

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

|       |                       |        |
|-------|-----------------------|--------|
| 19 ES | 11 NUMERO             | 10 A 1 |
|       | 21 454.283            |        |
| 22    | FECHA DE PRESENTACION |        |

PATENTE DE INVENCION

| 20 PRIORIDADES: | 32 FECHA | 33 PAIS |
|-----------------|----------|---------|
| 31 NUMERO       |          |         |
| 6493/74         | 13.5.74  | SUIZA   |
| 13377/74        | 4.10.74  | SUIZA   |

|                        |  |   |
|------------------------|--|---|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL<br>C07C | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA<br>437.586 |
|------------------------|--|---|

|   |
|---|
| 64 TITULO DE LA INVENCION<br>PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN PEPTIDO |
|---|

|                                    |
|------------------------------------|
| 71 SOLICITANTE (S)<br>SANDOZ, A.G. |
|------------------------------------|

|  |
|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE<br>Basilea, Suiza. |
|--|

|  |
|--|
| 73 INVENTOR (ES)<br>Wilfried Bauer., Janos Pless |
|--|

|                 |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
|-----------------|

|  |
|--|
| 74 REPRESENTANTE<br>D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET |
|--|



Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un péptido de fórmula I, caracterizado porque

- 5 a) se separa por lo menos un grupo protector presente en un péptido protegido de fórmula I, en donde X es hidrógeno obtenible mediante la unión de dos unidades de péptido por un enlace de amida, las unidades de péptido siendo de tal índole que al ser unidas se obtiene
- 10 la secuencia correcta de aminoácidos, o
- b) se oxida un péptido de fórmula I, en donde Y es hidrógeno, para producir un compuesto de fórmula I, en donde Y es un enlace directo, o
- 15 c) se amina un péptido de fórmula I, en donde Z es  $-\text{COOH}$  o  $-\text{COOR}_1$ , en donde  $R_1$  tiene el significado previamente indicado, e Y es un enlace directo, para producir un péptido de fórmula I,
- 20 en donde Z es  $-\text{CO}-\text{N} \begin{matrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{matrix}$ , en donde  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados previamente indicados, e Y es un enlace directo, o

d) se alquila selectivamente un péptido de fórmula I,  
en donde Z es -COOH, e

Y es un enlace directo,

para producir un péptido de fórmula I,

5 en donde Z es -COOR<sub>1</sub>, en donde R<sub>1</sub> tiene el  
significado previamente indicado, e

Y es un enlace directo.

Alternativamente, la presente invención pro-  
porciona un procedimiento para la producción de un  
10 péptido de fórmula I, tal como definido previamente, en  
forma libre o teniendo por lo menos un grupo protector  
en el mismo, caracterizado porque

(a') se unen dos unidades de péptido mediante un enlace  
de amida, las unidades de péptido siendo de tal  
15 índole que al ser unidas se obtiene la secuencia  
correcta de aminoácidos, o

(b') se oxida un péptido de fórmula I,  
en donde Y es hidrógeno,  
para producir un compuesto de fórmula I,  
20 en donde Y es un enlace directo.

Los procedimientos a) y a') pueden llevarse a  
cabo en la forma usual para la unión de enlaces de amida.

Los métodos más usuales son el método de la  
carbodiimida, el método de la azida, el método de los

ésteres activados y el método del anhídrido, así como el método de Merrifield.

5 El grupo carboxilo puede activarse, p.ej., mediante conversión en una azida de ácido, anhídrido, imidazolida, isoxazolida o un éster activado, o mediante reacción con una carbodiimida o N,N'-carbodiimidazol.

10 En un método conveniente las mitades tio en las posiciones 3 y 14 se protegen, p.ej., por p-metoxibencilo. La mitad lisina en las posiciones 4 y 10 puede ser protegida, p.ej., por carbobenzoxi. Cualquier mitad alanina en la posición 1 puede protegerse, p.ej., por carbobenzoxi.

15 Los grupos funcionales libres que no participan en la reacción pueden protegerse durante la síntesis de los péptidos de la invención mediante los grupos protectores conocidos en la síntesis de péptidos de cadena larga. Un radical adecuado para bloquear el grupo carboxilo es el grupo bencilo, pero también pueden usarse otros radicales protectores, p.ej. el grupo metilo, 20 etilo, amilo terc., amida o butilo terc. Un radical adecuado para bloquear un grupo amino, especialmente el grupo  $\omega$ -amino del radical lisina, es un grupo carbobenzoxi o un grupo carbobutoxi terc. Los grupos mercapto de los radicales cisteina pueden protegerse, p.ej., por 25 grupos acilo o preferentemente por grupos arilmetilo o

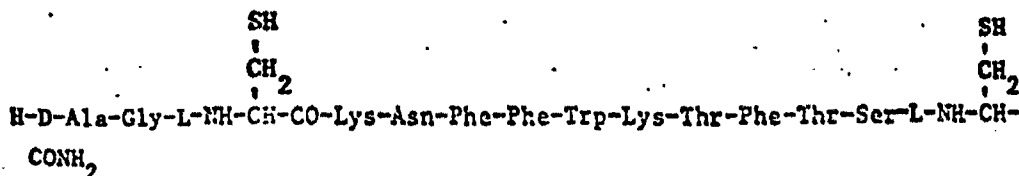


Se usan las abreviaciones siguientes:

- Ala = L-alanilo
- D-Ala = D-alanilo
- β-Ala = β-alanilo
- 5 Gly = glicilo
- Lys = L-lisilo
- Asn = L-asparaginilo
- Phe = L-fenilalanilo
- Trp = L-triptofanilo
- 10 Thr = L-treonilo
- Ser = L-serilo
- Cys = L-cisteinilo =  $\begin{matrix} \text{SH} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{L-NH-CH-CO-} \end{matrix}$
- BOC = butiloxi terc.-carbonilo
- Cbo = carbobenzoxi
- 15 MBzl = p-metoxibencilo
- OMe = metoxi
- OCP = 2,4,5-triclorofeniloxi
- ACOH = ácido acético
- D-Cys = D-cisteinilo =  $\begin{matrix} \text{SH} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{D-NH-CH-CO-} \end{matrix}$
- 20 Ac = acetilo

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius. Cuando se obtienen los compuestos del título, éstos se encuentran en formas de acetato hidrato.

