



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	3055/75	52 FECHA	11 de marzo de 1975	53 PAIS	SUIZA
51 NUMERO	3572/75		20 de marzo de 1975		"
	10610/75		14 de agosto de 1975		"
	12282/75		22 de septiembre de 1975		"
	12586/75		29 de septiembre de 1975		"
	15117/75		21 de noviembre de 1975		"
	15118/75		21 de noviembre de 1975		"
	15119/75		21 de noviembre de 1975		"
	15252/75		25 de noviembre de 1975		"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS PEPTIDOS.

71 SOLICITANTE (S)
SANDOZ A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Basilea, Suiza.

72 INVENTORES
Edmond Sandrin y Wilfried Bauer.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

inferior o alcoxi inferior,
A es un enlace directo, un
radical alquileno de hasta
6 átomos de carbono o -NH-,

(vii) R_2 -Ala-NH-;

R_2 -Ala-Gly-NH-;

en donde R_2 tiene el significado
previamente indicado,

(viii) $C_6H_5.A^I.CO-M-NH-$,

en donde A^I es un radical alquileno de
hasta 6 átomos de carbono,
y -M- es -(mono- o di-Hal)-Phe-,
-Gly- o -Ala-,

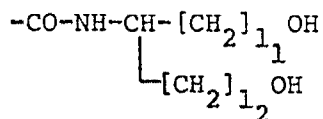
(ix) T-(mono- o di-Hal)-Phe-NH-,

en donde T- es H-, H-Val-
o benzoilo-,

(x) $(CH_2)_n CH.A^I.CO-L-NH-$,

en donde A^I tiene el significado
previamente indicado, y
-L- es -Val-, -Val-(mono- o
di-Hal)-Phe-,
- α -fenil-Gly-, y
n es un número entero entre
4 y 10,

B significa H, o los dos símbolos B significan un enlace directo entre los átomos S,
X significa -Lys-, -Nle- o -Cys-,
Y significa -Asn-, -Gln- o -Thr-, y
Z significa los radicales (i) H; (ii) COOH;
(iii) COOR₃ (en donde R₃ es un grupo alquilo inferior); (iv) -CO-NR₄R₅ (en donde R₄ y R₅, independientemente, significan hidrógeno o un grupo alquilo inferior); (v) -CON(CH₂)_n (en donde n tiene el significado previamente indicado); (vi) CH₂OH; (vii) -CO-asparaginol; -CO-leucinol; -CO-isoleucinol; -CO-valinol; -CO-norleucinol; -CO-glutaminol; -CO-treoninol; (viii) -CO-Leu; -CO-Ser; -CO-Iso-Leu; -CO-Val y sus amidas correspondientes, en donde la porción amida significa el radical -CO-NR₄R₅ o -CO-N(CH₂)_n (en donde n, R₄ y R₅ tienen los significados previamente indicados, o (ix) -CO-ThrOR₃ o -CO-SerOR₃ (en donde R₃ tiene el significado previamente indicado); (x) -CO-NH-(CH₂)_k-OH (en donde k significa un número entero entre 2 y 6), o



(en donde l_1 y l_2 , independientemente, significan un número entero entre 1 y 6);

(xi) $-\text{CO}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{O}$; (xii) $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}_6$ (en donde R_6 significa un anillo heterocíclico saturado de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de oxígeno como miembro del anillo, o un anillo lactona de 5 ó 6 miembros), siendo el caso que en la fórmula I los radicales R_1 , X, Y y Z como también en las demás unidades de la secuencia de péptidos por lo menos una unidad puede hallarse presente en la forma D,

con la condición de que cuando X significa Lys, e Y significa Asn, y todas las demás unidades de la secuencia de péptidos 3 a 14 se hallan presentes en la forma D o L, y, cuando

- (i) R_1 significa H-Ala-Gly-NH- o H-(D)-Ala-Gly-NH-,
Z no puede significar COOH , COOR_3 , CH_2OH o CONR_4R_5 , o, cuando
- (ii) R_1 significa H, NH_2 o H-(D)-Ala-Gly-NH-,
Z no puede significar H, COOH , CONR_4R_5 o $\text{CON} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} (\text{CH}_2)_{4 \text{ ó } 5}$, o, cuando

- (iii) R_1 significa H-(α -amino-
isobutiril)-NH- o H-(D)-Ala-NH-,
Z no puede significar H o COOH,
o, cuando
- (iv) R_1 significa H-Ala-Gly-NH-,
Z no puede significar H, o, cuando
- (v) R_1 significa H-Ala-NH- o R_2^1 -CO-NH-
(en donde R_2^1 es alquilo inferior
o fenilo no substituido),
Z no puede significar COOH, y
- con la condición de que cuando R_1 significa H-Cys-NH o
H-(D)-Cys-NH y/o X significa -Cys- o -(D)-Cys,
B-B no puede significar un enlace directo.

