



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	469894	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION		

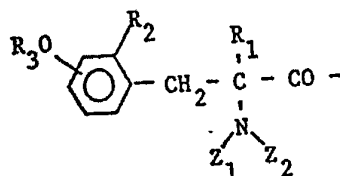
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
6061/77	16 mayo 1977	SUIZA
7402/77	16 junio 1977	SUIZA
7518/77	20 junio 1977	SUIZA
7576/77	21 junio 1977	SUIZA
7577/77	21 junio 1977	SUIZA
7713/77	23 junio 1977	SUIZA
13862/77	14 noviembre 1977	SUIZA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Int. Cl. <sup>3</sup> C07C 103/52 // A61K 37/02	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS POLIPEPTIDICOS.		
71 SOLICITANTE (S)		
SANDOZ A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
CH-4002 Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. François Cardinaux, Dr. Janos Pless.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO y POMBO.		

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



en donde A es un radical de fórmula



5

$R_1$  es hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

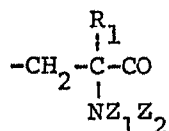
$R_2$  es hidrógeno o junto con  $R_1$  es un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

$R_3$  es hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo  $R_4\text{CO}$ ,

10

$R_4$  es un radical alquilo de 1 a 17 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificado, saturado o no saturado, un radical fenilo o un radical fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono, los radicales fenilo pudiendo estar substituídos por uno o dos substitu-

yentes de la serie halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y encontrándose el grupo  $R_3O$  en una posición meta o para con relación al radical

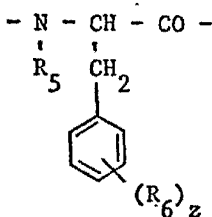


$Z_1$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alqueniilo de 3 a 5 átomos de carbono, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o un grupo  $R_4CO$  o  $R'_4CO$ ,

$Z_2$  es hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

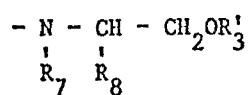
$R'_4CO$  es el radical de un L-aminoácido natural o de un dipéptido de dos L-aminoácidos naturales, pudiéndose también emplear L-metioninsulfóxido, L-metioninsulfona o L-3,4-dihidroxi-fenilalanina en lugar de un aminoácido natural, y pudiendo facultativamente estar substituídos los grupos amino libres en el radical  $R'_4$  por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con la condi-

5 ción de que  $R_4CO$  no puede significar el radical de un aminoácido básico o de un dipéptido de dos aminoácidos básicos y, cuando  $Z_2$  es hidrógeno y B es D-Ala, entonces tampoco puede significar Phe ó Tyr, B es D-Ala, D-Ser, D-Thr, Aib, D-Met o un radical D-metioninsulfóxido o D-metioninsulfona, D es un radical de fórmula



10  $R_5$  es hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,  $R_6$  es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, nitro, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

15  $z$  es 1 ó 2 y E es 1°) un radical de fórmula



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

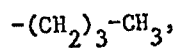
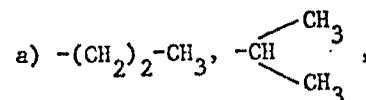


5

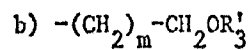
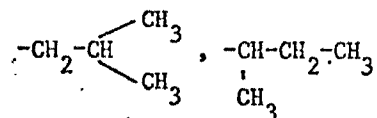
$\text{R}'_7$  es hidrógeno o alquilo de

1 a 4 átomos de carbono,

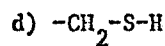
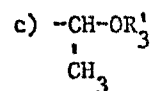
$\text{R}'_8$  es