EJEMPLO 1:



5 3,3 cc de anisol y 3,5 g de indol se añaden a  
 0,7 g de Cbo-D-Ala-Gly-Cys (MBzl)-Lys (Cbo)-Asn-Phe-Phe-  
 Trp-Lys (Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys (MBzl)-NH<sub>2</sub> . Aprox.  
 40 cc de fluoruro de hidrógeno se condensan con esta  
 mezcla mientras se enfría con hielo seco, a continuación  
 se agita a 0° durante 1 hora. El fluoruro de hidrógeno  
 10 se separa en vacío, el residuo se agita con 2-mercapto-  
 etanol 0,01 molar en acetato de etilo y se filtra. El  
 residuo se disuelve en una pequeña cantidad de ácido  
 acético al 5 % y la solución se purifica mediante  
 cromatografía sobre Sephadex G 25 en un sistema de  
 15 2-mercapto-etanol 0,01 molar en ácido acético al 5 %.  
 Las fracciones conteniendo el producto deseado se combi-  
 nan y se liofilizan. Se obtiene el compuesto del título.  
 P.F. 210° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$  en ácido acético al 1 %.

20 El Cbo-D-Ala-Gly-Cys (MBzl)-Lys (Cbo)-Asn-Phe-  
 Phe-Trp-Lys (Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys (MBzl)-NH<sub>2</sub> , usado  
 como material inicial, se produce como sigue:

a) Cbo-Asn-Phe-Phe-OMe

85 g de Cbo-Phe-Phe-OMe se disuelven en  
 850 cc de bromuro de hidrógeno/ácido acético 4 normal

y la solución se concentra hasta aprox. 2/3 de su volumen después de 1 hora. Se precipita con éter y se filtra con succión. Se obtiene H-Phe-Phe-OMe.BrH . P.F. 196°,  $[\alpha]_D^{20} = +8,1$  en dimetilsulfóxido.

5

40 g de H-Phe-Phe-OMe.BrH se disuelven en 400 cc de dimetilformamida y se añaden 44 g de Cbo-Asn-OCP y 16 cc de trietilamina. Después de reposar a temperatura ambiente durante 16 horas, la solución se concentra mediante evaporación en vacío y el residuo se hierve en isopropanol. Después de enfriar se filtra con succión y se lava con isopropanol y metanol. Se obtiene Cbo-Asn-Phe-Phe-OMe . P.F. 226°,  $[\alpha]_D^{20} = -18,7^\circ$  en dimetilsulfóxido.

10

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

15

77 g de Cbo-Asn-Phe-Phe-OMe se disuelven en 780 cc de bromuro de hidrógeno/ácido acético 4 normal y la solución se deja reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar se precipita con 3 litros de éter y se filtra con succión. Después de secar se obtiene H-Asn-Phe-Phe-OMe.BrH . P.F. 195°,  $[\alpha]_D^{20} = +4^\circ$  en dimetilsulfóxido.

20

51 g de BOC-Lys(Cbo)-OH y 19 cc de trietilamina se disuelven en 500 cc de tetrahidrofurano y se añaden 13 cc de éster etílico del ácido clorofórmico a -10°. Después de 5 minutos se añade, por gotas, una

25

solución de 72 g de H-Asn-Phe-Phe-OMe.BrH y 23 cc de trietilamina en 800 cc de dimetilformamida. Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas, la mezcla de la reacción se concentra mediante evaporación y se añade cloroformo. El precipitado se separa mediante filtración con succión, se lava con cloroformo y etanol. Se obtiene BOC-Lys(Cbo)-Asn-Asn-Phe-OMe . P.F. 187°,  $[\alpha]_D^{20} = -22,4^\circ$  en dimetilsulfóxido.

5

c) BOC-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe

74 g de BOC-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe se disuelven en 750 cc de ácido trifluoroacético/cloruro de metileno (9:1). Después de 1 hora la solución se concentra y se precipita con éter. El material precipitado se separa mediante filtración con succión y se lava con éter. Se obtiene H-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe en forma de trifluoroacetato. P.F. 216°,  $[\alpha]_D^{20} = -5,0^\circ$  en dimetilsulfóxido.

10

15

19 g de trifluoroacetato de H-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe y 15 g de BOC-Cys(MBzl)-OCP se disuelven en 150 cc de dimetilformamida y 6,5 cc de trietilamina. Después de reposar a temperatura ambiente durante 16 horas, la mezcla de la reacción se concentra y se precipita con éter. El material precipitado se lava con éter, etanol y acetona, y se seca. Se obtiene BOC-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe . P.F. 212°,

20

25

$[\alpha]_D^{20} = -20,7^\circ$  en dimetilsulfóxido.

d) BOC-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe

22 g de BOC-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe se disuelven en 220 cc de ácido trifluoroacético/  
5 cloruro de metileno (9:1) y la solución se deja reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar se precipita con éter y se filtra con succión. Después de secar se obtiene H-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe como trifluoroacetato. P.F. 195°,

10  $[\alpha]_D^{20} = -6,2^\circ$  en dimetilsulfóxido.

4,5 g de BOC-Gly-OH y 3,6 cc de trietilamina se disuelven en 50 cc de tetrahidrofurano y se añaden 2,5 cc de éster etílico del ácido clorofórmico a -10°. Después de 10 minutos se añade, por gotas, una solución  
15 de 24 g de trifluoroacetato de H-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe y 6,0 cc de trietilamina en 250 cc de dimetilformamida. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de la reacción se concentra mediante evaporación en vacío y el residuo se  
20 lava varias veces con éter, etanol y acetona. Se obtiene BOC-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe . P.F. 111°,  $[\alpha]_D^{20} = -17,0^\circ$  en dimetilsulfóxido.

e) Cbo-D-Ala-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe

4 g de BOC-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe se disuelven en 40 cc de ácido trifluoroacético/  
25

cloruro de metileno (9:1) y la solución se deja reposar a temperatura ambiente durante media hora. Se precipita con éter, se filtra con succión, se lava con éter y se obtiene H-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe en forma de trifluoroacetato. P.F. 194°,  $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$  en dimetilsulfóxido.

900 mg de trifluoroacetato de H-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe, 440 mg de Cbo-D-Ala-OCP y 125 mg de 1-hidroxibenzotriazol se disuelven en 10 cc de dimetilformamida, se añaden 0,13 cc de trietilamina y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Se precipita con éter, se filtra y se lava sucesivamente con isopropanol, agua, isopropanol y éter, con lo cual se obtiene el compuesto del título.

