

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

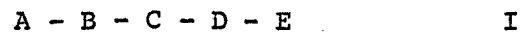
10 ES	11 NÚMERO	12 A1
31	4730711	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	C07C; C07F	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta,

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:		
31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
10939/77	7 de septiembre de 1977	SUIZA
14058/77	17 de noviembre de 1977	SUIZA
5468/78	19 de mayo de 1978	SUIZA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C; C07F	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE POLIPEPTIDOS Y SUS DERIVADOS.		
71 SOLICITANTE (S)		
SANDOZ, A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Janos Pless., Edmond Sandrin.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO Y POMBO.		

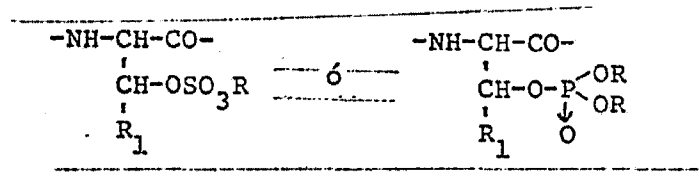
La presente invención se relaciona con nuevos polipéptidos o derivados de polipéptidos de fórmula I,



5 en donde A es H-Trp, H-MeTrp, H-Trp(5-OH) ó H-MeTrp(5-OH),

B es Ala,

C es Ser, Thr, Ala, Gly, Val o un radical de fórmula

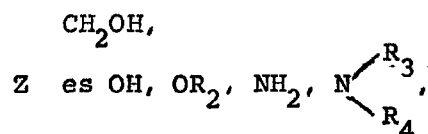


10 en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un metal alcalino o alcalinotérreo, y R₁ es hidrógeno o metilo,

D es Gly o Ser,

E es el radical $\text{-NH-CH-CH}_2\text{-Y}$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{X}$

15 X e Y, independientemente, son CO₂ ó



R_2, R_3 y R_4 , independientemente, son grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

5 los radicales A, B, C y E pudiendo tener la configuración de la serie L, D ó D,L, y con sales, sales de adición de ácido y complejos de tales polipéptidos o derivados de polipéptidos, como también con procedimientos para la producción de tales compuestos.

10 Sales de adición de ácido adecuadas son aquellas con ácidos orgánicos, ácidospoliméricos, y sales con ácidos inorgánicos. Entre los complejos pueden mencionarse, por ejemplo, los compuestos inorgánicos que se derivan de metales tales como calcio, 15 magnesio, aluminio, cobalto y particularmente de cinc.

La presente invención incluye procedimientos para la producción de compuestos de la fórmula antes indicada. Dichos compuestos pueden ser producidos en forma análoga a los métodos de por sí conocidos para la síntesis de compuestos de este tipo. 20

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

- a) separando por lo menos un grupo protector que se encuentra presente en un compuesto protegido que tiene la secuencia indicada en la fórmula I, o
- 5 b) enlazando juntas dos unidades de péptidos, 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 de péptidos en forma tal que se produzca la secuencia de aminoácidos indicada
- 10 en la fórmula I, y a continuación se lleva a cabo facultativamente la etapa a) del procedimiento, o
- c) convirtiendo un grupo E en otro grupo E con la definición antes indicada, con lo cual se obtiene un compuesto de fórmula I no protegido o protegido
- 15 y en el último caso se lleva a cabo la etapa a) del procedimiento.

Los procedimientos indicados son métodos de por sí conocidos en la química de los péptidos; pueden llevarse a cabo en forma análoga a los procedi-

20 mientos descritos en los ejemplos siguientes.

En cuanto no se describa particularmente

la producción de los productos de partida, dichos compuestos son conocidos o pueden producirse y purificarse de acuerdo con métodos de por sí conocidos. Igualmente pueden producirse dichos compuestos en forma
5 análoga a la descrita en los ejemplos.

Los polipéptidos y derivados de polipéptidos de fórmula I y sus sales de adición de ácido y complejos fisiológicamente tolerables exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes en ensayos con animales. Por
10 lo tanto, pueden ser usados como medicamentos. Particularmente ejercen una actividad sobre el sistema nervioso central. Este efecto que, dependiendo de la estructura de los compuestos y de su dosificación, puede ser tanto depresor del sistema nervioso central
15 como también estimulante del sistema nervioso central, puede comprobarse, por ejemplo, por las alteraciones en el comportamiento espontáneo de ratones y ratas después de la aplicación oral o i.p. de los compuestos de la invención. El principio de este método (P.O.T.)
20 ha sido descrito por S. Irwin (Gorden Research Conference, Medicinal Chemistry, 1959), por J.H. Nodide y P.E. Siegler (Animal and clinical pharmacologic

techniques in drug evaluation, Chicago 1964) como también en Psychopharmacologia 13, 222-257 (Berlin, 1968).