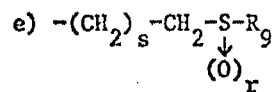
10



$m = 0 \text{ a } 6$



15

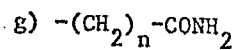
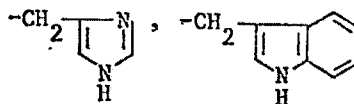
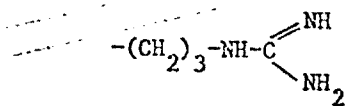
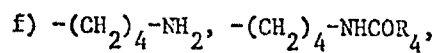


en donde  $R_9$  es alquilo de 1 a 5  
átomos de carbono,

$$r = 0, 1 \text{ ó } 2,$$

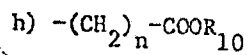
$$s = 0, 1 \text{ ó } 2$$

5



$$n = 1 \text{ ó } 2$$

10

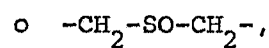
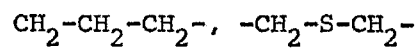


en donde  $n$  es 1 ó 2 y

$R_{10}$  es hidrógeno o alquilo  
de 1 a 5 átomos de  
carbono,

15

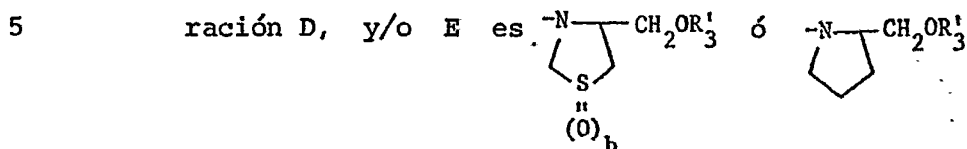
i)  $R_8$  junto con  $R_7$  es un grupo





con la condición de que B

- a) puede significar D-Ala solamente cuando  $Z_1$  es un grupo  $R_4'CO$  y/o  $R_1$  y  $R_2$  juntas son un grupo  $-CH_2-CH_2$ , debiendo el radical A tener la configuración D, y/o E es



y/o  $R_1$  y  $R_2$  juntas son un grupo  $-CH_2-CH_2$  y E es Pro-X,

- b) puede significar Aib solamente cuando  $R_1$  y  $R_2$  juntas son un grupo  $-CH_2-CH_2$  y/o E es un grupo  $-(CH_2)_s-CH_2-S-R_9$ , en donde  $r'$  es 1 ó 2, y los

10

radicales A y D tienen la configuración de la serie L o D,L y los radicales E tienen la configuración de la serie L, D o D,L y el radical A, cuando  $R_1$  y  $R_2$  juntas son un grupo  $-CH_2-CH_2$ , también puede tener la configuración D,

15

con sales de adición de ácido y complejos de estos derivados polipeptídicos y con procedimientos para la producción de estos compuestos.

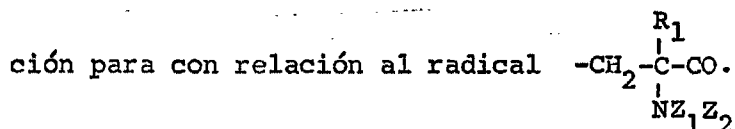
20

Sales de adición de ácido adecuadas son las sales con ácidos orgánicos, ácidos poliméricos, y las sales con ácidos inorgánicos. Como complejos

pueden mencionarse, por ejemplo, compuestos inorgánicos que pueden derivarse de metales tales como calcio, magnesio, aluminio, cobalto y particularmente cinc.

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

$R_3$  como grupo alquilo significa preferentemente el grupo metilo.  $R_3$  significa preferentemente hidrógeno o el grupo metilo, particularmente hidrógeno. El grupo  $R_3O$  se encuentra preferentemente en una posición para con relación al radical



$Z_1$  y  $Z_2$  como grupo alquilo significan preferentemente el grupo metilo.  $Z_1$  significa preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo  $R_4'CO$ , particularmente un átomo de hidrógeno.

El radical B significa preferentemente -D-Ala- o el radical D-metioninsulfóxido o D-metioninsulfona, particularmente -D-Ala- o el radical D-metioninsulfóxido.

$R_5$  como radical alquilo significa prefe-

rentemente el grupo metilo.  $R_5$  significa preferentemente hidrógeno o metilo.

$R_6$  significa preferentemente hidrógeno, el grupo  $NO_2$  o un átomo de cloro, particularmente hidrógeno o el grupo  $NO_2$ .

$R_7$  significa preferentemente hidrógeno.

$R'_3$  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.

$n$  preferentemente tiene el valor 2.

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

X significa preferentemente el grupo  $-N \begin{matrix} \nearrow R' \\ \searrow R'' \end{matrix}$  particularmente el radical  $NH_2$ .