Halógeno significa bromo, flúor y preferente-
mente cloro. El significado alquilo inferior o alcoxi
inferior incluye hasta 6 átomos de carbono, pero prefe-
rentemente significa 2 ó 1 átomo de carbono.

Cuando R_2 significa fenilo substituido, enton-
ces éste preferentemente es mono- o disubstituido, pero
particularmente monosubstituido. Un substituyente se en-
cuentra preferentemente en la posición para.

En el caso A^I o cuando A significa alquileo,
estos preferentemente contienen hasta 3 átomos de carbono.
Con respecto al significado (viii), A^I preferentemente
significa trimetileno. Con respecto al significado (x),
A preferentemente significa metileno.

Ejemplos de porciones -(mono- o di-Hal)-Phe-
son: -(2Cl)-Phe-; -(3Cl)-Phe-; -(4Cl)-Phe- o
-(3,4-di-Cl)-Phe-.

n preferentemente significa un número entero
5 ó 4.

R₁ preferentemente significa, p.ej.,
H-(mono- o di-Hal)-Phe-NH-, fenil-CO-NH-,
H-Val-(mono- o di-Hal)-Phe-NH-, fenilbutiril-NH- o un
radical conteniendo -(D)-Ala, benzoil-(mono- o di-Hal)-
Phe-NH-, ciclohexilacetil- α -fenil-Gly-NH-,
ciclohexilacetil-Val-(mono- o di-Hal)-Phe-NH-,
ciclohexilacetil-Val-NH-, H-Val-NH, H, H-(α -amino-
isobutiril)-NH-, H-(mono- o di-Hal)-Phe-NH-.

X preferentemente significa Lys y particu-
larmente Nle.

Y significa preferentemente Gln y particu-
larmente Asn.

k preferentemente significa 2 ó 3.

Cuando Z tiene el significado (x) o (xii), éste
preferentemente comprende una secuencia -CO-NH- $\overset{\curvearrowright}{\text{CH}}$ -CH₂-O-,
y significa, p.ej., -CO.NH.CH(CH₂.OH)CH₂.CH₂.CH₂.OH;
-CO-NH-CH(CH₂OH).CH₂.CH₂.OH; -CO-NH-CH.CH₂.CH₂.CO.O.CH₂;
-CO-NH.CH CH₂.CO.O.CH₂; -CO-NH.CH.CH₂.CH₂.O.CH₂;
-CO-NH.CH CH₂.CH₂.CH₂.O.CH₂.

Z preferentemente no significa H, CH₂OH, COOH o COOR₃.

En el significado preferido arriba indicado los aminoácidos se encuentran presentes tanto en la forma D como en la forma L.

La presente invención comprende procedimientos para la producción de compuestos de la fórmula arriba indicada. Estos pueden producirse de acuerdo con métodos generalmente conocidos para la síntesis de compuestos de este tipo o equivalentes químicos correspondientes.

P.ej., los compuestos de la fórmula arriba indicada pueden producirse

- a) separando por lo menos un grupo protector que se halla presente en un compuesto protegido con la secuencia indicada en la fórmula I, o
- b) enlazando mediante un enlace de amida dos unidades de péptidos, cada una de las mismas conteniendo por lo menos un aminoácido en forma protegida o no protegida, debiéndose efectuar el enlace de péptidos en forma tal que se produzca la secuencia de aminoácidos indicada en la fórmula I, y a continuación llevando a cabo facultativamente la etapa a) del procedimiento, o
- c) convirtiendo un grupo Z en otro grupo Z con la definición arriba indicada, con lo cual se obtiene un

compuesto de fórmula I no protegido o protegido, y en este último caso llevando a cabo la etapa a) del procedimiento, o

- d) oxidando un compuesto de fórmula I, en donde B es hidrógeno, con lo cual se obtiene un compuesto de fórmula I, en donde B-B es un enlace directo.

