



ESPAÑA

3 MAR 1978
CONCEDIDA

(19) ES (11) 21	NUMERO 455365	(10) A1
(22)	FECHA DE PRESENTACION 26-1-77	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
2900/76	26-1-76	Gran Bretaña
8481/76	3-3-76	" "
48821/76	23-11-76	" "

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"UN METODO DE PREPARACION DE UN PEPTIDO DOTADO DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA ANALOGA A LA DE LA MORFINA".

(71) SOLICITANTE (S)

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED (Case A480)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

183-193 Euston Road, Londres, N.W. 1., Inglaterra.

(72) INVENTOR (ES)

Samuel Wilkinson

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 64.944)

1 Esta invención se refiere a péptidos y a derivados
de los mismos; a la preparación de tales compuestos; a for-
mulaciones que contienen tales compuestos y la preparación
de tales formulaciones; y al uso de los compuestos en medi-
5 cina humana y veterinaria.

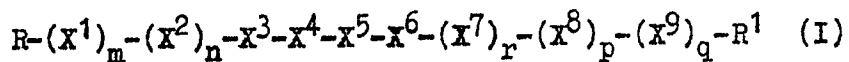
Más particularmente la presente invención se refie-
re a péptidos y derivados de los mismos que muestran acción
agonista de la morfina. Como se acepta generalmente y como
la expresión se usa en esta Memoria, un agonista de morfina
10 es un compuesto cuya actividad biológica imita la del alcaloide natural.

Las propiedades farmacológicas y los usos terapéu-
ticos de la morfina están bien documentados en la bibliogra-
fía, véase por ejemplo "The Pharmacological Basis of Thera-
15 peutics", Goodman, L.S. y Gilman, A. editores, publicada por
The MacMillan Company, Nueva York, tercera edición (1965)
especialmente en el Capítulo 15, páginas 247 a 266, y en
"Martindale: The Extra Pharmacopoeia", Blacow. N.W. ed., pu-
blicada por The Pharmaceutical Press, Londres, vigésima sex-
20 ta edición (1972) en especial en las páginas 1100 a 1106,
todo lo cual se incorpora a la Memoria por referencia. Sin
embargo, como es bien sabido (Goodman, L.S. y otros, publi-
cación citada, Capítulo 16) la administración repetida de
25 morfina puede conducir al sujeto receptor al desarrollo de
una inclinación a la droga y de tolerancia a sus efectos,
así como a que se presenten síntomas de recesión cuando se
interrumpe la administración.

Por tanto, durante muchos años se han llevado a
cabo investigaciones con el objeto de obtener un compuesto
30 que tenga el espectro de acción de la morfina a la vez que

1 carezca de sus desventajas.

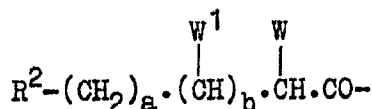
La presente invención proporciona los nuevos péptidos de fórmula (I)



juntamente con sus sales, ésteres, amidas, N-alcoholamidas y N,N-dialcoholamidas y sus sales de adición de ácido, cuyos compuestos exhiben acción agonista de la morfina tanto en ensayos in vitro como in vivo.

10 En la fórmula (I):

X^1 y X^2 son iguales o diferentes y cada uno es el radical de un aminoácido básico (D ó L); X^3 es un radical D o L que tiene la fórmula:



en la que R^2 es fenilo o 1,4-ciclohexadien-1-ilo, a es 0, 1 ó 2, b es 0 ó 1, uno de W y W^1 es un grupo $-NR^3-$ y el otro es hidrógeno, con tal que W es siempre $-NR^3-$ cuando b es 0 y que cuando R^2 es 1,4-ciclohexadien-1-ilo a es siempre 1 y b es siempre 0, donde R^3 es hidrógeno o un grupo seleccionado entre alcoholo, alquenilo, alquinilo, carboxialcoholo, carboxialquenilo y carboxialquinilo, y donde R^2 está sustituido facultativamente por uno o más grupos, cada uno de ellos seleccionado entre hidroxilo, alcoxi, alcanoiloxi, alcoholo, nitro, trifluorometilo, amino, N-alcoholamino, halógeno, N,N-dialcoholamino y benciloxi, en donde el anillo fenilo está sustituido facultativamente por uno o más grupos, seleccionado cada uno de ellos entre hidroxilo, alcoxi, alcanoiloxi, alcoholo, nitro, trifluorometilo, amino, N-

20
25
30

1 -alcoholamino y N,N-dialcoholamino;

X^4 y X^5 son iguales o diferentes y cada uno es glicilo o un radical D ó L seleccionado entre C-propargilglicilo, alanilo, α -alcohol-alanilo, β -alanilo, valilo, norvalilo, leucilo, isoleucilo, norleucilo, prolilo, hidroxiprolilo, triptofilo, asparaginilo y glutaminilo, donde cada uno de dichos radicales está sustituido facultativamente en N^2 con un grupo alcohol;

X^6 se selecciona entre glicilo, un radical D ó L seleccionado entre metionilo, leucilo, isoleucilo, norleucilo, valilo, norvalilo, prolilo, hidroxiprolilo, alanilo e histidilo, y los valores antes indicados para X^3 ;

X^7 es un radical D ó L seleccionado entre serilo, homoserilo, O-alcohol-serilo; O-alcohol-homoserilo, treonilo, O-alcohol-treonilo, metionilsulfóxido, metionilsulfona, β -homovalilo, homoleucilo, β -homoleucilo, S-metilhomocisteinilo, homometionilo, β -homometionilo y los valores antes indicados para X^6 ;

X^8 se selecciona entre el radical de un aminoácido básico (D ó L) y un radical D ó L seleccionado entre serilo, treonilo, fenilalanilo y tirosilo;

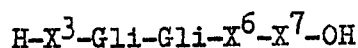
X^9 se selecciona entre glicilo, el radical de un aminoácido básico (D ó L), y un radical D ó L seleccionado entre serilo y treonilo;

R se selecciona entre hidrógeno, alcohol, alcohol, alqueno, alquino, carboxialcohol, carboxialqueno y carboxialquino;

R^1 representa el hidroxilo del grupo carboxilo en 1 del resto de aminoácido del C terminal o un grupo que reemplaza a dicho grupo carboxilo en 1, seleccionado entre

1 -CH₂OR⁴, donde R⁴ es hidrógeno o alcanoilo, y 5-tetrazolilo sustituido facultativamente en la posición 1 ó 2 con un grupo seleccionado entre alcoholilo y bencilo; y

5 m, n, p, q y r se seleccionan cada uno entre 0 y 1, con tal que cuando r es 0 entonces p y q son también 0 y X⁴ es un radical D seleccionado entre los citados para éste; excepto para los péptidos de fórmula:



10 y sus sales, ésteres, amidas, N-alcoholamidas y N,N-dialcoholamidas y sus sales de adición de ácido, en donde X⁷ se selecciona entre L-leucilo y L-metionilo y o bien X³ se selecciona entre L-tirosilo y L-3,5-diyodotirosilo y X⁶ es L-fenilalanilo, o X³ es L-tirosilo y X⁶ es L-4-clorofenilalanilo.

15 Las abreviaturas usadas en esta Memoria para los aminoácidos y sus radicales son las convencionales en la técnica y pueden encontrarse, por ejemplo, en Biochemistry, 11, 1726 (1972). En lo que antecede y en todo cuanto sigue todas las referencias son para los aminoácidos L y sus radicales, excepto en el caso de la glicina y a menos que se indique de otro modo.

20 Mediante la expresión "aminoácido básico" se entiende en esta Memoria un aminoácido que posee dos funciones básicas y un grupo carboxilo, y como ejemplos de los radicales X¹, X², X⁸ y X⁹ pueden citarse Lisilo (D y L), homoc-
25 arginilo (D y L), ornitilo (D y L), histidilo (D y L), α, γ-diaminobutirilo (D y L) y arginilo (D y L).

30 En la fórmula (I), los substituyentes alcoholilo facultativos de los radicales X⁴ y X⁵, el resto alcoholilo de

1 la individualidad α -alcoholil-alanilo para X^4 y X^5 y el resto
alcoholilo de las individualidades O-alcoholil-serilo, O-alcoholil-
-homoserilo y O-alcoholil-treonilo para X^7 tienen deseablemen
te de 1 a 4 y preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono. En
5 el anillo de fenilo ó 1,4-ciclohexadien-1-ilo, R^2 del radi-
cal X^3 , y en los sustituyentes benciloxi facultativos en
él, los sustituyentes halógeno facultativos pueden seleccio
narse entre flúor, cloro, bromo y yodo y los sustituyentes
alcoholilo y alcoxi facultativos juntamente con los restos al
10coholilo de los sustituyentes facultativos alcanoiloxi, N-al
coholamino y N,N-dialcoholamino tienen deseablemente de 1 a
4 átomos de carbono y preferiblemente 1 ó 2.

Cuando el anillo de fenilo o ciclohexadien-1-ilo
del radical X^3 tiene 1 ó 2 grupos sustituyentes en ellos
15 dichos grupos están situados deseablemente en las posiciones
3 y/ó 4 de dicho anillo.

La individualidad alcoholilo para R y para los gru-
pos R^3 del radical X^3 junto con dicho resto en la individua
lidad carboxialcoholilo para él puede tener, en particular,
20 de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo 1 ó 2, pero grupos
tales que poseen por ejemplo de 1 a 10 ó de 1 a 20 átomos
de carbono han de considerarse como incluidos también. Las
individualidades alquenilo y alquinilo para R y R^3 juntamen
te con dichos restos en las individualidades carboxialqueni
25 lo y carboxialquinilo, respectivamente, para ellos, pueden
tener en particular de 2 a 4 átomos de carbono pero grupos
tales que poseen, por ejemplo, de 2 a 10 ó de 2 a 20 átomos
de carbono, han de considerarse incluidas dentro de la ex-
tensión de la fórmula (I). Como valores particulares para
30 dichos grupos alquenilo y alquinilo, respectivamente, pueden

1 citarse alilo (α , β , o γ) y propargilo.

Cuando R es aralcohilo éste puede ser, por ejemplo, bencilo sustituido facultativamente en el anillo de fenilo por uno o más grupos seleccionados cada uno entre los cita-
5 dos anteriormente en la Memoria con respecto al sustituyente benciloxi del grupo R^2 en el radical X^3 .

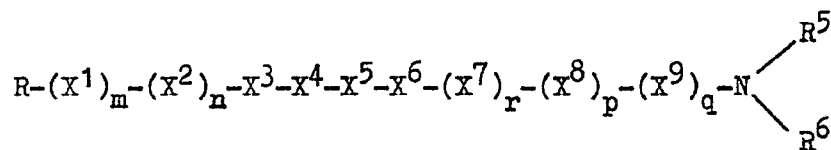
Cuando R^1 es un grupo $-CH_2OR^4$ en el que R^4 es alcanóilo el resto alcohilo de dicho grupo alcanóilo tiene de
seablemente de 1 a 4, y, preferiblemente, 1 ó 2 átomos de
10 carbono. Cuando R^1 es 5-tetrazolilo, el sustituyente alcohilo facultativo en él tiene deseablemente de 1 a 5 átomos de carbono y el sustituyente bencilo facultativo en él está sustituido facultativamente en el anillo de fenilo por uno o más grupos, seleccionado cada uno de ellos entre los
15 citados anteriormente en la Memoria en lo que respecta al sustituyente benciloxi facultativo del grupo R^2 en el radical X^3 .