El radical E significa preferentemente uno de los radicales indicados en E. 1°). De estos

radicales se prefieren particularmente 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 donde E es uno de los radicales mencionados en 1°) g) o el radical serinol. Los radicales E preferentemente tienen la configuración L.

La presente invención incluye procedimientos para la producción de compuestos de fórmula I. Dichos compuestos pueden producirse en forma análoga a los métodos generalmente conocidos para la síntesis de compuestos de este tipo.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula I pueden producirse

- a) separando por lo menos un grupo protector que se halla presente en un compuesto protegido que tiene la secuencia indicada en la fórmula I, o
- b) enlazando juntamente dos unidades peptídicas, cada una de las mismas conteniendo por lo menos un aminoácido o un aminoalcohol en forma protegida o no protegida, mediante un enlace de amida, debiendo efectuarse el enlace peptídico en forma tal que se produzca la secuencia de aminoácidos indicada en la fórmula I, y luego llevando a cabo facultativamente la etapa a)

del procedimiento, o

- c) convirtiendo un grupo A, B y/o E en otro grupo A, B y/o E con la definición previamente indicada, con lo cual se obtiene un compuesto de fórmula I no protegido o protegido y en el último caso se lleva a cabo la etapa a) del procedimiento.

Se trata en este caso de métodos de por sí conocidos en la química de los péptidos; éstos métodos 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, dichos compuestos son conocidos o pueden ser producidos y purificados de acuerdo con métodos de por sí conocidos. Dichos compuestos también pueden ser producidos en forma análoga a los procedimientos descritos en los ejemplos.

Los polipéptidos o derivados de polipéptidos de fórmula I y sus sales fisiológicamente tolerables o complejos de estos compuestos exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes en ensayos con animales. Por lo tanto, dichos compuestos pueden ser usados como medicamentos. Poseen particularmente un

efecto analgésico como también una actividad sobre el sistema nervioso central y, por lo tanto, su uso está indicado para el tratamiento de dolores de orígenes diversos y también como agentes psicoterapéuticos, particularmente para el tratamiento de esquizofrenia y depresiones.

Además, los compuestos de fórmula I estimulan la secreción de prolactina como también de la hormona del crecimiento y, por lo tanto, pueden ser usados para el tratamiento de enfermedades en las que se presenta una secreción insuficiente de estas hormonas endógenas.

La invención también se relaciona con medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I. Dichos medicamentos, por ejemplo una solución o una tableta, pueden ser producidos 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:

Aib = radical de ácido  $\alpha$ -aminoisobutírico  
Boc = ter. butiloxicarbonilo

	DMF	=	dimetilformamida
	Dopa	=	radical 3,4-dihidroxifenilalanina
	Leu-ol	=	radical leucinol
	Met(O)	=	radical metioninsulfóxido
5	Met(O <sub>2</sub> )	=	radical metioninsulfona
	Met-ol	=	radical metioninol
	Met(O)-ol	=	radical metioninolsulfóxido
	MePhe	=	radical N-metilfenilalanina
	MeTrp	=	radical N <sup>α</sup> -metiltriptófano
10	MeTyr	=	radical N-metiltirosina
	ONp	=	4-nitrofenoxi
	Pro-ol	=	radical prolinol
	TFA	=	ácido trifluoacético
	Thz-ol	=	radical 4-hidroximetil-tiazolidinil-3
15	Thz(O)-ol	=	radical 4-hidroximetil-tiazolidinil-sulfóxido-3
	P.D.	=	punto de descomposición

Todos los radicales de aminoácido, con excepción de glicilo, así como todos los radicales de aminoalcohol tienen la configuración L a menos que se hagan otras indicaciones. Un aminoalcohol pertenece a la serie L cuando su grupo CH<sub>2</sub>OH ocupa la posición del grupo α-COOH en el L-aminoácido correspondiente.

EJEMPLO 1: H-Tyr-D-Met-Gly-MePhe-Met-ol (trifluoacetato)

Se disuelven 7,5 g de Boc-Tyr-D-Met-Gly-MePhe-Met-ol a temperatura ambiente en 100 cc de TFA/cloruro de metileno 1 : 1. Después de 5 minutos se concentra fuertemente en un vacío y el producto se precipita con éter. Se obtiene el compuesto del título que tiene un P.D. de 90°;  $[\alpha]_D^{20} = -4,5^\circ$  (C = 1,2 en CH<sub>3</sub>COOH al 95%).