Los procedimientos arriba indicados son métodos conocidos en la química de los péptidos; éstos pueden llevarse a cabo en forma análoga a los procedimientos descritos en los Ejemplos siguientes.

En cuanto no se describa particularmente la producción de los productos iniciales, estos compuestos son conocidos o pueden producirse y purificarse de acuerdo con métodos de por sí conocidos. Estos compuestos también pueden producirse en forma análoga a los procedimientos descritos en los Ejemplos.

Los compuestos pueden existir en forma de sal o en forma de sus complejos.

Como sales de adición de ácido pueden mencionarse particularmente las sales del ácido clorhídrico y del ácido acético.

Bajo complejos se entienden compuestos en forma de complejo de clase conocida pero con estructura no elucidada que, cuando se les añaden ciertas substancias inorgánicas u orgánicas, proporcionan los compuestos de

fórmula I. Tales sustancias inorgánicas son compuestos que se derivan de metales, p.ej. calcio, magnesio, aluminio, cobalto y particularmente cinc, especialmente sales difícilmente solubles, tales como fosfatos, pirofosfatos y polifosfatos, así como hidróxidos de estos metales, además polifosfatos de metal alcalino. Las sustancias orgánicas son, p.ej., gelatinas no antígenas, p.ej. oxipoligelatina, polivinilpirrolidona y carboximetilcelulosa, además ésteres de ácido sulfónico o de ácido fosfórico del ácido algínico, dextrano, polifenoles y polialcoholes, particularmente fosfato de polifloretina y ácido fítico, así como los productos de la polimerización de aminoácidos, p.ej. protamina, ácido poliglutamínico o ácido poliasparagínico.

Los compuestos exhiben actividad farmacológica. Particularmente producen una inhibición de la secreción de la hormona del crecimiento. Por lo tanto, su uso está indicado en el caso de Diabetes mellitus, en el tratamiento de la acromegalia y de la angiopatía, y también pueden usarse estos compuestos para fines diagnósticos.

Los compuestos producidos de acuerdo con la invención pueden aplicarse en forma de sal o de sus complejos farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sal o de complejo pueden producirse de acuerdo con métodos de por sí conocidos a partir de las bases libres

o viceversa. La presente invención también comprende preparaciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I en forma de sal o de complejo farmacéuticamente aceptable en mezcla con un soporte o un disolvente. Tales preparaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de tabletas o de soluciones para inyección o para infusión. Una solución farmacéutica preferentemente es neutralizada a un pH entre 5 y 8.

La presente invención también comprende preparaciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula I, en donde R_1 es H-(α -amino)-isobutiril-NH- o H-(D)-Ala-NH, X es Lis, Y es Asn, Z es $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ o $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2)_4$ ó 5. Cada uno de los símbolos B preferentemente significa hidrógeno.

En los Ejemplos siguientes todas la temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

Se emplean las abreviaciones siguientes:

Cbo	=	carbobenciloxi
MBzl	=	p-metoxibencilo
Iabu	=	H-(α -amino-isobutirilo)-
(4Cl)Phe	=	p-clorofenilalanilo
ACOH	=	ácido acético
OCP	=	éster triclorofenílico
Trp	=	L-triptofanilo
OSu	=	O-succinimida

EJEMPLO 1: H-(4Cl)Phe-Cys-Lys-Asn-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-
Thr-Ser-Cys-OH