Entre los ésteres de los péptidos de fórmula (I) pueden citarse los ésteres alcohílicos y los ésteres arílicos.
20 Los ésteres alcohílicos incluyen en particular aquellos en que el grupo alcohilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo los ésteres metílico, etílico y t-butílico, pero han de considerarse incluídos también los ésteres en que el grupo alcohilo tiene por ejemplo de 1 a 10 ó de 1 a 20
25 átomos de carbono. Los ésteres arílicos incluyen ésteres fenílicos, por ejemplo ésteres halofenílicos, en que el halo es por ejemplo cloro, como en p-clorofenilo.

En las N-alcohol- y N,N-dialcoholamidas de los péptidos de fórmula (I) los grupos alcohilo pueden tener en
30 particular de 1 a 5 átomos de carbono pero han de considerarse

1 se incluidos también grupos alcohol de 1 a 10 ó de 1 a 20
 átomos de carbono, y en las N,N-dialcoholamidas los grupos
 alcohol pueden ser iguales o diferentes. Las amidas de los
 péptidos debe entenderse incluyen las derivadas idealmente
 5 no sólo de amoníaco sino también de bases heterocíclicas ta
 les como pirrolidina, piperidina y morfolina, es decir, las
 pirrolidinoamidas, piperidinoamidas y morfolinoamidas, res-
 pectivamente.

Así pues, una sub-clase de las amidas, N-alcohol
 10 midas y N,N-dialcoholamidas de los péptidos de fórmula (I)
 puede representarse por la fórmula:



15 en la que $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, m, n, p, q, r$
 y R tienen los significados indicados anteriormente en la
 Memoria en la fórmula (I) y R^5, R^6 y el átomo de nitrógeno
 al que están unidos comprenden en conjunto un grupo seleccio
 nado entre amino, pirrolidino, piperidino, morfolino, N-al-
 20 cohilamino y N,N-dialcoholamino, donde el "alcohol" en ca-
 da caso tiene de 1 a 20 átomos de carbono.

En las sales de adición de ácido de los péptidos
 de fórmula (I) y de sus derivados como se ha indicado ante-
 riormente en esta Memoria, la actividad reside en la base y
 25 el ácido tiene menos importancia aún cuando con fines tera-
 péuticos debe ser preferiblemente aceptable tanto farmacoló-
 gica como farmacéuticamente, para el sujeto receptor. Ejem-
 plos de tales ácidos adecuados incluyen (a) ácidos minerales:
 clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico
 y sulfúrico; (b) ácidos orgánicos: ácidos tartáricos, acéti
 30

1 co, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico,
glucónico, gulónico, succínico y arilsulfónico, por ejemplo
p-toluensulfónico. Las sales de adición de ácido farmacéuti
ca y farmacológicamente aceptables junto con aquellas sales
5 que no son tan aceptables (por ejemplo sales de los ácidos
fluorhídrico y perclórico) tienen utilidad en el aislamiento
y purificación de las bases, y como es lógico, las sales ina
ceptables son también valiosas para la preparación de sales
aceptables mediante procedimientos bien conocidos en la téc
10 nica. Aquellos péptidos y sus derivados que contienen una
pluralidad de grupos amino libres pueden ser obtenidos en
la forma de sales de adición de mono- y poli-ácidos, o como
sales mixtas de una pluralidad de ácidos.

Igualmente en las sales de los péptidos (que com
15 prenden el péptido como el anión carboxilato junto con un
catión) la identidad del catión es de menos importancia aun
cuando para los fines terapéuticos es preferible que sea far
macológica y farmacéuticamente aceptable para el sujeto re
ceptor. Los ejemplos de tales cationes adecuados incluyen el
20 sodio y el potasio.

Las propiedades agonistas de la morfina de los pép
tidos de fórmula (I) y sus derivados como se ha definido an
teriormente en esta Memoria, incluyen las siguientes, que
se proporcionan únicamente a modo de ilustración y ha de en
25 tenderse que no son limitativas.

(A) In vitro:

(1) Inhibición de contracciones provocadas por los
nervios del vas deferens del ratón aislado, cuando se ensa
ya por el método de Hughes y otros (Brain Research, 88 (1975)
30 296) (usando pulsaciones a 0,1 Hz), anulándose la inhibición

1 mediante la naloxona, antagonista de narcóticos conocida,
(1-N-alil-7,8-dihidro-14-hidroxi-normorfinona).

(ii) Reducción de contracciones inducidas eléctri-
camente del íleon de cobaya aislado cuando se prepara para
5 la estimulación según el método de Paton (Brit.J.Pharmacol.,
12 (1957) 119-127). (Cada segmento de intestino se cercó por
el ánodo y se suspendió con una carga de 2 a 3 g. Parámetros
del estímulo: frecuencia: 0,1 Hz; duración: 0,4 ms; voltaje
(supramaximal) 30-40V; las contracciones fueron transduci-
10 das isotónicamente).

(B) In vivo:

(i) Los compuestos exhiben acción analgésica, por
ejemplo son eficaces para reducir las contorsiones en el ra-
tón inducidas por fenilbenzoquinona, cuando se ensaya median-
15 te una modificación del método de Hendershot y otros (J.Pharm.
exp. Therap., 125 (1959) 237) (los compuestos son administra-
dos mediante inyección intracerebroventricular) y esta reduc-
ción es anulada por la naloxona.

(ii) Los compuestos exhiben acción antitusiva, por
20 ejemplo cuando se ensayan en cobayas según el método de Bou-
ra y otros Brit.J.Pharmacol., 39 (1970) 225.

(iii) Los compuestos exhiben acción antidiarréica,
por ejemplo son eficaces para reducir la diarrea inducida en
ratas por el aceite de ricino.

25 Como sub-clases de los péptidos de fórmula (I) y
sus derivados, pueden citarse aquellos compuestos en que:

(i) m y n son ambos 0;

(ii) p y q son ambos 0;

(iii) r es 0;

30 (iv) X³ es L-tirosilo;

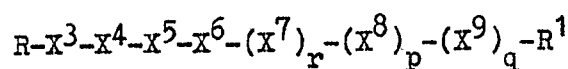
1 (v) X^4 es el radical de un aminoácido D, preferi-
blemente D-alanina;

(vi) X^5 es glicilo;

(vii) X^6 es L-fenilalanilo;

5 (viii) X^7 es el radical de un aminoácido D, preferi-
blemente D-leucina ó D-metionina.

Como otra subclase más pueden citarse aquellos
péptidos y sus derivados de fórmula:



10 en donde R, R^1 , p, q y r son como se ha definido en la fór-
mula (I);

X^3 es L-tirosilo, $O^{4'}$ -acetil-L-tirosilo ó N-metil-
-L-tirosilo;

15 X^4 es glicilo, L-alanilo, α -metil-alanilo ó D-ala-
nilo;

X^5 es glicilo, sarcosilo ó L-asparaginilo;

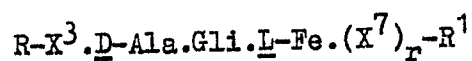
X^6 es L-fenilalanilo, L-tirosilo ó L-4-clorofeni-
lalanilo;

20 X^7 es L-leucilo, D-leucilo, L-metionilo, D-metio-
nilo, L-norleucilo, L-treonilo ó D- β -homoleu-
cilo;

X^8 es L-treonilo, D-treonilo, L-fenilalanilo, L-
-tirosilo ó L-lisilo; y

25 X^9 es glicilo ó L-lisilo.

Todavía como otra subclase más pueden citarse
aquellos péptidos y sus derivados de fórmula:



(Fe = Fenilalanilo)

30 en la que R, R^1 y r son como se ha definido en la fórmula

1 (I); X³ es L-tirosilo o N-metil-L-tirosilo; y X⁷ es D-leucilo o D-metionilo.

5 Los péptidos de fórmula (I) y sus derivados como se ha indicado anteriormente en esta Memoria, pueden ser preparados mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. Así, pueden ser formados mediante la copulación sucesiva de aminoácidos apropiados usando o bien métodos clásicos de síntesis de péptidos o procedimiento de fase sólida, 10 o mediante la preparación inicial y copulación subsiguiente de sub-unidades de péptidos.

Tales reacciones pueden efectuarse, por ejemplo, activando el grupo de ácido carboxílico del aminoácido entrante y protegiendo los grupos amino y de ácido carboxílico no reactivos. Tales técnicas son tipo en la técnica de 15 péptidos. Los detalles de grupos de activación y de protección (enmascaramiento) adecuados y de condiciones de reacción adecuadas (tanto para las reacciones de copulación como para la separación de grupos protectores) que proporcionan un mínimo de racemización, pueden encontrarse en la bibliografía siguiente, todo lo cual se incorpora en esta Memoria como referencia, que se indica simplemente a modo de 20 ejemplo y que no se pretende sea ni exhaustiva ni limitativa.

25 (a) Memorias Descriptivas de las Patentes del Reino Unido, publicadas, Nos. 1.042.487; 1.048.086; y 1.281-383.

(b) Schröder y Lüebke, "The Peptides" (Academic Press) (1965).

(c) Belleau y Malek, J. Am. Chem. Soc., 90, 165 (1968)

30 (d) Tilak, Tetrahedron Letters, 849 (1970)

1 (e) Beyerman, Helv. Chim. Acta., 56, 1729 (1973).

(f) Stewart y Young, "Solid Phase Peptide Synthesis" (W.H.Freeman y Co.) (1969).

5 Según sean las condiciones de reacción los péptidos de fórmula (I) y sus derivados se obtienen en forma de la base libre o como una sal de adición de ácido de los mismos o (en el caso de los propios péptidos) como una de sus sales. Las sales de adición de ácido pueden ser convertidas en las bases libres o en sales de otros ácidos, y las bases
10 pueden ser convertidas en sales de adición de ácido de los mismos, mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Igualmente los péptidos pueden ser convertidos en sus sales, y las sales convertidas en los péptidos o en otras sales, mediante técnicas bien establecidas.

15 Los péptidos de fórmula (I) y sus derivados como aquí se ha indicado anteriormente y sus sales de adición de ácido pueden prepararse, por tanto, condensando un reactivo (II)



20 en la que Y^1 se selecciona entre el radical $(X^1)_m$ definido en la fórmula (I) y una sucesión radical parcial que tiene el radical $(X^1)_m$ en su extremo de N terminal y desde éste corresponde a la fórmula (I), con un reactivo (III)



25 donde Y^2 corresponde al resto del producto antes definido, estando los reactivos (II) y (III) protegidos facultativamente y/o activados donde y como es apropiado; seguido si es necesario y apropiado por una o ambas de las etapas de liberación de producto y conversión del producto en la base o
30

1 una sal, o una sal de adición del ácido del mismo.

Con respecto a los péptidos de fórmula (I) y sus derivados en que el radical X^7 es metionilo (D ó L), el reactivo (II) antes identificado corresponde deseablemente al
5 fragmento de N terminal del mismo que tiene o bien (i) el radical metionilo X^7 en la posición del C terminal, teniendo entonces el reactivo (III) el radical $(X^8)_p$ en la posición de N terminal, o (ii) el radical X^6 en la posición del C terminal, teniendo entonces el reactivo (III) el radical me
10 tionilo X^7 en la posición del N terminal, y por conveniencia general, se prefiere la primera posibilidad.