P.F. 220°,  $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$  en dimetilsulfóxido.

f) Cbo-D-Ala-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-NHNH<sub>2</sub>  
0,8 g de Cbo-D-Ala-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe se disuelven en 10 cc de dimetilformamida, se añade 1 cc de hidrato de hidracina, y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 horas. Se precipita con agua y se filtra y el residuo se lava con agua, luego con metanol y se seca, con lo cual se obtiene el compuesto del título. P.F. 235°,  $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$  en dimetilsulfóxido.

g) BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-OMe

17 g de Cbo-Thr-Phe-Thr-Ser-OMe se disuelven en una mezcla de metanol/dimetilformamida, se añade carbón de paladio y se hidrogena a temperatura ambiente y a presión normal. El catalizador se separa mediante filtración y se concentra mediante evaporación en vacío. El residuo resultante, 10,7 g de BOC-Lys(Cbo)-OH y 4,2 g de hidroxibenzotriazol, se disuelve en 80 cc de dimetilformamida, la solución se enfría hasta -5°, y se añaden 3,2 cc de N-metilmorfolina y una solución de 6,1 g de dicitclohexil-carbodiimida en 30 cc de dimetilformamida. Se agita durante la noche a temperatura ambiente, la urea dicitclohexilica precipitada se separa mediante filtración y el filtrado se concentra mediante evaporación. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con bicarbonato de sodio al 5 % y agua. La fase de acetato de etilo se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra. El producto precipitado se separa mediante filtración y se lava con acetato de etilo/éter. Se obtiene BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-OMe. P.F. 130°,  $[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$  en dimetilformamida.

h) BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-NHNH<sub>2</sub>

7 g de BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-OMe se disuelven en una mezcla de dimetilformamida y metanol, se añaden 8 cc de hidrato de hidracina, y la mezcla se deja

reposar durante la noche a temperatura ambiente. Se le añade agua a la mezcla de la reacción, ésta se agita bien, el producto precipitado se separa mediante filtración y el residuo se lava con agua y se seca. Se obtiene

5 BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-NHNH<sub>2</sub> . P.F. 198°,  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -5° en dimetilformamida.

i) BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OMe

4,15 g de BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-NHNH<sub>2</sub> se disuelven en 40 cc de dimetilformamida, la solución se enfría hasta -20°, se añaden 3 cc de ácido clorhídrico 5 normal en éter y luego 0,58 cc de nitrito butílico terc., y la mezcla se agita a -15° durante 5 minutos. Después de la adición de 2,1 cc de trietilamina a -20°, el clorhidrato de trietilamina precipitado se separa mediante filtración y el filtrado se combina con una solución fría de 3,5 g de H-Cys(MBzl)-OMe . CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (P.F. 150°, [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -16° en dimetilformamida, obtenido a partir de H-Cys(MBzl)-OH y ácido metanosulfónico en metanol) y 1,3 cc de trietilamina en 20 cc de dimetilformamida. La mezcla de la reacción se deja reposar a 0° durante la noche, a continuación se concentra en vacío, se precipita con éter, se filtra y se lava con éter, isopropanol y agua. Se seca, con lo cual se obtiene el compuesto del título. P.F. 186°,

25 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -15° en dimetilformamida.

j) BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-NH<sub>2</sub>

2,5 g de BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OMe se disuelven en una mezcla de 30 cc de dimetilformamida y 70 cc de metanol. La solución se satura con gas de amoníaco a 0° y se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agita con éter, el producto precipitado se separa mediante filtración, se lava con éter y se seca, con lo cual se obtiene el compuesto del título. P.F. 205°;  $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$  en dimetilformamida.

k) BOC-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-NH<sub>2</sub>

1 g de BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-NH<sub>2</sub> se disuelve en 10 cc de una mezcla de cloruro de metileno/ácido trifluoroacético (1:1), y la solución se deja reposar a temperatura ambiente durante 25 minutos. El trifluoroacetato de H-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-NH<sub>2</sub> se precipita a continuación con éter, se separa mediante filtración y se lava con éter. El residuo se disuelve en 5 cc de dimetilformamida, se añaden 0,73 g de BOC-Trp-OCP y 0,15 cc de trietilamina y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se precipita con éter/acetato de etilo (1:1), se filtra y se lava con éter. El residuo se recristaliza de metanol. Después de secar se obtiene el compuesto del título. P.F. 212°,  $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$  en dimetilformamida.

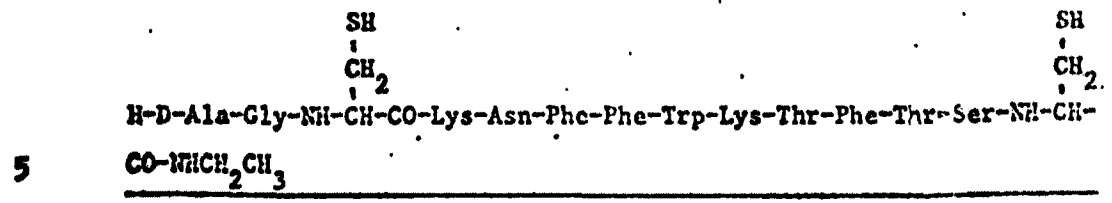
1) Cbo-D-Ala-Gly-Cys (MBzl)-Lys (Cbo)-Asn-Phe-Phe-Trp-  
Lys (Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys (MBzl)-NH<sub>2</sub>

0,65 g de BOC-Trp-Lys (Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys (MBzl)-NH<sub>2</sub> se disuelven en 6 cc de cloruro de metileno, y se añaden 0,54 cc de anisol, 0,59 g de indol y finalmente 6 cc de ácido trifluoroacético. La mezcla de la reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos y a continuación se precipita con éter. Después de filtrar, de lavar con éter y de secar, se obtiene H-Trp-Lys (Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys (MBzl)-NH<sub>2</sub> en forma de trifluoroacetato.