480 mg de Cbo-(4Cl)Phe-Cys(MBzl)-Lys(BOC)-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl, 410 mg de H-Try-OH, 320 mg de H-Cys-OH · ClH y 1,2 cc de tioanisol se disuelven a 0° en 5 cc de ácido trifluoroacético, y se añaden 10 cc de tris(trifluoroacetato) de boro 2 molar en ácido trifluoroacético. La mezcla se sacude a temperatura ambiente durante una hora, se enfría y se le añaden 50 cc de alcohol butílico terc.; se concentra en un vacío y al residuo se le añade una solución de 2-mercapto-etanol 0,01 molar en éter. A continuación se centrifuga. El residuo sólido se disuelve en un poco de ácido acético al 10 % y se purifica mediante cromatografía sobre Sephadex G 25 en un sistema de mercapto-etanol 0,01 molar en ácido acético al 10%. El residuo también puede disolverse en ácido acético al 30% o en una mezcla de butanol n./ácido acético glacial/agua (por ej. 4:2:1) y purificarse mediante cromatografía sobre Sephadex G 25 en un sistema de mercapto-etanol 0,01 molar en ácido acético al 30% o en una mezcla de butanol/ácido acético glacial/agua. Las fracciones que contienen el producto deseado, se combinan, se disuelven en ácido clorhídrico 0,1 normal y se liofilizan, con lo cual se obtiene el compuesto del título.

P.F. 195° (descomp.); $[\alpha]_D^{20} = -20,5^\circ$ en ácido acético
(c = 1).

El material inicial se produce como sigue:

a) Cbo-Lys(BOC)-Asn-Phe-OMe

74,8 g de Cbo-Lys(BOC)-ONP se reaccionan en una solución de 51 g de H-Asn-Phe-OMe · ClH y 21 cc de trietilamina en 300 cc de dimetilformamida. Después de la elaboración posterior se obtiene el compuesto del título.

P.F. 175°; $[\alpha]_D^{20} = -4,4^\circ$ en dimetilformamida (c = 1,0).

b) H-Lys(BOC)-Asn-Phe-OMe

92 g de Cbo-Lys(BOC)-Asn-Phe-OMe se suspenden en una solución de 2 litros de dioxano y 400 cc de agua. Se añade carbón de paladio y se hidrogena a presión normal. Después de la elaboración posterior se obtiene el compuesto del título.

P.F. 122°; $[\alpha]_D^{20} = -8,3^\circ$ en dimetilformamida (c = 1,0).

c) Cbo-(4Cl)Phe-Cys(MBzl)-NH-NH₂

20 g de H-Cys(MBzl)-OMe.CH₃SO₃H y 7 cc de trietilamina se disuelven en 120 cc de dimetilformamida y se añaden 18,2 g de Cbo-(4Cl)Phe-ONP. Se deja reposar durante 16 horas y se concentra a temperatura ambiente, con lo cual se obtiene Cbo-(4Cl)Phe-Cys(MBzl)-OMe (P.F. 115°) después de la elaboración posterior. Este último se disuelve en metanol y se añade hidrato de hidra-

cina. Se deja reposar a temperatura ambiente durante un día. El compuesto del título se obtiene después de la elaboración posterior. P.F. 158°; $[\alpha]_D^{20} = -9,9^\circ$ en dimetilformamida (c = 1).

d) Cbo-(4Cl)Phe-Cys(MBzl)-Lys(BOC)-Asn-Phe-NH-NH₂

6 g de Cbo-(4Cl)Phe-Cys(MBzl)-NH-NH₂ se disuelven en 80 cc de dimetilformamida, se enfría hasta -20°, se añaden 6 cc de ácido clorhídrico 5,3 normal en dioxano y luego 1,3 cc de nitrito butílico terc. y se agita durante 10 minutos a -20°. Después de la adición de 5,5 cc de trietilamina a -20°, se añaden 8,4 g de H-Lys(BOC)-Asn-Phe-OMe, se deja reposar durante la noche a 0°, se concentra, se añade agua a 0° hasta un pH de 2. El precipitado se separa mediante filtración y se lava con agua. El Cbo-(4Cl)Phe-Cys(MBzl)-Lys(BOC)-Asn-Phe-OMe resultante se recristaliza de metanol, luego se disuelve en dimetilformamida y se añaden 7 cc de hidrato de hidracina. Se deja reposar a temperatura ambiente durante un día, se concentra y el residuo se recristaliza de metanol, con lo cual se obtiene el compuesto del título.

P.F. 260°; $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$ en dimetilformamida (c = 1,0).

e) BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl

2,3 g de BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-NH-NH₂ se reaccionan con 1,86 g de H-Cys(MBzl)-OBzl en forma análoga a la descrita en la sección d); se

obtiene el compuesto del título.

