

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	
		21		
		22	FECHA DE PRESENTACION	

Int. Cl. C07C 103/52 // A61K 37/02

**PATENTE DE INVENCION**

**A1 455.495 780416 B23B 35/44**

20 PRIORIDADES:		32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO			
1266/76 de 2.2.76		10763/76 de 25.8.76	SUIZA "
7524/76 de 14.6.76		10764/76 de 25.8.76	" "
7525/76 de 14.6.76		12064/76 de 23.9.76	" "
8955/76 de 13.7.76			" "
8956/76 de 13.7.76			" "
9206/76 de 19.7.76			" "
9208/76 de 19.7.76			" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

24 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE POLIPEPTIDOS

71 SOLICITANTE (S)

SANDOZ, A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza

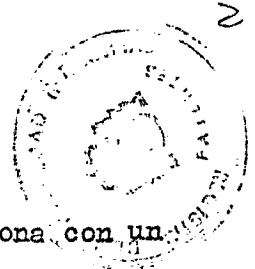
72 INVENTOR (ES)

Wilfried Bauer, Dr. Francois Gardinaux, Dr. René Huguenin, Dr. Janos Pless, Edmond SANDRIN

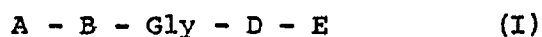
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

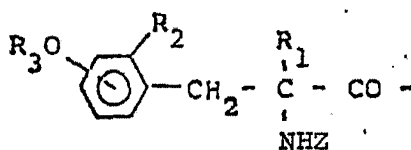
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET



La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de polipeptidos de fórmula I



en donde A es un radical de fórmula



en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo

5

con 1 a 4 átomos de carbono,

R<sub>2</sub> es hidrógeno o junto con R<sub>1</sub>

es un puente etileno,

R<sub>3</sub> es hidrógeno, un grupo alquilo

con 1 a 4 átomos de carbono o

10

un grupo R<sub>4</sub>CO, en donde

R<sub>4</sub> es un radical al-

quilo con 1 a 17 átomos de car-

bono, de cadena lineal o rami-

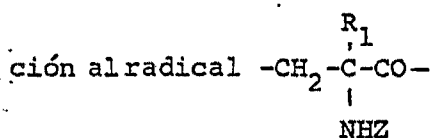
ficado, saturado o no saturado,

15

un radical fenilo o un radical

fenilalquilo con 7 a 12 átomos

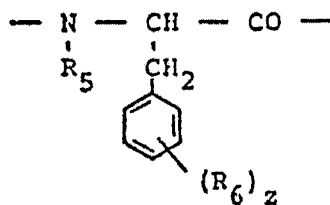
de carbono, pudiendo los radicales  
 fenilo estar substituídos por 1 ó  
 2 substituyentes de la serie  
 halógeno, alquilo con 1 a 4  
 5 átomos de carbono o alcoxi con 1  
 a 4 átomos de carbono,  
 encontrándose el grupo  $R_3O$  en una  
 posición meta o para con rela-



10 Z es hidrógeno, alquilo con 1 a 5  
 átomos de carbono, alquenilo con  
 3 a 5 átomos de carbono, ciclo-  
 propilmetilo, ciclobutilmetilo,  
 $R_4CO-$ , H-Arg-, H-Lys- H-Phe o  
 H-Tyr,

15 B es -Gly-; -D-Ala-,

D es un radical de fórmula



en donde  $R_5$  es hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

$R_6$  es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, alquilo con 1 a

5 4 átomos de carbono o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,

z es 1 ó 2,

E es 1°) -Met-X, -Leu-X, -Ile-X, -Nva-X,

-Ile-X ó  $\text{CH}_3\text{-S(O)}_a\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$   $\begin{matrix} \text{NH-} \\ \text{CO-X} \end{matrix}$

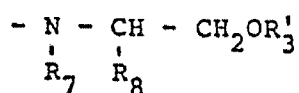
10 (a = 1 ó 2)

X es  $\text{N} \begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{matrix}$  o  $\text{OR}'''$

$R'$ ,  $R''$  y  $R'''$ , independientemente, son hidrógeno o alquilo con 1 a 5 átomos de carbono,