0,59 g de Cbo-D-Ala-Gly-Cys (MBzl)-Lys (Cbo)-Asn-Phe-Phe-NHNH<sub>2</sub> se disuelven en 15 cc de dimetilformamida, la solución se enfría hasta -20°, y se añaden 0,32 cc de ácido clorhídrico 5,0 normal en éter y luego 0,60 cc de nitrito butílico terc. al 10 % en dimetilformamida, y la mezcla se agita a -15° durante 5 minutos. Se añaden 0,35 cc de trietilamina, el clorhidrato de trietilamina precipitado se separa mediante filtración, y el filtrado se combina con una solución fría del trifluoroacetato de H-Trp-Lys (Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys (MBzl)-NH<sub>2</sub> arriba obtenido en 3 cc de dimetilformamida. La mezcla se deja reposar a 0°, se agita con 150 cc de metanol, se filtra, y el residuo se lava con metanol y acetato de etilo y con éter, y se seca, con lo

cual se obtiene el material inicial. P.F. 230°  
(descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$  en dimetilformamida.

EJEMPLO 2:



El compuesto del título se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. P.F. 215° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$  en ácido acético al 1 %.

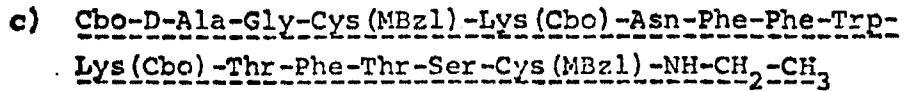
10 El Cbo-D-Ala-Gly-Cys (MBzl)-Lys (Cbo)-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys (Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys (MBzl)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, usado como material inicial, se produce como sigue:



15 Una solución de 2 g de BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OMe en una mezcla de dimetilformamida/metanol se satura con gas de etilamina mientras se enfría, y se deja reposar a temperatura ambiente durante 60 horas. El producto precipitado se separa mediante filtración y se lava con metanol. Se seca, con lo cual se obtiene el compuesto del título. P.F. 215°,  $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$  en dimetilformamida.

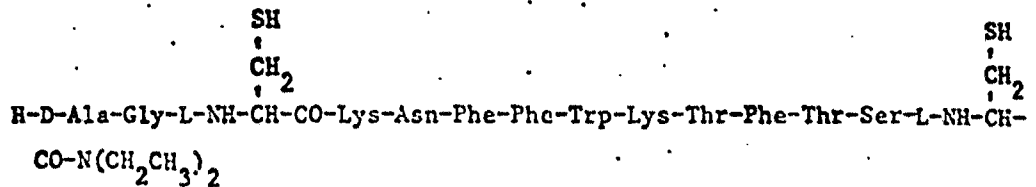


20 Se efectúa la producción en forma análoga al Ejemplo 1 k). P.F. 224°,  $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$  en dimetilformamida.



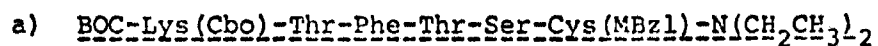
Se efectúa la producción en forma análoga al  
 Ejemplo 1 l). P.F. 240°,  $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$  en dimetilformamida.

5 EJEMPLO 3:

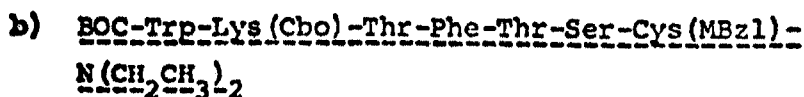


El compuesto del título se produce en forma  
 análoga a la descrita en el Ejemplo 1. P.F. 205°  
 10 (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$  en ácido acético al 1 %.

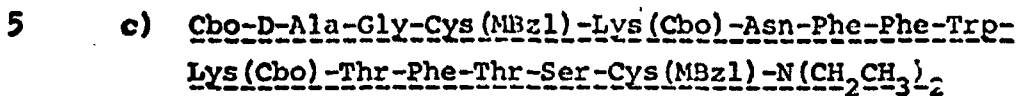
El Cbo-D-Ala-Gly-Cys (MBzl)-Lys (Cbo)-Asn-Phe-  
 Phe-Trp-Lys (Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys (MBzl)-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 usado como material inicial, se produce como sigue:



15 1,0 cc de dietilamina se añade a una solución  
 de 1 g de BOC-Lys (Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys (MBzl)-OMe  
 en una mezcla de dimetilformamida/metanol, y la solución  
 se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 horas.  
 Se añade éter, el producto precipitado se separa mediante  
 20 filtración, se lava con éter y se seca, con lo cual se  
 obtiene el compuesto del título. P.F. 188°,  
 $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$  en dimetilformamida.

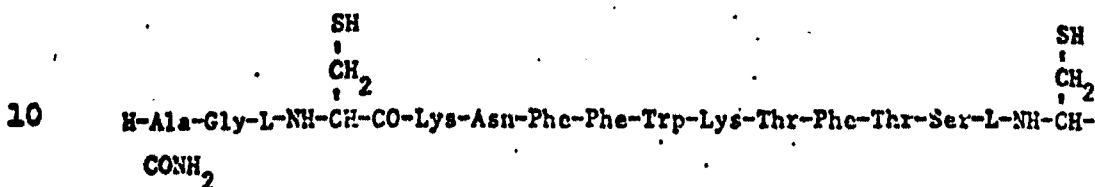


Se efectúa la producción en forma análoga al Ejemplo 1 k). P.F. 210°,  $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$  en dimetilformamida.



Se efectúa la producción en forma análoga al Ejemplo 1 l). P.F. 250°,  $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$  en dimetilformamida.

EJEMPLO 4:



Se sintetiza Cbo-Ala-Gly-Cys (MBzl)-Lys (Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 e), usándose Cbo-Ala-OCP. P.F. 214°,  $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$  en dimetilformamida.

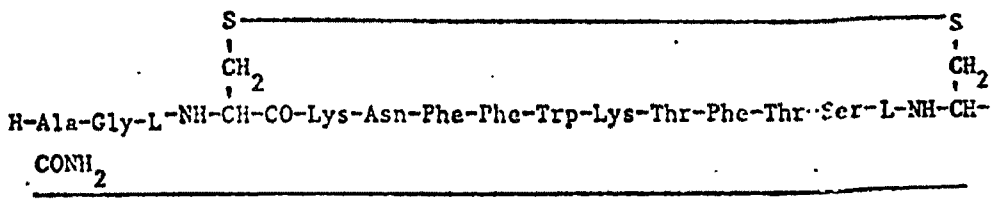
15 Se sintetiza Cbo-Ala-Gly-Cys (MBzl)-Lys (Cbo)-Asn-Phe-Phe-NH<sub>2</sub> en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 f). P.F. 245°,  $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ$  en dimetilformamida.