Podrá ser apreciado por los expertos en la técnica de los péptidos que los radicales arginilo (D ó L) y homocarginilo (Har) (D ó L) pueden incorporarse en la cadena
15 del péptido no sólo del modo antes descrito sino que también pueden ser formados in situ en la cadena reunida, o en una sub-unidad de la misma, mediante guanidación de un radical ornitilo (D ó L) o lisilo (D ó L) respectivamente, usando un reactivo tal como 1-guanil-3,5-dimetilpirazol.

Podrá apreciarse también que son posibles otras conversiones in situ de los péptidos de fórmula (I) y sus derivados. Así pues, pueden prepararse las amidas, N-alcoholamidadas y N,N-dialcoholamidadas por ejemplo por reacción de
20 un éster alcohólico de un péptido tal como el éster metílico, con amoniaco, una base heterocíclica o una mono- o di-alcoholamina, según sea apropiado. Los ésteres de péptidos pueden ser preparados a partir de los péptidos mediante procedimientos de esterificación normales y los ésteres pueden ser convertidos en los péptidos por saponificación. Los gru
25 pos hidroxil substituyentes en el grupo R^2 del radical X^3 ,
30

1 pueden ser convertidos en grupos alcoxi o benciloxi median-
te el uso del diazoalcano apropiado, por ejemplo, diazometan-
no, para proporcionar grupos metoxi. Los grupos benciloxi y
alcanoiloxi substituyentes en el grupo R^2 del radical X^3 pue-
5 den ser separados dejando grupos hidroxil mediante hidrogenó-
lisis en metanol, usando un catalizador de paladio sobre car-
bón vegetal al 10%, y mediante hidrólisis alcalina, respec-
tivamente, y los grupos hidroxil pueden ser convertidos en
grupos alcanoiloxi mediante procedimientos de alcanoilación
10 normales. Todos éstos son técnicas convencionales en la cien-
cia de los péptidos y puede hacerse referencia a la biblio-
grafía que se ha citado anteriormente en esta Memoria para
los detalles de las condiciones de reacción y de procedimien-
tos apropiados de protección/desprotección.

15 Debido a su acción agonista de la morfina a que
ya se ha aludido, los péptidos de fórmula (I) juntamente con
sus sales, ésteres, amidas, N-alcoholamidas y N,N-dialcohol-
lamidas, farmacológica y farmacéuticamente aceptables, y sus
sales de adición de ácido farmacológica y farmacéuticamente
20 aceptables, pueden ser usados en el tratamiento de mamíferos
tanto en medicina humana como veterinaria en cualquier caso
en que esté indicado un agente con un efecto semejante al de
la morfina. Las utilidades específicas que pueden citarse,
a modo de ejemplo, incluyen las siguientes:

25 (1) El alivio del dolor (analgesia), por ejemplo
dolores procedentes de espasmos de la musculatura lisa, como
en cólicos renales o biliares, dolores debidos a una enfer-
medad terminal tal como el cáncer, dolores del periodo post-
operatorio y dolores obstétricos.

30 (2) Sedación, por ejemplo en medicación pre-anesté

1 sica; tranquilización; inducción de sueño, en especial donde
el insomnio se debe a dolor o a tos; y el alivio de ansiedad
en general.

(3) La supresión de la tos.

5 (4) El alivio de la disnea, por ejemplo la del fallo
ventricular izquierdo agudo o de edema pulmonar.

(5) La inducción de estreñimiento, por ejemplo des-
pués de ileostomía o colostomía, y el tratamiento de diarrea
y disentería.

10 (6) La inducción de euforia y el tratamiento de la
depresión, por ejemplo cuando va asociado al alivio del do-
lor en enfermedades terminales tales como el cáncer.

Para cada una de estas utilidades la cantidad re-
querida del péptido o de su derivado o de su sal de adición
15 de ácido (a lo que se denomina más adelante ingrediente ac-
tivo), variará con la vía de administración y con la grave-
dad del estado que ha de ser tratado, y en último lugar, con
la prescripción del médico o el veterinario. No obstante,
en general, para cada una de estas utilidades, la dosis
20 estará comprendida entre 0,0025 μg y 40 mg por kilo de peso
del mamífero, preferiblemente entre 0,025 μg y 4,0 mg/kg y
óptimamente, entre 0,25 y 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (estando calculada to-
das las dosis con referencia a la base del péptido).

Los ingredientes activos pueden ser administrados
25 mediante cualquier vía apropiada al estado que ha de ser tra-
tado, incluyendo las vías adecuadas la oral, rectal, nasal,
tópica (bucal), vaginal y parenteral (incluyendo las vías
subcutánea, intramuscular e intravenosa). Podrá apreciarse
que la vía preferida variará con el estado que haya de tra-
30 tarse y así, por ejemplo, en el alivio de dolores obstétri-

1 cos, puede ser ventajosa la administración directa en la mé-
dula espinal.

Si bien es posible administrar los ingredientes
activos al estado de producto químico como tal, es preferi-
5 ble presentarle como una preparación de una formulación far-
macéutica.

Las formulaciones, tanto para uso veterinario co-
mo para uso humano, de la presente invención, comprenden un
ingrediente activo, según se ha definido anteriormente, jun-
10 to con uno o más excipientes aceptables para ellas, y, fa-
cultativamente, otros ingredientes terapéuticos. El excipien-
te o excipientes deben ser "aceptables" en el sentido de que
deben ser compatibles con los otros ingredientes de la for-
mulación y no perjudicial para el sujeto receptor de la mis-
15 ma. Deseablemente las formulaciones no deben incluir agen-
tes oxidantes ni otras sustancias con las que se sepa son
incompatibles los péptidos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para ad-
ministración oral, rectal, nasal, tópica (bucal), vaginal o
20 parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intrave-
nosa), aun cuando la vía más adecuada en cualquier caso da-
do dependerá, por ejemplo, del ingrediente activo y el esta-
do que haya de ser tratado. Las formulaciones pueden presen-
tarse convenientemente en forma de administración unitaria
y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien
25 conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los métodos in-
cluyen las etapas de poner en asociación el ingrediente ac-
tivo con el excipiente que constituye uno o más ingredientes
accesorios. En general las formulaciones se preparan ponien-
do en asociación íntima y uniformemente el ingrediente acti-
30

1 vo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente
divididos, o ambos, y después, si es necesario, configurando
el producto en la formulación deseada.

5 Las formulaciones de la presente invención adecua
das para administración oral pueden presentarse en forma de
unidades discretas tales como cápsulas, sellos o tabletas,
cada una de las cuales contiene una cantidad de ingrediente
activo previamente determinada; en forma de polvo o gránulos;
10 o en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o
un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida aceite en
agua o una emulsión líquida agua en aceite. El ingrediente
activo puede encontrarse presente también como una bola,
electuario o pasta.

15 Las tabletas pueden prepararse por compresión o
moldeo, facultativamente con uno o más ingredientes acceso-
rios. Las tabletas comprimidas pueden ser preparadas median-
te compresión en una máquina adecuada, mezclándose faculta-
tivamente el ingrediente activo en forma que fluya libremen-
te tal como en forma de polvo o gránulos, con un aglutinan-
20 te, lubricante, diluyente inerte y agentes de lubricación,
tensoactivo o dispersantes. Las tabletas moldeadas pueden
prepararse moldeando en una máquina adecuada, humedeciénd-
se una mezcla del compuesto pulverulento con un diluyente
líquido inerte.

25 Las formulaciones para administración por vía rec-
tal pueden presentarse en forma de supositorio con los exci-
pientes habituales tales como manteca de cacao, mientras que
una formulación adecuada para administración nasal es como
gotas nasales que comprenden el ingrediente activo en una so-
30 lución acuosa u oleosa.

1 Las formulaciones adecuadas para administración
tópica en la boca incluyen trociscos que comprenden el in-
grediente activo en una base aromatizada, habitualmente sa-
carosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que compren-
5 den el ingrediente activo en una base inerte tal como gela-
tina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga.

Las formulaciones adecuadas para administración
vaginal pueden presentarse como pesarios, cremas, pastas o
formulaciones para pulverizar, que contienen además del in-
10 grediente activo excipientes que se conocen en la técnica
como apropiados.

Las formulaciones adecuadas para administración
parenteral comprenden convenientemente soluciones acuosas
estériles del ingrediente activo, cuyas soluciones son pre-
15 feriblemente isotónicas con la sangre del sujeto receptor.
Tales formulaciones pueden ser preparadas convenientemente
disolviendo el ingrediente activo sólido en agua para pro-
ducir una solución acuosa, y haciendo que dicha solución sea
estéril e isotónica con la sangre del sujeto receptor. Las
20 formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis
única o de varias dosis, por ejemplo ampollas o viales her-
méticamente cerrados.

Las formulaciones adecuadas para administración
nasal en que el excipiente es un sólido, incluyen un polvo
25 grueso que posee un tamaño de partícula, por ejemplo, entre
20 y 500 micras, que se administra de modo que sea tomado
al aspirar, es decir por inhalación rápida a través del con-
ducto nasal procedente de un recipiente del polvo mantenido
cerca de la nariz.

30 Ha de comprenderse que además de los ingredientes

1 antes citados, las formulaciones de esta invención pueden in-
cluir uno o más ingredientes adicionales tales como diluyen-
tes, tamponantes, agentes aromatizantes, aglutinantes, agen-
tes tensoactivos, espesantes, lubricantes, agentes de con-
5 servación (incluyendo anti-oxidantes) y semejantes.

Cuando la formulación, para uso humano o veterina-
rio, se presenta en una forma de administración unitaria,
por ejemplo aquellas formas de administración unitaria cita-
das específicamente antes, cada una de sus unidades contie-
10 ne convenientemente el ingrediente activo (según se ha defi-
nido antes) en una cantidad comprendida entre 0,125 μ g y 2
g, preferiblemente 1,25 μ g a 200 mg, y, óptimamente, entre
12,5 μ g y 20 mg (todos los pesos calculados con referencia
a la base del péptido).

15 Se apreciará de cuanto antecede que lo que se rei-
vindica puede comprender cualquier característica nueva des-
crita en la Memoria, principal y no exclusivamente, por ejem-
plo:

(a) Los péptidos de fórmula (I) como se han defi-
nido anteriormente en esta Memoria, junto con sus sales, és-
20 teres, amidas, N-alcohilamidas y N,N-dialcohilamidas y sus
sales de adición de ácido.

(b) Métodos descritos anteriormente en esta Memo-
ria para la preparación de los péptidos de fórmula (I) y sus
25 derivados citados en (a) anterior y sus sales de adición de
ácido.

(c) Formulaciones farmacéuticas que comprenden un
péptido de fórmula (I), una de sus sales, ésteres, amidas,
N-alcohilamidas o N,N-dialcohilamidas farmacológica y farma-
30 céuticamente aceptables, o una sal de adición de ácido del

1 mismo farmacológica y farmacéuticamente aceptable, junto con un excipiente aceptable.

(d) Métodos para la preparación de las formulaciones farmacéuticas definidas en (c) anterior.

5 (e) Un método para el tratamiento de mamíferos en un estado en que esté indicado el empleo de un agente con un efecto semejante al de la morfina, que comprende la administración al mamífero de una cantidad efectiva atóxica de tratamiento, de un péptido de fórmula (I), una sal, éster, amida, N-alcoholamida o N,N-dialcoholamida del mismo farmacológica y farmacéuticamente aceptable, o una sal de adición de ácido del mismo farmacológica y farmacéuticamente aceptable.