5 Estos efectos también se han podido comprobar con el ensayo motrónico en ratones. En este ensayo, se mide electrónicamente la actividad motora con un aparato para medir la movilidad. Se usan 2 x 5 ratones (como grupo de control o con sustancia) para cada dosis y se determina la actividad corredora y el enderezamiento separadamente cada 15 minutos durante un período del ensayo de 75 minutos. La DE 50 o la DE 200 es la dosis con la cual la actividad motora de los ratones asciende a la mitad o al doble de la de los animales de control. Como muchas sustancias sedantes pueden tener un efecto tanto inhibitor como estimulante en el ratón, este modo de evaluación permite una diferenciación periódica y cuantitativa de estos dos efectos opuestos sobre la actividad motora.

10

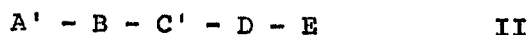
15

Los compuestos de la invención también poseen propiedades antideprimentes. Por ejemplo, dichos compuestos inhiben la catalepsia y la ptosis producidas por la tetrabenacina en ratas de acuerdo con el método de ensayo de Stille (Arzneimittel-

20

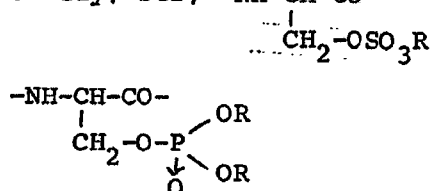
forschung 1964, 14, 534).

Por causa de estos ensayos farmacológicos se ha podido comprobar que los compuestos siguientes de fórmula II,



5 en donde A' es H-Trp y

C' es Gly, Ser, $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$ ó



10 tienen principalmente un efecto deprimente sobre el sistema nervioso central, mientras que los demás compuestos de fórmula I tienen más bien un efecto estimulante sobre el sistema nervioso central.

Debido a las propiedades farmacológicas observadas, los compuestos con efecto deprimente pueden ser usados como sedantes y especialmente como somníferos, y los compuestos con efecto estimulante 15 pueden usarse para el tratamiento de la insuficiencia cerebral o de condiciones de depresión.

Las dosis que se empleen variarán natural-

mente dependiendo del tipo de compuesto, del modo de administración y de la condición que se va a tratar. Se obtienen resultados satisfactorios al administrarse los compuestos de fórmula I a una dosis de 0,1 a 5 100 mg/kg de peso corporal del animal. Para mamíferos grandes es apropiada una cantidad para aplicación diaria entre 5 y 500 mg. Esta dosis también puede ser administrada en dosis más pequeñas 2 a 4 veces por día o en forma de preparación de acción retardada. Una 10 unidad de dosis, por ejemplo un a tableta adecuada para administración oral, puede contener entre 1,25 y 250 mg del compuesto activo junto con adyuvantes farmacéuticamente inertes, apropiados.

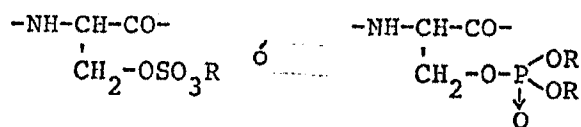
La invención también se relaciona con medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I. 15 Tales medicamentos, por ejemplo una solución o una tableta, pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos, empleando los materiales de soporte y adyuvantes usuales.

20 En un grupo de compuestos de la invención

A significa H-Trp, H-MeTrp, H-Trp(5-OH) o H-MeTrp(5-OH),

B significa Ala,

C significa Ser, Thr, Ala, Gly o un radical de fórmula

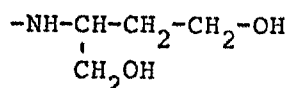


en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un metal alcalino o alcalinotérreo,

5

D significa Gly y

E significa Asp-OH, Asp-OR', Asp-NH₂, Asn-OH, Asn-OR', Asn-NH₂, asparaginol o el radical



significando R' un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

10

pudiendo los radicales A, B, C y E tener la configuración de la serie L, D ó D,L.