20 Se sintetiza Cbo-Ala-Gly-Cys (MBzl)-Lys (Cbo)-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys (Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys (MBzl)-NH<sub>2</sub> en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 l).

A continuación se efectúa el tratamiento con fluoruro de hidrógeno líquido en la forma indicada en el Ejemplo 1. Se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 218°

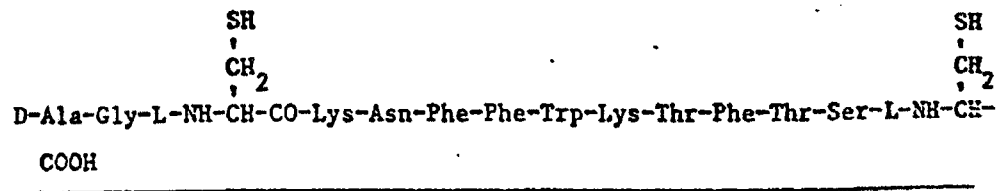
(descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$  en ácido acético al 1 %.

EJEMPLO 5:



5                    Después de la oxidación del compuesto del título obtenido en el Ejemplo 4 con ferricianuro de potasio y de la cromatografía sobre Sephadex G-25, se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 251° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ$  en ácido acético al 1 %.

10    EJEMPLO 6:



15                    Se sintetiza Cbo-D-Ala-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 a) a l), usándose BOC-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl en la etapa intermedia j), y a continuación se efectúa el tratamiento en la forma indicada en el Ejemplo 1 con fluoruro de hidrógeno líquido.

20                    Se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 225°

(descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$  en ácido acético al 1 %.

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

OBzl se produce como sigue:

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

- 5                    2,3 g de BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-NHNH<sub>2</sub>  
se disuelven en 20 cc de dimetilformamida, la solución  
se enfría hasta  $-20^\circ$ , se añaden 1,8 cc de ácido clor-  
hídrico 5,5 normal en éter y a continuación se añaden  
0,33 cc de nitrito butílico terc., y la mezcla se agita  
10 a  $-15^\circ$  durante 5 minutos. Después de la adición de  
1,45 cc de trietilamina a  $-20^\circ$ , el clorhidrato de  
trietilamina precipitado se separa mediante filtración  
y el filtrado se combina con una solución fría de 2,6 g  
de H-Cys(MBzl)-OBzl . metanosulfonato (P.F.  $120^\circ$ ,  
15  $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$  en dimetilformamida, obtenido a partir de  
H-Cys(MBzl)-OH con alcohol bencílico y ácido metano-  
sulfónico) y 1,0 cc de trietilamina en 6 cc de dimetil-  
formamida. La mezcla de la reacción se deja reposar  
durante la noche a  $0^\circ$ , a continuación se agita junto con  
20 500 cc de éter, y el material precipitado se separa  
mediante filtración. El residuo se disuelve en una  
mezcla de metanol/dimetilformamida, y a continuación se  
añade agua con agitación. El producto precipitado se  
separa mediante filtración, se lava con agua y se seca.  
25 Se obtiene BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl.

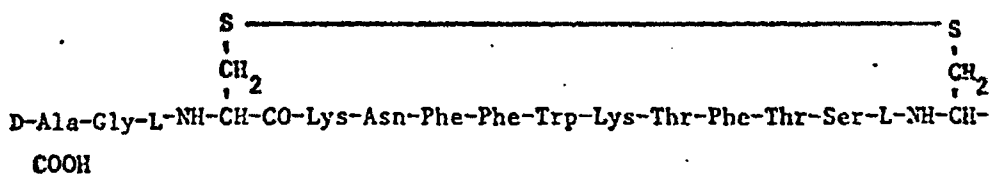
P.F. 169°,  $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$  en dimetilformamida.

b) ~~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 la solución se deja reposar a temperatura ambiente durante 25 minutos. El trifluoroacetato de H-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl se precipita a continuación con éter, se separa mediante filtración y se lava bien 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 la mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. El producto se precipita con éter/acetato de etilo (1:1) y se filtra. Se seca, con lo cual se obtiene el material inicial.

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

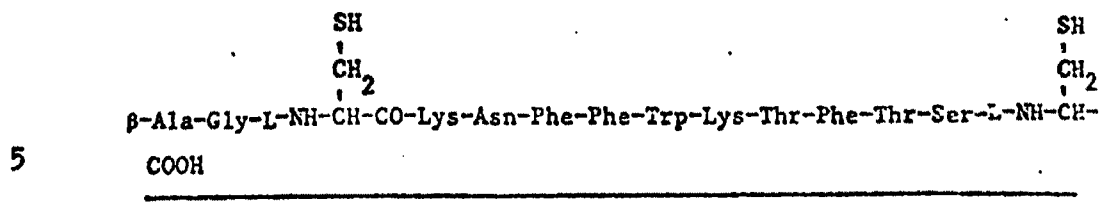
EJEMPLO 7:



Después de la oxidación del compuesto del título obtenido en el Ejemplo 6 con ferricianuro de potasio, tratamiento con Bio-Rad AG 3X/4 y subsiguiente cromatografía con Sephadex G-25 (ácido acético diluido)

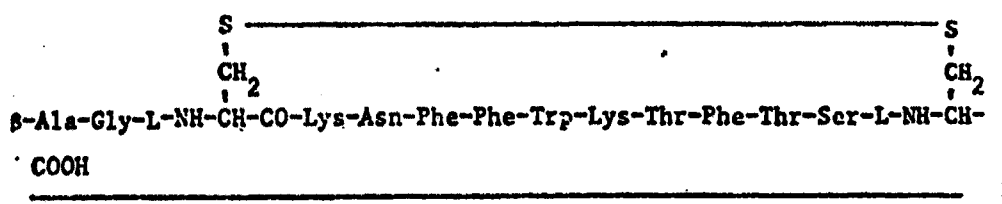
se obtiene el compuesto del título. P.F. 245°  
(descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ$  en ácido acético al 1 %.

EJEMPLO 8:



Se sintetiza Cbo-β-Ala-Gly-Cys(MBzl)-  
Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-  
Cys(MBzl)-OBzl en forma análoga a la descrita en el  
Ejemplo 1 a) a l), usándose BOC-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-  
10 Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl en la etapa intermedia j), y a  
continuación se efectúa el tratamiento con fluoruro de  
hidrógeno líquido en la forma indicada en el Ejemplo 1.  
Se obtiene el compuesto del título con un P.F. de  
229-230° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$  en ácido acético al 1 %.