15

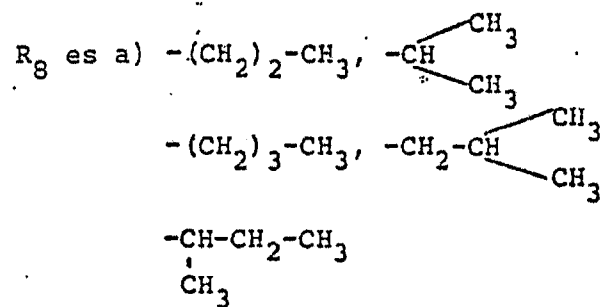
ó 2°) un radical de fórmula



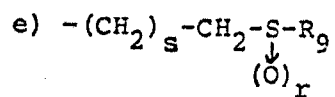
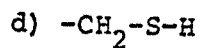
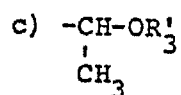
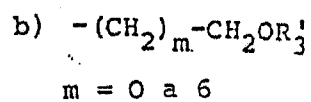
en donde  $R'_3$  es hidrógeno o un grupo  $\text{R}'_4\text{CO}$ ,

$R'_7$  es hidrógeno o alquilo

con 1 a 4 átomos de carbono,



5



10

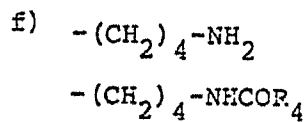
en donde  $R_9$  es alquilo con 1

a 5 átomos de carbono,

$r = 0, 1$  ó  $2$ ,

$s = 0, 1$  ó  $2$

15





el símbolo  $R_1$  significa un grupo alquilo o junto con  
 $R_2$  significa el puente etileno y/o Z significa ciclo-  
 propil- o ciclobutilmetilo y/o 2.) D tiene un signi-  
 ficado que no sea Phe y/o 3.) E no significa uno de  
 5 los radicales indicados en E 1°) o no significa un radi-  
 cal leucinol, norleucinol, isoleucinol, norvalinol o  
 metioninol libre o esterificado con un ácido carboxílico  
 $R_4\text{COOH}$ ,  
 y con sales de adición de ácido y complejos de estos  
 10 derivados de polipéptidos.

Sales de adición de ácido adecuadas son aque-  
 llas con ácidos orgánicos, ácidos poliméricos y sales con  
 ácidos inorgánicos. Entre los complejos pueden mencio-  
 narse, por ejemplo, compuestos inorgánicos que pueden  
 15 derivarse de metales tales como calcio, magnesio, alumi-  
 nio, cobalto y particularmente zinc.

En los compuestos de fórmula I  $R_1$  como grupo  
 alquilo significa preferentemente el grupo metilo.  $R_1$   
 significa preferentemente hidrógeno o junto con  $R_2$  el  
 20 puente etileno.

$R_3$  como grupo alquilo significa preferentemen-  
 te el grupo metilo.  $R_3$  significa preferentemente  
 hidrógeno o el grupo metilo, particularmente hidrógeno.

El grupo  $R_3O$  se encuentra preferentemente en

una posición  $p$  con relación al radical  $-\text{CH}_2\overset{\text{R}_1}{\underset{\text{NHZ}}{\text{C}}}-\text{CO}-$ .

5  $Z$  como grupo alquilo significa preferentemente el grupo metilo.  $Z$  significa preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

El radical  $B$  significa preferentemente  $-\text{D-Ala}-$ .

$R_5$  como grupo alquilo significa preferentemente el grupo metilo.  $R_5$  significa preferentemente hidrógeno o metilo.

10  $R_6$  significa preferentemente hidrógeno, el grupo  $\text{NO}_2$  o un átomo de cloro, particularmente hidrógeno o el grupo  $\text{NO}_2$ .

15  $E$  como radical de aminoácido significa preferentemente un radical metionina, metioninsulfóxido o metioninsulfona, particularmente el radical metioninsulfóxido.

$X$  significa preferentemente el grupo  $-\text{N}\begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{matrix}$  particularmente el radical  $\text{NH}_2$ .

$R_7$  significa preferentemente hidrógeno.

20  $R_3'$  significa preferentemente hidrógeno.

$R_9$  significa preferentemente el grupo metilo.

r significa preferentemente 1 ó 2, particularmente 1.

s. significa preferentemente 0 ó 1, particularmente 1.

5 n preferentemente tiene el valor de 2.

El radical E significa preferentemente uno de los radicales amida de aminoácido indicados en E 1°), o uno de los radicales indicados en E 2°) o E 3°), particularmente los radicales indicados en E 2°) y E 3°).

10 Los radicales particularmente preferidos entre los radicales indicados en E 2°) son los radicales indicados en e), en donde r es 1 ó 2, particularmente 1, y s es 0 ó 1, particularmente 1.

