



Patentdirektoratet

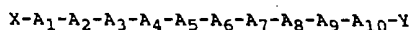
- (21) Patentansøgning nr.: 6144/89 (51) Int. Cl. 5: C 07 K 7/06  
 (22) Indleveringsdag:.... 06 dec 1989  
 (24) Løbedag:..... 06 dec 1989  
 (41) Alm. tilgængelig:.... 08 jun 1990  
 (62) Stamansøgningsnummer:.....  
 (86) International ansøgning nr.:... -  
 (86) International indleveringsdag:  
 (85) Videreførselsdag:  
 (30) Prioritet: 07 dec 1988 US 281121  
 (71) Ansøger: \*Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road;  
 Cincinnati; Ohio 45215, US  
 (72) Opfinder: John Leonard \*Krstensky, 3749 Ault Park; Cincinnati; Ohio  
 45208, US  
 (74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co., H. C. Andersens Boulevard 4  
 , 1553, København V

## (54) Peptidderivater

## (57) Sammendrag

6144-89

Hidtil ukendte peptidderivater med den almene formel



i hvilken

X er en terminal aminorest valgt blandt hydrogen, en eller to alkylgrupper med 1-6 carbonatomer, en eller to acylgrupper med 2-10 carbonatomer, carbobenzyloxy eller tert.butylloxycarbonyl,

A<sub>1</sub> er en binding eller et peptidfragment indeholdende fra 1 til 11 rester af en vilkårlig aminosyre,

A<sub>2</sub> er Phe, SubPhe, β-(2- og 3-thienyl)-alanin, β-(2- og 3-furanyl)-alanin, β-(2-, 3- og 4-pyridyl)-alanin, β-(benzothienyl-2- og 3-yl)-alanin, β-(1- og 2-naphthyl)-alanin, Tyr eller Trp,

A<sub>3</sub> er Glu eller Asp,

A<sub>4</sub> er en vilkårlig aminosyre eller en gruppe valgt fra X1 til X23,

A<sub>5</sub> er Ile, Val, Leu, Nle eller Phe,

A<sub>6</sub> er Pro, Hyp, 3,4-dehydroPro, thiazolidin-4-carboxylat, Sar, NMePgl, D-Ala eller en gruppe valgt fra X1 til X23,

A<sub>7</sub> er en binding eller en vilkårlig aminosyre,

A<sub>8</sub> er en vilkårlig aminosyre,

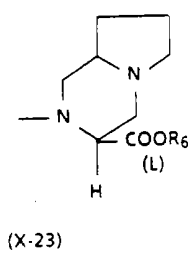
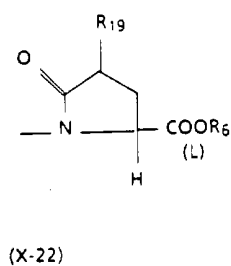
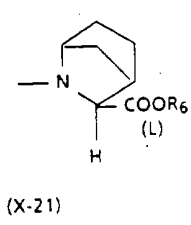
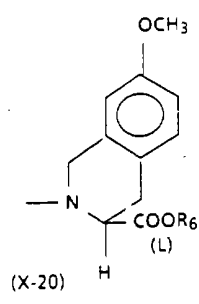
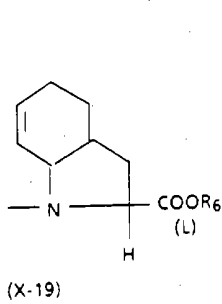
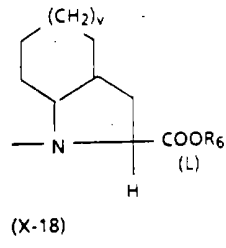
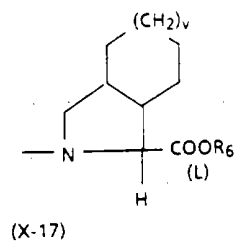
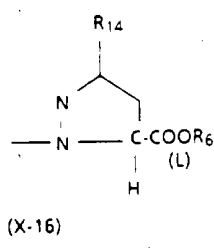
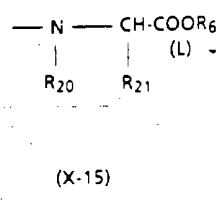
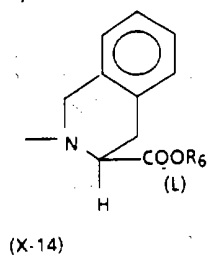
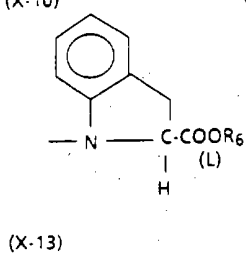
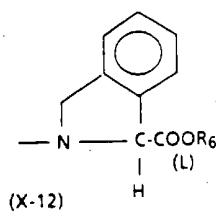
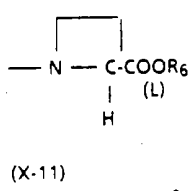
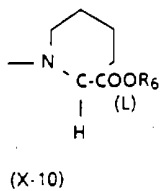
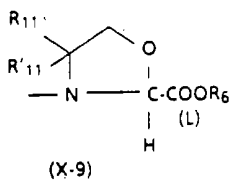
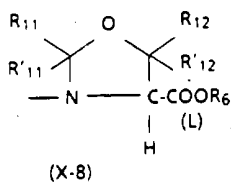
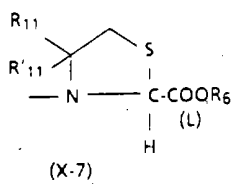
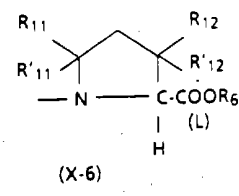
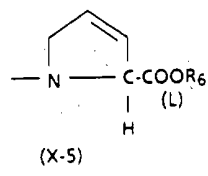
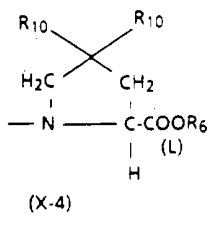
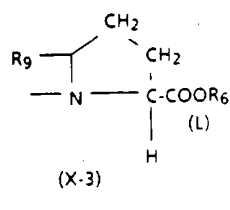
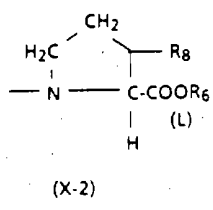
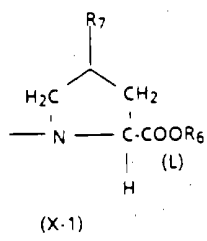
A<sub>9</sub> er en lipophil aminosyre valgt blandt Tyr, Trp, Phe, Leu, Nle, Ile, Val, Cha og Pro og er et dipeptid indeholdende mindst én af disse lipophile aminosyrer,