El Boc-Tyr-D-Met-Gly-MePhe-Met-ol, empleado como material de partida, se produce como sigue:

a) Boc-D-Met-Gly-OH

Una solución de 9 g de glicina y 4,8 g de NaOH en 35 cc de agua se añade a temperatura ambiente a 37 g de Boc-D-Met-ONp en 150 cc de 1,2-dimetoxietano. Después de 2 horas, la mezcla de la reacción se diluye con 300 cc de agua y se extrae repetidamente con acetato de etilo. La fase acuosa se cubre con una capa de acetato de etilo y se acidifica con SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> 4 normal. La fase orgánica se lava repetidamente con solución diluida de SO<sub>4</sub>HK y con agua y el disolvente se separa en un vacío. El residuo cristaliza de acetato de etilo/éter de petróleo. P.D.

126°;  $[\alpha]_D^{20} = +12,0^\circ$  (c = 1,1 en DMF).

b) Boc-Tyr-D-Met-Gly-OH

A 4 g de Boc-Tyr-ONp disueltos en 40 mg de DMF se le añade, a temperatura ambiente, una solución en 40 cc de DMF de 3,8 g de H-D-Met-Gly-OH (trifluoacetato), obtenido previamente a partir de Boc-D-Met-Gly-OH mediante tratamiento con TFA/cloruro de metileno 1 : 1, así como 3,3 cc de trietilamina. Después de 2 horas se concentra fuertemente en un vacío, se diluye con 150 cc de agua y se sigue elaborando en la forma indicada en la sección a). El compuesto del título cristaliza a partir de etanol /éter de petróleo. P.D. 195°;  $[\alpha]_D^{20} = +11,6$  (c = 1,0° en DMF).

15 c) Boc-MePhe-Met-ol

3,1 g de Boc-MePhe-OH se disuelven en 30 cc de tetrahidrofurano, se enfría hasta -20°, se añade, con agitación, 1,45 cc de N-etilmorfolina, luego 1,45 cc de éster isobutílico del ácido clorofórmico y se agita a -20° durante 5 minutos. Luego se añade una solución fría de 1,80 g de metioninol en 8 cc de tetrahidrofurano y se agita a -5° a 0° duran-

te 2 horas, luego a temperatura ambiente durante  
otras 2 horas. Se diluye con aprox. 350 cc de ace-  
tato de etilo y se lava repetidamente con agua,  
ácido cítrico 1 normal,  $\text{CO}_3\text{HK}$  al 10 %, solución de  
5  $\text{ClNa}$  al 30 %. La fase orgánica se seca con  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ ,  
se concentra mediante evaporación y se obtiene  
Boc-MePhe-Met-ol como producto amorfo.

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

d) H-MePhe-Met-ol (trifluoacetato)

10 A una solución de 4,3 g de Boc-MePhe-Met-ol  
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 hasta 5 - 10 cc  
15 en un vacío. Se precipita dos veces a partir de  
éter/éter de petróleo. El producto aceitoso se  
seca en un alto vacío. Se obtiene H-MePhe-Met-ol  
(trifluoacetato) como producto amorfo.

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

20 e) Boc-Tyr-D-Met-Gly-MePhe-Met-ol

A 4,7 g de Boc-Tyr-D-Met-Gly-OH, 2,7 g  
de 1-hidroxi-benzotriazol, 4,1 g de H-MePhe-Met-ol

(trifluoacetato) y 1,1 cc de N-metil-morfolina en 40 cc de DMF se le añade a 0° 2,3 g de dicitclohexilcarbodiimida. Después de una hora a 0° y 15 horas a temperatura ambiente, se filtra, el filtra-  
 5 do, se concentra fuertemente en un vacío, el residuo se recoge en acetato de etilo y se lava repetida-  
 mente con solución diluída de CO<sub>3</sub>HK, ácido clor-  
 hídrico y agua y el disolvente se separa en un vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de  
 10 columna sobre gel de sílice en una mezcla de cloruro de metileno/metanol. Se obtiene el compuesto del título como producto amorfo;  $[\alpha]_D^{20} = -23,3^\circ$  (c = 1,2 en DMF).