También son ventajosos los compuestos en  
15 donde E es uno de los radicales indicados en 2° g) o el radical serinol.

Los radicales E preferentemente tienen la configuración L.

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

correspondientes.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula antes indicada pueden producirse mediante

- 5 a) separación de por lo menos un grupo protector que se encuentra presente en un compuesto protegido que tiene la secuencia de la fórmula I, ó
- 10 b) enlazamiento de dos unidades peptídicas, cada una de las cuales contiene por lo menos un aminoácido o un aminoalcohol en forma protegida o no protegida, mediante un enlace de amida, debiendo efectuarse la unión peptídica en tal forma que se produzca la secuencia de aminoácidos contenida en la fórmula I, y a continuación se lleva a cabo facultativamente la etapa a) del procedimiento, ó
- 15 c) conversión de un grupo A y/o E en otro grupo A y/o E con la definición antes indicada, con lo cual se obtiene un compuesto de fórmula I no protegido o protegido y en este último caso se lleva a cabo la etapa a) del procedimiento.

20 Estos métodos son métodos de por sí conocidos en la química de los péptidos; los mismos pueden llevarse a cabo en forma análoga a los procedimientos descritos

en los ejemplos siguientes.

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

Los polipéptidos o derivados de polipéptidos de fórmula I y las sales de adición de ácido, fisiológicamente tolerables o complejos de estos compuestos exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes en ensayos con animales. Por lo tanto, estos compuestos pueden emplearse como medicamentos. Particularmente poseen propiedades analgésicas y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de dolores de orígenes diversos.

La invención también se relaciona con medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I. Estos medicamentos, por ejemplo una solución o una tableta, pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos, usando los materiales de soporte y adyuvantes usuales.

En los ejemplos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

Se emplean las abreviaturas siguientes (los radicales de aminoácido corresponden en cada caso a

la fórmula  $\text{-NH}-\overset{\text{R}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{CO}-$ ):

	Ac	= Acetilo
5	Boc	= Butiloxi terc. carbonilo
	Bzl	= Bencilo
	DMF	= Dimetilformamida
	Me	= Metilo
	TFA	= Acido trifluoroacético
10	AcTyr	= Radical N-acetiltirosina
	Ata(6-OH)	= Radical ácido 2-amino-6-hidroxi-2-tetralincarboxílico
	Ata(7-OH)	= Radical ácido 2-amino-7-hidroxi-2-tetralincarboxílico
15	EtPhe	= Radical N-etilfenilalanina
	MePhe	= Radical N-metilfenilalanina
	MeTyr	= Radical N-metiltirosina
	Phe(p-Cl)	= Radical p-clorofenilalanina
	Phe(3,4-diMeO)	= Radical 3,4-dimetoxifenilalanina
20	Phe(p-NO <sub>2</sub> )	= Radical p-nitrofenilalanina
	m-Tyr	= Radical m-tirosina
	Tyr(Ac)	= Radical O-acetiltirosina
	Tyr(Me)	= Radical O-metiltirosina



EJEMPLO 1: H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-metioninol (TFA)

2,0 g de Boc-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-metioninol se disuelven en 20 cc de TFA-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) y se deja reposar a 0° durante 30 minutos. Después de concentrar la solución en un vacío, se precipita el compuesto con éter y se separa mediante filtración. Se obtiene el compuesto del título como sal amorfa.

$[\alpha]_D^{20} = + 25^\circ$  (c = 2,1 en ácido acético - al 95 %).

El Boc-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-metioninol, empleado como material de partida, se produce como sigue:

a) Boc-Phe-metioninol

2,9 g de Boc-Phe-OH y 1,4 cc de N-etilmorfolina se disuelven en 50 cc de tetrahydrofurano absoluto y se añaden 1,4 cc de éster isobutílico del ácido clorofórmico a -10°. Después de 10 minutos se añade una solución de 1,7 g de clorhidrato de metioninol y 1,26 cc de N-etilmorfolina en 25 cc de dimetilformamida. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se concentra mediante evaporación en un vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo. Se lava repetidamente con

ácido cítrico diluido y bicarbonato de potasio y se aísla el compuesto del título. P.F. 106°;  $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$  (c = 2,0 en DMF).

b) H-Phe-metioninol · trifluoroacetato

5                   3,8 g de Boc-Phe-metioninol se dejan reposar en 50 cc de ácido trifluoroacético/1-clorobutano (1 : 1) a temperatura ambiente durante una hora. A continuación se evaporará la solución hasta sequedad, se pulveriza con una mezcla de éter/éter de petróleo  
10                   (1 : 2) y se usa directamente para el enlazamiento.