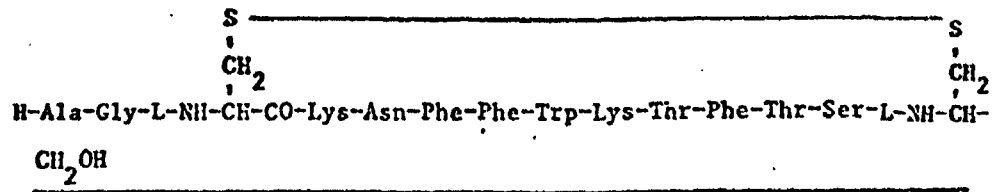
15 EJEMPLO 9:



Después de la oxidación del compuesto del  
título obtenido en el Ejemplo 8 con ferricianuro de  
20 potasio y subsiguiente elaboración posterior, se obtiene



EJEMPLO 11:



Después de la oxidación del compuesto del  
5 título obtenido en el Ejemplo 10 con ferricianuro de  
potasio y la subsiguiente elaboración posterior, se  
obtiene el compuesto del título. P.F. 230° (descomp.),  
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -39° en ácido acético al 1 %.

EJEMPLO 12:

10 100 a 2000 mg de H-D-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-  
Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH se disuelven en 50 cc  
de agua, se añaden 630 mg de cloruro de cinc (II), 300 mg  
de fenol y 230 mg de cloruro de sodio, el pH de la solu-  
ción se ajusta a 5 a 8 con una solución diluida de sosa  
15 cáustica y se añade agua destilada hasta completar 100 cc.

EJEMPLO 13:

El procedimiento se efectúa en la forma descri-  
ta en el Ejemplo 12, excepto que se añaden 460 mg de  
cloruro de calcio o 580 mg de cloruro de manganeso o  
20 440 mg de cloruro de magnesio en lugar de 630 mg de  
cloruro de cinc (II).

EJEMPLO 14:

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 12, excepto que se añaden adicionalmente 200 mg de  $\text{PO}_4\text{NaH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

5 EJEMPLO 15:

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 12, excepto que se añaden adicionalmente 200 mg de  $\text{PO}_4\text{NaH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y 230 mg de carboximetilcelulosa.

10 EJEMPLO 16:

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 12, excepto que se añaden adicionalmente 200 a 5000 mg de fosfato de polifloreína.

EJEMPLO 17:

15 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 12, excepto que se añaden 100 a 5000 mg de fosfato de polifloreína en lugar de cloruro de cinc.

EJEMPLO 18:

20 
$$\begin{array}{cccccccccccccccc} & & & & \text{SH} & & & & & & & & & & & & & & \text{SH} \\ & & & & | & & & & & & & & & & & & & & | \\ & & & & \text{CH}_2 & & & & & & & & & & & & & & \text{CH}_2 \\ & & & & | & & & & & & & & & & & & & & | \\ \text{H-D-Ala-Gly-L-NH-CH-CO-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-NH-CH-} \\ \text{CONH}_2 \end{array}$$

---

El compuesto del título se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1. P.F. 230° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$  en ácido acético al 1 %.

5 El Cbo-D-Ala-Gly-Cys (MBzl)-Lys (Cbo)-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys (Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys (MBzl)-NH<sub>2</sub>, usado como material inicial, se produce como sigue:

a) H-D-Cys(MBzl)-OH

15 15 g de D-cistina se disuelven en aprox. 1,5 litros de amoníaco seco, y se añade metal de sodio mientras se agita, hasta que la solución tiene un color azul. Se descolora con una pequeña cantidad de cloruro de amonio, y se añaden, por gotas, 30 g de cloruro de p-metoxibencilo mientras se agita. La mezcla de la reacción se evapora hasta sequedad, el residuo se disuelve en agua, y se extrae con acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se ajusta al punto isoeléctrico (pH 5 - 6) con ácido clorhídrico. Se filtra, se lava con agua y se seca, con lo cual se obtiene H-D-Cys(MBzl)-OH . P.F. 204°, (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$  en hidróxido de sodio 1 normal.

20 b) BOC-D-Cys(MBzl)-OH

25 25 g de azida de BOC se añaden a 24 g de H-D-Cys(MBzl)-OH en 200 cc de dioxano/agua (1:1), y la mezcla se agita durante 2 días a un pH de 10 (adición de solución de sosa cáustica). Se extrae con éter, la fase acuosa se acidifica con ácido cítrico y el producto

se extrae con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se cristaliza a partir de éter/éter de petróleo. P.F. 75°,  $[\alpha]_D^{22} = +36^\circ$  en dimetilformamida.

5 c) BOC-D-Cys(MBzl)-NH<sub>2</sub>

5 g de BOC-D-Cys(MBzl)-OH se disuelven en 60 cc de tetrahidrofurano seco, la solución se enfría hasta -15°, se añaden 1,85 cc de N-etilmorfolina, y luego se añaden 1,92 cc de éster isobutílico del ácido clorofórmico, y la mezcla se agita durante 10 minutos. A continuación se pasa gas de amoníaco seco a través de la solución a -15°, con agitación, y se sigue agitando durante 2 horas, con lo cual la temperatura sube hasta temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluye con aprox. 800 cc de acetato de etilo, se lava con agua, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio. Se concentra, se filtra, se lava con acetato de etilo/éter y se seca, con lo cual se obtiene el compuesto del título. P.F. 140°,  $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ$  en dimetilformamida.

20 d) H-D-Cys(MBzl)-NH<sub>2</sub>...trifluoroacetato

2,5 g de BOC-D-Cys(MBzl)-NH<sub>2</sub> se disuelven en 5 cc de cloruro de metileno, se añaden 6 cc de ácido trifluoroacético y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de la reacción se agita con éter, se filtra, se lava con éter y se

seca, con lo cual se obtiene H-D-Cys(MBzl)-NH<sub>2</sub> . tri-  
fluoroacetato. P.F. 130°,  $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$  en dimetilformamida.

e) BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys(MBzl)-NH<sub>2</sub>

5 1,7 g de BOC-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-NHNH<sub>2</sub>  
se disuelven en 25 cc de dimetilformamida, la solución  
se enfría hasta -20°, se añaden 1,6 cc de ácido clor-  
hídrico 5 normal en éter y luego se añaden 0,24 cc de  
nitrito butílico terc., y la mezcla se agita a -15°  
10 durante 5 minutos. Después de la adición de 1,2 cc de  
trietilamina a -20°, el clorhidrato de trietilamina pre-  
cipitado se separa mediante filtración y el filtrado  
(-20°) se combina con una solución fría de 0,8 g de  
H-D-Cys(MBzl)-NH<sub>2</sub> . trifluoroacetato en 3 cc de dimetil-  
formamida. Se añaden 0,3 cc de trietilamina y la mezcla  
15 se deja reposar durante la noche a 0°. La mezcla de la  
reacción se concentra en vacío, se precipita con éter y  
se lava con metanol y agua. Se seca, con lo cual se ob-  
tiene el compuesto del título. P.F. 190°,  $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$   
en dimetilformamida.