P.F. 169°; $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ en dimetilformamida (c = 1).

f) BOC-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl

2,3 g de BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl se disuelven en una mezcla de 10 cc de cloruro de metileno y 6 cc de ácido trifluoroacético y se deja reposar a temperatura ambiente durante 25 minutos. A continuación se precipita H-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl · trifluoroacetato con éter, se separa mediante filtración y se lava con éter. El residuo se disuelve en 7 cc de dimetilformamida, se añaden 1,5 g de BOC-Trp-OCP y 0,3 cc de trietilamina y se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. El producto se precipita con éter/acetato de etilo (1 : 1) y se filtra. Se seca y se obtiene el compuesto del título.

P.F. 167°; $[\alpha]_D^{20} = -17,5^\circ$ en dimetilformamida (c = 1).

g) BOC-Phe-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl

36 g de BOC-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl se reaccionan con 20 g de BOC-Phe-ONP en forma análoga a la descrita en la sección f); se obtiene el compuesto del título.

P.F. 210°; $[\alpha]_D^{20} = 15^\circ$ en dimetilformamida (c = 1,0).







h) Cbo-(4Cl)Phe-Cys(MBzl)-Lys(BOC)-Asn-Phe-Phe-Trp-
Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl











1,5 g de BOC-Phe-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl se disuelven en 30 cc de cloruro de metileno y 30 cc de ácido trifluoroacético. Se deja reposar a temperatura ambiente durante 25 minutos, se concentra mediante evaporación en un vacío y se precipita con éter. Después de filtrar, de lavar con éter y de secar, se obtiene H-Phe-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl · trifluoroacetato.

0,9 g de Cbo-(4Cl)Phe-Cys(MBzl)-Lys(BOC)-Asn-Phe-NH-NH₂ se disuelven en 20 cc de dimetilformamida, se enfría hasta -20° y se añaden 0,6 cc de ácido clorhídrico 5,3 normal en dioxano y luego 0,1 cc de nitrito butílico terc. y se agita a -20° durante 15 minutos. Se añaden 0,7 cc de trietilamina y 1,5 g de H-Phe-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl · trifluoroacetato. Se deja reposar durante la noche a 0°, se concentra mediante evaporación en un vacío, se agita con 100 cc de agua, se filtra, se lava el residuo con agua, luego con metanol, se calienta en metanol, se filtra y se obtiene el compuesto del título.

P.F. 270°; $[\alpha]_D^{20} = -19,3^\circ$ en dimetilformamida (c = 1).

En forma análoga se obtienen los compuestos

Ej. No.	P	Q	P.F. / [α] _D ²⁰
A1	 -NH-CO-Cys-Lys-Asn	Cys-OH	160° / -17.2°
A2	 -NH-CO-Cys-Lys-Gln	Cys-OH	150° / -24.6°
A3	H-Tyr-Cys-Lys-Asn	Cys-OH	160° / -20.0°
A4	NH ₂ -  -CO-Cys-Lys-Asn	Cys-OH	170° / -19.8°
A5	 -(CH ₂) ₃ -CO-Cys-Lys-Asn	Cys-OH	160° / -33.1°
A6	 -(CH ₂) ₃ -CO-Gly-Cys-Lys-Asn	Cys-OH	170° / -27.7°
A7	 -NH-CO-Gly-Cys-Lys-Asn	Cys-OH	160° / -34.3°
A8	H-Cys-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	160° / -24.5°
A9	H-Cys-Cys-Asn	Cys-NH ₂	170° / -23.3°
A10	H-Lys-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	175° / -27.8°
A11	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	170° / -22.4°
A12	H-(4Cl)Phe-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	175° / -23.2°
A13	H-Iabu-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	165° / -21.0°
A14	H-Iabu-Cys-Lys-Thr	Cys-NH ₂	165° / -20.2°

Ej. No.	P	Q	P.F. / [α] _D ²⁰
A15	 -(CH ₂) ₃ -CO-(4Cl)Phe-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	160° / -18.7°
A16	 -(CH ₂) ₃ -CO-Gly-Cys-Nle-Gln	Cys-NH ₂	155° / -18.7°
A17	 -(CH ₂) ₃ -CO-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	145° / -19.5°
A18	 -NH-CO-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	160° / (1) -25.3°
A19	 -NH-CO-Cys-Lys-Gln	Cys-NH ₂	135° / -29.5°
A20	 -NH-CO-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	145° / -10.7°
A21	 -NH-CO-Gly-Cys-Nle-Gln	Cys-NH ₂	150° / -13.4°
A22	NH ₂ -NH-CO-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	130° / -15.8°
A23	 -(CH ₂) ₃ -CO-(D)Ala-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	140° / -13.7°
A24	Benzoyl-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	160° / -34.4°
A25	Benzoyl-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	155° / -37.9°
A26	 -CO-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	
A27	H-(D)-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn	Cys-Val-NH ₂	220° / -47° (2)
A28	H-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn	Cys-N 	210° / -45° (2)