c) Boc-D-Ala-Gly-OBzl

                  1,9 g de Boc-D-Ala-OH y 1,3 cc de N-etilmorfolina se disuelven en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto y se añaden, por gotas, 1,3 cc de éster  
15                   isobutílico del ácido clorofórmico a -15°. Después de 5 minutos se añade una solución de 3,4 g de tosilato de éster bencílico de glicina y 1,3 cc de N-etilmorfolina en 50 cc de DMF. Después de agitar a -10° durante una hora, la mezcla de la reacción se  
20                   concentra mediante evaporación y el residuo se recoge en acetato de etilo. Se lava repetidamente con ácido cítrico diluido y bicarbonato de potasio. El com-

puesto del título cristaliza de éter. P.F. 88°;

$[\alpha]_D^{20} = 11,6^\circ$  (c = 2,0 en DMF).

d) H-D-Ala-Gly-OBzl · clorhidrato

3,4 g de Boc-D-Ala-Gly-OBzl se disuelven en  
5 50 cc de dioxano conteniendo ClH y se deja reposar  
durante una hora. La solución se concentra en un  
vacío y se añade un exceso de éter. La sal precipi-  
tada se separa mediante filtración, se seca y se usa  
como tal para el enlazamiento.

10 e) Boc-Tyr-D-Ala-Gly-OBzl

2,8 g de Boc-Tyr-OH y 1,3 cc de N-etil-  
morfolina se disuelven en 50 cc de tetrahydrofurano  
absoluto y se añade, por gotas, 1,3 cc de éster  
isobutílico del ácido clorofórmico a -15°. Después  
15 de 5 minutos se añade una solución de 2,7 g de  
ClH · H-D-Ala-Gly-OBzl y 1,3 cc de N-etilmorfolina  
en 20 cc de DMF. Después de agitar a -10° durante  
una hora se sigue elaborando tal como se indica en  
la sección c). El compuesto del título cristaliza  
20 de metanol/éter de petróleo. P.descomp. 65°;  
 $[\alpha]_D^{20} = 35,0^\circ$  (c = 1,5 en metanol).

f) Boc-Tyr-D-Ala-Gly-OH

12 g de Boc-Tyr-D-Ala-Gly-OBzl se disuelven en una mezcla de metanol/H<sub>2</sub>O (9 : 1) y se hidrogena en presencia de Pd-C a presión normal y a temperatura ambiente. Se separa el catalizador mediante filtración, se concentra mediante evaporación y se cristaliza de metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter. P. descomp. 110°;  $[\alpha]_D^{20} = +22^\circ$  (c = 1,07 en ácido acético al 95%).

g) Boc-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-metioninol

4,1 g de Boc-Tyr-D-Ala-Gly-OH y 1,1 cc de N-metilmorfolina se disuelven en 50 cc de tetrahidrofurano absoluto y se añade, por gotas, 1,0 cc de éster etílico del ácido clorofórmico a -15°. Después de 5 minutos se añade una solución de 4,0 g de H-Phe-metioninol · trifluoroacetato y 1,2 cc de N-metilmorfolina en 50 cc de DMF. Después de agitar a 0° durante una hora, la mezcla de la reacción se concentra mediante evaporación y el residuo se recoge en acetato de etilo. Se lava repetidamente con ácido fosfórico al 10% y bicarbonato de sodio normal. Después de evaporar el acetato de etilo, se cristaliza el residuo en metanol/éter. P.F. 158°;  $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ$  (c = 0,7 en DMF).

EJEMPLO 2: O,O'-di-acetil-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-metioninol  
. trifluoroacetato

0,57 g de H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-metioninol .  
TFA se disuelven en 6 cc de ácido trifluoroacético y  
5 se añaden, por gotas, 0,5 cc de cloruro de acetilo.  
Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se  
evapora a 25° en un vacío y se tritura el residuo en  
50 cc de éter. El polvo resultante se separa con  
succión, se lava con éter y se seca.  $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$ ,  
10  $c = 0,5$  en ácido acético al 95 %.

EJEMPLO 3: H-Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-metioninol-sulfona .  
trifluoroacetato

Una mezcla de 0,18 g de Boc-Tyr-D-Ala-Gly-  
MePhe-metioninol-sulfona en 2 cc de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 0,33 cc de  
15 anisol se enfría y se le añade 10 cc de TFA al 98 %.  
Se deja reposar a temperatura ambiente durante 30 minu-  
tos, se concentra en un vacío y el concentrado se añade  
por gotas a 130 cc de éter con agitación. El producto  
resultante se separa mediante centrifugación. El residuo  
20 se precipita dos veces más de éter, se disuelve en agua  
y se liofiliza. Se obtiene el compuesto del título.  
 $[\alpha]_D^{20} = -3,5^\circ$  ( $c = 1,7$  en ácido acético al 95 %).