15 EJEMPLO 2: H-Tyr-D-Met(O)-Gly-MePhe-Met(O)-ol  
 (trifluoacetato)

Se disuelven 7,9 g de Boc-Tyr-D-Met(O)-Gly-MePhe-Met(O)-ol a 22° en 100 cc de TFA/cloruro de metileno 1 : 1 (volumen/volumen). Después de 5 minutos se concentra fuertemente en un vacío y se precipita el  
 20 compuesto del título con éter.

$[\alpha]_D^{20} = -8,1$  (c = 1 en ácido acético al 95 %).

El Boc-Tyr-D-Met(O)-Gly-MePhe-Met(O)-ol,

empleado como material de partida, se produce como sigue:

2,0 cc de  $H_2O_2$  11 molar se añaden a 22° a una solución de 7,5 g de Boc-Tyr-D-Met-Gly-MePhe-  
5 Met-ol en 75 cc de ácido acético. Después de 5 minutos la mezcla de la reacción se añade agitando a 1,5 litros de éter y el producto bruto precipitado se aísla mediante filtración. El producto bruto se purifica mediante  
10 cromatografía sobre gel de sílice en una mezcla de metanol/cloruro de metileno, y el compuesto del título se aísla en forma amorfa, la que se somete inmediatamente al tratamiento con TFA.

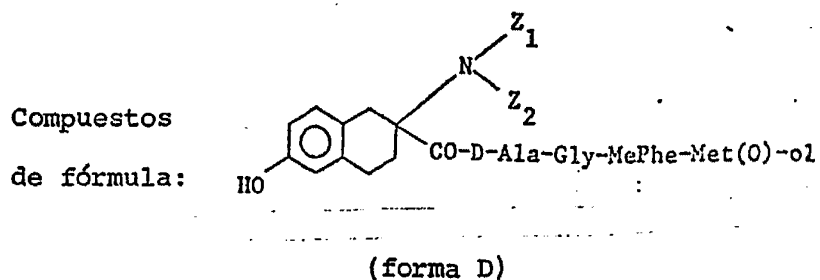
Los polipéptidos indicados en las tablas siguientes se obtienen en forma análoga a estos ejemplos,  
15 a partir de los compuestos de partida correspondientes.

T a b l a 1

Compuestos de fórmula: A - B - Gly - D - E

Ej. No.	A	B	D	E	forma de sal	$[\alpha]_D^{20}$	c en AcOH 95%
3	H-Tyr	D-Met(O)	MePhe	Met-ol	TFA	- 6,9°	1,2
4	H-Tyr	D-Met	MePhe	Met(O)-ol	TFA	- 3,6°	1,2
5	H-Tyr	D-Met(O <sub>2</sub> )	MePhe	Met(O)-ol	TFA	- 3,1°	1
6	H-MeTyr	D-Met(O)	MePhe	Met(O)-ol	TFA	- 6,5°	1
7	H-Ala-Tyr	D-Ala	MePhe	Met(O)-ol	HCl	-22,2°	2,7
8	H-Dopa-Tyr	D-Ala	MePhe	Met(O)-ol	HCl	-10,3°	2,2
9	H-Glu-Tyr	D-Ala	MePhe	Met(O)-ol	HCl	- 9,2°	2,1
10	H-Met-Tyr	D-Ala	Phe	Leu-ol	TFA	+23,8°	1,2
11	H-Met(O)-Tyr	D-Ala	Phe	Leu-ol	TFA	+24,9°	1,1
12	H-Trp-Tyr	D-Ala	MePhe	Met(O)-ol	HCl	+ 5,9°	0,85
13	H-Tyr	D-Ala	Phe	Thz-ol	TFA	+25,3°	1,0
14	H-Tyr	D-Ala	Phe	Thz(O)-ol	TFA	+ 1,0°	0,5
15	H-Tyr	D-Ala	Phe	Pro-ol	TFA	+28,6°	1,0
16	H-Tyr	D-Ala	MePhe	Pro-ol	TFA	+ 2,9°	1,1
17	H-Tyr	D-Met	Phe	Pro-ol	TFA	+26,5°	1
18	H-Tyr	D-Met(O)	Phe	Pro-ol	TFA	+23,7°	1
19	H-Phe-MeTyr	D-Ala	MePhe	Met(O)-ol	HCl	-53,5°	0,9
20	H-MePhe-Tyr	D-Ala	MePhe	Met(O)-ol	TFA	-18,2°	1,05
21	H-MeTrp-Tyr	D-Ala	MePhe	Met(O)-ol	TFA	-15,1°	1,1
22	H-Tyr	Aib	Phe	Met(O)-ol	TFA	+17,2°	1,0
23	H-Tyr	D-Ser	MePhe	Met(O)-ol	TFA	- 8,1°	1,0