Ej. No.	P	Q	P.F. / [α] _D ²⁰
A29	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-Asparaginol	155° / -22.5°
A30	H-Iabu-Cys-Nle-Asn	Cys-Asparaginol	150° / -44.3°
A31	H-Iabu-Cys-Lys-Asn	Cys-Asparaginol	160° / -47.4°
A32	H-(D)-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn	Cys-Asparaginol	150° / -52.7°
A33	H-(D)-Ala-Gly-Cys-Nle-Asn	Cys-Asparaginol	165° / -49.5° (1)
A34	H-(D)-Val-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	175° / -47.0°
A35	H-(α-Phenylglycyl)-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	180° / -33.3°
A36	H-(D)-Val-(4Cl)Phe-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	165° / -30.9°
A37	H-(D)-Ala-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	
A38	H-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	180° / -27.5°
A39	Cyclohexylacetyl-(D)-Val-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	160° / -19.8° (3)
A40	Cyclohexylacetyl-(α-Phenylglycyl)-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	165° / -19.6° (5)
A41	Cyclohexylacetyl-(D)-Val-(4Cl)Phe-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	165° / -23.7° (3)
A42	Benzoyl-(3,4-dichloro)Phe-Cys-Lys-Asn	Cys-NH ₂	180° / -22.5° (4)
A43	Benzoyl-(3,4-dichloro)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	175° / -23.5° (4)
A44	H-(D)-Ala-Gly-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	160° / -23.9° (4)

Ej. No	P	Q	P.F. $[\alpha]_D^{20}$
A45	H-(D)-Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	175° / -29.1° (3)
A46	H-Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-NH ₂	170° / -30.8° (3)
A47	H-(3Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-Asparaginol	165° / -35.0° (3)
A48	H-(2Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-Asparaginol	170° / -29.8° (3)
A49	H-(3,4diCl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-Asparaginol	162° / -25,5° (3)
A50	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{Cys-NH-CH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{O} \end{array}$	165° / -17.8° (3)

EJEMPLO 2:

H-(D)-Ala-Gly-Cys-Nle-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-asparaginol

Se disuelven 0,4 g del compuesto del Ejemplo A 33 en una mezcla de metanol y ácido acético al 0,5 % y se ajusta el pH a 6 mediante la adición de solución de hidróxido de amonio con agitación. Se añade lentamente, con agitación, solución 0,1 molar de ferricianuro de potasio hasta que permanezca el

color amarillo. Después de otros 15 minutos de agitación, se ajusta el pH a 4-5 con ácido acético. Se filtra a través de una columna corta de Bio Rad AG 3/x4 (forma Cl[⊖]) [≙ resina intercambiadora de aniones débilmente básica].

5 el filtrado, a 0°, a través de una columna de Bio Rex 70 (forma -COOH) [≙ resina intercambiadora de cationes débilmente ácida]. La columna se eluye a continuación con un gradiente de ácido acético con concentraciones

10 crecientes de ácido acético o con un gradiente de ácido acético/piridina. Las fracciones conteniendo el producto deseado se combinan y se liofilizan. El producto de la liofilización se disuelve en un poco de butanol n./ácido acético glacial/agua (2:1:1) o ácido

15 acético al 30 % y se purifica mediante cromatografía sobre Sephadex G 25 en la misma mezcla. Las fracciones conteniendo el producto deseado se combinan, se liofilizan y se obtiene el compuesto del título.

$[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$ (c = 1 en ácido acético al 95 %).