La Boc-Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-metioninol-sulfona, empleada como material de partida, se produce como sigue:

a) Boc-MePhe-OH

5                   3,6 g de H-MePhe-OH se disuelven en una  
mezcla de 30 cc de butanol terc., 25 cc de solución  
acuosa al 10 % de  $\text{CO}_3\text{HK}$  y 5 cc de NaOH 4 normal.  
Se añade un total de 8 cc de di-butil-terc.-carbo-  
nato y se agita a temperatura ambiente durante 2  
10 días. Se diluye con aprox. 100 cc de agua y se  
extrae con éter. La fase de  $\text{H}_2\text{O}$  se acidifica (pH 2)  
con agitación. El producto resultante se extrae con  
acetato de etilo, el extracto se lava con agua y se  
seca sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ . Se concentra mediante evapora-  
15 ción y se cristaliza a partir de éter/éter de petró-  
leo y se obtiene Boc-MePhe-OH. P.F.  $87^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20} =$   
 $-65^\circ$  (c = 1 en metanol).

b) Boc-MePhe-metioninol

20                   3,1 g de Boc-MePhe-OH se disuelven en 30 cc  
de tetrahidrofurano, se enfría hasta  $-20^\circ$ , se aña-  
de, con agitación, 1,45 cc de N-etilmorfolina, lue-  
go 1,45 cc de éster isobutílico del ácido cloro-  
fórmico y se agita a  $-20^\circ$  durante 5 minutos. Luego

se añade una solución fría de 1,80 g de metioninol en 8 cc de tetrahidrofurano y se agita durante 2 horas a  $-5^{\circ}$  a  $0^{\circ}$ , luego durante 2 horas más a temperatura ambiente. Se diluye con aprox. 350 cc de acetato de etilo y se lava repetidamente con agua, ácido cítrico 1 normal,  $\text{CO}_3\text{HK}$  al 10 %, solución de  $\text{ClNa}$  al 30 %. Se seca la fase orgánica con  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ , se concentra mediante evaporación y se obtiene Boc-MePhe-metioninol como producto amorfo.

5

10  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54^{\circ}$  (c = 1,24 en metanol).

c) H-MePhe-metioninol . trifluoroacetato

A una solución de 4,3 g de Boc-MePhe-metioninol en 20 cc de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 5 cc de  $\text{CH}_3\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$  y 0,2 cc de  $\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$  se le añade a  $0^{\circ}$  40 cc de TFA al 98 %. Se deja reposar a temperatura ambiente durante una hora y media y luego se concentra en un vacío hasta 5-10 cc. Se precipita dos veces de éter/éter de petróleo. El producto aceitoso se seca en un alto vacío. Se obtiene H-MePhe-metioninol . trifluoroacetato como producto amorfo.

15

20  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3,2^{\circ}$  (c = 0,98 en metanol).

d) Boc-Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-metioninol

1,23 g de Boc-Tyr-D-Ala-Gly-OH se disuelven en 30 cc de THF, se enfría hasta  $-15^{\circ}$  y se añade, con agitación, 0,38 cc de N-etilmorfolina, luego 0,39 cc de éster isobutílico del ácido clorofórmico, y se agita a  $-15^{\circ}$  durante 10 minutos. Luego se añade, por gotas, una solución fría de 1,4 g de TFA · H-MePhe-metioninol y 0,45 cc de N-etilmorfolina en 12 cc de THF, a  $-15^{\circ}$ , con agitación. Se agita a  $0^{\circ}$  durante 20 horas, se diluye con 250 cc de acetato de etilo y se lava repetidamente con agua, ácido cítrico 1 normal,  $\text{CO}_3\text{HK}$  al 10% y  $\text{ClNa}$  al 30 %. Se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y se concentra mediante evaporación. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice en una mezcla de metanol/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ácido acético al 50 %. Se obtiene el compuesto del título. P.descomp.  $160^{\circ}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -50^{\circ}$  (c = 1,8 en DMF).

e) Boc-Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-metioninol-sulfona

0,25 g de Boc-Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-metioninol se disuelven en 3 cc de ácido acético al 90 % y se añaden 0,4 cc de  $\text{H}_2\text{O}_2$  10 m. Se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentra

mediante evaporación en un vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice en una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /metanol/ácido acético al 50%. Se obtiene el compuesto del título.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33,8^\circ$   
 5 (c = 0,93 en dimetilformamida).

