

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 762252 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 762252

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **05.08.1976**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.08.1976**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.02.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

06.08.1975 US 602259

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • The Salk Institute For Biological, 10010 North Torrey Pines Road, La Jolla, Cal. 92037, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Brown, Marvin Ross, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Rivier, Jean Edouard, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Vale, Jr Wylie Walker, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Peptidit ja menetelmä niiden valmistamiseksi

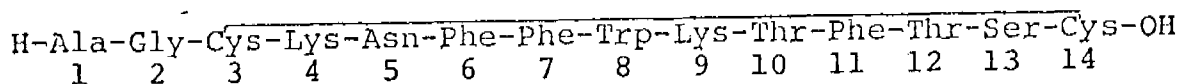
Peptider och förfarande för deras framställning

The Salk Institute For Biological Studies; 10010 North Torrey
Pines Road La Jolla, Kalifornia, Yhdysvallat.

Peptidit ja menetelmä niiden valmistamiseksi - Peptider och
förfarande för deras framställning

Tämä hakemus koskee yleisesti peptidejä, joilla on ehkäisevä vaikutus 1 ihmisten ja eläinten aivolisäkkeen kasvuhormonin eritykseen, 2) haiman glukagoni- ja insuliinieritykseen ja 3) verisuoniaktiivisen suolistopolypeptidin, sekretiinin, gastriinin ja mahahapon eritykseen. Erityisesti esillä olevan keksinnön kohteena ovat peptidit, jotka tehokkaasti pystyvät estämään kasvuhormonin erittymisen aivolisäkkeestä ja glukagonin ja insuliinin erittymisen haimasta.

US-patenttihakemuksessa n:o 478 175, jätetty 1974-06-12, ja jolle on myönnetty patentti n:o 3 904 595, on luonnehdittu ja kuvattu peptidi, jolla on estovaikutus kasvuhormonin eritykseen. Tälle peptidille on annettu nimi "somatostatiini". Somatostatiini on tetradeka-peptidi, jolla on seuraava rakenne, jossa aminohappo-osat on numeroitu vasemmalta oikealle käyttäen niiden tavallista nimityksiä:

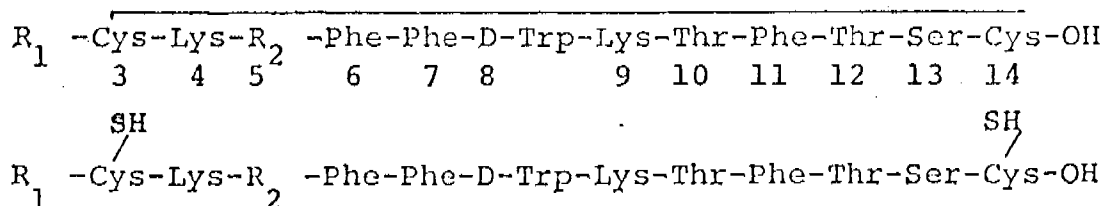


Yllä mainitussa US patentissa on kuvattu somatostatiini, somatostatiinin lineaarinen muoto (dihydrosomatostatiini) ja somatostatiinin ja dihydrosomatostatiinin erilaisia asyloituja johdannaisia. Esillä oleva keksintö perustuu havaintoon, sekä somatostatiinin ja dihydrosomatostatiinin rungossa määrätyt aminohapot voidaan korvata toisilla aminohapoilla, jolloin saadaan peptidejä, jotka vietyinä suoraan tai epäsuorasti imettäväisen verenkiertoon ovat terapeuttisesti arvokkaita estäessään kasvuhormonin erittymisen aivolisäkkeestä ja insuliinin ja glukagonin erittymisen haimasta. Peptidejä voidaan viedä epäsuorasti verenkiertoon, nenän kautta tai injisoimalla subkutaanisti tai intramuskulaaristi tai millä tahansa tunnetulla tavalla, jolloin peptidit voivat myös sisältää laimennus- tai kantoainetta. Peptidit voidaan myös viedä suoraan vereen injektion avulla. Useiden keksinnön mukaisten peptidien on havaittu olevan vaikutukseltaan huomattavasti somatostatiinia tehokkaampia ehkäistäessä kasvuhormonin, insuliinin ja glukagonin erittymistä.

Keksinnön pääkohteena on peptidimateriaali, jolla on ehkäisevä vaikutus imettäväisten, käsittäen myös ihmisen, 1) aivolisäkkeen kasvuhormonieritykseen ja 2) haiman glukagoni- ja insuliinieritykseen. Keksinnön toisena kohteena ovat sellaiset peptidit, jotka vaikuttavat imettäväisten, käsittäen myös ihmisen, kilpirauhasta stimuloivan hormonin eritykseen.

Keksinnön nämä ja muut kohteet selviävät seuraavasta yksityiskohtaisesta kuvauksesta.

Keksinnön mukaan on yleisesti ottaen havaittu seuraavan kaavan mukaisilla peptideillä olevan biologista aktiviteettia niiden pysyessä ehkäisemään kasvuhormonin erittymistä:



jossa R_1 on asyyli-ryhmä tai vety, ja R_2 on Ala, Asn tai des- R_2 . On havaittu, että 7- ja 11-asemissa olevista Phe-ryhmistä voidaan joko toinen tai molemmat korvata Tyr-ryhmällä ilman, että se vaikuttaa peptidien tehokkuuteen. On myös havaittu, että yllä kuvatuissa peptideissä mikä tahansa aminohapposubstituentti voidaan korvata Ala-ryhmällä.

Yllä kuvattujen peptidien edullisia funktionaalisia R_1 -asyyli-ryhmiä ovat: (a) mikä tahansa aminohappo. Sillan sisältävässä peptidissä ei edullisesti ole sulfhydryyliryhmän sisältävää aminohappoa; (c) mistä tahansa kahdesta aminihaposta muodostettu dipeptidi, jonka toinen Cys³-ryhmään liittynyt aminohappo ei muodosta steeristä estettä; edullisia toiseksi aminohapoksi ovat Gly, Ala ja β -Ala. Silla sisältävissä peptideissä ei mielellään ole dipeptidejä, joiden aminohapoissa on sulfhydryyliryhmiä; (d) tripeptidi, jonka kolmas, Cys³-ryhmään liittynyt aminohappo ei muodosta steeristä estettä ja jonka muut kaksi aminohappoa ovat mitä tahansa aminohappoja. Edullisia tripeptidin kolmanneksi aminohapoksi ovat Gly, Ala ja D-Ala. Sillan sisältävissä peptideissä mikään tripeptidin aminohapoista ei mielellään saisi sisältää sulfhydryyliryhmiä; (e) pentapeptidi, jonka kolme ensimmäistä aminohappokomponenttia ovat Gly, neljäs on Ala tai D-Ala ja viides Cys³-ryhmään liittynyt aminohappo, joka ei muodosta steeristä estettä, on Ala, Gly tai D-Ala; (f) muut ei aminohappoihin kuuluvat alifaattiset, aromaattiset ja sykliset orgaaniset hapot, joissa on 1-10 hiiliatomia. Orgaaniset hapot voivat olla tyydyttyneitä ja/tai ne voivat sisältää muita funktionaalisia ryhmiä. Erityisen edullisia asyyli-ryhmiä ovat seuraavat: Gly, Ala, Ala-Gly, asetyyli-Ala-Gly, Tyr-Gly, Sarc-Gly, Tyr-Ala-Gly, Ala-Tyr-Gly, asetyyli, akryyli, pivaloyyli ja bentsoyyli.