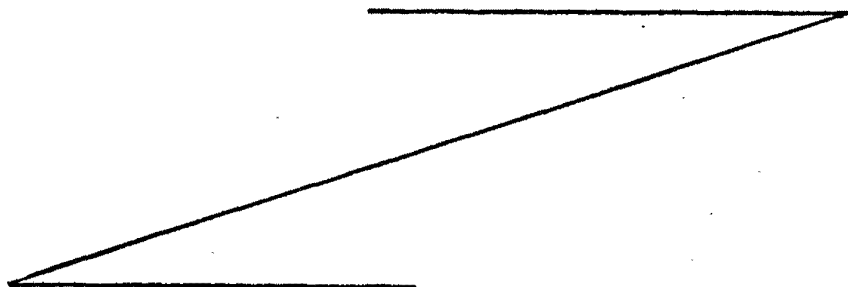
20 Los compuestos correspondientes con un puente S-S se producen en forma análoga a partir de los compuestos correspondientes con función SH libre (Ejemplos 1, A 1-7, A 10-32, A 34-50).

De forma análoga a la descrita en el ejemplo 1,

25 se producen los siguientes compuestos de fórmula A, en donde:

(1)

	P	Q	P.F. [α] _D ²⁰
A51	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-NH-[CH ₂] ₂ -OH	135°/ -38.5°
A52	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-NH-[CH ₂] ₃ -OH	132°/ -39.2°
A53	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-Threoninol	142°/ -41.5°
A54	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-Thr-O-CH ₃	150°/ -43.6°
A55	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-Ser-O-CH ₃	145°/ -41.0°
A56	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-Ser-NH ₂	153°/ -40.2°
A57	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{Cys-NH-CH-CH}_2\text{OH} \end{array}$	138°/ -37.7°
A58	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	Cys-Glutaminol	153°/ -29.5°
A59	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \\ \\ \text{Cys-NH-CH-CH}_2\text{-OH} \end{array}$	142°/ -26.8°
A60	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH} \\ \\ \text{Cys-NH-CH-CH}_2\text{-OH} \end{array}$	135°/ -27.8°
A61	H-(4Cl)Phe-Cys-Nle-Asn	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Cys-NH-CH} \quad \text{C=O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{-O} \end{array}$	153°/ -29.3°



en donde R_1 significa


- (i) H;
- (ii) NH_2 ;
- (iii) H-Ala-NH-; H-Tyr-NH-; H-Cys-NH-; H-Val-NH-;
5 H-Lys-NH-; H-(α -amino-isobutiril-NH-; H-Phe-NH-;
- (iv) $NH_2-NH-CO-NH-$;
- (v) $C_6H_5.NH-CO-Gly-NH-$; H-Ala-Gly-NH-; H-Val-Gly-NH-;
H- α -fenil-Gly-NH-;
- (vi) $R_2-A-CO-NH-$, en donde R_2 es alquilo inferior,
10 fenilo, o fenilo sustituido por halógeno, hidroxi, amino, alquilo inferior o alcoxi inferior;
A es un enlace directo, un radical alquilenos de hasta 6 átomos de carbono o -NH-;
- (vii) $R_2-Ala-NH-$; $R_2-Ala-Gly-NH-$; en donde R_2 tiene
15 el significado previamente indicado;
- (viii) $C_6H_5.A^I.CO-M-NH-$, en donde A^I es un radical alquilenos de hasta 6 átomos de carbono, y -M- es
-(mono- o di-Hal)-Phe-, -Gly- ó -Ala-;
- (ix) T-(mono- ó di-Hal)-Phe-NH-, en donde T- es H-,
20 H-Val- o benzilo-,
- (x) $(CH_2)_n \overline{CH}:A^I.CO-L-NH-$, en donde A^I tiene el significado previamente indicado, y -L- es -Val-,
-Val-(mono- ó di-Hal)-Phe-, - α -fenil-Gly-, y
n es un número entero entre 4 y 10;