10 (f) Un método según (e) anterior para el tratamiento de un estado seleccionado entre los indicados específicamente en esta Memoria anteriormente bajo (1), (2), (3), (4), (5) ó (6).

15 Los Ejemplos siguientes sirven para ilustrar la presente invención pero no deben ser interpretados como limitaciones a la misma, en modo alguno.

Sección Experimental

Se emplean las abreviaturas siguientes:

HOBt	1-hidroxibenzotriazol
DCCI	Diciclohexilcarbodiimida
DCU	Diciclohexilurea
25 NMM	N-metilmorfolina
DMF	Dimetilformamida
Pr	isopropanol
Pr ₂ O	Eter diisopropílico
30 ep	éter de petróleo

1	EtOAc	Acetato de etilo
	Z	Benciloxicarbonilo
	Bu	terc-butilo
	BOC	terc-butyl-oxicarbonilo
5	Bzl	bencilo

Los péptidos fueron examinados por cromatografía de capa delgada sobre placas de gel de sílice Merck con los siguientes sistemas disolventes:

- 1) metiletilcetona
- 10 2) n-butanol:ácido acético : agua (3:1:1)
- 3) cloroformo:metanol:ácido acético de 32% (12:9:4)
- 4) cloroformo:metanol:amoníaco ($d=0,880$) (12:9:4)
- 5) acetato de etilo:n-butanol:ácido acético:agua (1:1:1:1)
- 15 6) cloroformo:metanol (8:1)

Todos los aminoácidos eran de la configuración L, a menos que se indique de otro modo.

Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro automático Bendix NPL.

20 Las composiciones de aminoácidos de los hidrolizados de los péptidos (HCl 6N a 110°C durante 24 horas en tubos herméticamente cerrados, hecho el vacío) fueron determinados con un analizador de aminoácidos Beckman-Spinco Modelo 120C o con un analizador de aminoácidos Rank Chromostak.

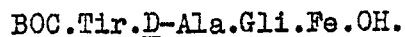
25 En todas las síntesis fueron usados los procedimientos generales siguientes.

a) Las copulaciones fueron llevadas a cabo en DMF y fueron mediadas mediante DCCI.

30 b) Los clorhidratos de ésteres de aminoácidos fueron convertidos en los ésteres libres por adición de una ba

1 se terciaria, o bien trietilamina ó N-metil-morfolina.

c) Se añadió HOBT en la etapa de copulación cuando la condensación de fragmentos llevaba consigo un péptido que tenía un aminoácido terminal carboxílico ópticamente activo,
5 por ejemplo, copulado con



(Fe = Fenilalanilo)

d) Se dejó que las copulaciones tuvieran lugar du-
10 rante 24 horas en habitación fría a +4°C.

e) Después de la copulación, se efectuó una purificación lavando con ácido y base para eliminar los reactivos sin cambiar.

f) Las saponificaciones alcalinas fueron llevadas
15 a cabo en metanol acuoso con un autotitulado a pH 11,5 a 12,0 con NaOH N.

g) Los grupos protectores benciloxicarbonilo fueron separados mediante hidrogenólisis en metanol/ácido acético con paladio al 10% sobre carbón vegetal.

h) Las sales acetato que resultan de la hidrogenó-
20 lisis anterior fueron convertidas en los clorhidratos correspondientes por adición de cloruro de hidrógeno metanólico.

i) Los grupos protectores bencilo fueron separados mediante hidrogenólisis en metanol con paladio al 10% sobre
25 carbón vegetal.

j) Los grupos protectores terc-butilo y terc-butiloxicarbonilo fueron separados con cloruro de hidrógeno N en ácido acético, en presencia de anisol que actúa como purificador. El desdoblamiento se dejó que tuviera lugar durante
30 60 a 90 minutos.

1 Los grupos protectores OBU en las funciones alco-
hólicas de la treonina y la serina fueron separados con áci-
do trifluoroacético que contenía 10% de agua, dejándose que
el desdoblamiento tuviera lugar durante 90 minutos.

5 1) Los péptidos finales fueron aislados al estado
de clorhidratos y fueron liofilizados a partir de soluciones
acuosas.

Preparación de Referencia 1

BOC.Tir.Gli.Gli.Fe.OH

10 Este se preparó según el esquema indicado en la
Tabla 1, en donde los diversos grupos protectores tienen las
siguientes individualidades:

Z : benciloxycarbonilo

Me : metilo

15 BOC: t-butiloxycarbonilo

Todas las copulaciones fueron llevadas a cabo en
dimetilformamida usando dicitclohexilcarbodiimida, agitándo-
se las mezclas reaccionantes a 4°C durante un mínimo de 24
horas.

20 Los ésteres metílicos de los péptidos (1), (5)
fueron saponificados en solución en metanol-agua (3:1 v/v)
por adición de hidróxido sódico acuosa 2N a pH 11,5 (pH stat).
El grupo protector Z fué desdoblado a partir del tripéptido
protegido (3) por hidrogenólisis en metanol en presencia de
25 paladio al 10% sobre carbón vegetal como catalizador.

En la Tabla 2 se indican datos de caracterización
en los que los Rf se refieren a cromatografía de capa delga
da usando gel de sílice Merck y los sistemas disolventes in-
dicados.

1

TABLA 1

Tir	Gli	Gli	Fe
	Z.Gli.OH	H-Gli.OMe	
	Z.Gli	(1) Gli.OMe	
	Z.Gli	(2) Gli.OH	H.Fe.OMe
	Z.Gli	(3) Gli	Fe.OMe
BOC.Tir.OH	H.Gli	(4) Gli	Fe.OMe
BOC.Tir	Gli	(5) Gli	Fe.OMe
BOC.Tir	Gli	(6) Gli	Fe.OH

(Fe = Fenilalanilo)

15

Preparación de referencia 2

BOC.Tir.Gli.Gli.Fe.OH

20

Mediante el procedimiento descrito en la Preparación de referencia 1 se preparó el compuesto (4) y se copuló con tirosina totalmente protegida (Bzl es un grupo bencilo) como se indica en la Tabla 3, proporcionando el tetrapéptido protegido (9). Este se saponificó del modo descrito en la Preparación de referencia 1 obteniéndose (10), del que se separó el grupo Bzl mediante hidrogenólisis en metanol en presencia de paladio al 10% sobre carbón vegetal, como catalizador.

25

30

TABLA 2

Rf *	P. de F. °C.	Disolvente de cristalización Ø	Análisis elemental
(1) 0,65 ^a	66-67	EtAc/e.p.	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₅ calc.: C,55,7; H,5,7; N,10,0 Encontrado: C,55,8; H,5,9; N,10,3
(2) 0,59 ^a	180	EtOH acuoso	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₅ calc.: C,54,1; H,5,3; N,10,5 Encontrado: C,54,3; H,5,6; N,10,4
(3) 0,40 ^b	58	Acetato de etilo/ éter diisopropílico	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₆ calc.: C,61,8; H,5,9; N, 9,8 Encontrado: C,61,6; H,5,8; N, 9,6
(4) 0,77 ^c (H.Cl)	182,3	Metanol/isopropanol	C ₁₄ H ₂₀ ClN ₃ O ₄ calc.: C,51,0; H,6,1; N,12,8 Encontrado: C,51,3; H,6,3; N,12,6
(5) 0,33 ^b			
(6) 0,8 ^a			

* Disolvente (a) n-butanol; ácido acético; agua (3:1:1)

(b) metiletilcetona

(c) cloroformo; metanol; ácido acético de 32% (12:9:4)

Ø e.p.: éter de petróleo

EtAc: acetato de etilo

EtOH. Etancl

TABLA 3

	<u>Tir</u>	<u>Gli</u>	<u>Gli</u>	<u>Fe</u>
5	Bzl BOC.Tir.OH	H.Gli (4)	Gli	Fe.OMe
	Bzl BOC.Tir	Gli (9)	Gli	Fe.OMe
	Bzl BOC.Tir	Gli (10)	Gli	Fe.OH
10	BOC.Tir	Gli (6)	Gli	Fe.OH

	Rf*	P. de F. y disolvente de cristalización.	Análisis elemental
15	(9) 0,83 ^a 0,34 ^b		
20	(10) 0,70 ^a 0,06 ^b	138,2°C. EtAc	C ₂₄ H ₄₀ N ₄ O ₈ calc.: C,64,56; H,6,33; N,8,86 Encontrado: C,64,42; H,6,46; N,8,55%

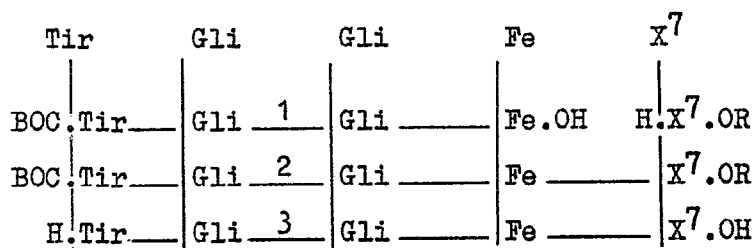
* Disolvente (a) n-butanol; ácido acético; agua (3:1:1)
(b) metiletilcetona

25 Los datos de caracterización para los intermedios (9) y (10) se indican en la Tabla 3, en la que los Rf se refieren a cromatografía de capa delgada usando gel de sílice Merck y los sistemas disolventes indicados.

Ejemplos 1 a 3

30 Péptidos de fórmula: H.Tir.Gli.Gli.Fe.X⁷.OH

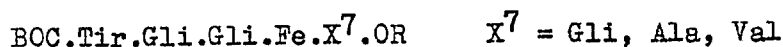
1 Se prepararon péptidos de esta fórmula condensando el tetrapéptido protegido BOC.Tir.Gli.Gli.Fe-OH (Preparaciones de referencia 1 y 2) con un derivado de un aminoácido H-X⁷-OR protegido adecuadamente en el grupo carboxilo



10 -OR puede escogerse convenientemente entre restos tales como -OMe; -OEt; OBU^t; OBzl; OBzl(p-NO₂) etc. dependiendo de la elección final del modo de liberación. Con -OMe y -OEt, el grupo carboxilo puede ser liberado por saponificación al
 15 calina; con -OBU^t por acidólisis suave, por ejemplo con ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno N en ácido acético; con -OBzl o -OBzl(p-NO₂) mediante hidrogenólisis.

Etapa (A)

El método general de preparación de



R = Me

25 Se disolvieron BOC.Tir.Gli.Gli.Fe.OH (0,92 mmoles), HCl H.X⁷.OMe (por ejemplo clorhidrato del éster metílico de la glicina (0,92 mmoles) y HOBT (1,84 mmoles), en DMF (5 ml) y se añadió NMM (0,92 mmoles). La mezcla se enfrió a -10°C y se añadió DCCI (0,92 mmoles). Se dejó que la solución se calentara lentamente hasta la temperatura ambiente y se agi
 30 tó durante la noche. Se filtró el DCU, se lavó con un poco de DMF y se evaporó el filtrado en vacío. El residuo se di-

1 solvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con NaHCO_3
 al 5%; H_2O ; ácido cítrico al 5%, y H_2O . La solución se secó
 (MgSO_4), se evaporó y el residuo se cristalizó en un disol-
 vente apropiado.