En un segundo grupo

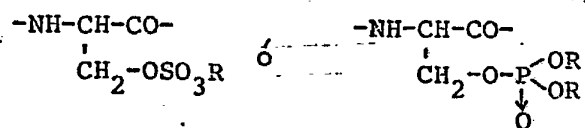
A significa H-Trp, H-MeTrp, H-Trp(5-OH) ó H-MeTrp(5-OH),

15

B significa Ala,

C significa Ser, Thr, Ala, Gly o un radical

de fórmula



en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un metal alcalino o alcalinotérreo,

5

D significa Gly y

E significa Asp(OR')-X'

R' es un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

X' es un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo

10

NH₂,

pudiendo los radicales A, B, C y Asp(OR')-X' tener la configuración de la serie L, D ó D,L.

15

En el ejemplo siguiente todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

Se emplean las abreviaturas siguientes:

Asn = radical asparagina

Asn-ol = radical asparaginol

Asp-diol = radical asparagindiol = 2-amino-butan-1,4-

diol

	Asp(NHCH ₃)-ol	= radical N'-metilasparaginol
	Asp(OMe)-OMe	= radical éster dimetílico del ácido asparagínico
5	DMF	= dimetilformamida
	Et	= etilo
	Me	= metilo
	MeTrp	= radical N-metiltriptófano
	(5-OH)-Trp	= radical 5-hidroxitriptófano
10	OTcp	= 2,4,5-triclorofenoxi
	TFA	= ácido trifluoacético
	Z	= benciloxicarbonilo

Todos los radicales aminoácidos con excepción de glicilo como también todos los radicales aminoalcohólicos, tienen la configuración L, a menos que se hagan otras indicaciones. Un aminoalcohol pertenece a la serie L cuando su grupo CH₂OH ocupa la posición del grupo α-COOH en el L-aminoácido correspondiente.

EJEMPLO 1: H-Trp-Ala-Ser-Gly-L-Asn-ol

A una solución de 2,0 g de Z-Trp-Ala-Ser-Gly-L-Asn-ol en 80 cc de dioxano y 3,2 cc de ClH l normal acuoso se le añade 1 g de un catalizador de paladio y se hidrogena a temperatura ambiente, bajo presión normal, hasta que ya no se absorbe hidrógeno. Se separa el catalizador mediante filtración, el disolvente se separa mediante evaporación y el residuo se tritura con éter. Se obtiene el clorhidrato del compuesto del título con un punto de descomposición de 170°; $[\alpha]_D^{20} = -15,3$ (c = 1,0 en agua).

El Z-Trp-Ala-Ser-Gly-L-Asn-ol, usado como material de partida, se produce como sigue:

a) Z-Trp-Ala-Ser-Gly-NHNH₂

A una solución de 6,0 g de H-Ala-Ser-Gly-OEt, clorhidrato, y 2,8 cc de trietilamina en 50 cc de DMF se le añade 10,5 g de Z-Trp-OTcp. Después de 24 horas a temperatura ambiente se separa el disolvente en un vacío y se tritura el residuo con ClH acuoso diluído y con acetato de etilo. El residuo se disuelve en 80 cc de DMF y se añaden 12 cc de hidrato de hidra-

cina. Después de 24 horas a temperatura ambiente se precipita el compuesto del título mediante la adición de éter, se filtra, se lava con etanol y se seca.

