem Peptid-Synthesizer (Beckmann Modell 990), wie in der WO 94/40757 beschrieben, wo auch der LHRH-Antagonist (III) angegeben ist.

[0015] Insbesondere ist das Heptapeptid der allgemeinen Formel (V) das Heptapeptid (VI).

H-Ser(tBu)-NMeTyr-D-Lys(Nic)-Leu-Lys(iPr,Boc)-Pro-D-AlaNH_2 (VI)

oder ganz besonders das Heptapeptid (VIa)

H-Ser(tBu)-NMeTyr-D-Asn-Leu-Lys(iPr,Boc)-Pro-D-AlaNH_2 (VIa).

[0016] Ein besonderer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, dass ein billigeres Ausgangsmaterial, H-D-Pal-OH.2HCl anstelle des Esters H-Pal-OR-2HCl verwendet werden kann, die Schutzgruppe des Ausgangsmaterials braucht nicht entfernt zu werden. Daher ist die Synthese nach der Erfindung um eine Stufe kürzer und vermeidet, dass Material in der zusätzlichen Stufe verloren geht. Ein anderer Vorteil besteht darin, dass die Bildung von Verunreinigungen in der Verseifungs-Stufe vermieden wird. Die Bildung derartiger Verunreinigungen ist bekannt. Z.B. führen die basischen Bedingungen in der Stufe der Ester-Hydrolyse zur partiellen Razemisierung von D-Pal. Bei der anderen bekannten Alternative zur Entfernung der Ester-Gruppe durch katalytische Hydrierung (im Falle von Allyl- oder Benzyl-Estergruppen) besteht die Gefahr, eines Verlustes von Cl von 4ClPhe unter Bildung von Phe. Während Allylgruppen noch durch andere Reagenzien entfernt werden können, ist die vollständige Entfernung schwierig zu steuern.

[0017] Die Erfindung wird nun mehr im Detail anhand der bevorzugten Ausführungsform beschrieben.

BESCHREIBUNG EINER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORM DER ERFINDUNG

Synthese von Ac-D-2Nal-4ClPhe-D-3Pal-OH (I)

BEISPIEL 1 Boc-D-4ClPhe-OSu:

[0018] Boc-D-4ClPhe-OH (299,75 g, 1,0 Äq.) und HONSu (184,1 g, 1,6 Äq.) werden in 2-Propanol (4,5 l) gelöst. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt und DIC (164,1 g, 1,3 Äq.) zugegeben. Das Gemisch wird 16 h unter Erwärmen auf Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wird abfiltriert, mit 2-Propanl (1,5 l) gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 85%, HPLC-Reinheit: 98,8%

BEISPIEL 2 Boc-D-4ClPhe-D-3Pal-OH:

[0019] H-D-3Pal-OH.2HCl (251,1 g, 1,05 Äq.) und Boc-D-4ClPhe-OSu (396,8 g, 1,0 Äq.) werden in DMSO (3,33 l) gelöst und NMM (318,8 g, 3,15 Äq.) zugegeben. Das Gemisch wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser (17 l) zugegeben und der pH-Wert auf 4 bis 4,5 eingestellt, was dazu führt, dass das Produkt ausfällt. Das Gemisch wird filtriert und das Produkt mit Wasser (3 × 5 l) gewaschen, um Spuren von DMSO, H-D-3Pal-OH und

Boc-D-4ClPhe-OH zu entfernen. Das Produkt wird getrocknet. Ausbeute: 80%, HPLC-Reinheit: 97,8%

BEISPIEL 3 Boc-D-2Nal-OSu:

[0020] Boc-D-2Nal-OH (315,4 g, 1,0 Äq.) wird in 2-Propanol (6,8 l) bei –10°C gelöst und IBC (157 g, 1,15 Äq.) und NMM (116 g; 1,15 Äq.) zugegeben. Nach 5 bis 10 min langem Rühren wird ein Gemisch aus HONSu (230,1 g, 2,0 Äq.) in 2-Propanol (1,41) zugegeben. Es wird zusätzliches NMM (10,1 g, 0,1 Äq.) zugegeben. Nach einer halben Stunde wird Wasser (0,82 l) zugegeben, um ausgefallenes NMM.HCl zu lösen. Das Produkt wird abfiltriert, mit 2-Propanol (1 l) gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 90%, HPLC-Reinheit: 98,3%