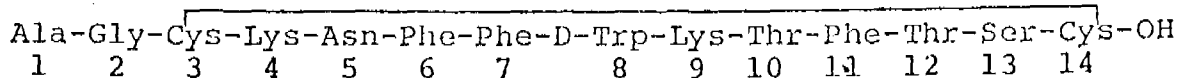
D-Trp-aminohappoa lukuunottamatta kaikki esillä olevan keksinnön peptidien sisältämät aminohapot kahden Cys-ryhmän välillä nämä mukaanlukien, so. 3-14 asemien välillä, ovat L-isomeereja, milloin aminohapolla on isomeeriset muodot. Tämän keksinnön peptidien kumpaankin R-ryhmään mahdollisesti sisältyvät aminohapot voivat olla joko L-isomeereina tai D-isomeereina, milloin niillä on isomeeriset

muoto. Edullinen, korkeatehoinen peptidi saadaan, kun R_1 :n Cys³-ryhmään liittynyt aminohappo on D-Ala.

On yllättävää, että korvaamalla 8-asemassa Tryp D-Try-ryhmällä saadaan peptidejä, joiden teho kasvuhormonien erityksen ja myös glukagoni- ja insuliinierityksen ehkäisyssä on moninkertainen somatostatiiniin verrattuna. Ala-ryhmän korvaaminen erilaisilla amino-hapoilla somatostatiinirungossa saa myös aikaan peptidejä, joilla on huomattavaa farmaseuttista aktiviteettia.

Keksinnön mukaiset peptidit syntetisoitiin kiinteäfaasitekniikalla, yleensä US patenttihakemuksessa 478 175, joka ny on US patentti 3 904 595, kuvatun menetelmän mukaisesti. Synteesi suoritettiin vaiheittain kloorimetyloidulla hartsilla. Hartsi koostui pienistä, 20-70 mikronin läpimittaisista synteettisen hartsin helmistä, joka hartsi oli valmistettu kopolymeroimalla styreeni 1-2 %:n kanssa divinyylibentseeniä. Hartsin bentseenirenkaat kloorimetyloitiin Friedel-Crafts-reaktion avulla kloorimetyylimetyylieetterillä ja stannikloridilla. Näin liitetty kloori muodostaa reaktiivisen bent-syylikloridityyppisen sidoksen. Friedel-Crafts-reaktiota jatketaan, kunnes hartsi sisältää 0,5-2 mmoolia klooria hartsi-grammaa kohti. Seuraavassa peptidien synteesin kuvauksessa käytetyistä reagensseista ilmoitetaan ensin niiden kemiallinen nimi ja tämän jälkeen niiden yleinen lyhennys suluissa. Sen jälkeen reagenssista käytetään niiden yleistä lyhennystä.

Kaavan



mukainen peptidi syntetisoitiin seuraavalla kiinteäfaasimenetelmällä. Muut jäljempänä kuvatut peptidit syntetisoitiin vastaavalla tekniikalla.

Cys:in tert-butylioksikarbonyyli-S-parametoksibentsyyli-johdannainen (Boc-SpOMe-Bzl) liitettiin hartsiin jollakin seuraavista tunnetuista menetelmistä: 1) keittämällä palautustislata etanolissa trietyyliamiinin läsnäollessa, 2) pitämällä Boc-suojatun aminohapon cesiumsuolaa dimetyyliformamidissa (DMF) yli yön 50°C:ssa, 3) pitämällä Boc-suojatun aminohapon kaliumsuolaa dimetyylisulfoksidissa (DMSO) 80°C:ssa 2 tuntia. Käytetään vain 1 milliekvivalentti suojattua Cys:iä käytetyn hartsin Cl-milliekvivalenttia kohti. Menetelmää

3) kuvataan alla yksityiskohtaisemmin: hartsin lietteeseen DMSO:ssa, johon on liuotettu suojattu Cys, lisätään 0,9 mekv. kaliumtert.-butoksidia (KOtBut) aminohapon mekvivalenttia kohti. Ilman vaikutus reaktioseokseen estetään mahdollisimman tarkasti, jolloin vältetään seoksen värjäytyminen kellertäväksi. 2 tunnin reaktiossa 80°C:ssa saadaan peptidisynteesiin sopiva substituoitu hartsi (noin 0,2 mekv. aminohappojohdannaista hartsi-grammaa kohti). Suojaryhmän poistamisen ja neutraloinnin jälkeen peptidiketju rakennetaan hartsilla. Suojaryhmien poistaminen, neutralointi ja kunkin aminohapon lisääminen suoritetaan työjärjestyistä I noudattaen. Käytetään kunkin aminohapon N^α-t-butylioksikarbonyyli-johdannaista (Boc-johdannainen), sillä poikkeuksella, että alaniini¹-tähteen suojaamiseen voidaan käyttää mitä tahansa α-aminosuojaryhmää (bentsyylioksikarbonyyli (Z), Boc ym.). Ensimmäisen tähteen suojaryhmän (so. SpOMe Bzl Cys) poistamisen jälkeen työjärjestyksen I mukaisesti (vaiheet 3-8) lisätään seuraavana Ser:in N^α-Boc-johdannainen käyttäen liittämisaineena disykloheksyylikarbodi-imidiä (DCC) (työjärjestyksen I vaihe 9 Ser:in sivuketju suojataan bentsyylietterillä (OBzl). Myös treoniinin suojaamiseen käytetään O-bentsyyliuojaryhmää (OBzl). Asn:än karboksyyli-pään aktivoimiseen käytetään p-nitrofenyyliesteriä (ONp). Myös o-nitrofenyyliesteriä voidaan käyttää tähän tarkoitukseen. Indolin N-H:n suojaamiseen voidaan käyttää formyyliryhmiä. Lys:in sivuketjun suojaamiseen käytetään bentsyylioksikarbonyyliä (Z) tai bentsyylioksikarbonyyli-2Cl:ää [Z(2-Cl)]. Viimeisen peptidiin liitetyn aminohapon N^α-suojaryhmä voi olla mikä tahansa oksikarbonyyli, kuten Boc tai Z. Kun peptidin R₁-ryhmä on orgaaninen happo, se liitetään peptidiin ennen tämän lohkaisua hartsista. Orgaaninen happo liitetään hartsilla olevaan peptidiin käyttäen liittämiseen DCC:tä tai orgaanisen hapon anhydridiä tai aktiivista esterä. Orgaaninen happo voidaan myös lisätä käyttämällä viimeisien lisätyn aminohapon N^α-suojaryhmänä tätä orgaanista happoa.