X ⁷	P. de F. (Disol- vente de cristali- zación)	Rf	α -D ²⁵	Análisis elemental	Análisis de amino ácidos
10 Gli	108-110 ^o MeOH/ EtOAc/ep	0,97 ³ ; 0,95 ⁴ ; 0,85 ⁵	(C=O,5,MeOH)	C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O ₉ .H ₂ O: C, 57,05; H, 6,50; N, 11,09 Encontrado: C, 57,02; H, 6,62; N, 10,64%	Gli (3,08); Tir (1,00); Fe (1,05)
15 Ala	115-117 ^o EtOAc	0,87 ³ ; 0,95 ⁴ ; 0,91 ⁵	-8,81 ^o (C=O,5, en MeOH)	C ₃₁ H ₄₁ N ₅ O ₉ : C, 59,32; H, 6,58; N, 11,16 Encontrado: C, 59,19; H, 7,06; N, 10,74%	Gli (1,98); Ala (1,09); Tir (1,00); Fe (1,03)
20 Val	150-151 ^o Pr/EtOAc /Pr ₂ O	0,97 ³ ; 0,95 ⁴	-6,08 ^o (C=O,5, en MeOH)	C ₃₃ H ₄₅ N ₅ O ₉ : C, 60,44; H, 6,92; N, 10,68 Encontrado: C, 59,94; H, 7,02; N, 10,37%	Gli (1,97); Val (0,94); Tir (1,00); Fe (0,999)

25

Etapa (B)

El método general de preparación de

BOC.Tir.Gli.Gli.Fe.X⁷.OH X⁷ = Gli, Ala, ValEl pentapéptido protegido BOC.Tir.Gli.Gli.Fe.X⁷.

30

.OMe se disolvió en metanol (6 ml), se añadió agua (3 ml) y

1 se mantuvo el pH entre 11,5 y 12,0 con NaOH N hasta que hu-
bo sido añadida la cantidad teórica de álcali. La solución
se concentró en vacío para eliminar el metanol y, se diluyó
con agua. Se filtraron los indicios de materia insoluble,
5 se extrajo la solución con acetato de etilo para separar el
éster residual y la fase acuosa se llevó a pH 3 con solución
de ácido cítrico 0,7M. El péptido precipitado se extrajo en
acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó con
MgSO₄ y se concentró en vacío.

X ⁷		Rf	Análisis elemental
Gli	Precipitado amorfo de EtOAc con ep.	0,843; 0,744; 0,835	C ₂₉ H ₃₇ N ₅ O ₉ .H ₂ O: C, 56,40; H, 6,32; N, 11,34 Encontrado: C, 56,33; H, 6,41; N, 11,07%
Ala	Precipitado amorfo de EtOAc con Pr ₂ O.	0,803; 0,664; 0,875	C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O ₉ .H ₂ O: C, 57,05; H, 6,50; N, 11,09 Encontrado: C, 57,20; H, 6,43; N, 10,67%
Val	Precipitado amorfo de EtOAc con ep.	0,883; 0,854; 0,935	C ₃₂ H ₄₃ N ₅ O ₉ : C, 59,89; H, 6,75; Encontrado: C, 59,98; H, 6,50%

Etapa (C)

El método general de preparación de

25 H.Tir.Gli.Gli.Fe.X⁷.OH HCl. X⁷ = Gli, Ala, Val

Al pentapéptido BOC.Tir.Gli.Gli.Fe.X⁷.OH (100 mg)
se añadió cloruro de hidrógeno 1,0 N en ácido acético (5 ml)
y anisol (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente
30 durante 90 minutos los disolventes fueron eliminados en va-

1 cío. Por trituración del residuo con éter anhidro se obtuvo un sólido amorfo. El producto se disolvió en agua, se filtró y se liofilizó proporcionando la sal clorhidrato del péptido en forma de sólido blanco.

5

Ex.	X7		Rf	α D ²⁵	Análisis elemental	Análisis de aminoácidos
1	Gli (HCl)	Amorfo (liofilizado)	0,82 ³ ; 0,63 ⁴ ; 0,60 ⁵	+27,9 ² (C=O, 18, en MeOH)	C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₇ ·HCl·H ₂ O: C, 50,97; H, 5,91; N, 12,93 Encontrado: C, 51,09; H, 6,19; N, 12,54%	Gli (3,02); Tir (1,0); Fe (0,99)
10						
2	Ala (HCl)	Amorfo (liofilizado)	0,50 ³ ; 0,58 ⁴ ; 0,67 ⁵	+22,3 ² (C=O, 2, en MeOH)	C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O ₇ ·HCl·H ₂ O: C, 51,85; H, 6,12; N, 12,60 Encontrado: C, 52,14; H, 6,20; N, 12,10%	Gli (1,95); Ala (1,01); Tir (1,00); Fe (0,98)
15						
3	Val (HCl)	Amorfo (liofilizado)	0,80 ² ; 0,67 ⁴ ; 0,79 ⁵	+31,7 (C=O, 1, en MeOH)	C ₂₇ H ₃₅ N ₅ O ₇ ·HCl·2H ₂ O: C, 52,80; H, 6,52; N, 11,40 Encontrado: C, 52,89; H, 6,45; N, 11,26%	Gli (2,1); Val (1,02); Tir (1,00); Fe (1,05)
20						

25

Se prepararon los péptidos siguientes, con los datos de caracterización mostrados respectivamente para ellos, según procedimientos tipo en la química de los péptidos análogos a los indicados en los Ejemplos y Preparaciones de Referencia anteriores. Los derivados del C terminal se indican convencionalmente, es decir:

30

- 1
- OMe : éster metílico
 - NH₂ : amida
 - NHEt : etilamida

5 En el Ejemplo 10, BOC.Tir.Gli.Gli.Tir.Leu.OBu se disolvió en metanol/dicloruro de metileno que contenía algunas gotas de eterato de trifluoruro de boro. Se añadió un exceso de una solución etérea de diazometano y se dejó la solución a temperatura ambiente hasta que su reacción con reactivo de Pauly fué negativa. La solución se evaporó y

10 los grupos protectores BOC y Bu se separaron del sólido residual por medio de cloruro de hidrógeno N en ácido acético en presencia de anisol, del modo normal. El clorhidrato del péptido fué aislado en forma de un polvo amorfo incoloro después de liofilización de la solución acuosa.

15 En el Ejemplo 21, el péptido producido fué purificado mediante cromatografía en una columna de gel de sílice (Merck) por elución con n-butanol: ácido acético: agua (3:1:1). Las fracciones positivas al reactivo de Pauly con Rf: 0,44² fueron combinadas, evaporadas en vacío y se liofilizó el residuo a partir de la solución acuosa.

20

La base del péptido del Ejemplo 107 fué preparada mediante reducción del compuesto H.Tir.Gli.Gli.Fe.Leu.OMe. El agente reductor era hidruro de litio y aluminio, pero podrían usarse también otros agentes equivalentes comunes en la técnica.

25

Las bases de los péptidos de los Ejemplos 113 y 114 fueron preparadas mediante (a) preparando Z-leucina-amida a partir del aminoácido protegido; (b) convirtiendo la amida en el nitrilo (Oxicloruro de fósforo); (c) preparando el leucina-tetrazol protegido haciendo reaccionar el nitri-

30

1 lo con ácido hidrazoico; (d) liberando la función leucilami-
 no mediante hidrogenólisis (paladio al 10% sobre carbón vege-
 tal); (e) juntando el pentapéptido del modo habitual.

30 25 20 15 10 5

Ej. No.	Compuesto	Rf	$\sum D^{25}$ (en metanol)
4	H.Tir. <u>D</u> -Ala.Gli.Fe.Leu.OH HCl	0,63 ²	+ 19,8 ² (c = 0,5)
5(a)	H.Tir. <u>D</u> -Ala.Gli.Fe.Met.OH HCl	0,62 ² ; 0,60 ³	+ 17,2 ² (c = 0,5)
5(b)	H.Tir. <u>D</u> -Ala.Gli.Fe.Met.OMe	0,67 ² ; 0,70 ³	+ 10,4 ² (c = 0,5)
6	H.Tir. <u>D</u> -Ala.Ala.Fe.Leu.OH HCl	0,65 ² ; 0,56 ⁴	+ 1,68 ² (c = 0,5)
7	H.Tir.Gli.Gli.Tir.Leu.OH HCl	0,47 ² ; 0,50 ³	+ 24,4 ² (c = 0,54)
8	H.Fe.Gli.Gli.Tir.Leu.OH HCl	0,55 ² ; 0,57 ⁴	+ 26,45 ² (c = 0,54)
9	Me H.Tir.Gli.Gli.Fe.Leu.OH HCl	0,58 ² ; 0,62 ⁴	+ 21,77 ² (c = 0,5)
10	Me H.Tir.Gli.Gli.Tir.Leu.OH	0,64 ² ; 0,92 ³	+ 21,0 ² (c = 0,51)
11	H.Tir.Gli. <u>D</u> -Ala.Fe.Leu.OH HCl	0,60 ² ; 0,90 ³ ; 0,63 ⁴	+ 36,67 ² (c = 1)
12	H.Tir.Ala. <u>D</u> -Ala.Fe.Leu.OH HCl	0,60 ² ; 0,94 ³ ; 0,55 ⁴	+ 6,43 ² (c = 1)
13	H.Tir.Gli.Gli.Fe.Met.Tre.OH HCl	0,72 ¹ ; 0,65 ³ ; 0,60 ⁴ ; 0,60 ⁵	
14	H.Tir. <u>D</u> -Ala.Gli.Fe.Met.Tre.OH HCl	0,10 ¹ ; 0,49 ² ; 0,68 ⁴	+ 12,46 ² (c = 0,52)

(Fe = Fenilalanilo)

Ej. No.	Compuesto	RF	$\frac{[\alpha]_D^{25}}{c}$ (en metanol)
15	H.Arg.Tir.Gli.Gli.Fe.Leu.OH 2HCl	0,38 ² ; 0,61 ⁴	+ 17,7 ² (c = 0,52)
16	H.Tir.Ala.D-Ala.Fe.Met.OMe HCl	0,58 ² ; 0,97 ³ ; 0,88 ⁴	- 3,66 ² (c = 0,2)
17	H.Tir.Gli.D-Ala.Fe.Met.OMe HCl	0,61 ² ; 0,98 ³ ; 0,85 ⁴	+ 30,19 ² (c = 0,2)
18	H.Tir.Ala.D-Ala.Fe.Met.OH HCl	0,58 ² ; 0,54 ³ ; 0,61 ⁴	+ 4,22 ² (c = 1)
19	H.Tir.Gli.D-Ala.Fe.Met.OH HCl	0,50 ² ; 0,55 ³ ; 0,56 ⁴	+ 34,19 ² (c = 1)
20	H.Arg.Tir.Gli.Gli.Fe.Leu.Tre.OH 2HCl	0,16 ² ; 0,32 ³ ; 0,51 ⁴	+ 1,63 ² (c = 0,5)
21	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.Pro.OH HCl	0,44 ²	- 1,52 ² (c = 0,51)
22	H.Tir.D-Ala.D-Ala.Fe.Leu.OH HCl	0,68 ² ; 0,93 ³ ; 0,93 ⁴	+ 43,71 ² (c = 1)
23	H.Tir.D-Ala.Gli.Leu.Leu.OH HCl	0,68 ² ; 0,74 ³ ; 0,88 ⁴	- 4,43 ² (c = 0,5)
24	H.Tir.Ile.Asn.Met.Leu.OH	0,57 ² ; 0,83 ⁴	- 13,5 ² (c = 0,2)
25	H.Tir.Ala.Gli.Fe.Leu.OH HCl	0,55 ² ; 0,84 ³ ; 0,86 ⁴	- 1,35 ² (c = 1)
26	H.Tir.Gli.Gli.Fe.Nle.OH HCl	0,58 ² ; 0,85 ³ ; 0,86 ⁴	+ 24,44 ² (c = 0,4)
27	H.Tir.D-Leu.Gli.Fe.Leu.OH HCl	0,85 ¹ ; 0,86 ² ; 0,79 ³	+ 17,3 ² (c = 0,2)
28	H.Tir.Ala.Ala.Fe.Leu.OH HCl	0,76 ¹ ; 0,62 ² ; 0,74 ³	- 33,6 ² (c = 0,6)
29	H.Tir.Gli.Pro.Fe.Leu.OH HCl	0,76 ¹ ; 0,68 ² ; 0,75 ³	- 30,0 ² (c = 0,5)
30	H.Tir.D-Ala.Gli.D-Fe.Leu.OH HCl	0,57 ² ; 0,85 ³	+ 27,2 ² (c = 0,5)