T a b l a    2

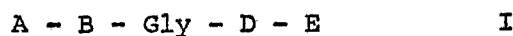


Ej. No.	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	forma de sal	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	c en AcOH 95%
24	H	H	TFA	-35,7°	1,1
25	-CH <sub>2</sub>	H	ClH	-18,9°	0,55

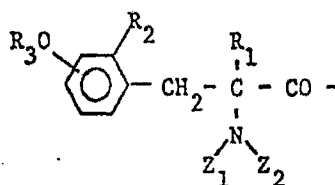
5      Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES:-

1. Procedimiento para la producción de nuevos derivados polipeptídicos de fórmula I,



en donde A es un radical de fórmula



- 5  $R_1$  es hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- $R_2$  es hidrógeno o junto con  $R_1$  es un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,
- $R_3$  es hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo  $R_4\text{CO}$ ,
- 10  $R_4$  es un radical alquilo de 1 a 17 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificado, saturado o no saturado, un radical fenilo o un radical fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono, los radicales fenilo pudiendo
- 15 estar substituídos por uno o dos substituyentes de la serie halógeno, alquilo de 1

a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y encontrándose el grupo  $R_3O$  en una posición meta o para con relación al radical



$Z_1$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, alqueniilo de 3 a 5 átomos de carbono, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o un grupo  $R_4CO$  o  $R_4'CO$ ,

$Z_2$  es hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

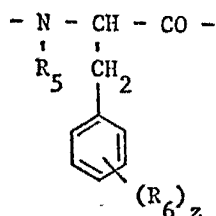
$R_4'CO$  es el radical de un L-aminoácido natural o de un dipéptido de dos L-aminoácidos naturales, pudiéndose también emplear L-metioninsulfóxido, L-metioninsulfona o L-3,4-dihidroxi-fenilalanina en lugar de un aminoácido natural, y pudiendo facultativamente estar substituídos los grupos amino libres en el radical  $R_4'$  por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que  $R_4'CO$  no puede significar el

radical de un aminoácido básico o de un dipéptido de dos aminoácidos básicos y, cuando  $Z_2$  es hidrógeno y B es D-Ala, entonces tampoco puede significar Phe ó Tyr,

5

B es D-Ala, D-Ser, D-Thr, Aib, D-Met o un radical D-metioninsulfóxido o D-metioninsulfona,

D es un radical de fórmula



10

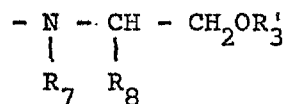
$R_5$  es hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

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

15

z es 1 ó 2 y

E es 1°) un radical de fórmula



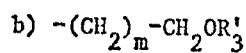
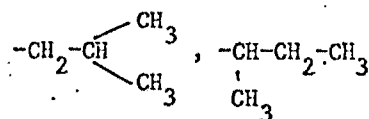
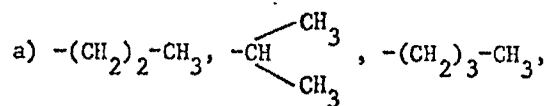
en donde

$R_3'$  es hidrógeno o un grupo  $R_4CO$ ,

$R_7$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

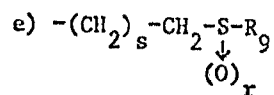
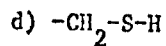
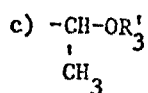
5