I. Työjärjestys kiinteäfaasisynteesissä liitettäessä muita aminohappoja kuin Asn (hartsia 5-10 g).

Vaihe	Reagenssi ja suoritus	Sekoitus- aika, min.
1	CH ₂ Cl ₂ , pesu 80 ml:lla (2 kertaa)	3
2	metanoli (MeOH), pesu 30 ml:lla (2 kertaa)	3
3	CH ₂ Cl ₂ , pesu 80 ml:lla (3 kertaa)	3
4	50 %:inen trifluorietikkahappo (TFA), joka sisältää 5 % 1,2-etaaniditiolia CH ₂ Cl ₂ :ssa, 70 ml (2 kertaa)	10
5	CH ₂ Cl ₂ , pesu 80 ml:lla (2 kertaa)	3
6	trietyyliamiini (Et ₃ N) 12,5-%:inen CH ₂ Cl ₂ :ssa 70 ml (2 kertaa)	5
7	MeOH, pesu 40 ml:lla (2 kertaa)	2
8	CH ₂ Cl ₂ , pesu 80 ml:lla (3 kertaa)	3
9	Boc-aminohappo (10 mmoolia) 10 ml:ssa DMF:ää (1 kertaa) ja 30 ml CH ₂ Cl ₂ + DCC (10 mmoolia) CH ₂ Cl ₂ :ssa (2 moolia)	30-120
10	MeOH, pesu 40 ml:lla (2 kertaa)	3
11	Et ₃ N 12,5 % CH ₂ Cl ₂ :ssa, 70 ml (2 kertaa)	3
12	MeOH, pesu 30 ml:lla (2 kertaa)	3
13	CH ₂ Cl ₂ , pesu 80 ml:lla (2 kertaa)	3

Vaiheen 13 jälkeen otetaan näyte ninhydriinikokeeseen;

jos koe on negatiivinen, palataan vaiheeseen 1 seuraavan aminohapon liittämiseksi; jos koe on positiivinen tai heikosti positiivinen, palataan vaiheisiin 9-13. Työjärjestystä I käytettiin peptidin kaikkien muiden aminohappojen liittämiseen Cys:iin paitsi Asn:än, milloin tätä oli läsnä. Asn:n liittämiseksi vaiheet 1-8 ovat samat, mutta tämän jälkeen liittämisreaktiossa noudatetaan työjärjestystä II:

II. Työjärjestys kiinteäfaasisysteemissä Boc-Asn-ONp:n tai minkä tahansa aktiivisen esterin liittämiseksi (hartsia 5-10 g)

Vaihe	Reagenssi ja suoritus	Sekoitus- aika, min.
9	DMF, pesu 60 ml:lla (3 kertaa)	3
10	Boc-Asn-ONp (15 mmoolia) 20 ml:ssa DMF:ää (1 kerta)	800
11	MeOH, pesu 20 ml:lla (4 kertaa)	3
12	Et ₃ N 12,5 % DMF:ssä, 30 ml (2 kertaa)	3
13	MeOH, pesu 30 ml:lla (2 kertaa)	3
14	CH ₂ Cl ₂ , pesu 80 ml:lla (3 kertaa)	3

Vaiheen 14 jälkeen otetaan näyte ninhydriinikokeeseen; jos koe on negatiivinen, palataan vaiheeseen 1 seuraavan aminohapon liittämiseksi; jos koe on positiivinen tai heikosti positiivinen, palataan vaiheisiin 9-14.

Peptidien lohkaiseminen hartsista (5 g) ja peptidin sivuketjujen suojaryhmien poistaminen suoritettiin fluorivetyhapolla (75 ml) anisolin (8 ml) läsnäollessa. Fluorivetyhapon poistamisen jälkeen korkeatyhjössä hartsi-peptidi pestiin eetterillä.

Kuivattu hartsi uutettiin välittömästi 25 %:sella etikkahapolla (150 ml) ja laimennettiin 3000 ml:ksi N₂-huuhdotulla vedellä. Liuoksen pH säädettiin NH₄OH:lla 6,6-7,0:ksi. Liuos titrattiin kaliumferrisyaniidiliuoksella (1 g/500 ml H₂O), jota lisättiin tipoitain ja sekoittaen, kunnes saatiin pysyvä keltainen väri. Liuos sai seistä 10 minuuttia, sitten pH säädettiin jääetikalla 5,0:ksi; samaan liuokseen lisättiin Bio Rad AG 3-X4A hartsia (100-200 meshiä, kloridimuodossa, 10-15 g), ja sitten sekoitettiin 15 minuuttia. Liuos suodatettiin celitellä ja vietiin peräkkäin kahteen pylvääseen: a) Bio Rad AG 3-X4A hartsi kloridimuodossa (10 ml), b) Bio Rex-70 hartsi (100 ml) kationimuodossa. Celite + hartsikakku pestiin perusteellisesti vedellä (500 ml), joka vietiin pylväisiin a) ja b) pesunesteenä. Sitten peptidimateriaali eluoitiin Bio-Rex-70 hartsi-pylvästä pyridiini-etikkahappo-vesiseoksella (30:4:66) tai 50 %:sella etikkahapolla. Koottiin fraktioita, ja vain ne, jotka sisälsivät peptidiä (ninhydriinikoe positiivinen), laimennettiin vedellä ja lyofilisoitiin välittömästi. Saatiin 1,2 g kermanväristä raakatuetta. Se vietiin Sephadex G-25 F geelipylväeseen (3 x 200 cm), tasapainotettiin ja eluoitiin 2-n etikkahapolla.

Eluoidulla materiaalilla havaittiin kohdassa 280 nm yksi korkea symmetrinen piikki, jonka keskus oli 2 V₀ (260 mg). Se vietiin sitten kromatografiapylväeseen (1,8 x 100 cm) ja eluoitiin

n-butanoli-etikkahappo-vesiseoksella 4:1:5. Eluoidulla materiaalilla oli kohdassa 280 nm yksi korkea piikki V_0 2,5-4,0. Tehtiin kaksi leikkausta, jotka sittemmin osoittautuivat ohutkerroskromatografialla (165 mg) identtisiksi (noin 80 %:isen puhtasta). Tämä materiaali (150 mg) vietiin 0,1-m NH_4OAc -liuoksessa pH 7,0:ssa CMC-pylvääseen (4,5 x 1 cm, 5 ml) ja eluointiin 0,2-m NH_4OAc :llä (pH 7,0). Puhdistamalla CMC:llä saatiin poistettua synteettisten peptidien ohutkerroskromatografiassa usein havaitut epäpuhtaudet. Haluttu tuote eluointui erittäin kapealla alueella, josta saatiin 2 lyofilisoinnin jälkeen valkeata höyrymäistä jauhetta (115 mg). Silikageelilevyillä (Eastman 6061) voitiin havaita pienehkö (alle 5 %) epäpuhtaus, joka kulki D-Trp⁸-somatostatiinin edellä, kun ajo suoritettiin butanoli-etikkahappo-vesiseoksen (4:1:5) BAW) ylemmällä faasilla. Tämä materiaali (100 mg) vietiin kromatografiapylvääseen 1,8 x 100 cm. Eluutiomateriaalilla (280 nm) ja yksi piikki, jonka keskus oli 3,3 V_0 . Lyofilisoinnin jälkeen saatiin 65 mg homogeenista materiaalia.