EJEMPLO 4: H-Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-metioninol .  
trifluoroacetato

Una mezcla de 0,28 g de Boc-Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-metioninol, 0,47 cc de tioanisol y 0,1 cc de  
 10  $\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$  en 1 cc de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se enfría y se le añade  
 10 cc de TFA. Se deja reposar a temperatura ambiente durante 45 minutos, se concentra en un vacío y el concentrado se añade, por gotas, a 130 cc de éter mientras se agita. Se centrifuga y se precipita el residuo dos  
 15 veces más de éter. El residuo se disuelve en agua y se liofiliza. Se obtiene el compuesto del título.  
 $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -4,2^\circ$  (c = 0,25 en ácido acético al 95 %).

EJEMPLO 5: H-Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-metioninol-sulfóxido .  
trifluoroacetato

20 Una mezcla de 0,18 g de Boc-Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-metioninol-sulfóxido en 2 cc de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 0,33 cc

de anisol se enfría y se le añade 10 cc de TFA al 98 %. Se deja reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentra en un vacío y el concentrado se añade, por gotas, a 130 cc de éter mientras se agita. El producto precipitado se separa mediante centrifugación.

El residuo se precipita dos veces más de éter, se disuelve en agua y se liofiliza. Se obtiene el compuesto del título.  $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$  (c = 2,05 en ácido acético al 95 %).

El Boc-Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-metioninol-sulfóxido, empleado como material de partida, se produce como sigue:

0,32 g de Boc-Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-metioninol se disuelven en 4 cc de ácido acético al 90 % y se añaden 0,07 cc de  $H_2O_2$  10 m. Se deja reposar a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentra mediante evaporación. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice en una mezcla de  $CH_2Cl_2$ /metanol/ácido acético al 50 %. Se obtiene el compuesto del título (amorfo).  $[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$  (c = 1,74 en dimetilformamida).

Procediendo en forma análoga a los ejemplos 1 a 5 y a partir de los compuestos iniciales corres-

pondientes, pueden producirse los polipéptidos siguientes:

(En cuanto no se hagan otras indicaciones, todos los radicales de aminoácido con excepción de glicilo, como también todos los aminoalcoholes con excepción de serinol, tienen la configuración L. El aminoalcohol se asigna a la serie L cuando su grupo  $\text{CH}_2\text{-OH}$  ocupa la posición del grupo  $\alpha\text{-COOH}$  en el aminoácido-L correspondiente. En el caso de las lactonas de acuerdo con E 3° (ejemplo No. 14) esta asignación se efectúa después de la apertura hidrolítica del anillo lactona).

-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----

T A B L A 1

Compuestos de fórmula: H-Tyr-DAla-Gly-Phe-E

Ej. No.	H-E	Forma de sal	$[\alpha]_D^{20}$	c en ACOH sal 95%
6	Metionina	TFA	+26,4°	1,2
7	Metioninol-sulfóxido	-	+22,7°	0,6
8	Asparaginol	TFA	+39,6°	1
9	D-metioninol	-	+23,1°	1,3
10	D-metioninol-sulfóxido	AcOH	+20,9°	1,3
11	Glutaminol	TFA	+44,8°	1
12	Serinol	TFA	+52,7°	1
13	2-amino-1,4-dihidroxi-butano	TFA	+38,5°	1
14	3-aminobutirolactona	TFA	+37,2°	1
15	S-metilcisteinol	TFA	-16,6°	1,2
16	S-metilcisteinol-sulfóxido	TFA	+ 3,4°	1,2
17	Leucinol	TFA	+40,5°	1
18	Histidinol	TFA	+37,1°	1
19	N-metilmetioninol-sulfóxido	ClH	+27°	0,4
20	N-metilmetioninolsulfona	ClH	+30°	0,5