BEISPIEL 4 Boc-D-Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH:

(a) Entfernung der Schutzgruppe: Boc-D-4ClPhe-D-3Pal-OH (447,93 g, 1,0 Äq.) wird in einem Gemisch aus Ethylacetat (3,4 l), Essigsäure (675 ml) und MSA (454 ml, 7,0 Äq.) bei 0°C gelöst und 2 h auf dieser Temperatur gehalten. Es wird TEA (1669 ml, 12 Äq.) zugegeben.
(b) Kondensation: Boc-D-Nal-OSu (412,4 g, 1,0 Äq.) wird zu dem neutralisierten Gemisch von der Entfernung der Schutzgruppe bei Raumtemperatur zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 4 h auf dieser Temperatur gehalten. Wässriges 25%iges NH_3 (154 ml, 2,0 Äq.) wird zugegeben, um den verbliebenen Hydroxysuccinimid-ester zu zerstören. 1-Butanol (4,5 l) wird zugegeben, um eine Ausfällung bei den folgenden Extraktionen zu vermeiden.
(c) Reinigung und Isolierung: Das Reaktionsgemisch wird zweimal bei pH 6 (2 × 4,5 l Wasser) extrahiert, um TEA zu entfernen, bei pH 9 (4,5 l Wasser), um MSA zu entfernen, und schließlich bei pH 7 (4,5 l Wasser). Die Extraktionen werden bei 40 bis 45°C durchgeführt, um eine Ausfällung zu vermeiden. Zu der organischen Phase wird Essigsäure (4,5 l, 1 Vol) zugegeben und das Gemisch wird im Vakuum eingeengt und zusammen mit Essigsäure (4,5 l) eingedampft unter Bildung eines Feststoffs.

BEISPIEL 5 Ac-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-ONa:

(a) Entfernung der Schutzgruppe: Zu dem Feststoff Boc-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH werden Wasser (90 ml), Essigsäure (1,8 l) und MSA (454 ml, 7,0 Äq.) zugegeben und das Gemisch 1 bis 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt und mit TEA (1071 ml, 7,7 Äq.) neutralisiert. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und zweimal zusammen mit Toluol (2 × 2,5 l) eingedampft unter Bildung eines Öls.
(b) Acetylierung: Das Öl aus der Stufe der Entfernung der Schutzgruppe wird in Toluol (2,0 l) gelöst und es wird Acetyl-imidazol (132,14 g) zugegeben. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann Wasser (100 ml) zugegeben, um verbliebenes Acetyl-imidazol zu zerstören.
(d) Reinigung: Das Gemisch von der Acetylierung wird auf 30 bis 35°C erwärmt und 1-Butanol (4,5 l) zugegeben, um eine Ausfällung zu vermeiden. Das Gemisch wird zweimal bei pH 5 (2 × 2,6 l Wasser) und zweimal bei pH 11 (2 × 2,6 l Wasser) unter Verwendung von NaOH zur Einstellung des pH auf 11 extrahiert. Methanol (2,25 l) wird zu den letzten Extraktionen zugegeben, um eine Ausfällung zu vermeiden. NaCl (130 g) wird zu der ersten und der letzten Extraktion zugegeben, um den Verlust an Produkt in den wässrigen Phasen zu minimieren.
(e) Isolierung: Zu der organischen Phase aus den Extraktionen wird unter heftigem Rühren Heptan (15 l) zugegeben und die erhaltene Suspension unter Rühren mindestens 1 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Gemisch wird filtriert und das Produkt zweimal mit Heptan (2 × 3,5 l) gewaschen und getrocknet. Ausbeute: "75% (von Boc-D-4ClPhe-D-Pal-OH). HPLC-Reinheit 92%. Aminosäure-Analyse: 2Nal: 1,1, 4ClPhe: 1,0, 3Pal: 0,9. MS: MW 586. Na: 4,6%.