Optinen ominaiskääntökyky $[\alpha]_D^{23} = -47,3 \pm 0,5$ (c = 1 1-%:ises-
sa etikkahapossa) eroaa täysin somatostatiinin kääntökyvystä $[\alpha]_D^{23} = -33 \pm 0,5$ samoissa olosuhteissa. Saadun peptidin teho on 8-kertainen somatostatiinin tehoon verrattuna sitä käytettäessä aivolisäkesolujen kasvuhormonin erittämisen ehkäisyyn tai haiman arginiini-indusoidun insuliini- ja glukagonierityksen ehkäisyyn.

Myös aktiivisia estereitä voidaan käyttää keksinnön mukaisen peptidien valmistukseen kiinteäfaasisynteesissä; peptidejä voidaan myös valmistaa klassisilla synteesimenetelmillä.

Somatostatiini-peptidien tehokkuuden mittaamiseksi kasvuhormonien erittymisen ehkäisyssä on kehitetty in vitro-koe. Kokeessa käsitellään rotasta otettuja aivolisäkkeitä solujen erottamiseksi niistä. Solut pannaan viljelyastioihin väliaineeseen Dulbecco's Modified Eagle Medium (Dulbecco et al., Virology, vol. 8, s. 396, 1949). Viljelmiin johdetaan hiilidioksidia ja happea, ja lämpötila pidetään 37°C:ssa 4-5 vrk ennen viljelmien käyttöä kokeisiin. Sitten seuraa väliaineiden vaihto, soluviljelmiä inkuboidaan 4 tuntia ja niihin lisätään kokeiltavia somatostatiini-peptidejä. Kasvuhormonin erittymisnopeuden, joka ilmoitetaan nanogrammina tuntia kohti määrittämiseen käytetään radioimmunoanalyysiä.

Keksinnön mukaiset peptidit inhiboivat imettäväisten, mikä käsittää mm. ihmiset, koirat ja paviaanit, perus- ja stimuloitua insuliini- ja glukagonieritystä. Peptidit inhiboivat myös insuliinin ja glukagonin erittymisen in vitro perfusoidusta rotan haimasta, eristetyistä saarekesoluista ja entsyymaattisesti dispergoitujen haimasolujen primääriviljelmissä. On luultavaa, että peptideillä on suora vaikutus α - ja β -haimasoluihin ja että ne siten ehkäisevät insuliini- ja glukagonierittymisen.

Somatostatiinin, dihydrosomatostatiinin (kontrolleina) ja keksinnön mukaisten peptidien vaikutuksesta glukagoni- ja insuliini-erittymisen ehkäisyyn suoritettiin tutkimus seuraavalla tavalla:

Kaikissa kokeissa käytettiin urospuolisia Sprague-Dawley-rottia, paino 180-220 g, joita oli pidetty säädettyissä lämpötila- ja kosteusolosuhteissa 14 tuntia valossa ja 10 tuntia pimeässä (valossa 7.00-21.00). Eläimet saivat ruokaa ja vettä vapaasti. Kokeet suoritettiin vähintään 5 vrk rottien saapumisesta kasvattajalta aikavälillä 14.00-16.00. Rotat nukutettiin eetterillä, ja niille annettiin peptidejä tai suolaliuosta 0,2 ml ulkopuolisen kaulalaskimon kautta sekä välittömästi sen jälkeen 1 ml:n arginiinikapseli. 5 minuuttia myöhemmin rottien päät katkaistiin nopeasti ja verta otettiin näytteeksi. Plasmainsuliini- ja glukagonimääritykset tehtiin erityisin radioimmunokokein. Tehon suhteelliset arvot somatostatiiniin verrattuna (100 %) määritettiin neli- ja kuusipistebiokokeilla.

Annettaessa arginiinia annostasolla 100 mg/100 g kehonpainoa sekä insuliinin että glukagonin erittyminen kohosi olennaisesti. Somatostatiini ja dihydrosomatostatiini ehkäisevät arginiini-induositua insuliini- ja glukagonierittymistä vaikutuksen ollessa annoksesta riippuvainen (molempia annettiin 100 μ g/100 g kehonpainoa).

Keksinnön mukaisia erilaisia peptidejä valmistettiin yllä kuvatulla kiinteäfaasimenetelmällä. Peptidien kokoonpano on esitetty alla olevassa taulukossa I.

Taulukko IPeptidi

Kontrolli (somatostatiini)

H-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

Keksinnön mukaiset peptidit

Seuraavissa peptideissä on silta, ja niiden rakenne
 on:

R_1 -Cys-Lys- R_2 -Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH

	R_1	R_2
1	H-Ala-Gly	Asn
2	H-Ala-D-Ala	Ala
3	H-Ala-Gly	Asn
4	H-Ala	Ala
5	H-Ala-Gly	Ala
6	des-Ala-Gly	Ala
7	H-Ala-D-Ala	Asn
8	H-Tyr-Gly	"
9	H-Gly-Gly-Gly-Ala-Gly	"
10	"	Ala
11	H-Gly-Gly-Gly-Ala-Ala	Ala
12	"	Asn
13	H-Gly-Gly-Gly-Ala-D-Ala	"
14	"	Ala
15	H-Ala-Gly	des-Asn

Somatostatiinin (kontrolli) ja keksinnön mukaisten peptidien vaikutus kasvuhormonin erittymisen ehkäisyyn määritettiin yllä kuvatulla in vitro-kokeella. Jokaisella taulukossa I esitetyllä peptidillä oli 8-10 kertainen teho somatostatiinin tehoon verrattuna kasvuhormonin erittymisen ehkäisyssä. Taulukossa I esitettyjen keksinnön mukaisten peptidien suhteellinen tehokkuus arginiini-indusoidun glukagoni- ja insuliinierityksen ehkäisyyn määritettiin myös. Kaikilla keksinnön peptideilla oli 8-10 kertaisesti somatostatiinin teho arginiini-indusoidun glukagoni- ja insuliinierityksen ehkäisyssä.

Valmistettiin monia muita keksinnön mukaisia peptidejä, joiden rakenteet olivat muuten samat kuin taulukossa I esitettyjen, paitsi että 7- ja 11-asemassa olevista Phe-ryhmistä korvattiin toinen tai molemmat Tyr-ryhmällä. Myös näillä Tyr-substituoiduilla peptideilla oli vähintään 8-kertaisesti somatostatiinin vaikutus kasvuhormonin, glukagonin ja insuliinin erityksen ehkäisyyn.

Syntetisoitiin myös taulukossa I esitettyjä peptidejä vastaavat lineaariset peptidit. Myös näillä lineaarisilla peptideilla oli vähintään 8-kertainen teho somatostatiinin tehoon verrattuna kasvuhormonin, glukagonin ja insuliinin erittymisen ehkäisyssä.