T A B L A 2

Compuestos de fórmula: H-Tyr-DAla-Gly-D-E

Ej. No.	D	H-E	Forma de sal	$[\alpha]_D^{20}$	c en AcOH al 95%
21	D,L-Phe (p-Cl)	Metioninol	TFA	+23,2°	0,98
22	D,L-Phe (p-Cl)	Metioninol-sulfóxido	TFA	+25,2°	1,0
23	Phe (p-NO <sub>2</sub> )	Metioninol	AcOH	+ 23°	0,65
24	Phe (p-NO <sub>2</sub> )	Metioninol-sulfóxido	TFA	+ 31°	0,24
25	Phe (p-NO <sub>2</sub> )	Metioninol-sulfona	TFA	+ 7,3°	0,8
26	MePhe	S-metil-cisteinol-sulfóxido	ClH	- 39°	1
27	Phe (3,4-diMeO)*	Metioninol-sulfóxido	TFA	+22,1°	0,76
28	Phe (3,4-diMeO)*	Metioninol-sulfóxido	TFA	+29,4°	0,89
29	EtPhe	Metioninol	AcOH	- 8,3°	0,7
30	MePhe (p-NO <sub>2</sub> )	Metioninol	TFA	- 9,8°	1,0
31	MePhe (p-NO <sub>2</sub> )	Metioninol-sulfóxido	TFA	-10,4°	1,3
32	MePhe	Metioninamida	TFA	+ 5,4°	0,65
33	MePhe	Metioninamida-sulfóxido	TFA	- 3,4°	0,89

T A B L A 3

Compuestos de fórmula: A-DAla-Gly-D-E

Ej. No.	A	D	H-E	Forma de sal	$[\alpha]_D^{20}$	C en AcOH al 95%
34	H-D,L-Ata (6-OH)	Phe	Metioninol	ClH	-8,8° <sup>1)</sup>	1,2
35	H-Tyr (Piv)	Phe	Metioninol-pivaloato	-	+ 19°	0,6
36	H-D,L-Ata (6-OH)	Phe	Metioninol-sulfóxido	ClH	- 0,7°	1
37	H-D,L-Ata (6-OH)	MePhe	Metioninol	TFA	-43,6°	1,1
38	H-D,L-Ata (6-OH)	MePhe	Metioninol-sulfóxido	TFA	-39,8°	1
39	H-Tyr (Me)	MePhe	Metioninol-sulfóxido	ClH	-16,9°	1,1
40	H-Arg-Tyr	MePhe	Metioninol-sulfóxido	2AcOH	- 5,4° <sup>2)</sup>	1,1
41	N-ciclobutil-metil-Tyr	MePhe	Metioninol-sulfóxido	ClH	-13,2°	0,9
42	H-D,L-Ata (7-OH)	MePhe	Metioninol-sulfóxido	ClH	-39	0,9
43	MeTyr	MePhe	Metioninol-sulfóxido	ClH	-13,5	1,1
44	H-D,L-m-Tyr	MePhe	Metioninol-sulfóxido	ClH	-30,5	1,2
45	AcTyr	MePhe	Metioninol-sulfóxido	-	-40,8	1,1 <sup>3)</sup>

\* Configuración uniforme, pero no determinada, isómeros separados mediante cromatografía sobre gel de sílice.

1)  $[\alpha]_D^{22}$

2)  $[\alpha]_D^{21}$

3) en DMF

T A B L A 4

Compuestos de fórmula:      A-Gly-Gly-Phe-E

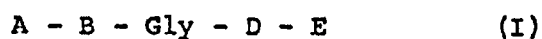
Ej. No.	A	H-E	$[\alpha]_D^{20}$	c en AcOH al 95%
46	H-D,L-Ata(6-OH)	Metionina	- 5,5° <sup>1)</sup>	1
47	H-D,L-m-Tyr	Metionina	+ 1,5°	0,6
48	H-D,L- $\alpha$ -Me-Tyr	Metionina	0°	2,5

1)  $[\alpha]_D^{22}$

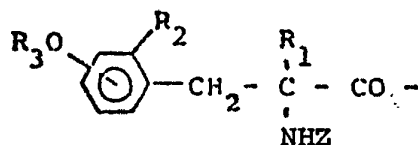
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES:-

1. Procedimiento para la producción de derivados de polipéptidos de fórmula I,



en donde A es un radical de fórmula



en donde  $R_1$  es hidrógeno o un grupo alquilo

5

con 1 a 4 átomos de carbono,

$R_2$  es hidrógeno o junto con  $R_1$

es un puente etileno,

$R_3$  es hidrógeno, un grupo alquilo

con 1 a 4 átomos de carbono o

10

un grupo  $R_4\text{CO}$ , en donde

$R_4$  es un radical alquilo con 1 a 17 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificado, saturado o no saturado,