5 b) Z-Trp-Ala-Ser-Gly-L-Asn-ol

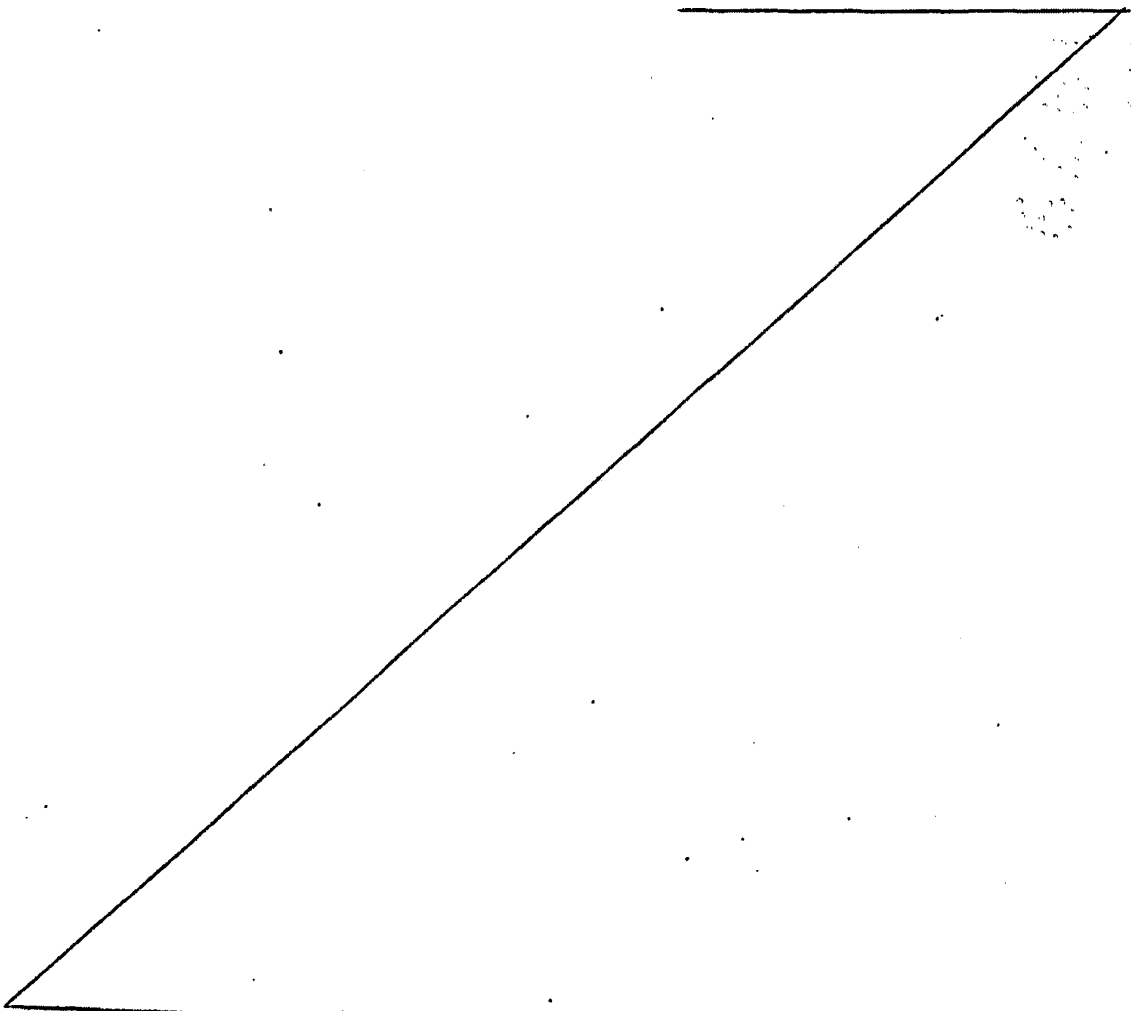
A una solución de 3,2 g de Z-Trp-Ala-Ser-Gly-NHNH₂ en 50 cc de DMF se le añade a -20° 2,9 cc de ClH 5,6 normal en dioxano y 0,67 cc de nitrito de butilo terc. Después de 15 minutos a -20° se añaden 1,8
10 g de L-asparaginol, clorhidrato, y 2,5 cc de trietilamina. Después de 15 horas a temperatura ambiente la mezcla de la reacción se concentra fuertemente, se diluye con acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico acuoso, diluido y con agua. El compuesto del
15 título precipita de la solución concentrada.

Procediendo en forma análoga y empleando los compuestos de partida correspondientes también pueden producirse los polipéptidos de fórmula I (D = Gly) siguientes:

Ej. No.	A	B	C	E	Sal	$[\alpha]_D^{20}$
2	H-Trp	Ala	Ser	Asp-OH	ClH	- 1,0 ^a
3	H-Trp	Ala	Ser	Asn-OH	ClH	-16,2 ^a
4	H-Trp	Ala	Ser	Asn-OMe	ClH	-17,0 ^b
5	H-Trp	Ala	Ser	Asp-diol	ClH	-20,0 ^b
6	H-Trp	D-Ala	Ser	Asn-ol	ClH	+14,9 ^a
7	H-Trp	D-Ala	Ser	Asp-OH	ClH	- 4,6 ^a
8	H-Trp	D-Ala	Ser	Asn-OH	ClH	- 8,7 ^a
9	H-Trp	D-Ala	Ser	Asn-OMe	ClH	- 6,3 ^a
10	H-Trp	D-Ala	Ser	Asp-diol	ClH	- 7,9 ^a
11	H-D-Trp	Ala	Ser	Asn-ol	ClH	-86,3 ^b
12	H-D-Trp	Ala	Ser	Asp-OH	ClH	-75,7 ^b
13	H-D-Trp	D-Ala	Ser	Asn-ol	ClH	-72,4 ^b
14	H-D-Trp	D-Ala	Ser	Asp-OH	ClH	-10 ^b
15	H-MeTrp	Ala	Ser	Asn-ol	TFA	-10,3 ^b
16	H-MeTrp	Ala	Ser	Asp-OH	TFA	-13,5 ^b
17	H-Trp	Ala	Gly	Asp-OH	ClH	+17,6 ^a
18	H-Trp	D-Ala	Thr	Asn-ol	ClH	+18,7 ^a
19	H-Trp	D-Ala	Thr	Asp-OH	ClH	+20,9 ^a
20	H-Trp	D-Ala	Ser	Asp(OMe)-OMe	ClH	- 2,4 ^a
21	H-(5-OH)-Trp	D-Ala	Ser	Asp-OH	TFA	+27,7 ^a
22	H-Trp	Ala	Val	Asn-ol	ClH	- 1,7 ^a
23	H-Trp	D-Ala	Gly	Asp-OH	ClH	+29,8 ^c
24	H-Trp	D-Ala	Ser	Asp(NHCH ₃)-ol	ClH	+18,0 ^d
25	H-Trp	D-Ala	Val	Asp-diol	ClH	+16,7 ^e

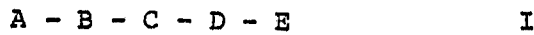
- a: $c = 1,0$ en ácido acético al 95%
- b: $c = 1,0$ en agua
- c: $c = 0,55$ en ácido acético al 95%
- d: $c = 0,51$ en ácido acético al 95%
- 5 e: $\underline{c} = 0,96$ en ácido acético al 95%

10 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 obtención de polipéptidos y sus derivados de fórmula I,

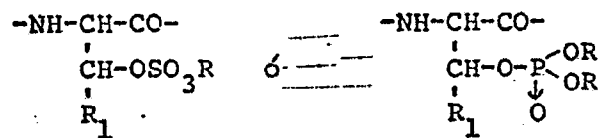


en donde A es H-Trp, H-MeTrp, H-Trp(5-OH) o

5 H-MeTrp(5-OH),

B es Ala,

C es Ser, Thr, Ala, Gly, Val o un radical de fórmula



en donde R es hidrógeno, alquilo de 1 a

10 4 átomos de carbono un metal alcalino o alcalinotérreo, y

R_1 es hidrógeno o metilo,

D es Gly o Ser,

E es el radical $\text{-NH-CH-CH}_2\text{-Y}$

15 X e Y, independientemente, son COZ o

CH_2OH ,

Z es OH, OR₂, NH₂, NHR₃, $\text{N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$,

R₂, R₃ y R₄, independientemente, son grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

- 5 los radicales A, B, C y E pudiendo tener la configuración de la serie L, D ó D,L,
y de sales, sales de adición de ácido y complejos de tales polipéptidos o derivados de polipéptidos, caracterizado porque
- 10 a) se separa por lo menos un grupo protector que se encuentra presente en un compuesto protegido que tiene la secuencia indicada en la fórmula I, o
- b) se enlazan juntamente dos unidades de péptidos, cada una de las cuales contiene por lo menos un aminoácido o un aminoalcohol en forma protegida o
- 15 no protegida, mediante un enlace de amida, debiendo efectuarse la unión de péptidos en forma tal que se produzca la secuencia de aminoácidos indicada en la fórmula I, y a continuación se lleva a cabo facultativamente la etapa a) del procedimiento, o
- 20 c) se convierte un grupo E en otro grupo E con la de-

finición antes 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.

5 y, si se desea, se convierten los compuestos de fórmula I resultantes en sus sales, sales de adición de ácido o complejos.

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

Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 MAR. 1979

SANDOZ A.G.

J. M. GÓMEZ ACEBO Y ROMBO

p. n. Firmado por J. Suarez Díaz