Taulukossa II on esitetty useiden keksinnön mukaisten peptidien suhteellisia tehokkuusarvoja (somatostatiini = 100 %) kasvuhormonin erityksen ehkäisyn ja arginiini-indusoidun insuliini- ja glukagonierityksen ehkäisyn suhteen.

Taulukko II

Somatostatiinin ja substituoitujen somatostatiinien suhteelliset tehokkuusarvot (SRIF) kasvuhormonin (GH) erittymisen ehkäisyssä aivolisäkkeestä otetuista soluista in vitro sekä arginiini-indusoidun insuliini- ja glukagonierittymisen ehkäisyssä in vivo. In vivo-määrittelyksissä peptidit annettiin injektioina kaulalaskimoon välittömästi ennen arginiini-injektiota (100 mg/100 g kehonpainoa).

Peptidi	GH	Insuliini	Glukagoni
SRIF	100	100	100
Ala ² SRIF	190	135	279
D-Ala ² SRIF	103	227	240
Ala ⁵ SRIF	130	132	-
Ala ⁶ SRIF	1	<10	-
Ala ⁷ SRIF	3	<10	-
Ala ⁸ SRIF	<0.5	<10	-
Ala ¹⁰ SRIF	25	14	-
Ala ¹¹ SRIF	2	<10	-
Ala ¹² SRIF	4	26	-
Ala ¹³ SRIF	6	27	-

Patenttivaatimukset.

1. Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisen peptidin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan N^{α} -suojatun Cys-aminohapon ja kloorimetyloidun hartsin esteri, Cys-aminohapon suojar ryhmä poistetaan, ja vaiheittain liitetään tähän Cys-aminohappoon N^{α} - ja sivuketjusuojattuja aminohappoja, jolloin muodostuu hartsiin liittynyt peptidi, jolla on rakenne R_1 -Cys-Lys- R_2 -Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-hartsi, jossa R_1 on aminohapoista, dipeptideistä, tripeptideistä, pentapeptideistä, alifaattisista, aromaattisista tai syklisistä, 1-10 hiiliatomia sisältävistä orgaanisista hapoista johdettu asyyliryhmä, vety tai des- R_1 , ja R_2 on Ala, Asn tai des- R_2 .

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on aminohappo.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on dipeptidi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on tripeptidi.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on pentapeptidi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on 1-10 hiiliatomia sisältävä aromaattinen happo.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on 1-10 hiiliatomia sisältävä syklinen orgaaninen happo.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Gly, Ala, Ala-Gly, asetyyli-Ala-Gly, des-Ala-Gly-desamino-Cys, Tyr-Gly, Sarc-Gly, Tyr-Ala-Gly, Ala-Tyr-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-D-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, asetyyli, akryyli, pivaloyyli tai bentsyyli.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_2 on Ala.

10. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_2 on Asn.

11. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Gly.

12. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Ala.
13. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on D-Ala.
14. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly.
15. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on asetyyli-Ala-Gly.
16. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Tyr-Gly.
17. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Sarc-Gly.
18. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Tyr-Ala-Gly.
19. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Tyr-Gly.
20. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on asetyyli.
21. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on akryyli.
22. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on pivaloyyli.
23. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on bentsoyyli.
24. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että Cys:iin mahdollisesti liittynyt Ala on Di-isomeeri.
25. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_2 on Ala.
26. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_2 on D-Ala.
27. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn ja Cys³:n tilalla on Ala.
28. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Lys⁴:n tilalla on Ala.
29. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Phe⁶:n tilalla on Ala.
30. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Phe⁷:n tilalla on Ala.

31. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Lys⁹:n tilalla on Ala.

32. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Thr¹⁰:n tilalla on Ala.

33. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Phe¹¹:n tilalla on Ala.

34. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Thr¹²:n tilalla on Ala.

35. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Ser¹³:n tilalla on Ala.

36. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Cys¹⁴:n tilalla on Ala.

37. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Cys³:n ja Cys¹⁴:n tilalla on Ala.

38. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että D-Trp:n tilalla on Ala.

39. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten, farmaseuttisesti käyttökelpoisten peptidien valmistuksessa käytettävä välituote, tunnettu siitä, että se on hartsiin liittynyt peptidi jolla on rakenne R_1 -Cys-Lys- R_2 -Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-hartsi, jossa R_1 on aminohapoista, dipeptideistä, tripeptideistä, pentapeptideistä alifaattisista, aromaattisista tai syklisistä, 1-10 hiiliatomia sisältävistä orgaanisista hapoista johdettu asyyli-ryhmä, vety tai des- R_1 , ja R_2 on Ala, Asn tai des- R_2 .

40. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on aminohappo.

41. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on dipeptidi.

42. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on tripeptidi.

43. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on pentapeptidi.

44. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on 1-10 hiiliatomia sisältävä aromaattinen happo.

45. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on 1-10 hiiliatomia sisältävä syklinen orgaaninen happo.

46. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Gly, Ala, Ala-Gly, asetyyli-Ala-Gly, des-Ala-Gly-desamino-Cys, Tyr-Gly, Sarc-Gly, Tyr-Ala-Gly, Ala-Tyr-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-D-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, asetyyli, akryyli, pivaloyyli tai bentsyyli.

47. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_2 on Ala.

48. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_2 on Asn.

49. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Gly.

50. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Ala.

51. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on D-Ala.

52. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly.

53. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on asetyyli-Ala-Gly.

54. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Tyr-Gly.

55. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Sarc-Gly.

56. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Tyr-Ala-Gly.

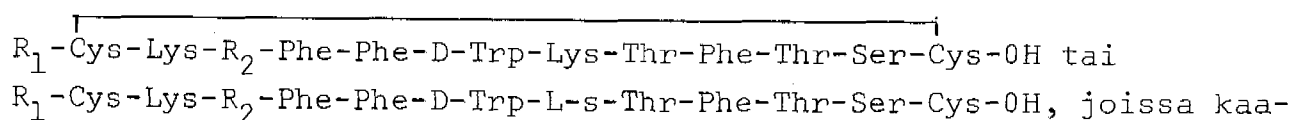
57. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Tyr-Gly.

58. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on asetyyli.

59. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on akryyli.

60. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on pivaloyyli.

61. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on bentsoyyli.
62. Patenttivaatimuksen 46 mukainen välituote, tunnettu siitä, että Cys:iin mahdollisesti liittynyt Ala on D-isomeeri.
63. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_2 on Ala.
64. Patenttivaatimuksen 39 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_2 on D-Ala.
65. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn ja Cys³:n tilalla on Ala.
66. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Lys⁴:n tilalla on Ala.
67. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Phe⁶:n tilalla on Ala.
68. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Phe⁷:n tilalla on Ala.
69. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Lys⁹:n tilalla on Ala.
70. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Thr¹⁰:n tilalla on Ala.
71. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Phe¹¹:n tilalla on Ala.
72. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Thr¹²:n tilalla on Ala.
73. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Ser¹³:n tilalla on Ala.
74. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Cys¹⁴:n tilalla on Ala.
75. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Cys³:n ja Cys¹⁴:n tilalla on Ala.
76. Patenttivaatimuksen 39 mukainen välituote, tunnettu siitä, että D-Trp:n tilalla on Ala.
77. Farmaseuttisesti aktiivinen peptidi, jolla on rakenne



voissa R_1 on aminohapoista, dipeptideistä, tripeptideistä, pentapeptideistä, alifaattisista, aromaattisista tai syklisistä, 1-10 hiiliatomia sisältävistä orgaanisista hapoista johdettu asyyli-ryhmä, vety tai des- R_1 , ja R_2 on Ala, Asn tai des- R_2 .

78. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on aminohappo.

79. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on dipeptidi.

80. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on tripeptidi.

81. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on pentapeptidi.

82. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on 1-10 hiiliatomia sisältävä aromaattinen happo.

83. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on 1-10 hiiliatomia sisältävä syklinen orgaaninen happo.

84. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Gly, Ala, Ala-Gly, asetyyli-Ala-Gly, des-Ala-Gly-desamino-Cys, Tyr-Gly, Sarc-Gly, Tyr-Ala-Gly, Ala-Tyr-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-D-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, asetyyli, akryyli, pivaloyyli tai bentsyyli.

85. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_2 on Ala.

86. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_2 on Asn.

87. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Gly.

88. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Ala.

89. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on D-Ala.

90. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly.

91. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on asetyyli-Ala-Gly.

92. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Tyr-Gly.

93. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Sarc-Gly.
94. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Tyr-Ala-Gly.
95. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Tyr-Gly.
96. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on asetyyli.
97. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on akryyli.
98. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on pivaloyyli.
99. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on bentsooyli.
100. Patenttivaatimuksen 84 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että Cys:iin mahdollisesti liittynyt Ala on D-isomeeri.
101. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_2 on Ala.
102. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_2 on D-Ala.
103. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn ja Cys³:n tilalla on Ala.
104. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Lys⁴:n tilalla on Ala.
105. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Phe⁶:n tilalla on Ala.
106. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Phe⁷:n tilalla on Ala.
107. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Lys⁹:n tilalla on Ala.
108. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Thr¹⁰:n tilalla on Ala.
109. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Phe¹¹:n tilalla on Ala.
110. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Thr¹²:n tilalla on Ala.

111. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Ser¹³:n tilalla on Ala.

112. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Cys¹⁴:n tilalla on Ala.

113. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Cys³:n ja Cys¹⁴:n tilalla on Ala.

114. Patenttivaatimuksen 77 mukainen peptidi, t u n n e t t u siitä, että D-Trp:n tilalla on Ala.

115. Menetelmä aivolisäkkeen kasvuhormonierityksen ehkäisemiseksi tai haiman glukagoni- ja insuliinierityksen ehkäisemiseksi imettäväsillä, t u n n e t t u siitä, että imettäväisen verenkiertoon viedään suoraan tai epäsuorasti tehokas määrä peptidiä, jolla on kaava

R_1 -Cys-Lys- R_2 -Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH tai R_1 -Cys-Lys- R_2 -Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH, joissa kaavoissa R_1 on aminohapoista, dipeptideistä, tripeptideistä, penta-peptideistä, alifaattisista tai syklisistä, 1-10 hiiliatomia sisältävistä orgaanisista hapoista johdettu asyyli-ryhmä, vety tai des- R_1 , ja R_2 on Ala, Asn tai des- R_2 .

116. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on aminohappo.

117. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on dipeptidi.

118. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on tripeptidi.

119. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on pentapeptidi.

120. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on 1-10 hiiliatomia sisältävä aromaattinen happo.

121. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on 1-10 hiiliatomia sisältävä syklinen orgaaninen happo.

122. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Gly, Ala, Ala-Gly, asetyyli-Ala-Gly, des-Ala-Gly-desamino-Cys, Tyr-Gly, Sarc-Gly, Tyr-Ala-Gly, Ala-Tyr-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-D-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, asetyyli, akryyli, pivaloyyli tai bentsyyli.

123. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_2 on Ala.

124. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_2 on Asn.

125. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_1 on Gly.

126. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_1 on Ala.

127. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_1 on D-Ala.

128. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_1 on Ala-Gly.

129. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_1 on asetyyli-Ala-Gly.

130. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_1 on Tyr-Gly.

131. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_1 on Sarc-Gly.

132. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_1 on Tyr-Ala-Gly.

133. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_1 on Ala-Tyr-Gly.

134. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_1 on asetyyli.

135. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_1 on akryyli.

136. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_1 on pivaloyyli.

137. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_1 on bentsoyyli.

138. Patenttivaatimuksen 122 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että Cys:iin mahdollisesti liittynyt Ala on Di-isomeeri.

139. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_2 on Ala.

140. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R_2 on D-Ala.

141. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn ja Cys³:n tilalla on Ala.

142. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Lys⁴:n tilalla on Ala.

143. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Phe⁶:n tilalla on Ala.

144. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Phe⁷:n tilalla on Ala.

145. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Lys⁹:n tilalla on Ala.

146. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Thr¹⁰:n tilalla on Ala.

147. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Phe¹¹:n tilalla on Ala.

148. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Thr¹²:n tilalla on Ala.

149. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Ser¹³:n tilalla on Ala.

150. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Cys¹⁴:n tilalla on Ala.

151. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Cys³:n ja Cys¹⁴:n tilalla on Ala.

152. Patenttivaatimuksen 115 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että D-Trp:n tilalla on Ala.

153. Farmaseuttisesti aktiivisesta yhdisteestä valmistettu annosyksikkö, t u n n e t t u siitä, että se sisältää farmaseuttisesti tehokasta kantoainetta ja peptidiä, jolla on rakenne

R_1 -Cys-Lys- R_2 -Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH tai R_1 -Cys-Lys- R_2 -Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH, joissa kaavoissa R_1 on aminohapoista, dipeptideistä, tripeptideistä, penta-peptideistä, alifaattisista, aromaattisista tai syklisistä, 1-10 hiiliatomia sisältävistä orgaanisista hapoista johdettu asyyliiryhmä, vety tai des- R_1 , ja R_2 on Ala, Asn tai des- R_2 .

154. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on aminohappo.
155. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on dipeptidi.
156. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on tripeptidi.
157. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on pentapeptidi.
158. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on 1-10 hiiliatomia sisältävä aromaattinen happo.
159. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on 1-10 hiiliatomia sisältävä syklinen orgaaninen happo.
160. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Gly, Ala, Ala-Gly, asetyyli-Ala-Gly, des-Ala-Gly-desamino-Cys, Tyr-Gly, Sarc-Gly, Tyr-Ala-Gly, Ala-Tyr-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-D-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, asetyyli, akryyli, pivaloyyli tai bentsyyli.
161. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_2 on Ala.
162. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_2 on Asn.
163. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Gly.
164. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Ala.
165. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on D-Ala.
166. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly.
167. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on asetyyli-Ala-Gly.
168. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Tyr-Gly.
169. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Sarc-Gly.

170. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Tyr-Ala-Gly.

171. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Tyr-Gly.

172. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on asetyyli.

173. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on akryyli.

174. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on pivaloyyli.

175. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on bentsoyli.

176. Patenttivaatimuksen 160 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että Cys:iin mahdollisesti liittynyt Ala on D-isomeeri.

177. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_2 on Ala.

178. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_2 on D-Ala.

179. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn ja Cys³:n tilalla on Ala.

180. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Lys⁴:n tilalla on Ala.

181. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Phe⁶:n tilalla on Ala.

182. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Phe⁷:n tilalla on Ala.

183. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Lys⁹:n tilalla on Ala.

184. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Thr¹⁰:n tilalla on Ala.

185. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Phe¹¹:n tilalla on Ala.

186. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Thr¹²:n tilalla on Ala.

187. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Ser¹³:n tilalla on Ala.

188. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Cys¹⁴:n tilalla on Ala.

189. Patenttivaatimuksen 153 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että R_1 on Ala-Gly, R_2 on Asn, ja Cys³:n ja Cys¹⁴:n tilalla on Ala.

190. Patenttivaatimuksen 1 mukainen annosyksikkö, tunnettu siitä, että D-Trp:n tilalla on Ala.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en peptid, som är användbar som en farmaceutiskt aktiv förening, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer en ester av N-skyddad Cys-aminosyra och stegvis kopplar N- och sidokedjeskyddade aminosyror till nämnda Cys-aminosyra för bildande av en hartskopplad peptid med strukturen R_1 -Cys-Lys- R_2 -Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-harts, vari R_1 är en acylgrupp deriverad från gruppen bestående av aminosyror, dipeptider, tripeptider, pentapeptider, alifatiska, aromatis- ka och cykliska organiska syror med 1-10 kolatomer, väte och des- R_1 , och R_2 är vald bland Ala, Asn och des- R_2 .

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är en aminosyra.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är en dipeptid.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är en tripeptid.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är en pentapeptid.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är en aromatisk syra med 1-10 kolatomer.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är en cyklisk organisk syra med 1-10 kolatomer.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är vald från gruppen bestående av Gly, Ala, Ala-Gly, Acetyl-Ala-Gly, des-Ala-Gly-des-amino-Cys, Tyr-Gly, Sarc-Gly, Tyr-ala-Gly, Ala-Tyr-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-D-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, Acetyl, Akryl, Pivalyl och Bensoyl.

9. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är Ala.

10. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är Asn.

11. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är Gly.

12. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är Ala.

13. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är D-Ala.

14. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Ala-Gly.
15. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Acetyl-Ala-Gly.
16. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Tyr-Gly.
17. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Sarc-Gly.
18. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Tyr-Ala-Gly.
19. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Ala-Tyr-Gly.
20. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Acetyl.
21. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Akryl.
22. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Pivalyl.
23. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Bensoyl.
24. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav,
att eventuell Ala kopplad till Cys³ är D-isomeren.
25. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₂ är Ala.
26. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₂ är D-Ala.
27. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Ala-Gly, R₂ är Asn och Ala är substituerat i stället för Cys³.
28. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Ala-Gly, R₂ är Asn och Ala är substituerat i stället för Lys⁴.
29. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Ala-Gly, R₂ är Asn, och Ala är substituerat i stället för Phe⁶.
30. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Ala-Gly, R₂ är Asn, och Ala är substituerat i stället för Phe⁷.
31. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Ala-Gly, R₂ är Asn, och Ala är substituerat i stället för Lys⁹.
32. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R₁ är Ala-Gly, R₂ är Asn, och Ala är substituerat i stället för Thr¹⁰.

33. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Phe¹¹.

34. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Thr¹².

35. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Ser¹³.

36. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Cys¹⁴.

37. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Cys³ och Cys¹⁴.

38. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att Ala är substituerat i stället för D-Trp.

39. Mellanprodukt lämplig för framställning av peptider enligt patentkravet 1 och av farmaceutisk användbarhet, varvid nämnda mellanprodukt k ä n n e t e c k n a s av en peptid kopplad till ett hartsunderlag och nämnda mellanprodukt har strukturen R_1 -Cys-Lys- R_2 -Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-harts, vari R_1 är en acylgrupp deriverad från gruppen bestående av aminosyror, dipeptider, tripeptider, pentapeptider, alifatiska, aromatis- ka och cykliska organiska syror med 1-10 kolatomer, väte och des- R_1 , och R_2 är vald bland Ala, Asn och des- R_2 .

40. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är en aminosyra.

41. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är en dipeptid.

42. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är en tripeptid.

43. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är en pentapeptid.

44. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är en aromatisk syra med 1-10 kolatomer.

45. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är en cyklisk organisk syra med 1-10 kolatomer.

46. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är vald från gruppen bestående av Gly, Ala, Ala-Gly, Acetyl-Ala-Gly, des-Ala-Gly-des-amino-Cys, Tyr-Gly, Sarc-Gly, Tyr-ala-Gly, Ala-Tyr-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-D-Ala,

Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, Acetyl, Akryl, Pivalyl och Bensoyl.

47. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_2 är Ala.

48. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_2 är Asn.

49. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Gly.

50. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Ala.

51. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är D-Ala.

52. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Ala-Gly.

53. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Acetyl-Ala-Gly.

54. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Tyr-Gly.

55. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Sarc-Gly.

56. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Tyr-Ala-Gly.

57. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Ala-Tyr-Gly.

58. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Acetyl.

59. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Akryl.

60. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Pivalyl.

61. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Bensoyl.

62. Mellanprodukt enligt patentkravet 46, k ä n n e t e c k n a d
därav, att eventuellt Ala kopplad till Cys³ är D-isomeren.

63. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_2 är Ala.

64. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_2 är D-Ala.

65. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn och Ala är substituerat i stället för
Cys³.

66. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn och Ala är substituerat i stället för Lys⁴.

67. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Phe⁶.

68. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Phe⁷.

69. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Lys⁹.

70. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Thr¹⁰.

71. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Phe¹¹.

72. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Thr¹².

73. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Ser¹³.

74. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Cys¹⁴.

75. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Cys³ och Cys¹⁴.

76. Mellanprodukt enligt patentkravet 39, k ä n n e t e c k n a d därav, att Ala är substituerat i stället för D-Trp.

77. Farmaceutiskt aktiv peptid, k ä n n e t e c k n a d därav, att den valts från gruppen bestående av R_1 -Cys-Lys- R_2 -Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH och R_1 -Cys-Lys- R_2 -Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH, vari R_1 är en acylgrupp deriverad från gruppen bestående av aminosyror, dipeptider, tripeptider, pentapeptider, alifatiska, aromatiska och cykliska organiska syror med 1-10 kolatomer, väte och des- R_1 , och R_2 är vald bland Ala, Asn och des- R_2 .

78. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är en aminosyra.

79. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är en dipeptid.

80. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är tripeptid.

81. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är pentapeptid.

82. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är aromatisk syra med 1-10 kolatomer.

83. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är cyklisk organisk syra med 1-10 kolatomer.

84. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är vald från gruppen bestående av Gly, Ala, Ala-Gly, Acetyl-Ala-Gly, des-Ala-Gly-des-amino-Cys, Tyr-Gly, Sarc-Gly, Tyr-ala-Gly, Ala-Tyr-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-D-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, Acetyl, Akryl, Pivalyl och Bensoyl.

85. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_2 är Ala.

86. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_2 är Asn.

87. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Gly.

88. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala.

89. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är D-Ala.

90. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly.

91. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Acetyl-Ala-Gly.

92. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Tyr-Gly.

93. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Sarc-Gly.

94. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Tyr-Ala-Gly.

95. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Tyr-Gly.

96. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_1 är Acetyl.

97. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_1 är Akryl.

98. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_1 är Pivalyl.

99. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_1 är Bensoyl.

100. Peptid enligt patentkravet 84, k ä n n e t e c k n a d därav,
att eventuell Ala kopplad till Cys³ är D-isomeren.

101. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_2 är Ala.

102. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_2 är D-Ala.

103. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn och Ala är substituerat i stället för Cys³.

104. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn och Ala är substituerat i stället för Lys⁴.

105. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Phe⁶.

106. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Phe⁷.

107. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Lys⁹.

108. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Thr¹⁰.

109. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Phe¹¹.

110. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Thr¹².

111. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Ser¹³.

112. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Cys¹⁴.

113. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Cys³
och Cys¹⁴.

114. Peptid enligt patentkravet 77, k ä n n e t e c k n a d därav,
att Ala är substituerat i stället för D-Trp.

115. Sätt att hämma utsöndringen av tillväxthormon i hypofysen eller utsöndringen av glukagon och insulin i bukspottskörteln hos däggdjur, k ä n n e t e c k n a t därav, att i däggdjurets blodomlopp införs direkt eller indirekt en effektiv mängd av en peptid vald från gruppen bestående av R_1 -Cys—Lys- R_2 -Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH och R_1 -Cys-Lys- R_2 -Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH, vari R_1 är en acylgrupp deriverad från gruppen bestående av aminosyror, dipeptider, tripeptider, pentapeptider, alifatiska, aromatiska och cykliska organiska syror med 1-10 kolatomer, väte och des- R_1 , och R_2 är vald bland Ala, Asn och des- R_2 .

116. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är en aminosyra.

117. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är en dipeptid.

118. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är en tripeptid.

119. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är en pentapeptid.

120. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är en aromatisk syra med 1-10 kolatomer.

121. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är en cyklisk organisk syra med 1-10 kolatomer.

122. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är vald från gruppen bestående av Gly, Ala, Ala-Gly, Acetyl-Ala-Gly, des-Ala-Gly-des-amino-Cys, Tyr-Gly, Sarc-Gly, Tyr-Ala-Gly, Ala-Tyr-Gly, Gly-Gly-Ala-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-D-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, Acetyl, Akryl, Pivalyl och Bensoyl.

123. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är Ala.

124. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är Asn.

125. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är Gly.

126. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är Ala.

127. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är D-Ala.

128. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är Ala-Gly.

129. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Acetyl-Ala-Gly.
130. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Tyr-Gly.
131. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Sarc-Gly.
132. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Tyr-Ala-Gly.
133. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Ala-Tyr-Gly.
134. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Acetyl.
135. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Akryl.
136. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Pivalyl.
137. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Bensoyl.
138. Sätt enligt patentkravet 122, k ä n n e t e c k n a t därav,
att eventuellt Ala kopplad till Cys³ är D-isomeren.
139. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_2 är Ala.
140. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_2 är D-Ala.
141. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn och Ala är substituerat i stället för Cys³.
142. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn och Ala är substituerat i stället för Lys⁴.
143. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Phe⁶.
144. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Phe⁷.
145. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Lys⁹.
146. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Thr¹⁰.
147. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav,
att R_1 är Ala-Gly-² R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Phe¹¹.

148. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Thr¹².

149. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn- och Ala är substituerat i stället för Ser¹³.

150. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn- och Ala är substituerat i stället för Cys¹⁴.

151. Sättenligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn- och Ala är substituerat i stället för Cys³ och Cys 14.

152. Sätt enligt patentkravet 115, k ä n n e t e c k n a t därav, att Ala är substituerat i stället för D-Trp.

153. Doseringsenhet av en farmaceutiskt aktiv förening, k ä n n e t e c k n a d därav, att den består av en farmaceutiskt effektiv bärare och en peptid vald från gruppen bestående av R_1 -Cys-Lys- R_2 -Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH och R_1 -Cys-Lys- R_2 -Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH, vari R_1 är en acylgrupp deriverad från gruppen bestående av aminosyror, dipeptider, tripeptider, pentapeptider, alifatiska, aromatiska och cykliska organiska syror med 1-10 kolatomer, väte och des- R_1 , och R_2 är vald bland Ala, Asn och des- R_2 .

154. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är en aminosyra.

155. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är en dipeptid.

156. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är en tripeptid.

157. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är en pentapeptid.

158. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är aromatisk syra med 1-10 kolatomer.

159. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är en cyklisk organisk syra med 1-10 kolatomer.

160. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är vald från gruppen bestående av Gly, Ala, Ala-Gly, Acetyl-Ala-Gly, des-Ala-Gly-des-amino-Cys, Tyr-Gly, Sarc-Gly, Tyr-Ala-Gly, Ala-Tyr-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, Gly-Gly-Gly-Ala-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-D-Ala, Gly-Gly-Gly-Ala-Gly, Acetyl, Akryl, Pivalyl och Bensoyl.

161. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_2 är Ala.

162. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_2 är Asn.
163. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Gly.
164. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Ala.
165. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är D-Ala.
166. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Ala-Gly.
167. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Acetyl-Ala-Gly.
168. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Tyr-Gly.
169. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Sarc-Gly.
170. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Tyr-Ala-Gly.
171. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Ala-Tyr-Gly.
172. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Acetyl.
173. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Akryl.
174. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Pivalyl.
175. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Bensoyl.
176. Doseringsenhet enligt patentkravet 160, k ä n n e t e c k n a d
därav, att eventuellt Ala kopplad till Cys³ är D-isomeren.
177. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_2 är Ala.
178. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_2 är D-Ala.
179. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för
Cys³.
180. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d
därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för
Lys⁴.

181. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Phe⁶.

182. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Phe⁷.

183. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Lys⁹.

184. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Thr¹⁰.

185. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Phe¹¹.

186. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Thr¹².

187. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Ser¹³.

188. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Cys¹⁴.

189. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att R_1 är Ala-Gly, R_2 är Asn, och Ala är substituerat i stället för Cys³ och Cys¹⁴.

190. Doseringsenhet enligt patentkravet 153, k ä n n e t e c k n a d därav, att Ala är substituerat i stället för D-Trp.