Ej. No.	Compuesto	Rf	$\frac{[\alpha]_D^{25}}{c}$ (en metanol)
31	H.Tir.Gli.Gli.Fe.D-Leu.OH HCl	0,71 ¹ ; 0,49 ² ; 0,79 ³	+ 28,7 ² (c = 0,4)
32	H.Tir.Gli.Gli.D-Fe.Ieu.OH HCl	0,51 ² ; 0,85 ³ ; 0,48 ⁴	+ 24,5 ² (c = 0,52)
33	H.Tir.Gli.Gli.Fe.Ile.OH HCl	0,76 ¹ ; 0,85 ² ; 0,65 ³	+ 22,7 ² (c = 0,6)
34	H.Tir.D-Ala.Gli.C-fenilglicilo.Leu.OH HCl	0,64 ² ; 0,85 ³	+ 43,7 ² (c = 0,48)
35	H.Fe.D-Ala.Gli.Fe.Leu.OH HCl	0,66 ² ; 0,93 ³	+ 21,2 ² (c = 0,52)
36	H.Tir.D-Ala.Sar.Fe.Ieu.OMe HCl	0,64 ² ; 0,90 ⁴	+ 3,69 (c = 0,4)
37	H.Tir.Gli.Ala.Fe.Leu.OH HCl	0,62 ² ; 0,86 ³ ; 0,63 ⁴	- 12,07 ² (c = 1)
38	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.Tre.OH HCl	0,50 ² ; 0,51 ⁴	+ 19,8 ² (c = 0,51)
39	H.Tir.D-Ala.Asn.Fe.Ieu.OH HCl	0,55 ¹ ; 0,89 ³ ; 0,69 ⁴	+ 6,26 ² (c = 0,49)
40	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.D-Ieu.OMe HCl	0,63 ² ; 0,92 ⁴	+ 39,6 ² (c = 0,51)
41	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.D-Ieu.OH HCl	0,57 ² ; 0,93 ³ ; 0,82 ⁴	+ 31,5 ² (c = 0,53)
42	$\begin{array}{c} \text{Ac} \\ \\ \text{H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.Ieu.OH HCl} \end{array}$	0,60 ² ; 0,94 ³ ; 0,85 ⁴	+ 14,6 ² (c = 0,5)
43	$\begin{array}{c} \text{Ac} \\ \\ \text{-Tir-} = \text{O}^4\text{-acetiltirosilo} \end{array}$	0,58 ² ; 0,85 ⁴	+ 9,89 ² (c = 1)
44	H.Tir.D-Ala.Sar.Fe.Ieu.OH HCl	0,55 ² ; 0,93 ³ ; 0,72 ⁴	+ 5,13 ² (c = 0,5)

ω	Ω	U	N	O	U	U	U	U
								$\overline{\alpha} \overline{\gamma} \overline{D}^{25}$ (en metanol)
<u>Ej. No.</u>	<u>Compuesto</u>				<u>Rf</u>			
45	H.MeTir.Gli.Gli.Fe.Leu.OH HCl				0,57 ² ; 0,64 ³ ; 0,64 ⁴			+ 25,5 ² (c = 0,5)
46	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.Nle.OH HCl				0,62 ² ; 0,68 ⁴			+ 23,2 ² (c = 1,0)
47	H.Tir.Gli.Sar.Fe.Leu.OMe HCl				0,56 ² ; 0,70 ³ ; 0,90 ⁴			+ 10,2 ² (c = 0,4)
48	H.D-Tir.D-Ala.Gli.Fe.Leu.OH HCl				0,55 ² ; 0,68 ³			- 20,7 ² (c = 0,5)
49	H.D-Tir.D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.OH HCl				0,57 ² ; 0,62 ³ ; 0,50 ⁴			- 4,51 ² (c = 0,5)
50	H.Tir.Gli.Sar.Fe.Leu.OH HCl				0,59 ² ; 0,80 ³ ; 0,68 ⁴			+ 17,1 ² (c = 1,0)
51	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.Tre.OH HCl				0,51 ² ; 0,66 ³ ; 0,55 ⁴			+ 51,5 ² (c = 0,52)
52	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.D-Met.OH HCl				0,55 ² ; 0,67 ³ ; 0,58 ⁴ ; 0,82 ⁵			+ 31,0 ² (c = 0,51)
53	H.Tir.Pro.Gli.Fe.Leu.OH HCl				0,92 ³ ; 0,76 ⁴ ; 0,66 ⁵			- 8,6 ² (c = 0,2)
54	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.D-Met.Tre.OH HCl				0,61 ² ; 0,76 ³			+ 47,8 ² (c = 0,51)
55	H.Tir.Sar.Gli.Fe.Leu.OH HCl				0,72 ³ ; 0,91 ⁴ ; 0,54 ²			+ 20,8 ² (c = 1,0)
56	H.Me Tir.D-Ala.Gli.Fe.Leu.OH				0,90 ⁴ ; 0,85 ³ ; 0,52 ²			
57	H.Tir.Gli.D-Pro.Fe.Leu.OH HCl				0,89 ⁴ ; 0,82 ³ ; 0,59 ²			+ 55,0 ² (c = 1,0)
58	H.Tir.D-Ala.D-Pro.Fe.Leu.OH, sal de sodio				0,74 ⁴ ; 0,81 ³ ; 0,74 ²			+ 43,2 ² (c = 1,0)
59	H.MeTir.Gli.Gli.Fe.Leu.OMe HCl				0,98 ⁴ ; 0,99 ³ ; 0,48 ²			+ 18,1 ² (c = 0,4)
60	H.MeTir.D-Ala.Gli.Fe.Leu.OMe HCl				0,91 ⁴ ; 0,89 ³ ; 0,63 ²			
61	H.Tir.D-MeAla.Gli.Fe.D-Leu.OMe HCl				C,91 ⁴ ; 0,85 ³ ; 0,60 ²			+ 61,3 ² (c = 0,39)

Ej. No.	Compuesto	Rf	α_D^{25} (en metanol)
62	H.Tir.D-MeAla.Gli.Fe.D-Leu.OH HCl	0,68 ⁴ ; 0,72 ³ ; 0,62 ²	+ 49,9 ^o (c = 0,45)
63	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.Leu.OMe HCl	0,95 ⁴ ; 0,95 ³ ; 0,63 ²	+ 11,6 ^o (c = 0,44)
64	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.D-Met.OMe HCl	0,94 ⁴ ; 0,93 ³ ; 0,57 ²	+ 37,8 ^o (c = 0,38)
65	H.D-Tir.Gli.Fe.Leu.OH HCl	0,58 ²	- 39,0 ^o (c = 1,0)
66	H.MeTir.D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.OH HCl	0,55 ² ; 0,81 ³ ; 0,82 ⁴	+ 40,9 ^o (c = 1)
67	H.MeTir.D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.OMe HCl	0,52 ² ; 0,90 ³ ; 0,92 ⁴	+ 54,7 ^o (c = 1)
68	H.DOFA.Gli.Fe.Leu.OH HCl DOFA = 3,4-dihidroxifenilalanilo	0,49 ² ; 0,85 ³	+ 13,8 ^o (c = 0,4)
69	H.Tir.MeAla.Gli.Fe.D-Leu.OH HCl	0,51 ² ; 0,88 ³ ; 0,79 ⁴	+ 17 ^o (c = 1,0)
70	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.D-Tre.OH HCl	0,50 ²	+ 48,9 ^o (c = 0,5)
71	H.D-Tir.Gli.Fe.Leu.OMe HCl	0,63 ² ; 0,97 ³ ; 0,93 ⁴	- 42,7 ^o (c = 0,1)
72	H.Tir.MeAla.Gli.Fe.D-Leu.OMe HCl	0,59 ²	+ 9,03 ^o (c = 0,2)
73	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.NHET HCl	0,61 ² ; 0,93 ⁴ ; 0,61 ⁵	+ 46,5 ^o (c = 0,5)
74	H.MeTir.D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.NHET HCl	0,58 ² ; 0,92 ³ ; 0,96 ⁴	+ 50,0 ^o (c = 1)
75	Me-MeTir.D-Ala.Gli.Fe.Leu.OH, acetato	0,54 ² ; 0,62 ³ ; 0,66 ⁴	+ 39,2 ^o (c = 0,4)
76	Me-MeTir.Gli.Gli.Tir.Leu.OH, acetato	0,35 ² ; 0,63 ³ ; 0,87 ⁴	+ 31,3 ^o (c = 0,4)
77	Me-MeTir.Gli.Ala.Fe.Leu.OH HCl	0,55 ² ; 0,66 ³ ; 0,80 ⁴	+ 38,2 ^o (c = 1,0)

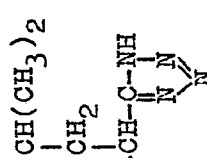
ω	Ω	N	U	0	5	0	U	1
Ej. No.	Compuesto		Rf		[α] _D ²⁵ (en metanol)			
78	Me-MeTir.	Gli.Gli.Fe.Leu.OH HCl	0,45 ² ; 0,65 ³ ; 0,58 ⁴	+ 52,4 ⁰ (c = 1,0)				
79	Me-MeTir.	D-Ala.Gli.Fe.Leu.OMe HCl	0,45 ² ; 0,97 ³ ; 0,97 ⁴					
80	Me-MeTir.	Gli.Gli.Fe.Leu.OMe HCl	0,38 ² ; 0,92 ³ ; 0,96 ⁴					
81	Me-MeTir.	D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.OH HCl	0,40 ² ; 0,86 ³ ; 0,78 ⁴	+ 62,4 ⁰ (c = 1,0)				
82	Me-MeTir.	D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.OMe HCl	0,41 ² ; 0,75 ³ ; 0,96 ⁴	+ 66,4 ⁰ (c = 1,0)				
83	Me-D-MeTir.	Gli.Gli.Fe.Leu.OH HCl	0,36 ² ; 0,89 ³ ; 0,60 ⁴	- 67,4 ⁰ (c = 0,5)				
84	Me-MeTir.	D-MeAla.Gli.Fe.D-Leu.OH HCl	0,33 ² ; 0,76 ³ ; 0,81 ⁴	+ 58,4 ⁰ (c = 0,2)				
85	H.Tir.	Gli.Gli.Fe.Leu.Tir.Gli.OH HCl	0,86 ³ ; 0,84 ⁴	- 4,79 ⁰ (c = 0,1)				
86	H.Tir.	D-Ala.Gli.His.Leu.OH 2HCl	0,26 ² ; 0,47 ³ ; 0,52 ⁴	+ 20,8 ⁰ (c = 1,0)				
87	H.Tir.	D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.Fe.Gli.OH HCl	0,63 ²	+ 13,4 ⁰ (c = 0,5)				
88	H.Tir.	Gli.Gli.Fe.Met(O).OH HCl	0,18 ² ; 0,56 ³ ; 0,51 ⁴	+ 18,7 ⁰ (c = 0,2)				
89	H.Tir.	D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.Lis.Lis.OH, diacetato	0,44 ³ ; 0,38 ⁴	+ 12,0 ⁰ (c = 0,5)				
90	H.Tir.	D-Trp.Gli.Fe.Leu.OH, sal de sodio	0,76 ² ; 0,84 ³	- 4,72 ⁰ (c = 1,0)				
91	Ac H.Tir.	D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.Tir.OH	0,72 ² ; 0,67 ⁵	+ 35,6 ⁰ (c = 0,5)				
92	H.Tir.	D-Trp.Gli.Fe.D-Leu.OH HCl	0,76 ²	+ 16,58 ⁰ (c = 2)*				