15

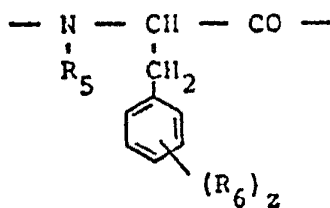
un radical fenilo o un radical fenilalquilo con 7 a 12 átomos

de carbono, pudiendo los radicales fenilo estar substituídos por 1 ó 2 substituyentes de la serie halógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, encontrándose el grupo  $R_3O$  en una posición meta o para con rela-

ción al radical  $-\text{CH}_2-\overset{\text{R}_1}{\underset{\text{NHZ}}{\text{C}}}-\text{CO}-$

Z es hidrógeno, alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, alqueniilo con 3 a 5 átomos de carbono, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo,  $R_4CO-$ , H-Arg-, H-Lys- H-Phe o H-Tyr,

B es -Gly-, -D-Ala-,  
D es un radical de fórmula



en donde  $R_5$  es hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,

$R_6$  es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono,

$z$  es 1 ó 2,

$E$  es 1°) -Met-X, -Leu-X, -Ile-X, -Nva-X,

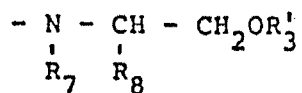
-Ile-X ó  $\text{CH}_3\text{-S(O)}_a\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$   $\begin{matrix} \text{NH-} \\ \text{CO-X} \end{matrix}$

( $a = 1$  ó  $2$ )

$X$  es  $\text{N}$   $\begin{matrix} \text{R}' \\ \text{R}'' \end{matrix}$  o  $\text{OR}'''$

$R'$ ,  $R''$  y  $R'''$ , independientemente, son hidrógeno o alquilo con 1 a 5 átomos de carbono,

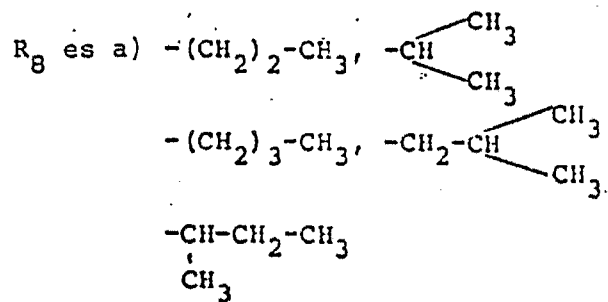
ó 2°) un radical de fórmula



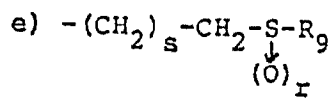
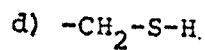
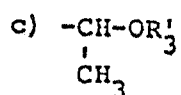
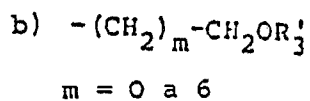
en donde  $R'_3$  es hidrógeno o un grupo  $\text{R}'_4\text{CO}$ ,

$R'_7$  es hidrógeno o alquilo

con 1 a 4 átomos de carbono



5



10

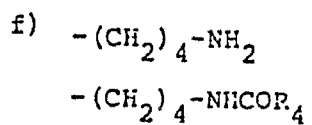
en donde  $R_9$  es alquilo con 1

a 5 átomos de carbono,

$r = 0, 1$  ó  $2$ ,

$s = 0, 1$  ó  $2$

15





el símbolo  $R_1$  significa un grupo alquilo o junto con  $R_2$  significa el puente etileno y/o Z significa ciclopropil- o ciclobutilmetilo y/o 2.) D tiene un significado que no sea Phe y/o 3.) E no significa uno de los radicales indicados en R 1<sup>a</sup>) o no significa un radical leucinol, norleucinol, isoleucinol, norvalinol o metioninol libre o esterificado con un ácido carboxílico  $R_4COOH$ , y de sales de adición de ácido y complejos de estos derivados de polipéptidos, caracterizado porque:

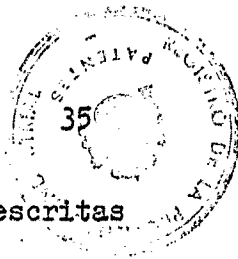
5                    se separa por lo menos un grupo protector que se encuentra presente en un compuesto protegido que tiene la secuencia de la fórmula I, convenientemente en un disolvente orgánico inerte, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente aproximadamente y

10                    durante un período de tiempo comprendido entre 30 y 120 minutos aproximadamente; y, si se desea, se convierten los derivados de polipéptidos de fórmula I resultantes en sus sales de adición de ácido o complejos.

15

2.- Procedimiento para la producción de derivados de polipéptidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20



Esta Memoria consta de 35 hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ, A. G.

J. M. GOMEZ AGES Y POMBU  
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