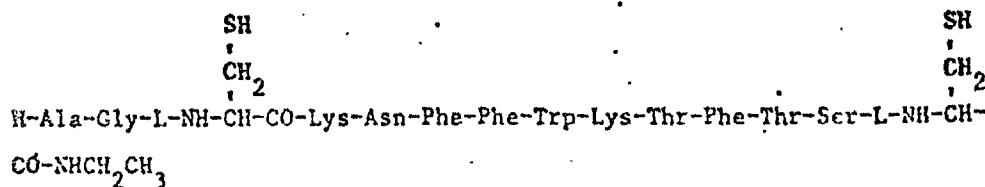
20 f) BOC-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys(MBzl)-NH<sub>2</sub>

El compuesto del título se produce en forma  
análoga a la descrita en el Ejemplo 1 k). P.F. 205°,  
 $[\alpha]_D^{20} = +0,5^\circ$  en dimetilformamida.

25 g) Cbo-D-Ala-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-Trp-  
Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys(MBzl)-NH<sub>2</sub>

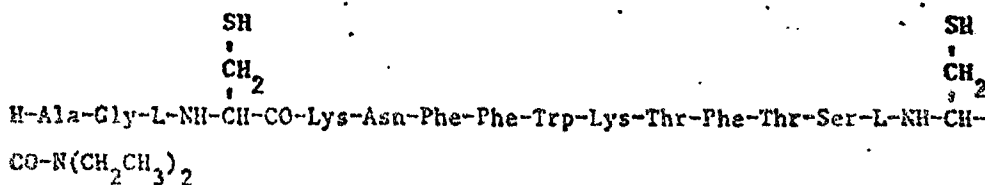
El compuesto del título se sintetiza en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 1) a partir de BOC-Trp-Lys (Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys (MBzl)-NH<sub>2</sub> y Cbo-D-Ala-Gly-Cys (MBzl)-Lys (Cbo)-Asn-Phe-Phe-NHNH<sub>2</sub> .  
5 P.F. 223° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -4,3^\circ$  en dimetilformamida.

EJEMPLO 19:



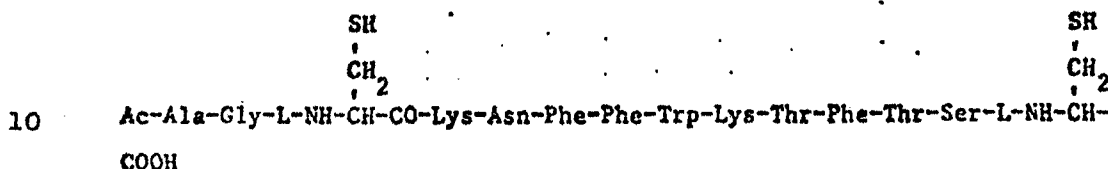
Cbo-Ala-Gly-Cys (MBzl)-Lys (Cbo)-Asn-Phe-Phe-  
10 Trp-Lys (Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys (MBzl)-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> se sintetiza en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 2 a) a c). P.F. 230°,  $[\alpha]_D^{20} = -15,5^\circ$  en dimetilformamida. A continuación se trata en la forma indicada en el Ejemplo 1 con fluoruro de hidrógeno líquido. Se obtiene  
5 el compuesto del título con un P.F. de 220° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$  en ácido acético al 1 %.

EJEMPLO 20:



Cbo-Ala-Gly-Cys (MBzl) -Lys (Cbo) -Asn-Phe-Phe-  
 Trp-Lys (Cbo) -Thr-Phe-Thr-Ser-Cys (MBzl) -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> se  
 sintetiza en forma análoga a la descrita en el Ejemplo  
 3 a) a c). P.F. 248° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$  en  
 5 dimetilformamida. A continuación se trata en la forma  
 indicada en el Ejemplo 1 con fluoruro de hidrógeno  
 líquido. Se obtiene el compuesto del título con un P.F.  
 de 205° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$  en ácido acético al 1 %.

EJEMPLO 21:



El compuesto del título se produce en forma  
 análoga a la descrita en el Ejemplo 1. P.F. 212°  
 (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$  en ácido acético al 1 %.

15 El Ac-Ala-Gly-Cys (MBzl) -Lys (Cbo) -Asn-Phe-  
 Phe-Trp-Lys (Cbo) -Thr-Phe-Thr-Ser-Cys (MBzl) -OBzl,  
 usado como material inicial, se produce como sigue:

a) BOC-Ala-Gly-Cys (MBzl) -Lys (Cbo) -Asn-Phe-Phe-OMe

20 4 g de BOC-Gly-Cys (MBzl) -Lys (Cbo) -Asn-Phe-  
 Phe-OMe se disuelven en 40 cc de ácido trifluoroacético/  
 cloruro de metileno (9:1), y la solución se deja reposar  
 a temperatura ambiente durante media hora. Se precipita  
 con éter, se filtra con succión y se lava con éter, con

lo cual se obtiene H-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe en forma de trifluoroacetato. P.F. 194°,  $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$  en dimetilsulfóxido.

5 4,3 g de trifluoroacetato de H-Gly-Cys(MBzl)-Cys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe, 1,7 g de BOC-Ala-OCP y 0,5 g de 1-hidroxibenzotriazol se disuelven en 60 cc de dimetilformamida, se añaden 0,7 cc de trietilamina y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Se precipita con éter, se filtra y se lava sucesivamente  
10 con isopropanol, agua, isopropanol y éter, con lo cual se obtiene el compuesto del título. P.F. 210°,  $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$  en dimetilsulfóxido.

b) Ac-Ala-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe

15 4,2 g de BOC-Ala-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe se disuelven en 40 cc de ácido trifluoroacético/cloruro de metileno (9:1), y la solución se deja reposar a temperatura ambiente durante media hora. Se precipita con éter, se filtra, se lava con éter y se seca, con lo cual se obtiene H-Ala-Gly-Cys(MBzl)-  
20 Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe en forma de trifluoroacetato. P.F. 213° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$  en dimetilformamida.