* En ácido acético glacial

Ej. No.	Compuesto	Rf*	$[\alpha]_D^{25}$ (en metanol)
93	H.Tir. <u>D</u> -Ala.Gli.Fe.OH HCl	0,66 ⁴ ; 0,23 ^{4A} ; 0,47 ²	+ 64,6 ² (c = 0,5)
94	H.Tir. <u>D</u> -Ala.Gli.Fe. <u>D</u> -Leu.éster <u>p</u> -cloro-fenílico.HCl	0,75 ² ; 0,69 ⁵	+ 38,9 ² (c = 0,5)
95	H.Tir. <u>D</u> -Ala.Gli.Fe(4Cl). <u>D</u> -Leu.OH HCl	0,42 ^{4A}	- 4,56 ² (c = 0,2)
96	H.Tir.Gli.Gli. <u>Tir</u> .Leu.OH HCl	0,55 ² ; 0,93 ³ ; 0,79 ⁴	+ 28,4 ² (c = 0,1)
97	H.Tir. <u>D</u> -Ala.Gli.Fe(4Cl). <u>D</u> -Leu.OMe HCl	0,65 ⁵	+ 36,5 ² (c = 0,5)
98	H.Tir.Gli.Gli.Fe. <u>D</u> -Leu.OMe HCl	0,52 ⁵	+ 40,0 ² (c = 0,5)
99	H.Me <u>Tir</u> . <u>D</u> -Ala.Gli.Fe. <u>D</u> -Leu.NH ₂ HCl	0,56 ²	+ 50,7 ² (c = 1)
100	H.Tir.Gli.Gli.Fe. <u>D</u> -Met.OMe HCl	0,62 ³ ; 0,64 ⁵	+ 43,7 ² (c = 0,5)
101	H.Tir.Gli.Gli.Fe. <u>D</u> -Met.OH HCl	0,55 ² ; 0,51 ⁵	+ 38,3 ² (c = 0,5)
102	H.Me <u>Tir</u> . <u>D</u> -Ala.Gli.Fe. <u>D</u> -Met.OMe HCl	0,62 ² ; 0,75 ³ ; 0,92 ⁴	+ 59,4 ² (c = 0,12)
103	H.Tir.Asn.Gli.Fe. <u>D</u> .Met.OH	0,52 ² ; 0,53 ^{3A}	- 11,8 ² (c = 0,52)
104	H.Tir.Asn.Gli.Fe. <u>D</u> -Leu.OH	0,48 ² ; 0,58 ^{3A}	- 21,0 ² (c = 0,5)
105	Me-Me <u>Tir</u> .MeAla.Gli.Fe. <u>D</u> -Leu.OH HCl	0,43 ² ; 0,48 ³	+ 13,8 ² (c = 0,1)

* 4A: cloroformo:metanol:amoniaco d = 0,880 (120:90:5)

3A: cloroformo:metanol:ácido acético de 32% (120:90:5)

Ej. No.	Compuesto	Hf	$[\alpha]_D^{25}$ (en metanol)
106	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.Ome HCl	0,57 ² ; 0,63 ⁵ ; 0,88 ³	+ 57,2 ^o (c = 0,5)
107	H.Tir.Gli.Gli.Fe.O-acetil-leucinol.HCl -O-acetil-leucinol = -NH.CH(CH ₂ .CH(CH ₃) ₂). .CH ₂ .O.CO.CH ₃	0,81 ³ ; 0,84 ⁴ ; 0,68 ⁵	
108	H.Tir.Gli.Gli.Fe.leucinol.HCl	0,81 ³ ; 0,75 ⁴ ; 0,68 ⁵	
109	-leucinol = -NH.CH(CH ₂ .CH(CH ₃) ₂).CH ₂ .OH H.Tir.Ala(αMe).Gli.Fe.D-Leu.OH HCl -Ala(αMe)- = -NH.C(CH ₃) ₂ .CO-	0,55 ² ; 0,77 ³ ; 0,59 ⁴	+ 25,4 ^o (c = 0,52)
110	H.Tir.Ala (αMe).Gli.Fe.D-Leu.Ome HCl	0,70 ² ; 0,89 ³ ; 0,95 ⁴	+ 28,5 ^o (c = 0,5)
111	H.βHomotir.Gli.Gli.Fe.Leu.OH HCl	0,53 ² ; 0,63 ³ ; 0,52 ⁴	- 3,14 ^o (c = 0,5)
112	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.D-βHomoLeu.OH HCl	0,58 ¹ ; 0,82 ³ ; 0,49 ⁴	+ 10,7 ^o (c = 0,5)
113	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.Leu-tetrazol HCl	0,60 ² ; 0,92 ³ ; 0,96 ⁴	+ 48,2 ^o (c = 0,1)
114	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.D-Leu-tetrazol HCl 	0,60 ² ; 0,90 ³ ; 0,94 ⁴	+ 39,7 ^o (c = 0,1)

ω O

υ U

z O

5

6

7

8

Ej. No.	Compuesto	Rf*	$[\alpha]_D^{25}$ (en metanol)
115	H.DOPA.D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.OH HCl	0,56 ² ; 0,72 ³	+ 29,9 ^g (c = 0,1)
116	H.D-DOFA.D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.OH HCl	0,58 ² ; 0,68 ³	+ 9,8 ^g (c = 0,1)
117	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.isoamilaamida	0,68 ² ; 0,67 ³ ; 0,65 ⁵	+ 28,4 ^g (c = 0,5)
118	H.isoButir.D-Ala.Gli.Fe.isoamilaamida HCl	0,82 ^{3A}	+ 40,3 ^g (c = 0,5)
119	H.MeTir.D-Ala.Gli.Fe.D-Met.NHET HCl	0,59 ² ; 0,84 ³ ; 0,90 ⁴	+ 59,7 ^g (c = 1)
120	H.MeTir.D-Ala.Gli.Fe.D-Met.OH HCl	0,52 ² ; 0,71 ³ ; 0,69 ⁴	+ 34,7 ^g (c = 1)
121	H.MeTir.D-Ala.Gli.Fe.D-Met.NH ₂ HCl	0,52 ² ; 0,72 ³ ; 0,85 ⁴	+ 48,9 ^g (c = 1)
122	H.Fe(4Cl).D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.OH, acetato	0,65 ^{3A} ; 0,45 ^{4A}	- 0,78 ^g (c = 0,2)
123	H.Tir.D-Ala.Gli.Fe(4Cl).D-Leu.NHET HCl	0,63 ² ; 0,68 ^{3A} ; 0,68 ⁵	+ 40,7 ^g (c = 0,5)
124	H.Tir.Gli.Gli.Tir.Leu.OMe HCl	0,62 ² ; 0,96 ³ ; 0,15 ⁶	+ 18,9 ^g (c = 1)

* 3A : cloroformo:metanol:ácido acético de 32% (120:90:5)

4A : cloroformo:metanol:amoníaco (d=0,880) (120:90:5)

1 Formulaciones farmacéuticas

A) Formulación para Tabletas (20 mg/tableta)

Compuesto de fórmula (I)	20 mg
Lactosa	76 mg
5 Almidón de maíz	10 mg
Gelatina	2 mg
Estearato de magnesio	2 mg

Se mezclan juntos el compuesto de fórmula (I), la lactosa y el almidón de maíz. Se granula con una solución de la gelatina disuelta en agua. Se secan los gránulos, se añade el estearato de magnesio y se comprime obteniéndose tabletas, 110 mg por tableta.

B) Supositorio (5 mg/producto)

Compuesto de fórmula (I)	250 mg
15 Base de supositorios (Massa Esterinum C)	c.s.p. 100 g

Se funde la base de supositorios a 40°C. Se incorpora gradualmente el compuesto de fórmula (I) en forma de polvo fino y se mezcla hasta obtener homogeneidad. Se vierte en moldes adecuados, 2 g por molde, y se deja estar.

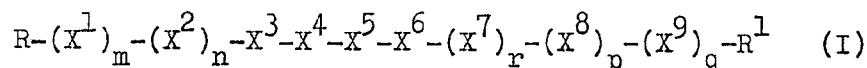
20 La Massa Esterinum C es una base de supositorios que puede adquirirse comercialmente constituida por una mezcla de mono-, di- y tri-glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados. Esta comercializada por Henkel International Dusseldorf.

25 C) Pesario (5 mg/producto)

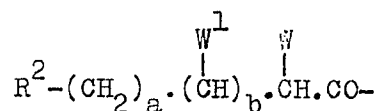
Compuesto de fórmula (I)	5 mg
Lactosa	400 mg
Povidona	5 mg
30 Estearato de magnesio	5 mg

gen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un método de preparación de un péptido dotado de actividad biológica análoga a la de la morfina, de fórmula (I):



o una sal, éster, amida, N-alcohilamida ó N,N-dialcohilamida del mismo, o una de sus sales de adición de ácido, en donde X^1 y X^2 son iguales o diferentes y cada uno es el radical de un aminoácido básico (D ó L); X^3 es un radical D ó L que tiene la fórmula:



en la que R^2 es fenilo o 1,4-ciclohexadien-1-ilo, a es 0, 1 ó 2, b es 0 ó 1, uno de W y W^1 es un grupo $-NR^3-$ y el otro es hidrógeno, con tal que W es siempre $-NR^3-$ cuando b es 0 y que cuando R^2 es 1,4-ciclohexadien-1-ilo a es siempre 1 y b es siempre 0, donde R^3 es hidrógeno o un grupo seleccionado entre alcoholo, alquenilo, alquinilo, carboxialcoholo, carboxialquenilo y carboxialquinilo, y donde R^2 está substituido facultativamente por uno o más grupos, cada uno de ellos seleccionado entre hidroxilo, alcoxi, alcanoiloxi, alcoholo, nitro, trifluorometilo, amino, N-alcohilamino, halógeno, N,N-dialcohilamino, y benciloxi, en donde el ciclo fenilo está substituido facultativamente por uno o más grupos, seleccionado cada uno de ellos entre hidroxilo, alcoxi, alcanoiloxi, halógeno, alcoholo, nitro, trifluorometilo, amino, N-alcohilamino y N,N-dialcohilamino; X^4 y

5 X^5 son iguales o diferentes y cada uno es glicilo o un radical D ó L seleccionado entre C-propargilglicilo, alanilo, α -alcohol-alanilo, β -alanilo, valilo, norvalilo, leucilo, isoleucilo, norleucilo, propilo, hidroxipropilo, triptofilo, asparaginilo y glutaminilo, donde cada uno

5 de dichos radicales está substituido facultativamente en N^2 con un grupo alcoholilo; X^6 se selecciona entre glicilo, un radical D ó L seleccionado entre metionilo, leucilo, isoleucilo, norleucilo, valilo, norvalilo, prolilo, hidroxiprolilo, alanilo e histidilo, y los valores antes indicados para X^3 ; X^7 es un radical D ó L seleccionado entre

10 serilo, homoserilo, O-alcohol-serilo, O-alcohol-homoserilo, treonilo, O-alcohol-treonilo, metionilsulfóxido, metionilsulfona, β -homovalilo, homoleucilo, β -homoleucilo, S-metilhomocisteinilo, homometionilo, β -homometionilo y los valores antes indicados para X^6 ; X^8 se selecciona entre el radical de un aminoácido básico (D ó L) y un radical D ó L seleccionado entre serilo, treonilo, fenilalanilo y tiro-

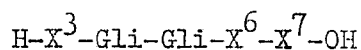
15 silo; X^9 se selecciona entre glicilo, el radical de un aminoácido básico (D ó L), y un radical D ó L seleccionado entre serilo y treonilo; R se selecciona entre hidrógeno, aralcoholilo, alcoholilo, alquenilo, alquinilo, carboxialcoholilo, carboxialquenilo y carboxialquinilo; R^1 representa el hidroxilo del grupo carboxilo en 1 del resto de aminoácido del C terminal o un grupo, que reemplaza a dicho

20 grupo carboxilo en 1, seleccionado entre $-CH_2-OR^4$, donde R^4 es hidrógeno o alcanóilo, y 5-tetrazolilo substituido facultativamente en la posición 1 ó 2 con un grupo seleccionado entre alcoholilo y bencilo; y m, n, p, q y r se seleccionan cada uno entre 0 y 1 con tal que cuando r es 0

25 entonces p y q son también 0 y X^4 es un radical D seleccionado

30

nado entre los citados para éste; excepto para los péptidos de fórmula



5

y sus sales, ésteres, amidas, N-alcoholamidas y N-N-dialcoholamidas y sus sales de adición de ácido, en donde X^7 se selecciona entre L-leucilo, y L-metionilo y o bien X^3 se selecciona entre L-tirosilo y L-3,5-diyodotirosilo y X^6 es L-fenilalanilo, o X^3 es L-tirosilo y X^6 es L-clorofenilalanilo, caracterizado porque un reactivo (II):

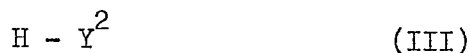
10



15

en donde R es como se ha definido en la fórmula (I) e Y^1 se selecciona entre el radical $(X^1)_m$ como se define en la fórmula (I) y una sucesión radical parcial que tiene el radical $(X^1)_m$ en su extremo de N terminal y desde ese corresponde a la fórmula (I), se hace reaccionar con un reactivo (III):

20



25

donde Y^2 corresponde al resto del producto antes definido, estando los reactivos (II) y (III) protegidos facultativamente y/o activados donde y como sea apropiado; seguido si es necesario y apropiado por una o ambas de las etapas de liberación del producto y conversión del producto en la base o una sal, o una sal de adición del ácido del mismo.

30

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, carac-

terizado porque el producto es un péptido de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1ª, o una sal, éster, amida, N-alcohilamida ó N,N-dialcohilamida del mismo, o una de sus sales de adición de ácido, en donde R es

5 hidrógeno; r es 1; R^1 representa el hidroxilo del grupo carboxilo en 1 del resto de aminoácido del C terminal; X^1 y X^2 son iguales o diferentes y cada uno es el radical de un aminoácido básico (D ó L); X^3 se selecciona entre fenilalanilo (D ó L) y C-fenilglicilo (D ó L), donde cada uno

10 de dichos grupos está substituido facultativamente en N^2 con un grupo alcoholo y está substituido facultativamente en la posición 3 y/o en la posición 4 del anillo de fenilo por un grupo o grupos seleccionados cada uno entre hidroxilo, alcoxi, aciloxi y benciloxi; X^4 se selecciona entre glicilo,

15 alanilo (D ó L), valilo (D ó L), norvalilo (D ó L), leucilo (D ó L), isoleucilo (D ó L), norleucilo (D ó L), prolilo (D ó L) e hidroxiprolilo (D ó L), donde cada uno de dichos grupos está substituido facultativamente en N^2 con un grupo alcoholo; X^5 se selecciona entre asparaginilo

20 (D ó L), glutaminilo (D ó L), donde cada uno de dichos grupos está substituido facultativamente en N^2 con un grupo alcoholo, y los valores antes citados para X^4 ; X^6 se selecciona entre metionilo (D ó L), leucilo (D ó L), isoleucilo (D ó L), norleucilo (D ó L), valilo (D ó L),

25 norvalilo (D ó L), propilo (D ó L), hidroxiprolilo (D ó L), glicilo, alanilo (D ó L) y los valores antes citados para X^3 ; X^7 se selecciona entre metionilo (D ó L), serilo (D ó L), treonilo (D ó L), leucilo (D ó L), isoleucilo (D ó L), norleucilo (D ó L), valilo (D ó L), norvalilo (D ó L), pro-

30 lilo (D ó L), hidroxiprolilo (D ó L), glicilo, alanilo (D

ó L) y los valores antes citados para X^3 ; X^8 y X^9 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona entre serilo (D ó L) y treonilo (D ó L); y m, n, p y q se seleccionan cada uno entre 0 y 1, con tal que, cuando m, n, p y q son todos 0 y X^3 , X^4 , X^5 y X^6 son respectivamente tirosilo, glicilo, glicilo y fenilalanilo, X^7 es distinto de metionilo o leucilo.

3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el producto es un péptido de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1ª, o una sal, éster, amida, N-alcohilamida o N,N-dialcohilamida del mismo, o una de sus sales de adición de ácido, en donde R es hidrógeno; r es 1; R^1 representa el hidroxilo del grupo carboxilo en 1 del resto de aminoácido del C terminal; X^1 y X^2 son iguales o diferentes y cada uno es el radical de un aminoácido básico; X^3 y X^6 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona entre fenilalanilo y C-fenilglicilo, donde cada uno de dichos grupos está substituído facultativamente en el N por un grupo alcoholilo y está substituído facultativamente en la posición 3 y/o en la posición 4 del anillo de fenilo por un grupo o grupos seleccionados cada uno de ellos entre hidroxilo, alcoxi, aciloxi y benciloxi; X^4 y X^5 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona entre glicilo, alanilo (D ó L), valilo (D ó L), norvalilo (D ó L), leucilo (D ó L), isoleucilo (D ó L), norleucilo (D ó L), prolilo (D ó L), e hidroxiprolilo (D ó L), donde cada uno de dichos grupos está substituído facultativamente en el N por un grupo alcoholilo; X^7 se selecciona entre metionilo, leucilo, isoleucilo, norleucilo, valilo, norvalilo, prolilo, hidroxiprolilo, glicilo, alanilo y los

valores antes citados para X^3 y X^6 ; X^8 y X^9 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona entre serilo y treonilo; y m, n, p y q se seleccionan cada uno entre 0 y 1, con tal que cuando m, n, p y q son todos 0 y X^3 , X^4 , X^5 y X^6 son respectivamente tirosilo, glicilo, glicilo y fenilalanilo, X^7 es distinto de metionilo o leucilo.

4ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el producto es un péptido de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1ª, o una sal, éster, amida, N-alcoholamida o N,N-dialcoholamida del mismo, o una de sus sales de adición de ácido, en donde m y n son ambos 0; R, R^1 , p, q y r son como se ha definido en la fórmula (I); X^3 es L-tirosilo, $O^{4'}$ -acetil-L-tirosilo o N-metil-L-tirosilo; X^4 es glicilo, L-alanilo, α -metil-alanilo o D-alanilo; X^5 es glicilo, sarcosilo o L-asparaginilo; X^6 es L-fenilalanilo, L-tirosilo ó L-4-clorofenilalanilo; X^7 es L-leucilo, D-leucilo, L-metionilo, D-metionilo, L-norleucilo, L-treonilo o D- β -homoleucilo; X^8 es L-treonilo, D-treonilo, L-fenilalanilo, L-tirosilo o L-lisilo; y X^9 es glicilo o L-lisilo.

5ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el producto es un péptido de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1ª, o una sal, éster, amida, N-alcoholamida o N,N-dialcoholamida del mismo, o una de sus sales de adición de ácido, en donde m, n, p y q son todos 0; X^4 es D-alanilo; X^5 es glicilo; X^6 es L-fenilalanilo; R, R^1 y r son como se define en la fórmula (I); X^3 es L-tirosilo o N-metil-L-tirosilo; y X^7 es D-leucilo ó D-metionilo.

6ª.- Un método según cualquiera de las reivindi-

caciones 1ª, 4ª y 5ª, caracterizado porque en el producto R es hidrógeno.

5 7ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª, 4ª y 6ª, caracterizado porque en el producto R¹ representa el hidroxilo del grupo carboxilo en l del resto de aminoácido del C terminal.

10 8ª.- Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizado porque el producto se obtiene como una sal farmacológica y farmacéuticamente aceptable, o una de sus sales de adición de ácido.

15 9ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el producto es un péptido de fórmula (I), tal como se define en la reivindicación 1ª, o una de sus sales de adición de ácido, seleccionado de entre: M.MeTir.
D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.NH₂, H.MeTir.D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.NH₂, H.
Tir.D-Ala.Gli.Fe.OMe, H.Tir.D-Ala.Gli.Fe.isoamilamida, H.
MeTir.D-Ala.Gli.Fe.D-Met.OH y H.MeTir.D-Ala.Gli.Fe.D-Met.
NH₂.

20 10ª.- Un método según la reivindicación 9ª, caracterizado porque el producto se obtiene como una de sus sales de adición de ácido farmacológica y farmacéuticamente aceptables.

25 11ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el producto es un péptido de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1ª o una de sus sales de adición de ácido, que tiene la estructura: H.Tir.
D-Ala.Gli.Fe.D-Leu.NH₂.

30 12ª.- Un método según la reivindicación 11ª, caracterizado porque el producto se obtiene como una de sus sales de adición de ácido farmacológica y farmacéuticamente

aceptables.

13ª.- Un método según la reivindicación 11ª, caracterizado porque el producto se obtiene en forma de la sal de adición clorhidrato.

5

14ª.- UN METODO DE PREPARACION DE UN PEPTIDO DOTADO DE ACTIVIDAD BIOLOGICA ANALOGA A LA DE LA MORFINA".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

10

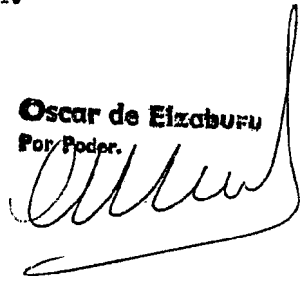
Esta Memoria consta de cincuenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 16.FEB.1976

P.A.

20

Oscar de Elizaburu
Por Poder.


25

30

JGA.