A<sub>10</sub> er en binding eller er et peptidfragment indeholdende fra 1 til 5 rester af en vilkårlig aminosyre, og

Y er en terminal carboxyrest valgt blandt OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, amino, mono- eller di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-substitueret amino og benzylamino,

idet X1-X23 har følgende betydninger:

fortsættes



hvor

R<sub>7</sub> betyder H, alkyl, halogen, OH, NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, NH<sub>2</sub>, NR<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>, NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Y, OCO-N(R<sub>15</sub>)<sub>2</sub>, O-alkyl, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-F', C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl-thio eller S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-F',

Y betyder Ph', thienyl, furyl, cycloalkyl, pyridyl, 1- eller 2-Nap,

Ph' betyder phenyl, der eventuelt er substitueret med (R<sub>13</sub>)<sub>p</sub><sup>-</sup>,

Nap er naphthyl, der eventuelt er substitueret med (R<sub>5</sub>)<sub>p</sub><sup>-</sup>, F' er Ph' eller Nap,

R<sub>8</sub> er allyl, halogen, -O-CO-N(R<sub>15</sub>)<sub>2</sub>, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-F', C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylthio eller S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-F',

R<sub>9</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, keto eller -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ph'

R<sub>10</sub> er halogen eller Y'-R<sub>16</sub>,

R<sub>11</sub>, R'<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> og R'<sub>12</sub> er hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, eller R'<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> og R'<sub>12</sub> er hydrogen og R<sub>11</sub> er Ph,

R<sub>13</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylthio, Cl, Br, F, CF<sub>3</sub>, OH, phenyl, phenoxy, phenylthio eller phenylmethyl,

R<sub>5</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylthio, Cl, Br, F, CF<sub>3</sub> eller OH,

m er 0-4,

p er 1-3, forudsat at p kun er større end 1, såfremt R<sub>13</sub> eller R<sub>5</sub> betyder Me, MeO, Cl, Br eller F,

R<sub>14</sub> er H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Ph, thienyl, furyl eller pyridyl,

R<sub>15</sub> er H eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl,

Y' er O eller S,

R<sub>16</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ph', eller R<sub>16</sub>-grupperne er forenet til dannelse af en 5- eller 6-leddet ring, i hvilken en eller flere carbonatomer eventuelt er substitueret med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl,

R<sub>17</sub> er H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-cycloalkyl eller phenyl,

R<sub>18</sub> er H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy eller phenyl,

v betyder 0-2,

R<sub>19</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-phenyl,

R<sub>20</sub> er H, alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z, (men ikke, når Z betyder usubstitueret phenyl), indan-2-yl eller perhydro-indan-2-yl,

R<sub>21</sub> er H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl eller (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-G,

G er phenyl, 4-hydroxy- eller 3,4-dihydroxy-phenyl, OH, 1H-indol-3-yl, 1H-imidazol-4-yl, NH<sub>2</sub>, SH, S-alkyl, guanidino eller CONH<sub>2</sub>,

R<sub>22</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, benzyl eller phenylethyl,

R<sub>23</sub> er H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, benzyl eller phenylethyl, og

R<sub>6</sub> er H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, benzyl, benzhydryl, en alkali- eller jordalkalimetalsaltion, -CH(R<sub>17</sub>)-O-COR<sub>18</sub> eller (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>, forudsat, at en eller begge af A<sub>4</sub> og A<sub>6</sub> skal være valgt blandt X<sub>1</sub> til X<sub>23</sub>, idet A<sub>4</sub> og A<sub>6</sub> desuden ikke begge kan betegne en Pro-gruppe, kan anvendes i lægemidler som anti-koagulationsmidler.