$R_8$  es



$m = 0$  a  $6$

10

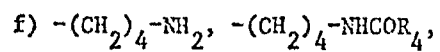


en donde  $R_9$  es alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

15

$r = 0, 1$  ó  $2$ ,

$s = 0, 1$  ó  $2$ ,

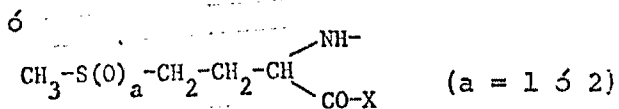




son un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ , también puede ser un radical  $-\text{Met-X}$ ,  $-\text{Leu-X}$ ,  $-\text{Nva-X}$ ,  $-\text{Ile-X}$ ,  $-\text{Val-X}$ ,  $-\text{Nle-X}$ ,  $-\text{Pro-X}$ ,



5



en donde X es  $\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}'' \end{array}$  ó  $\text{OR}'''$  y

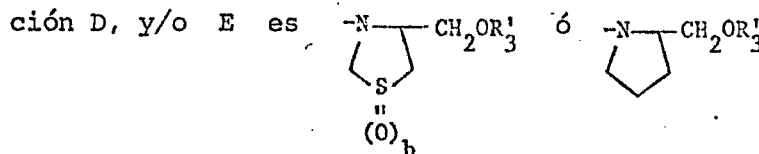
$\text{R}'$ ,  $\text{R}''$  y  $\text{R}'''$ , independientemente, son hidrógeno o alquilo de 1 a 5 átomos de carbono,

10

con la condición de que B

a) puede significar D-Ala solamente cuando  $Z_1$  es un grupo  $\text{R}'_4\text{CO}$  y/o  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  juntas son un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ , debiendo el radical A tener la configuración D, y/o E es

15



y/o  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  juntas son un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$  y E es

Pro-X,

- b) puede significar Aib solamente cuando  $R_1$  y  $R_2$  juntas son un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$  y/o E es un grupo  $-(\text{CH}_2)_s-\text{CH}_2-\text{S}-\text{R}_g$ , en donde  $r'$  es 1 ó 2, y los radi
- $$\begin{array}{c} \downarrow \\ (\text{O})_{r'} \end{array}$$

5

cales A y D tienen la configuración de la serie L ó D,L y los radicales E tienen la configuración de la serie L, D ó D,L y el radical A, cuando  $R_1$  y  $R_2$  juntas son un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ , también puede tener la configuración D,

10

como también las sales de adición de ácido y complejos de estos derivados polipeptídicos, caracterizado porque comprende:

15

(a) separar por lo menos un grupo protector que se halla presente en un compuesto protegido que tiene la secuencia indicada en la fórmula I, tal como separando un grupo terc.-butiloxicarbonilo, por ejemplo bajo condiciones fuertemente ácidas, por ejemplo a temperatura ambiente o proxima a la ambiente;

20

(b) enlazar juntamente dos unidades peptídicas, por ejemplo en un disolvente aprótico a temperatura ambiente o próxima a la ambiente, cada una de dichas unidades conteniendo por lo menos un aminoácido o un aminoalcohol en forma protegida o no protegida, mediante un enlace de amida, debiendo efectuarse el enlace peptídica en forma tal que se produzca la secuencia de aminoácidos indicada en la fórmula I, y luego llevando a cabo facultativamente la etapa a) del procedimiento, o

25

(c) convertir un grupo A, B y/o E en otro grupo A, B y/o E con la definición previamente indicada, por ejemplo, oxidando el grupo E en donde es 0 a un grupo E en donde es 1 ó 2, por ejemplo usando peróxido de hidrógeno, por ejemplo a temperatura ambiente o proxima a la ambiente, con lo cual se obtiene un compuesto de fórmula I no protegido o protegido y en el último caso se lleva a cabo la etapa a) del procedimiento, y, si se desea, se convierten los derivados polipeptídicos de fórmula I resultantes en sus sales de adición de ácido o complejos.

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

Esta Memoria consta de 29 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 OCT. 1978

SANDOZ, AG.  
J. M. GÓMEZ-ACEBS Y POMBO  
p. p. Firmados J. Suarez Diaz