BEISPIEL 6
Ac-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH.DCHA:

(a) Entfernung der Schutzgruppe: Zu dem Feststoff Boc-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH werden Wasser (90 ml), Essigsäure (1,8 l) und MSA (454 ml, 7,0 Äq.) zugegeben und das Gemisch 1 bis 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt und mit TEA (1071 ml, 7,7 Äq.) neutralisiert. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und zweimal zusammen mit Toluol (2 × 2,5 l) eingedampft unter Bildung eines Öls.
(b) Acetylierung: Das Öl aus der Stufe der Entfernung der Schutzgruppe wird in Toluol (2,0 l) gelöst und Acetyl-imidazol (132,14 g) zugegeben. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann Wasser (100 ml) zugegeben, um verbliebenes Acetyl-imidazol zu zerstören.
(c) Reinigung: Das Gemisch wird auf 30 bis 35°C erwärmt und 1-Butanol (4,5 l) zugegeben, um eine Ausfällung zu vermeiden. Das Gemisch wird zweimal bei pH 7 (2 × 2,6 l Wasser), einmal bei pH 9 bis 9,5 (2,6 l Wasser) und einmal bei pH 7 (2,6 l Wasser) extrahiert. Es wird DCHA (Dicyclohexyl-amin) zugegeben und das Gemisch im Vakuum eingeengt. Das Produkt wird in 1-Butanol (4,5 l) bei 50°C suspendiert und langsam unter heftigem Rühren zu Heptan (27 l) zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei 0°C gerührt, filtriert und das Produkt zweimal mit 1-Butanol/Heptan (1:3, 2 × 4,8 l) und zweimal mit Heptan (2 × 4,5 l) gewaschen. Ausbeute: 65% (von Boc-D-4ClPhe-D-Pal-OH). HPLC-Reinheit

94,2%. Aminosäure-Analyse: 2Nal: 1,1, 4ClPhe: 1,0, 3Pal: 0,9. MS: MW 586. (freies Peptid)

BEISPIEL 7 Ac-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH:

(a) Entfernung der Schutzgruppe: Zu dem Feststoff Boc-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH werden Wasser (90 ml), Essigsäure (1,8 l) und MSA (454 ml, 7,0 Äq.) zugegeben und das Gemisch 1 bis 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt und mit TEA (1071 ml, 7,7 Äq.) neutralisiert. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und zweimal zusammen mit Toluol (2 × 2,5 l) eingedampft unter Bildung eines Öls.
(b) Acetylierung: Das Öl aus der Stufe der Entfernung der Schutzgruppe wird in Toluol (2,0 l) gelöst und Acetyl-imidazol (132,14 g) zugegeben. Das Gemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann Wasser (100 ml) zugegeben, um verbliebenes Acetyl-imidazol zu zerstören.
(c) Reinigung: Das Gemisch von der Acetylierung wird auf 30 bis 35°C erwärmt und 1-Butanol (4,5 l) wird zugegeben, um eine Ausfällung zu vermeiden. Das Gemisch wird zweimal bei pH 7 (2 × 2,6 l Wasser), einmal bei pH 9 bis 9,5 (2,6 l Wasser) und einmal bei pH 7 (2,6 l Wasser) extrahiert. Das Gemisch wird im Vakuum zu einem Öl eingeengt, das in Essigsäure (750 ml) gelöst, eingeengt, wieder in Essigsäure (750 ml) gelöst und langsam unter heftigem Rühren zu Heptan/Ethylacetat (3:1, 3,6 l) zugegeben wird. Das Gemisch wird über Nacht bei 0°C unter Rühren stehen gelassen. Das Gemisch wird filtriert und das Produkt zweimal mit Ethylacetat/Heptan (1:3, 2 × 3,6 l) und zweimal mit Heptan (2 × 3,6 l) gewaschen. Ausbeute: 70% (von Boc-D-4ClPhe-D-Pal-OH). HPLC-Reinheit 93,9%. Aminosäure-Analyse: 2Nal: 1,1, 4ClPhe: 1,0, 3Pal: 0,9. MS: MW 586. (freies Peptid)