25 B significa H, o los dos símbolos B significan un enlace directo entre los átomos S,

X significa -Lys-, -Nle- ó -Cys-,

Y significa -Asn-, -Gln- ó -Thr-, y

Z significa los radicales (i) H; (ii) COOH; (iii) COOR₃
 (en donde R₃ es un grupo alquilo inferior); (iv) -CO-
 5 -NR₄R₅ (en donde R₄ y R₅, independientemente, significan
 hidrógeno o un grupo alquilo inferior); (v) -CON(CH₂)_n
 (en donde n tiene el significado previamente indicado);
 (vi) CH₂OH; (vii) -CO-asparaginol; -CO-leucinol; -CO-iso
 leucinol; -CO-valinol; -CO-norleucinol; -CO-glutaminol;
 10 -CO-treoninol; (viii) -CO-Leu; -CO-Ser; -CO-Iso-Leu;
 -CO-Val y sus amidas correspondientes, en donde la por-
 ción amida significa el radical -CO-NR₄R₅ ó -CO-N(CH₂)_n
 (en donde n, R₄ y R₅ tienen los significados previamente
 indicados, o (ix) -CO-ThrOR₃ ó -CO-SerOR₃ (en donde R₃
 15 tiene el significado previamente indicado); (x) -CO-NH-
 -(CH₂)_k-OH (en donde k significa un número entero entre
 2 y 6), o
$$\begin{array}{c} \text{-CO-NH-CH-} \left[\text{CH}_2 \right]_{1_1} \text{OH} \\ | \\ \left[\text{CH}_2 \right]_{1_2} \text{OH} \end{array}$$

20 (en donde 1₁ y 1₂, independientemente, significan un nú-
 mero entero entre 1 y 6); (xi) -CO-N  O; (xii) -CO-NH-
 -R₆ (en donde R₆ significa un anillo heterocíclico satu-
 rado de 5 ó 6 miembros, que contiene un átomo de oxígeno
 25 como miembro del anillo, o un anillo lactona de 5 ó 6

miembros), siendo el caso que en la fórmula I los radicales R_1 , X, Y y Z como también en las demás unidades de la secuencia de péptidos por lo menos una unidad puede hallarse presente en la forma D,

5 con la condición de que cuando X significa Lys, e Y significa Asn, y todas las demás unidades de la secuencia de péptidos 3 a 14 se hallan presentes en la forma D o L, y, cuando

(i) R_1 significa H-Ala-Gly-NH- ó H-(D)-Ala-Gly-NH-,

10 Z no puede significar COOH, COOR₃, CH₂OH ó CONR₄R₅,
ó, cuando

(ii) R_1 significa H, NH₂ ó H-(D)-Ala-Gly-NH-,

Z no puede significar H, COOH, CONR₄R₅ ó CON(CH₂)₄
ó 5, ó, cuando

(iii) R_1 significa H-(α -amino-isobutiril)-NH- ó

15 H-(D)-Ala-NH-,

Z no puede significar H ó COOH, o, cuando

(iv) R_1 significa H-Ala-Gly-NH-,

Z no puede significar H, ó, cuando

(v) R_1 significa H-Ala-NH- ó R'₂-CO-NH- (en donde R'₂ es

20 alquilo inferior o fenilo no sustituido),

Z no puede significar COOH, y

con la condición de que cuando R_1 significa H-Cys-NH ó

H-(D)-Cys-NH y/o X significa -Cys- ó -(D)-Cys, B-B no puede

significar un enlace directo, así como sales de adición de

25 ácido y complejos de estos compuestos, caracterizados porque

comprende:

- a) separar por lo menos un grupo protector que se halla presente en un compuesto protegido con la secuencia indicada en la fórmula I; ó
- 5 b) enlazar mediante un enlace amida dos unidades de péptidos, cada una de las mismas conteniendo por lo menos un aminocácido en forma protegida o no protegida, debiéndose efectuar el enlace de péptidos en forma tal que se produzca la secuencia de aminoácidos indi-
- 10 cada en la fórmula I, y a continuación llevar a cabo facultativamente la etapa a) del procedimiento; ó
- c) convertir un grupo Z en otro grupo Z con la definición arriba indicada, con lo cual se obtiene un compuesto de fórmula I no protegido o protegido, y, en este últi-
- 15 mo caso, llevar a cabo la etapa a) del procedimiento; ó
- d) oxidar un compuesto de fórmula I, en donde B es hidrógeno, con lo cual se obtiene un compuesto de fórmula I en donde B-B es un enlace directo, convenientemente en un disolvente orgánico inerte.

20 2.- Procedimiento para la producción de nuevos péptidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 30 hojas escritas a má-

quina por una sola cara.

Madrid, 28 DIC. 1977

SANDOZ, A.G.

J. SANDOZ
por el Sr. Francisco J. SANCHEZ