25 0,5 g de trifluoroacetato de H-Ala-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe se disuelven en 10 cc de dimetilformamida, y se añaden 0,06 cc de cloruro de acetilo y 0,16 cc de trietilamina. La mezcla de la reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche, se concentra y se precipita con éter. Se filtra, se lava con isopropanol y éter y se seca, con lo cual se obtiene el compuesto del título. P.F. 207°C,

$[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$  en dimetilformamida.

c) Ac-Ala-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-NHNH<sub>2</sub>

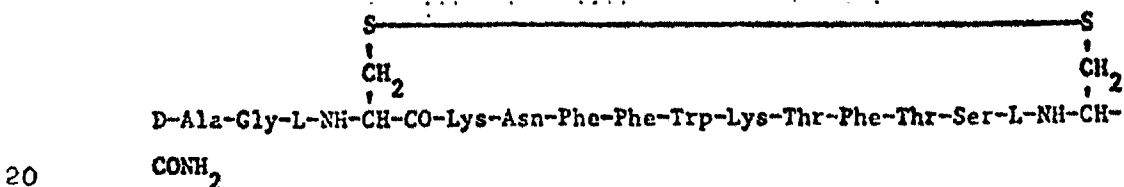
360 mg de Ac-Ala-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-OMe se disuelven en 10 cc de dimetilformamida, se añaden 0,4 cc de hidrato de hidracina, y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se precipita con agua, se filtra y se lava con agua, metanol y éter. Se seca, con lo cual se obtiene el compuesto del título. P.F. 250° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$  en dimetilformamida.

d) Ac-Ala-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl

El compuesto del título se sintetiza en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 11), a partir de BOC-Trp-Lys(Cbo)-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(MBzl)-OBzl y Ac-Ala-Gly-Cys(MBzl)-Lys(Cbo)-Asn-Phe-Phe-NHNH<sub>2</sub>.

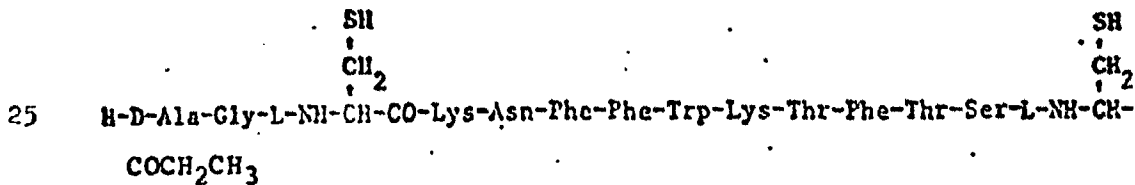
P.F. 228° (descomp.),  $[\alpha]_D^{20} = -21^\circ$  en dimetilformamida.

EJEMPLO 22:



Después de la oxidación del compuesto del título obtenido en el Ejemplo 1 con ferricianuro de potasio, se obtiene el compuesto del título.

EJEMPLO 23:



El compuesto del título se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1.

Los péptidos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Particularmente exhiben una inhibición de la secreción de la hormona del crecimiento (GH) como lo demuestran los ensayos usuales con animales, p.ej. como sigue:

Se aplica el péptido s.c. a machos de ratas anestesiadas con Nembutal. Las ratas se decapitan 15 minutos después de la aplicación, recogiendo la sangre. La concentración de hormona del crecimiento en la sangre se determina en la forma usual mediante el ensayo de radioinmunidad.

Además, esta inhibición observada en el ensayo antes mencionado es de una potencia mayor a la que podría esperarse para tales compuestos, especialmente para los compuestos en donde Z es -COOH.

Por lo tanto, el uso de los péptidos de fórmula I está indicado como inhibidores de la secreción de la hormona del crecimiento, y posiblemente en el tratamiento de Diabetes mellitus y para la acromegalia y angiopatía. Para este uso, una dosificación diaria indicada es de aprox. 0,07 a aprox. 70 mg de péptido, ya sea en una sola dosis o en 2 a 4 dosis divididas conteniendo de aprox. 0,02 a aprox. 35 mg, o en forma de preparación de acción retardada, p.ej. una preparación depósito.

En el ensayo arriba indicado, se ha encontrado que cuando se aplica el péptido en forma compleja, p.ej. con cinc o fosfato de polifloreína, puede observarse un efecto retardado. Por lo tanto, se prefiere aplicar el

5 péptido en forma de tales complejos, p.ej. subcutáneamente o intramuscularmente. Es preferible que estos complejos se presenten en forma de solución regulada hasta un pH entre 5 y 8, p.ej. con un hidróxido de metal alcalino o una solución reguladora de fosfato.

10 Una preparación indicada contiene de 0,02 a 400, convenientemente de 0,2 a 200 partes de metal o polímero orgánico por cada parte de péptido presente.

Según una variante, una preparación contiene de 2 a 80 mg de fosfato poliflorético o la cantidad eficaz equivalente

15 de otro fosfato por cada mg de péptido presente, o 1 mg de fosfato poliflorético por cada 0,02 a 20 mg de péptido presente.

Según otra variante, una preparación contiene de aprox. 0,25 a aprox. 0,5 mg de catión de cinc o la

20 cantidad eficaz equivalente de otro metal por cada mg de péptido presente, o 1 milimolécula-gramo de catión de metal por cada 20 a 500 mg de péptido presente. Preferentemente se usan 80 mg de fosfato poliflorético por cada mg de péptido presente.

Alternativamente, los péptidos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido farmacéu-  
ticamente aceptable. Tales formas de sal exhiben el mismo  
orden de actividad como las formas de base libre y se pre-  
5 paran fácilmente en la forma usual. La presente invención  
también proporciona una composición farmacéutica que con-  
tiene un péptido de fórmula I en forma libre o en forma de  
sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable en for-  
ma compleja en asociación con un diluyente o soporte far-  
10 macéutico.

El compuesto del Ejemplo 1 exhibe una actividad especialmente interesante.

Descrita suficientemente la naturaleza del inven-  
to, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe  
15 hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica-  
das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto  
no alteren su principio fundamental.