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Tripeptids, umfassend ein Salz davon, der Formel (IX)

Boc-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH (IX)

umfassend die folgenden aufeinanderfolgenden Stufen:
(a) Umsetzen von Boc-D-4ClPhe-OH mit HONSu zur Bildung von Boc-D-4ClPhe-OSu (VII);
(b) Umsetzen von Boc-D-4-ClPhe-OSu (VII) mit H-D-3Pal-OH zur Bildung von Boc-D-4ClPhe-3Pal-OH (VIII);
(c) Entfernen der Schutzgruppe von Boc-D-4ClPhe-3Pal-OH (VIII) und Umsetzen mit Boc-D-2Nal-OSu, das hergestellt worden ist durch Umsetzen von Boc-D-2Nal-OH mit HONSu, zur Bildung von BOGD-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH (IX).

2. Verfahren zur Herstellung eines LHRH-Antagonisten oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, wobei
das Tripeptid Boc-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH (IX) gekuppelt wird mit einem Heptapeptid (IV) der allgemeinen Formel

P^1-Ser(P^2)-AA1-AA2-Leu-Lys(iPr,P^4)-Pro-D AlaNH$_2$ (IV)

wobei P^1 ausgewählt ist aus H oder einer Amino-Schutzgruppe, P^2H oder eine OH-Schutzgruppe ist, P^4H oder eine Amino-Schutzgruppe wie Boc ist, AA1 eine natürliche oder synthetische Aminosäure und AA2 eine natürliche oder synthetische Aminosäure oder 0 ist.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei das Heptapeptid die allgemeine Formel (IV) besitzt

P^1-Ser(P^2)-NMeTyr(P^3)-D-Lys(Nic)-Leu-Lys(iPr,P^4)-Pro-D-AlaNH$_2$ (IV)

wobei P^3H oder eine OH-Schutzgruppe ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das Heptapeptid der allgemeinen Formel (V)

H-Ser(tBut)-NMeTyr-D-Lys(Nic)-Leu-Lys(iPr,Boc)-Pro-D-AlaNH$_2$ (VI)

ist.

5. Verfahren nach Anspruch 2, wobei das Heptapeptid der allgemeinen Formel (IV)

P^1-Ser(P^2)-NMeTyr(P^3)-D-Asn-Leu-Lys(iPr,P^4)-Pro-D-AlaNH$_2$ (Va)

ist, gefolgt von einem Ersatz der Boc-Gruppe durch eine Acyl-Gruppe, insbesondere eine Acetyl-Gruppe.

6. Verfahren nach Anspruch 5, wobei das Heptapeptid der allgemeinen Formel (IV)

H-Ser(tBut)-NMeTyr-D-Asn-Leu-Lys(iPr,Boc)-Pro-D-AlaNH$_2$ (VIa)

ist, gefolgt von einem Ersatz der N-terminalen Boc-Gruppe durch eine Acyl-Gruppe, insbesondere eine Acetyl-Gruppe.

7. Tripeptid Boc-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH (IX) oder ein Salz davon.

8. Verwendung des Tripeptids Boc-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH (IX) zur Herstellung eines LHRH-Antagonisten oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon in einem Verfahren umfassend das Kuppeln des Tripeptids (IX) mit einem Heptapeptid P^1-Ser(P^2)-AA1

AA2-Leu-Lys(iPr,P^4)-Pro-D-AlaNH_2 (IV)

9. Verwendung des Tripeptids Boc-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH (IX) zur Herstellung eines Tripeptids der Formel (I)

Ac-D-2Nal-D-4ClPhe-D-3Pal-OH (I)

in einem Verfahren, umfassend die folgenden Stufen:
(a) Entfernen der Schutzgruppe durch Zugabe von Wasser, Essigsäure und MSA und anschließendes Neutralisieren mit TEA und Einengen im Vakuum unter Bildung eines Öls und
(b) Acetylieren durch Lösen des Öls in Toluol und Acetyl-imidazol.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen