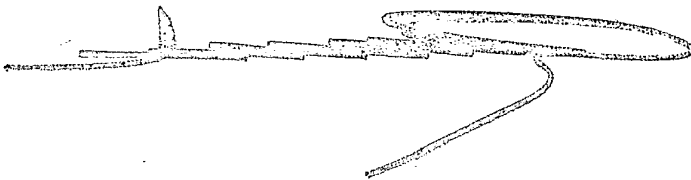


Descrição referente à patente de invenção de IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica, industrial e comercial, com sede em Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P, Inglaterra, (inventores: Roger Camble, Ronald Cotton, Anand Swaroop Dutta e Christopher Frederick Hayward, residentes na Inglaterra), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE POLIPÉPTIDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos polipeptídicos que possuem propriedades antagonistas contra bombesina ou péptidos semelhantes a bombesina, na presente Descrição, daqui por diante, designados como propriedades antagonistas da bombesina e têm interesse, por exemplo, no tratamento de doenças malignas em animais de sangue quente, tais como o homem.

A presente invenção inclui novos compostos polipeptídicos e processos para a sua preparação; novas composições farmacêuticas que contêm os referidos compostos polipeptídicos e os processos para a fabricação de medicamentos que os contêm, para utilização na produção do efeito antagonista da bombesina em animais de sangue quente, tais como o homem.



A bombesina é uma tetradecapeptido-amida que foi primeiramente isolada da pele da rã Bombina bombina (Anastasi, Erspamer e Bucci, "Experientia", 1971 27, 166). Sabe-se que a bombesina é um potente agente mitogénico para as células fibroblásticas do rato Swiss 3T3 (Rozengurt e Sinnott-Smith, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1983, 80, 2936) e que estimula a secreção de amilase das células do pâncreas da cobaia (Jensen, Jones, Folkers e Gardner, Nature, 1984, 309, 61).

Sabe-se também que péptidos semelhantes a bombesina são produzidos e segregados por células do cancro do pulmão de pequenas células humanas (SCLC) (Moody, Pert, Gazdar, Carney e Minna, Science, 1981, 214, 1246), que os péptidos semelhantes a bombesina adicionados exogenamente podem estimular o desenvolvimento de células SCLC humanas in vitro (Carney, Cuttita, Moody e Minna, Cancer Research, 1987, 47, 821) e que um anticorpo monoclonal específico para a região da extremidade C da bombesina pode evitar o desenvolvimento de células de SCLC tanto in vitro como in vivo (Cuttita, Carney, Mulshine, Moody, Fedorko, Fischler e Minna, Nature, 1985, 316, 823).

O péptido que provoca a libertação da gastrina (GRP) é um péptido com vinte e sete aminoácidos, isolado do intestino do porco (McDonald, Jornvall, Nilsson, Vagne, Ghatei, Bloom e Mutt, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1979, 90, 227), em que a sequência de aminoácidos da extremidade C é quase idêntica à da da bombesina.

A neuromedina C (ou GRP (18-27)) é uma amida de um decapeptido, cuja estrutura é idêntica à dos últimos dez aminoácidos na região da extremidade C de GRP que foi isolado do intestino delgado de cães (Reeve, Walsh, Chew, Clark, Hawke e Shively, J. Biol. Chem., 1983, 258, 5582). Tanto a GRP como a neuromedina C possuem propriedades semelhantes à bombesina (Zachary e Rozengurt, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1985, 82, 7616). As estruturas da bombesina e da neuromedina C são as seguintes:

Bombesina:

Glp-Gln-Arg-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH₂

Neuromedina C:

H-Gly-Asn-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-Met-NH₂

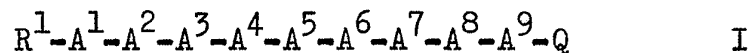
Conhecem-se vários antagonistas da bombesina por meio dos quais a estrutura do undecapéptido, substância P, é modificada pela substituição de diversos dos seus L-aminoácidos por D-aminoácidos (Jensen, Jones, Folkers e Gardner, Nature, 1984, 309, 61; Zachary e Rozengurt, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1985, 82, 7616 e Heinz-Erian, Folkers, Gardner e Jensen, Gastroenterology, 1986, 90, 1455). Também são conhecidos vários antagonistas da bombesina derivados da estrutura da bombesina:

Assim, (D-Glp⁷, D-Ala¹¹, Ala¹⁴) bombesina (7-14) foi referida como sendo um antagonista parcial da hipotermia provocada por bombesina na ratazana (Markl, Brown e Rivier, Peptides, 1981, 2, Supl. 2, 169) e (D-Phe¹²) bombesina, (D-Phe¹², Leu¹⁴) bombesina e (Tyr⁴, D-Phe¹²) bombesina inibiram a secreção estimulada por bombesina de amilase pelas células pancreáticas da cobaia (Heinz-Erian, Coy, Tamura, Jones, Gardner e Jensen, Amer. J. Physiol., 1987, 252, G439).

Além disso, foi referido que [Leu¹³-ψ(CH₂-NH)-Leu¹⁴] bombesina e (Ala⁹-ψ(CH₂-NH)-Val¹⁰, Leu¹⁴) bombesina são antagonistas da bombesina (Coy, Heinz-Erian, Jiang e Jensen, Regulatory Peptides, 1987, 19, 105; International Symposium on Bombesin-like Peptides, Roma, Outubro de 1987; Coy e col., J. Biol. Chem., 1988, 263, 5056).

A requerente descobriu agora que certos derivados de Neuromedina C são potentes antagonistas da bombesina e isso constitui a base da presente invenção.

De acordo com a presente invenção, proporciona-se um polipéptido de fórmula I



na qual

o símbolo R^1 significa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1 - 6 átomos de carbono que pode opcionalmente possuir um substituinte fenilo e em que o mencionado substituinte fenilo pode, opcionalmente, possuir um substituinte escolhido de entre halogéneo, alquilo com um a quatro átomos de carbono, alcoxi com um a quatro átomos de carbono, hidroxi, ciano e nitro, ou R^1 significa alcanóilo com dois a seis átomos de carbono que opcionalmente pode possuir um ou mais substituintes escolhidos de entre carboxi, alcoxi com um a quatro átomos de carbono-carbonilo, amino, alquilamino com um a quatro átomos de carbono, di-(alquilo com um a quatro átomos de carbono)-amino, fenilo, fenoxi, naftilo, imidazolilo, naftiloxi, piridilo, indolilo e tienilo e em que um ou mais dos referidos grupos arilo, fenoxi, naftiloxi ou hétero-arilo pode, opcionalmente, possuir um ou mais substituintes escolhidos de entre halogéneo, alquilo com um a quatro átomos de carbono, alcoxi com um a quatro átomos de carbono, hidroxi, ciano e nitro; ou

o símbolo R^1 representa ciclo-alcoxi com quatro a seis átomos de carbono-carbonilo; ou

R^1 significa alcoxi com um a quatro átomos de carbono-carbonilo que pode, opcionalmente, possuir um ou dois substituintes fenilo e em que ou um ou ambos os citados substituintes fenilo podem opcionalmente possuir um substituinte halogéneo, nitro ou alcoxi com um a quatro átomos de C;

na qual o símbolo A^1 representa uma ligação directa a A^2 , ou é um dos agrupamentos Gly, Arg, D-Arg, Lys, Lys(Z), Phe, D-Phe, Asp, L-Nal, D-Nal, D-pcF, D-pbF, D-pfF, D-dcF, Pro, D-Deh, β Ala ou Glp;

na qual o símbolo A^2 é uma ligação directa a A^3 ou é Gly, Pro ou Asn;

na qual o símbolo A^3 representa uma ligação directa a A^4 ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;

na qual A^4 é His, D-His, MeHis, EtHis, PrHis, His(τ -Me), His(κ -Me), D-Gln, D-Glu(OMe), D-Glp, Leu, D-Leu, MeLeu, Lys, Pal, D-Pal, Phe, D-Phe, Pro, Arg, Glu, His(COPh), Trp ou Thr;

na qual A^5 é Trp, MeTrp, Trp(Me), Trp(For), Val, DL-Flg, L-Nal, pcF, Leu, Lys, Pal, Cha, Lys(Z(2Cl)) ou Lys(COCH₃);

na qual A^6 é Ala, MeAla, Aib, Gly, Pro, Leu, Phe, D-Phe, Ser, Val, L-Nal, Thr, Arg ou Glu;

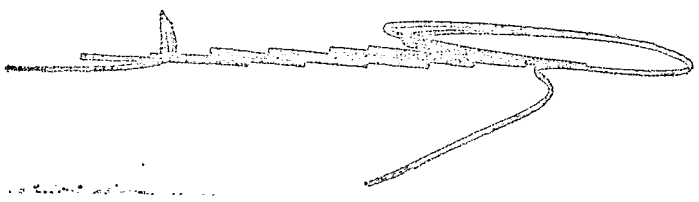
na qual A^7 é Val, MeVal, Aib, Leu, Ile, Thr(CH₂Ph), Thr, Phe, D-Phe, Lys(Z(2Cl)), Ser ou DL-Flg;

na qual A^8 é Gly, Sar, Ala, D-Ala, D-Ser, D-Ser(CH₂Ph), D-pcF, D-Ala(NH₂), D-Ala(NHZ(Cl)), Aib, D-Pro, D-Lys, Asp, D-Arg, D-Lys(Z(2Cl)), Val, Ac³c, Ac⁵c ou Ac⁶c;

na qual A^9 é His, MeHis, His(τ -Me), His(κ -Me), D-pcF, Aib, Val, Leu, MeLeu, Ala, Ile, Ahx, Ape, Met, Pro, Phe, D-Phe, Gln, Lys, Lys(Z), Pal, Ser, Ser(CH₂Ph), Thr, Thr(CH₂Ph), Glu, Asp, Asp(OBu^t), Trp ou L-Nal;

na qual Q é um grupo de fórmula $-A^{10}.R^2$, em que A^{10} é Leu, D-Leu, MeLeu, Ile, MeIle, Ahx, MeAhx, Aib, Pro, Val, MeVal, Phe, Ape, MeApe, Met, Ser, Gln, Glu ou Trp e R^2 é hidroxí ou amino; ou R^2 é alquilamino com um a três átomos de carbono, dialquilamino com até quatro átomos de carbono ou alcoxi com um a três átomos de carbono, possuindo cada um opcionalmente um grupo hidroxí, alcoxi com um a três átomos de carbono, amino, alquilamino com um a seis átomos de carbono, dialquilamino com até oito átomos de carbono ou fenil-alquilamino com um a três átomos de carbono, numa posição diferente de uma posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de azoto ou um substituinte constituído por flúor-alquilo com um a três átomos de carbono ou fenilo; ou

R^2 é ciclo-alquilamino com três a seis átomos de carbono, N-alquil-N-ciclo-alquilamino com até oito átomos de carbono ou diciclo-alquilamino com até doze átomos de carbono; ou R^2 é l-pirro



lidinilo, piperidino, morfolino, 1-piperazinilo ou 4-metil-piperazin-1-ilo; ou

Q é alcoxi com um a seis átomos de carbono, alquilamino com um a dez átomos de carbono ou dialquilamino com até dez átomos de carbono, possuindo cada um opcionalmente um substituinte hidroxí, amino, alcoxi com um a três átomos de carbono, alquilamino com um a seis átomos de carbono, dialquilamino com até oito átomos de carbono, fenil-alquilamino com um a três átomos de carbono, numa posição diferente da posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de azoto, ou um substituinte fenilo; ou Q é fenil-alquilamino com um a três átomos de carbono; ou

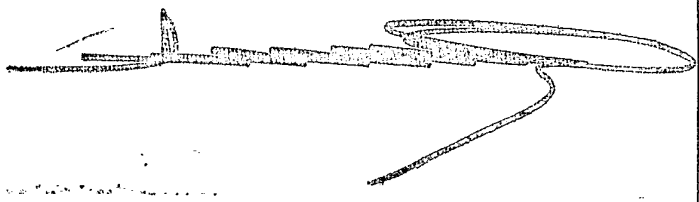
Q é ciclo-alquilamino com três a seis átomos de carbono, N-alquil-N-ciclo-alquilamino com até oito átomos de carbono ou diciclo-alquilamino com até doze átomos de carbono; ou

Q é 1-azetidínilo, 1-pirrolidínilo, piperidino, morfolino, 1-piperazinilo ou 1-homopiperidínilo, cada um possuindo opcionalmente em qualquer posição disponível incluindo qualquer átomo de azoto disponível, um substituinte escolhido de entre alquilo com um a seis átomos de carbono, fenilo e fenil-alquilo com um a três átomos de carbono; e em que no interior de R² ou de Q um grupo fenilo pode opcionalmente possuir um substituinte escolhido de entre halogénio, alquilo com um a quatro átomos de carbono, alcoxi com um a quatro átomos de carbono, hidroxí e ciano; ou um sal farmacêuticamente aceitável do referido polipéptido; com a condição de que, quando R¹ for acetilo e -A⁴-A⁵-A⁶-A⁷-A⁸-A⁹-Q for -His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH₂, então -A¹-A²-A³- não é uma ligação directa a His.

Na presente Descrição, o termo "alquilo" inclui grupos alquilo tanto de cadeia linear como de cadeia ramificada, mas as referências a grupos alquilo individuais, tais como "propilo" são específicas apenas do isómero de cadeia linear. Aplica-se uma convenção análoga a outros termos genéricos.

Na fórmula I acima referida e através da presente

7



Descrição, os resíduos de aminoácidos são designados pelas suas abreviaturas habituais (Pure and Applied Chemistry, 1974, 40, 317 - 331; European Journal of Biochemistry, 1984, 138, 9 - 37).

Para evitar dúvidas, chama-se a atenção para o facto de:

os símbolos dos aminoácidos significam a configuração L, a não ser que se indique de outra forma por D ou DL, que aparecem antes do símbolo e separados dele por um hífen;

Glp designa ácido piroglutâmico, isto é, ácido 5-oxo-pirrolidino-2-carboxílico;

Nal designa 3-(2-naftil)-alanina, isto é, ácido 2-amino-3-(2-naftil)-propanóico;

pcF designa 4-clorofenil-alanina, isto é, ácido 2-amino-3-(4-clorofenil)-propanóico;

pbF designa 4-bromofenil-alanina;

pfF designa 4-fluorfenil-alanina;

dcF designa 3,4-diclorofenil-alanina;

Deh designa (2,3-dietil-guanidino)-homo-arginina, isto é, ácido 2-amino-6-(2,3-dietil-guanidino)-hexanóico;

Pal designa 3-(3-piridil)-alanina, isto é, ácido 2-amino-3-(3-piridil)-propanóico;

Flg designa 2-(9-fluorenil)-glicina, isto é, ácido 2-amino-2-(9-fluorenil)-acético;

Cha designa 3-ciclo-hexil-alanina, isto é, ácido 2-

-amino-3-ciclo-hexil-propanóico;

Lys(Z(2Cl)) designa \underline{N}^6 -(2-clorobenzilóxi-carbonil)-
-lisina, isto é, ácido 2-amino-6-(2-clorobenziloxicarbonilamino)-
-hexanóico;

Lys(COCH₃) designa \underline{N}^6 -acetil-lisina, isto é, ácido
2-amino-6-acetamido-hexanóico;

Aib designa ácido 2-amino-isobutírico, isto é, ácido
2-amino-2-metil-propanóico;

Sar designa sarcosina, isto é, \underline{N} -metil-glicina;

Thr(CH₂Ph) designa \underline{O}^3 -benzil-treonina, isto é, ácido
2-amino-3-benzilóxi-butanóico;

Ser(CH₂Ph) designa \underline{O}^3 -benzil-serina, isto é, ácido
2-amino-3-benzilóxi-propanóico;

Ala(NH₂) designa 3-amino-alanina, isto é, ácido 2,3-
-diamino-propanóico;

Ala (NHZ(Cl)) designa 3-(4-clorobenziloxicarbonila-
mino)-alanina, isto é, ácido 2-amino-3-(4-clorobenziloxicarboni-
lamino)-propanóico;

Ac³c designa ácido 1-amino-1-ciclopropano-carboxíli-
co;

Ac⁵c designa ácido 1-amino-1-ciclopentanocarboxíli-
co;

Ac⁶c designa ácido 1-amino-1-ciclo-hexanocarboxíli-
co;

Ahx designa ácido (2S)-2-amino-hexanóico, isto é, norleucina;

Ape designa ácido (2S)-2-amino-pentanóico, isto é, norvalina.

As significações apropriadas para os radicais genéricos acima mencionados incluem as que se indicam seguidamente.

Uma significação apropriada para R^1 ou um substituinte de Q quando ele é alquilo com um a seis átomos de carbono é, por exemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo ou hexilo.

Uma significação apropriada para R^1 quando ele é alcanoílo com dois a seis átomos de carbono é, por exemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloílo ou hexanoílo.

Uma significação apropriada para R^1 quando este símbolo significa alcoxi-carbonilo com um a quatro átomos de carbono ou para um substituinte alcóxi com um a quatro átomos de carbono-carbonilo que pode encontrar-se presente em R^1 é, por exemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo ou terc-butoxicarbonilo.

Uma significação apropriada como alquilamino com um a quatro átomos de carbono ou di-(alquilo com um a quatro átomos de carbono)-amino substituinte em R^1 é, por exemplo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dipropilamino, isopropilamino ou butilamino.

As significações apropriadas para substituintes que podem encontrar-se presentes num substituinte fenilo, fenóxi, naftilo, naftilóxi, imidazolilo, piridilo, indolilo ou tienilo em R^1 incluem as seguintes, por exemplo:

para halogênio: flúor, cloro, bromo e iodo;

para alquilo com um a quatro átomos de carbono: metilo, etilo, propilo, isopropilo e butilo;

para alcoxi com um a quatro átomos de carbono: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi e butoxi.

Um valor apropriado para o número de substituintes que podem estar presentes em R^1 quando ele é alcanóilo com dois a seis átomos de carbono ou um substituinte arilo, fenoxi, naftiloxi ou hétero-arilo em R^1 é, por exemplo, 1, 2 ou 3.

Uma significação apropriada para R^1 quando ele é ciclo-alcoxi com quatro a seis átomos de carbono-carbonilo é, por exemplo, ciclobutoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo ou ciclohexiloxicarbonilo.

Uma significação apropriada para R^2 quando ele é alquilamino com um até três átomos de carbono ou dialquilamino com até quatro átomos de carbono é, por exemplo, metilamino, dimetilamino, etilamino, N-etil-N-metilamino, propilamino, isopropilamino ou dietilamino.

Uma significação apropriada para R^2 , um substituinte de R^2 ou um substituinte de Q quando é alcoxi com um a três átomos de carbono é, por exemplo, metoxi, etoxi, propoxi ou isopropoxi.

Uma significação apropriada para um substituinte em R^2 ou para um substituinte de Q quando é alquilamino com um a seis átomos de carbono, dialquilamino com até oito átomos de carbono, flúor-alquilo com um até três átomos de carbono ou fenil-alquilamino com um até três átomos de carbono é, por exemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, isopentilamino, hexilamino, iso-hexilamino, 3-metil-pentila

mino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, N-butil-N-metilamino, N-metil-N-pentilamino, N-isopentil-N-metilamino, N-hexil-N-metilamino, fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, 2,2,2-trifluór-etilo, 3,3,3-trifluór-propilo, benzilamino, fenetilamino ou 3-fenil-propilamino.

Uma significação apropriada para Q quando este símbolo representa alcoxi com um a seis átomos de C é, por exemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi ou isopentiloxi.

Uma significação apropriada para Q quando este símbolo representa alquilamino com um até dez átomos de C ou dialquilamino com até dez átomos de carbono é, por exemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, isopentilamino, hexilamino, iso-hexilamino, 3-metil-pentilamino, 1-etil-propilamino, 1-etil-pentilamino, 1,3-dimetil-butilamino, 1-etil-3-metil-butilamino, 1,4-dimetil-pentilamino, 1-etil-4-metil-pentilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, N-butil-N-metilamino, N-metil-N-pentilamino, N-isopentil-N-metilamino ou N-hexil-N-metilamino.

Uma significação apropriada para o símbolo Q quando este símbolo representa alquilamino com um até seis átomos de carbono ou dialquilamino com até oito átomos de carbono é, por exemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, isopentilamino, hexilamino-iso-hexilamino, 3-metil-pentilamino, 1-etil-propilamino, 1,3-dimetil-butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, N-butil-N-metilamino, N-metil-N-pentilamino ou N-isopentil-N-metilamino.

Uma significação apropriada para o símbolo Q quando ele representa fenil-alquilamino com até três átomos de C é, por exemplo, benzilamino, fenetilamino ou 3-fenil-propilamino.

Uma significação apropriada para um substituinte fenil-alquilo com um até três átomos de carbono de Q é, por exemplo, benzilo, fenetilo ou 3-fenil-propilo.

Significações apropriadas para os substituintes que podem estar presentes num substituinte fenilo ou fenil-alquilamino com um até três átomos de C de R^2 , num substituinte fenil-alquilamino com um até três átomos de C, fenilo ou fenil-alquilo com um até três átomos de C em Q ou no grupo fenilo quando Q é fenil-alquilamino com um até três átomos de C, incluem, por exemplo, os seguintes:

para halogênio: flúor, cloro, bromo e iodo;

para alquilo com um até quatro átomos de C: metilo, etilo, propilo, isopropilo e butilo;

para alcoxi com um até quatro átomos de C: metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi e butoxi.

Uma significação apropriada para R^2 ou para Q quando estes símbolos representam ciclo-alquilamino com três até seis átomos de C, N-alquilo-N-ciclo-alquilamino com até oito átomos de carbono ou diciclo-alquilamino com até doze átomos de carbono é, por exemplo, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclo-hexilamino, N-ciclo-pentil-N-metilamino, N-ciclo-hexil-N-metilamino, diciclo-pentilamino ou diciclo-hexilamino.

Um sal farmacologicamente aceitável apropriado dos compostos de acordo com a presente invenção pode ser, para os compostos polipeptídicos de acordo com a presente invenção que são suficientemente básicos (por exemplo, os que possuem um grupo Arg, D-Arg, Lys, D-Lys, D-Deh, His, D-His, MeHis, EtHis,

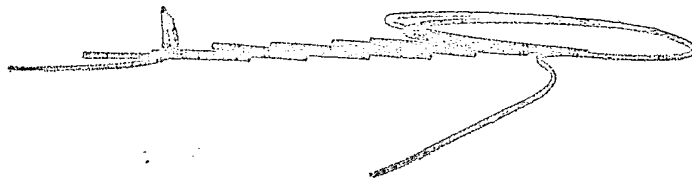
PrHis, D-Ala(NH₂), His(τ -Me) ou His(κ -Me) ou aqueles em que a extremidade N não é acilada), um sal de adição de ácido para os compostos polipeptídicos de acordo com a presente invenção que são suficientemente acídicos (por exemplo, aqueles que contêm um substituinte carboxi ou em que R² é hidroxil) um sal de adição de base.

Um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável apropriado de acordo com a presente invenção pode obter-se com um ácido inorgânico, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico ou com um ácido orgânico, por exemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico ou ácido trifluoroacético.

Os sais de adição de base farmacologicamente aceitáveis apropriados de acordo com a presente invenção incluem, por exemplo, os sais de metais alcalinos (tais como sódio ou potássio), de metais alcalino-terrosos (tais como cálcio ou magnésio) e os sais de amónio e os sais com bases orgânicas, por exemplo, sais com metilamina, dimetilamina e trimetilamina.

Um grupo particular de compostos de acordo com a presente invenção compreende os compostos de polipeptídeos da fórmula I, em que R¹ é hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, benzilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, isovalerilo, benziloxicarbonilo, fenil-acetilo, 3-fenil-propionilo, 4-clorofenil-acetilo, 3-clorofenil-acetilo, 4-bromofenil-acetilo, 4-fluorfenil-acetilo, naftil-acetilo, imidazolil-acetilo, piridil-acetilo, tienil-acetilo, indolil-acetilo, fenoxiacetilo, naftiloxiacetilo, 3-carboxi-propionilo, 3-metoxicarbonil-propionilo, glicil, 3-amino-propionilo, terc-butoxicarbonilo ou ciclopentiloxicarbonilo;

em que A¹ é uma ligação directa a A² ou é Gly, Arg, D-Arg, Lys,



Lys(Z), Phe, D-Phe, Asp, D-pcF, D-Deh, L-Nal, Ala, D-Nal ou Pro;

em que A^2 é uma ligação directa a A^3 ou é Gly, Pro ou Asn;

em que A^3 é uma ligação directa a A^4 ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;

em que A^4 é His, D-His, MeHis, EtHis, PrHis, His(τ -Me), His(κ -Me), D-Gln, Lys, Pal, D-Pal, Phe, Pro, D-Glu(OMe), D-Glp ou Trp;

em que A^5 é Trp, MeTrp, Trp(Me), Trp(For), L-Nal, pcF, Lys ou Pal;

em que A^6 é Ala, MeAla, Aib, Gly, Leu, Ser, Val ou Thr;

em que A^7 é Val, MeVal, Aib, Leu, Ile ou Thr;

em que A^8 é Gly, Sar, D-Ala, D-Ser, D-Ser(CH₂Ph), D-pcF, Aib ou D-Pro;

em que A^9 é His, MeHis, His(τ -Me), His(κ -Me), Val, Leu, Pro, Phe, Gln, Lys, Lys(Z) ou Pal; e

em que Q é um grupo de fórmula $-A^{10}.R^2$, em que A^{10} é Leu, D-Leu, MeLeu, Ile, Ahx, Aib, Val, Phe, Ape ou Met e R^2 é hidroxí ou amino; ou R^2 é alquilamino com um até três átomos de C (especialmente, metilamino, e etilamino), dialquilamino com até quatro átomos de carbono (especialmente, dimetilamino e N-etil-N-metilamino) ou alcoxi com um até três átomos de carbono (especialmente, metoxi e etoxi), cada um opcionalmente com um substituinte amino, alquilamino com um até seis átomos de C (especialmente, metilamino, etilamino, isobutilamino e isopentilamino) ou fenil-alquilamino com um até três átomos de C (especialmente, benzilamino e fenetilamino), numa posição diferente da posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de azoto ou um substituinte flúor-alquilo com um até três átomos de C (especialmente, trifluormetilo) ou fenilo; ou R^2 é ciclo-alquilamino com três até seis átomos de C (especialmente, ciclopentilamino e ciclohexilamino); ou R^2 é l-pirrolidinilo, piperidino, morfolino ou l-piperazinilo, ou Q é metoxi, isopropoxi, isobutoxi, isopentiloxi, metilamino, isobutilamino, isopentilamino, l-etil-propil-

amino ou 1,3-dimetil-butilamino, possuindo cada um, opcionalmente, um substituinte amino, metilamino, isopropilamino, isobutilamino, isopentilamino, benzilamino ou fenetilamino, numa posição diferente da posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de azoto, ou um substituinte fenilo ou Q é benzilamino ou fenetilamino;

ou Q é ciclo-alquilamino com três até seis átomos de C (especialmente, ciclopentilamino e ciclo-hexilamino);

ou Q é 1-pirrolidinilo, piperidino, morfolino ou 1-piperazini-
lo, possuindo cada um, opcionalmente, em qualquer posição disponível, incluindo em qualquer átomo de azoto disponível, um substituinte escolhido de entre alquilo com um até seis átomos de C (especialmente, metilo e etilo), fenilo e fenil-alquilo com um até três átomos de C (especialmente, benzilo e fenetilo); e em que no interior de Q um grupo fenilo pode, opcionalmente, possuir um substituinte escolhido de entre cloro, metilo, metoxi e hidroxí; e os respectivos sais farmacologicamente aceitáveis;

com a condição de que, quando R^1 for acetilo e $-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9-Q$ for $-\text{His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH}_2$, então $-A^1-A^2-A^3-$ não é uma ligação directa a His.

Um grupo preferido de compostos de acordo com a presente invenção compreende os polipéptidos de fórmula (I), na qual R^1 é hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, isovalerilo, benziloxicarbonilo, fenil-acetilo, 3-fenil-propionilo, 4-clorofenil-acetilo, naft-2-il-acetilo, 4-piridil-acetilo, indol-3-il-acetilo, naft-2-iloxi-acetilo, 3-carboxi-propionilo ou terc.-butoxicarbonilo.

A^1 é uma ligação directa a A^2 ou é Gly, Arg, D-Arg, Lys, Lys(Z), Phe, D-Phe, Asp, D-pcF, D-Deh, L-Nal, β Ala, D-Nal ou Pro;

A^2 é uma ligação directa a A^3 ou é Gly, Pro ou Asn;

A^3 é uma ligação directa a A^4 ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;

A^4 é His, D-His, His(τ -Me), His(κ -Me), D-Gln, Leu, Lys, Pal,

D-Pal, Phe, Pro, D-Glu(OMe) ou D-Glp;

A⁵ é Trp ou MeTrp;

A⁶ é Ala, MeAla ou Aib;

A⁷ é Val;

A⁸ é Gly, Sar, D-Ala, D-Ser, D-Ser(CH₂Ph), D-pcF, Aib ou D-Pro;

A⁹ é His, MeHis, His(ϵ-Me), His(κ-Me), Leu, Pro, Gln, Phe, Lys, Lys(Z) ou Pal; e

Q é um grupo de fórmula -A¹⁰.R², em que A¹⁰ é Leu, MeLeu, Phe ou Val e R² é metoxi, amino ou metilamino, possuindo cada um, opcionalmente, um substituinte trifluormetilo ou fenilo ou

R² é etoxi ou etilamino, possuindo cada um, opcionalmente, um substituinte amino, metilamino, etilamino, isobutilamino, isopentilamino, benzilamino ou fenetilamino, numa posição diferente da posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de azoto, ou um substituinte trifluormetilo ou fenilo;

ou R² é ciclopentilamino ou 1-pirrolidinilo;

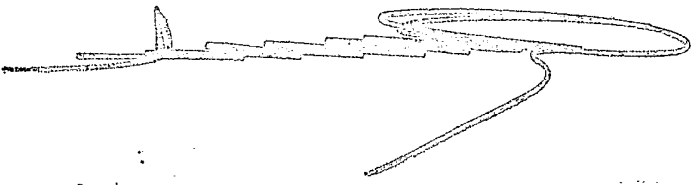
ou Q é metoxi, isopropoxi, isobutoxi, isopentiloxi, metilamino, isobutilamino, isopentilamino, 1-etil-propilamino, ou 1,3-dimetil-butilamino, cada um possuindo, opcionalmente, um substituinte amino, metilamino, isopropilamino, isobutilamino, isopentilamino, benzilamino ou fenetilamino, numa posição diferente da posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de azoto ou um substituinte fenilo ou Q é benzilamino ou fenetilamino;

ou Q é ciclopentilamino, ciclo-hexilamino, piperidino, 4-fenil-piperidino, morfolino ou 4-benzil-piperazin-1-ilo;

e os respectivos sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis;

com a condição de que, quando R¹ for acetilo e -A⁴-A⁵-A⁶-A⁷-A⁸-A⁹-Q for -His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH₂, então -A¹-A²-A³- não é uma ligação directa a His.

Um outro grupo particular de compostos de acordo



com a presente invenção compreende os compostos polipeptídicos de fórmula (I), na qual R^1 é hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, benzilo, acetilo, propionilo, butirilo, benziloxicarbonilo, fenil-acetilo, 3-fenil-propionilo, 4-clorofenilacetilo, 3-clorofenil-acetilo, 4-bromofenil-acetilo, 4-fluorfenil-acetilo, naftil-acetilo, imidazolil-acetilo, piridil-acetilo, tienil-acetilo, indolil-acetilo, fenoxi-acetilo, naftiloxi-acetilo, 3-carboxi-propionilo, 3-metoxicarbonil-propionilo, glicilo, 3-aminopropionilo, terc-butoxicarbonilo ou ciclopentiloxicarbonilo;

na qual A^1 é uma ligação directa a A^2 ou é Gly, Arg, D-Arg, Lys, Lys(Z), Phe, D-Phe, Asp, D-pcF, D-Deh, L-Nal, β Ala, D-Nal ou Pro;

na qual A^2 é uma ligação directa a A^3 ou é Gly, Pro, ou Asn;

na qual A^3 é uma ligação directa a A^4 ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;

na qual A^4 é His, D-Gln, Lys, Pal, D-Glu(OMe) ou D-Glp;

na qual A^5 é Trp, MeTrp, Trp(Me), Trp(For), L-Nal, pcF, Lys ou Pal;

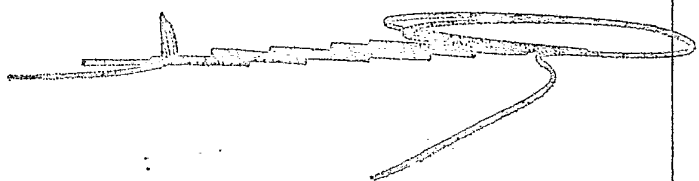
na qual A^6 é Ala, MeAla, Aib, Gly, Leu, Ser, Val ou Thr;

na qual A^7 é Val, MeVal, Aib, Leu, Ile ou Thr;

na qual A^8 é Gly, Sar, Ala, D-Ala, D-Ser, Aib, D-Pro ou Phe;

na qual A^9 é His, MeHis, His(τ -Me), His(π -Me), Gln ou Lys; e

na qual Q é um grupo de fórmula $-A^{10}.R^2$, em que A^{10} é Leu, D-Leu, MeLeu, Ile, Ahx, Aib, Val, Ape ou Met e R^2 é hidroxilamino ou amino; ou R^2 é alquilamino com um até três átomos de carbono (especialmente, metilamino e etilamino), dialquilamino com até quatro átomos de C (especialmente, dimetilamino e N-etil-N-metilamino) ou alcoxi com um até três átomos de carbono (especialmente, metoxi e etoxi), tendo cada um opcionalmente um substituinte amino, alquilamino com um até seis átomos de carbono (especialmente, metilamino, etilamino, isobutilamino e isopentilamino)



ou fenil-alquilamino com um até três átomos de carbono (especialmente, benzilamino e fenetilamino), numa posição diferente da posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de azoto ou um substituinte flúor-alquilo com um até três átomos de carbono (especialmente, trifluormetilo) ou fenilo; ou R^2 é ciclo-alquilamino com três a seis átomos de carbono (especialmente, ciclopentilamino e ciclo-hexilamino); ou R^2 é l-pirrolidinilo, piperidino, morfolino ou l-piperazinilo;

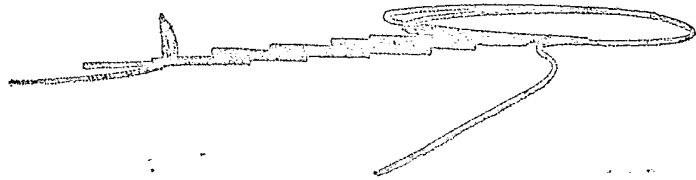
ou Q é metoxi, isopropoxi, isobutoxi, isopentiloxi, metilamino, isobutilamino, isopentilamino, l-etil-propilamino ou 1,3-dimetil-butilamino, cada um possuindo, opcionalmente, um substituinte amino, metilamino, isopropilamino, isobutilamino, isopentilamino, benzilamino, ou fenetilamino, numa posição diferente da posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de azoto ou um substituinte fenilo ou Q é benzilamino ou fenetilamino;

ou Q é ciclo-alquilamino com três até seis átomos de carbono (especialmente, ciclopentilamino e ciclo-hexilamino);

ou Q é l-pirrolidinilo, piperidino, morfolino ou l-piperazinilo, possuindo cada um, opcionalmente, em qualquer posição disponível, incluindo em qualquer átomo de azoto, um substituinte escolhido de entre alquilo com um até seis átomos de carbono (especialmente, metilo e etilo), fenilo e fenil-alquilo com um até três átomos de carbono (especialmente, benzilo e fenetilo); e em que dentro de Q um grupo fenilo pode, opcionalmente, possuir um substituinte escolhido de entre cloro, metilo, metoxi e hidróxi; e os respectivos sais farmacologicamente aceitáveis;

com a condição de que, quando R^1 for acetilo e $-A^4-A^5-A^6-A^8-A^9-$ -Q for -His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH₂, então $-A^1-A^2-A^3-$ não é uma ligação directa a His.

Um outro grupo preferido de compostos de acordo com a presente invenção compreende compostos polipeptídicos de fórmula (I), na qual R^1 é hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, acetilo, propionilo, benziloxicarbonilo, fenil-aceti-



lo, 3-fenil-propionilo, 4-clorofenil-acetilo, naft-2-il-acetilo, indol-3-il-acetilo, naft-2-iloxi-acetilo, 3-carboxipropionilo ou terc-butoxicarbonilo;

A¹ é uma ligação directa a A² ou é Gly, Arg, D-Arg, Lys, Lys(Z), Phe, D-Phe, Asp, D-pcF, D-Deh, L-Nal, β Ala, D-Nal ou Pro;

A² é uma ligação directa a A³ ou é Gly, Pro ou Asn;

A³ é uma ligação directa a A⁴ ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;

A⁴ é His, D-Gln, Lys, Pal, D-Glu(OMe) ou D-Glp;

A⁵ é Trp ou MeTrp;

A⁶ é Ala, MeAla ou Aib;

A⁷ é Val;

A⁸ é Gly, Sar, D-Ala, Aib ou D-Pro;

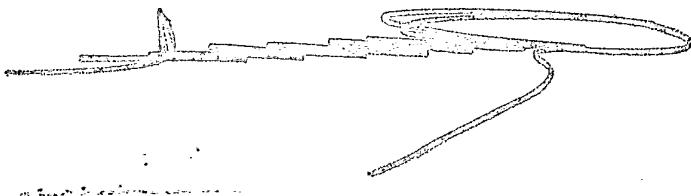
A⁹ é His, MeHis, His(τ -Me), His(π -Me), Gln ou Lys; e

Q é um grupo de fórmula $-A^{10}.R^2$, em que A¹⁰ é Leu ou Val e R² é metoxi, amino ou metilamino, possuindo cada um opcionalmente um substituinte trifluormetilo ou fenilo ou R² é etoxi ou etilamino, possuindo cada um, opcionalmente, um substituinte amino, metilamino, etilamino, isobutilamino, isopentilamino, benzilamino ou fenetilamino, numa posição diferente da posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de azoto ou um substituinte trifluormetilo ou fenilo;

ou R² é ciclopentilamino ou l-pirrolidinilo;

ou Q é metoxi, isopropoxi, isobutoxi, isopentiloxi, metilamino, isobutilamino, isopentilamino, l-etil-propilamino, ou 1,3-dimetil-metilamino, possuindo cada um, opcionalmente, um substituinte amino, metilamino, isopropilamino, isobutilamino, isopentilamino, benzilamino, ou fenetilamino, numa posição diferente da posição alfa em relação ao átomo de oxigénio ou de azoto ou um substituinte fenilo ou Q é benzilamino ou fenetilamino;

ou Q é ciclopentilamino, ciclo-hexilamino, piperidino, 4-fenil-piperidino, morfolino ou 4-benzil-piperazin-1-ilo;



e os respectivos sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis;

com a condição de que, quando R^1 for acetilo e $-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9-Q$ for $-\text{His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH}_2$, então $-A^1-A^2-A^3-$ não é uma ligação directa a His.

Um grupo especialmente preferido de compostos de acordo com a presente invenção compreende os compostos polipeptídicos de fórmula I, na qual R^1 é hidrogénio, isopropilo, acetilo, propionilo, benziloxicarbonilo, 3-fenil-propionilo, 4-clorofenil-acetilo, naft-2-il-acetilo, indol-3-il-acetilo, naft-2-iloxi-acetilo, 3-carboxi-propionilo ou terc.-butoxicarbonilo;

A^1 é uma ligação directa a A^2 ou é Gly, Arg, D-Arg, Lys, Lys(Z), Phe, D-Phe, Asp, D-pcF, D-Deh, L-Nal, β Ala, D-Nal ou Pro;

A^2 é uma ligação directa a A^3 ou é Gly, Pro ou Asn;

A^3 é uma ligação directa a A^4 ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;

A^4 é His, D-Gln ou D-Glu(OMe);

A^5 é Trp;

A^6 é Ala;

A^7 é Val;

A^8 é Gly, Sar ou D-Ala;

A^9 é His; e

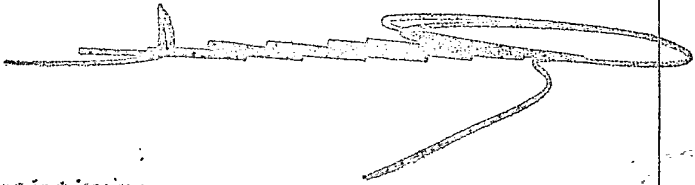
Q é um grupo de fórmula $-A^{10}.R^2$, em que A^{10} é Leu e R^2 é metoxi, amino, metilamino, etilamino ou dimetilamino;

ou Q é metoxi ou isopentilamino:

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis;

com a condição de que, quando R^1 for acetilo e $-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9-Q$ for $-\text{His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH}_2$, então $-A^1-A^2-A^3-$ não é uma ligação directa a His.

Um outro grupo preferido de compostos de acordo com



a presente invenção compreende os polipéptidos de fórmula I
na qual, R¹ é hidrogénio, acetilo, propionilo, butirilo, benziloxycarbonilo, 3-fenil-propionilo, naftil-acetilo, terc.-butoxi carbonilo ou ciclopentiloxycarbonilo;

na qual A¹ é Gly, Arg, Lys(Z), Phe, D-Phe, D-pcF, D-Deh, L-Nal, D-Nal ou Pro;

na qual A² é uma ligação directa a A³ ou é Gly, Pro ou Asn;

na qual A³ é uma ligação directa a A⁴ ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF

na qual A⁴ é His, D-His ou D-Gln;

na qual A⁵ é Trp;

na qual A⁶ é Ala;

na qual A⁷ é Val;

na qual A⁸ é Gly ou D-Ala;

na qual A⁹ é His;

e na qual Q é um grupo de fórmula -A¹⁰.R², em que A¹⁰ é Leu e R² é hidroxí, amino, alquilamino com um até três átomos de C (especialmente, metilamino e etilamino), dialquilamino com até quatro átomos de carbono (especialmente, dimetilamino e N-etil-N-metilamino) ou alcoxi com um até três átomos de C (especialmente, metoxi e etoxi);

ou Q é alcoxi com um até seis átomos de C (especialmente, metoxi, isobutoxi e isopentiloxi), alquilamino com um até seis átomos de C (especialmente, metilamino, isobutilamino e isopentilamino) ou dialquilamino com até oito átomos de carbono (especialmente, dimetilamino, N-etil-N-metilamino e N-isopentil-N-metilamino);

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Um outro grupo especialmente preferido de compostos de acordo com a presente invenção compreende os polipéptidos de

fórmula I, na qual R¹ é hidrogénio, acetilo, benziloxicarbonilo ou terc.-butoxicarbonilo;

A¹ é Gly, Arg, Lys(Z), D-pcF, D-Deh, D-Nal ou Pro;

A² é uma ligação directa a A³ ou é Gly, Pro ou Asn;

A³ é uma ligação directa a A⁴ ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;

A⁴ é His ou D-Gln;

A⁵ é Trp;

A⁶ é Ala;

A⁷ é Val;

A⁸ é Gly ou D-Ala;

A⁹ é His; e

Q é um grupo de fórmula -A¹⁰.R², em que A¹⁰ é Leu e R² é metoxi, amino ou metilamino;

ou Q é isopentilamino;

e os respectivos sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

Um outro grupo preferido de compostos de acordo com a presente invenção compreende compostos polipeptídicos de fórmula I na qual R¹ é hidrogénio, isopropilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, isovalerilo, benziloxicarbonilo, fenil-acetilo, 3-fenil-propionilo, 4-clorofenil-acetilo, naft-2-il-acetilo, 4-piridil-acetilo, indol-3-il-acetilo, naft-2-iloxi-acetilo, 3-carboxipropionilo ou terc-butoxicarbonilo;

A¹ é uma ligação directa a A² ou é Gly, Arg, D-Arg, Lys, Lys(Z), Phe, D-Phe, Asp, D-pcF, D-Deh, L-Nal, βAla, D-Nal, Pro ou Glp;

A² é uma ligação directa a A³ ou é Gly, Pro ou Asn;

A³ é uma ligação directa a A⁴ ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;

A⁴ é His, D-His, His(τ-Me), His(κ-Me), D-Gln, Leu, MeLeu, Pal, D-Pal, Phe, Pro ou D-Glu(OMe);

A⁵ é Trp;

A⁶ é Ala ou Ser;

A⁷ é Val ou Ile;

A⁸ é Gly, Sar, D-Ala, D-Ser, D-Ser(CH₂Ph), D-pcF, Aib ou D-Pro;

A⁹ é His, Val, Leu, Pro, Gln, Phe, Lys(Z), Pal, Ser, Ser(CH₂Ph), Thr, Thr(CH₂Ph), Trp ou L-Nal; e

Q é um grupo de fórmula -A¹⁰.R², em que A¹⁰ é Leu, MeLeu, Ile, Val ou Phe e R² é metoxi, metilamino ou dimetilamino possuindo opcionalmente cada um deles um substituinte fenilo ou

R² é etoxi, isopropoxi ou etilamino, cada um possuindo eventualmente um substituinte hidroxí numa posição diferente de uma posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou a um átomo de azoto ou um substituinte fenilo; ou Q é isopentilamino ou piperidino;

e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

Um outro grupo especialmente preferido de compostos de acordo com a presente invenção compreende compostos polipeptídicos da fórmula I, na qual R¹ é hidrogénio, acetilo, propionilo, isobutirilo, isovalerilo, benziloxicarbonilo, 3-fenil-propionilo, 4-clorofenil-acetilo, naft-2-il-acetilo, indol-3-il-acetilo, naft-2-iloxi-acetilo, 3-carboxi-propionilo ou terc-butoxi-carbonilo;

A¹ é uma ligação directa a A² ou é Gly, Arg, D-Arg, Lys(Z), Phe, D-Phe, D-pcF, D-Deh, L-Nal, βAla, D-Nal ou Pro;

A² é uma ligação directa a A³ ou é Pro ou Asn;

A³ é uma ligação directa a A⁴ ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;

A⁴ é His, His(τ-Me), His(κ-Me), D-Gln ou MeLeu;

A⁵ é Trp;

A⁶ é Ala ou Ser;

A⁷ é Val ou Ile;

A^8 é Gly, Sar, D-Ala ou D-Pro;

A^9 é His, Val, Leu, Phe, Lys(Z), Pal, Ser(CH₂Ph), Thr(CH₂Ph), Trp ou L-Nal; e

Q é um grupo de fórmula $-A^{10}.R^2$, em que A^{10} é Leu, MeLeu ou Ile e R^2 é metoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino ou 2-hidroxi-etilamino;

ou Q é piperidino;

e os respectivos sais farmacêuticamente aceitáveis.

Um outro grupo preferido de compostos de acordo com a presente invenção compreende compostos polipeptídicos de fórmula I, na qual R^1 é acetilo, propionilo, isobutirilo, isovalerilo, benziloxicarbonilo, 3-fenil-propionilo, 4-clorofenil-acetilo, indol-3-il-acetilo, 3-carboxipropionilo ou terc-butoxicarbonilo;

A^1 é uma ligação directa a A^2 ou é Arg, Phe, Asp, D-Deh ou β Ala;

A^2 é uma ligação directa a A^3 ou é Pro;

A^3 é uma ligação directa a A^4 ou é Lys(Z);

A^4 é His, His(τ -Me), His(κ -Me), D-Gln ou Pro;

A^5 é Trp;

A^6 é Ala ou Ser;

A^7 é Val;

A^8 é Gly, Sar ou D-Ala;

A^9 é His, Gln ou Lys(Z);

Q é um grupo de fórmula $-A^{10}.R^2$, em que A^{10} é Leu, MeLeu, Ile ou Val e R^2 é metoxi ou metilamino;

e os respectivos sais farmacêuticamente aceitáveis.

Um outro grupo especialmente preferido de compostos de acordo com a presente invenção compreende compostos polipeptídicos da fórmula I, na qual R^1 é acetilo, propionilo, isobuti

rilo ou benziloxicarbonilo;

A¹ é uma ligação directa a A²;

A² é uma ligação directa a A³;

A³ é uma ligação directa a A⁴;

A⁴ é His;

A⁵ é Trp;

A⁶ é Ala;

A⁷ é Val;

A⁸ é D-Ala;

A⁹ é His ou Lys(Z); e

Q é um grupo de fórmula $-A^{10}.R^2$, em que A¹⁰ é Leu ou MeLeu e R² é metoxi ou metilamino;

e os respectivos sais farmacêuticamente aceitáveis.

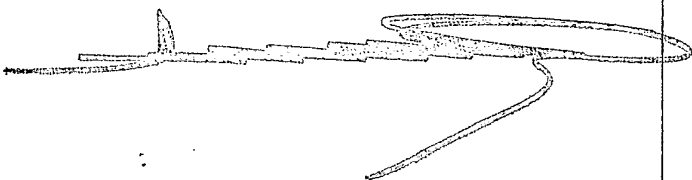
Os compostos específicos preferidos de acordo com a presente invenção incluem, por exemplo, os seguintes polipéptidos de fórmula I:

- 1 Z-Arg-Pro-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-OMe,
- 2 Z-Arg-Gly-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-OMe,
- 3 Z-Arg-Pro-Lys(Z)-D-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe,
- 4 Boc-D-Deh-Pro-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe,
- 5 Ac-D-Deh-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe, e
- 6 Ac-D-Nal-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-OMe;

e os respectivos sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

Outros compostos específicos preferidos de acordo com a presente invenção incluem, por exemplo, os seguintes poli

ptidos de fórmula I:

- 
1. Ac-Phe-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe,
 2. Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe,
 3. Indol-3-il-acetil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe,
 4. Indol-3-il-acetil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-NHMe,
 5. Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-NHMe,
 6. Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe,
 7. Ac-D-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe,
 8. 3-Fenilpropionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe e
 9. Boc-βAla-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe;

e os respectivos sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

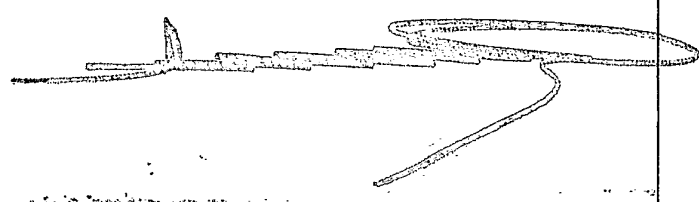
Outros compostos específicos preferidos de acordo com a presente invenção incluem, por exemplo, os seguintes polipeptídeos de fórmula I:

1. Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-MeLeu-OMe,
2. Isovaleril-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe,
3. Isobutiril-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe,
4. Propionil-His-Trp-Ala-Val-Sar-His-Leu-OMe,
5. Pivaloil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe e
6. Ac-Leu-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe;

e os respectivos sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

Outros compostos específicos preferidos de acordo com a presente invenção incluem, por exemplo, os seguintes polipeptídeos de fórmula I:

1. Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-NHMe,
2. AC-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Lys(Z)-Leu-OMe,
3. Ac-Pro-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe,

- 
4. Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe,
 5. Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-NHMe,
 6. Propionil-His-(-Me)-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe,
 7. Propionil-His-Trp-Ser-Val-D-Ala-His-Leu-OMe,
 8. Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-MeLeu-OMe,
 9. Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-MeLeu-NHMe,
 10. Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Ile-OMe,
 11. Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Val-OMe,
 12. Isobutiril-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe,
 13. Isobutiril-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-NHMe,
 14. Pivaloil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe,
 15. Z-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe, e
 16. Z-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-MeLeu-OMe;
- e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

Os polipéptidos de acordo com a presente invenção podem preparar-se por qualquer processo bem conhecido na química dos péptidos que possa ser aplicável à síntese de compostos análogos. Assim, por exemplo, pode obter-se um polipéptido de acordo com a presente invenção por processos análogos aos referidos nos livros "Solid Phase Peptide Synthesis" por Stewart e Young (publicado por Pierce Chemical Company, Illinois, 1984), "Principles of Peptide Synthesis" (publicado por Springer-Verlag, Berlim, 1984) e "Practice of Peptide Synthesis" (publicado por Springer-Verlag, Berlim, 1984).

Os processos preferidos para a fabricação de um polipéptido de acordo com a presente invenção incluem, por exemplo

- a) a remoção de um ou mais grupos de protecção de péptidos convencionais a partir de um polipéptido protegido para

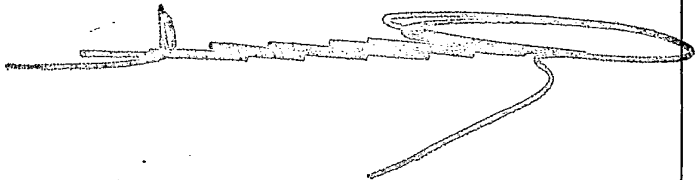
se obter um polipéptido de acordo com a presente invenção de fórmula I;

b) a formação de uma ligação de amida por acoplamento de duas unidades de péptido, uma contendo um grupo de ácido carboxílico ou um seu derivado reactivo e o outro contendo um grupo amino, de tal maneira que se obtém um polipéptido protegido ou não protegido que tem a sequência indicada na fórmula I, depois do que, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são removidos usando o processo a), acima mencionado;

c) para a preparação de um polipéptido de acordo com a presente invenção, no qual R^1 é um grupo alcanóilo com dois a seis átomos de carbono, que é não substituído ou substituído como se definiu acima, ciclo-alcoxi com quatro a seis átomos de carbono-carbonilo ou alcoxi com um a quatro átomos de C-carbonilo que é não substituído ou substituído como se definiu acima, a reacção de um polipéptido protegido ou não protegido que tem a sequência indicada na fórmula I, na qual R^1 é hidrogénio com um agente de acilação apropriado na presença, caso isso seja necessário, de uma base apropriada, depois do que, se isso for necessário, se eliminarem os grupos de protecção usando o processo a) acima citado;

d) para a preparação de um polipéptido de acordo com a presente invenção, no qual R^2 é alcoxi com um até três átomos de carbono ou Q é alcoxi com um até seis átomos de carbono, cada um opcionalmente substituído como se referiu acima, a esterificação de um polipéptido protegido ou não protegido tendo a sequência indicada na fórmula I, na qual R^2 ou Q é hidroxí ou um seu derivado reactivo, com um álcool apropriado, depois do que, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são removidos usando o processo a) acima mencionado;

e) para a preparação de um polipéptido de acordo com a presente invenção, no qual R^2 significa um grupo amino, alquilamino com um até três átomos de carbono ou dialquilamino com até quatro átomos de carbono ou Q significa um radical alquilamino

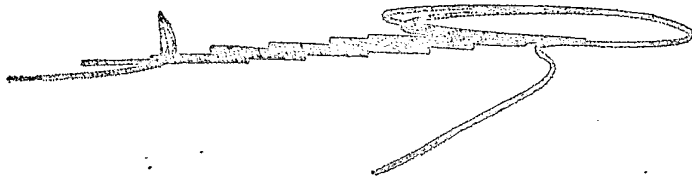


com um até dez átomos de carbono, dialquilamino com até dez átomos de carbono ou fenil-alkilo com um até três átomos de carbono-amino, cada um opcionalmente substituído como se referiu acima; ou R^2 ou Q significam um radical ciclo-alkilamino com três até seis átomos de C, N-alkil-N-ciclo-alkilamino com até oito átomos de carbono ou diciclo-alkilamino com até doze átomos de carbono;

ou R^2 significa um grupo l-pirrolidinilo, piperidino, morfolino, l-piperazinilo ou 4-metil-piperazin-l-ilo; ou Q representa um grupo l-azirinilo, l-azetidínilo, l-pirrolidinilo, piperidino, morfolino, l-piperazinilo ou l-homopiperidinilo, cada um opcionalmente substituído como se referiu acima, a reacção de um polipéptido protegido ou não protegido que tem a sequência indicada na fórmula I, na qual R^2 ou Q significa hidróxi, ou um seu derivado reactivo ou alcoxi com um até seis átomos de carbono, com amoníaco, com uma alkilamina, dialquilamina ou fenil-alkilamina apropriada, com uma ciclo-alkilamina, N-alkil-N-ciclo-alkilamina ou diciclo-alkilamina ou com o compostos heterocíclico apropriado, depois do que, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são eliminados usando o processo a) acima mencionado;

f) para a preparação de um polipéptido de acordo com a presente invenção no qual R^2 significa hidróxi, a hidrólise do polipéptido protegido ou não protegido que tem a sequência indicada na fórmula I, na qual R^2 é alcoxi com um até três átomos de carbono, depois do que, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são eliminados utilizando o processo a) acima citado; e

g) para a preparação de um polipéptido de acordo com a presente invenção, no qual R^1 significa alkilo com um até seis átomos de carbono, que pode opcionalmente possuir um substituinte fenilo, a reacção de um polipéptido protegido ou não protegido tendo a sequência indicada na fórmula I, na qual R^1 é hidrogénio ou na qual R^1 é hidrogénio e na qual R^2 , quando Q é $-A^{10}.R^2$ ou Q é uma resina hidroximetilada ou uma resina reticu-



lada com metilbenzidrilamina, com um aldeído com um até seis átomos de carbono ou uma cetona com três até seis átomos de carbono apropriado, possuindo cada um opcionalmente um substituinte fenilo, na presença de um agente redutor apropriado, depois do que, caso isso seja necessário, o polipéptido é libertado do suporte sólido e, depois do que, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são eliminados usando o processo a) acima referido.

Na variante de processo a), pode haver um número de grupos de protecção na substância de partida igual ao número de radicais que podem necessitar de protecção, por exemplo, algum ou alguns ou todos os grupos que existem no produto sob a forma de grupos hidroxil livres ou de grupos amino básicos (quer sejam grupos de amina primários ou secundários). O grupo de protecção ou os grupos de protecção podem ser escolhidos de entre os descritos nos livros de texto usuais na química dos péptidos acima referidos. Nestes livros, descrevem-se também vários métodos para a eliminação do grupo ou grupos de protecção.

Na variante de processo a), um grupo de protecção a apropriado para um grupo amino básico (quer se encontre na extremidade N quer numa cadeia lateral de aminoácidos) é, por exemplo, um grupo aril-metoxicarbonilo, por exemplo, um grupo Z-, Z(NO₂)-, Z(Br)-, Z(Cl)- ou Z(OMe)-, que pode ser eliminado por hidrogenação em presença de um catalisador, por exemplo, paládio suportado em carvão, ou pode ser eliminado por tratamento com um ácido inorgânico, por exemplo, fluoreto de hidrogénio anidro ou brometo de hidrogénio.

Na variante de processo a), o grupo de protecção particularmente apropriado para um grupo amino básico é, por exemplo, um grupo alcoxi-carbonilo, por exemplo, um grupo Boc, que pode ser eliminado por tratamento com um ácido orgânico, por exemplo, ácido trifluór-acético ou pode ser eliminado por tratamento com um ácido inorgânico, por exemplo, cloreto de hi-

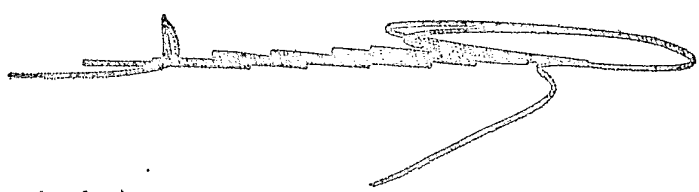
drogénio anidro ou brometo de hidrogénio; ou, por exemplo, um grupo 9-fluorenil-metoxicarbonilo, que pode ser eliminado por tratamento com uma base orgânica, por exemplo, piperidina.

Na variante de processo a), um grupo de protecção particularmente apropriado para o grupo amino básico da cadeia lateral de histidina é, por exemplo, um grupo aril-sulfonilo, por exemplo, um grupo tosilo, que pode ser eliminado por tratamento com uma hidroxilamina, por exemplo, um N-hidroxi-benzotriazol, particularmente, 1-hidroxi-benzotriazol.

Na variante de processo a), um grupo de protecção a apropriado para um grupo hidroxil é, por exemplo, um grupo arilmetilo, por exemplo, o grupo benzilo, que pode ser eliminado por tratamento com um ácido inorgânico, por exemplo, fluoreto de hidrogénio anidro ou pode ser eliminado por hidrogenação em presença de um catalisador, por exemplo, paládio suportado em carvão; ou pode ser, por exemplo, um grupo esterificante, por exemplo, um grupo acetilo ou benzoílo, que pode ser eliminado por hidrólise com uma base, por exemplo, hidróxido de sódio.

Na variante de processo a), um grupo de protecção a apropriado para um grupo carboxi é, por exemplo, um grupo esterificante, por exemplo, um grupo arilmetilo, por exemplo, um grupo benzilo, que pode ser eliminado por tratamento com um ácido inorgânico, por exemplo, fluoreto de hidrogénio anidro ou pode ser eliminado por hidrogenação em presença de um catalisador, por exemplo, paládio num suporte de carvão; ou, por exemplo, um grupo butilo terciário, que pode ser eliminado por tratamento com um ácido orgânico, por exemplo, ácido trifluoracético.

Na variante de processo a), uma protecção particularmente apropriada para um grupo carboxi na extremidade C, é realizada por formação de, por exemplo, um éster, por exemplo, o éster formado pelo acoplamento do aminoácido da extremidade C e uma resina, por exemplo, uma resina reticulada hidroximetila-



da de estireno-divinilbenzeno; ou por formação de, por exemplo, uma amida, por exemplo, a amida formada pelo acoplamento do aminoácido da extremidade C e uma resina, por exemplo, uma resina reticulada de metil-benzidrilamina estireno-divinilbenzeno.

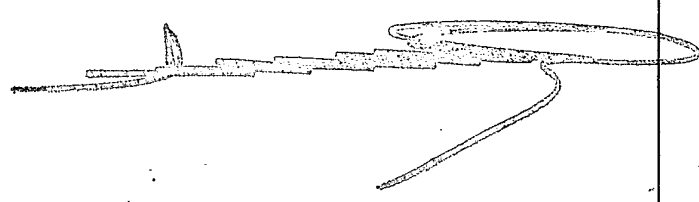
Na variante de processo b), pode usar-se qualquer das reacções de acoplamento usuais dos péptidos, por exemplo, as descritas nos livros de texto sobre a química dos péptidos a cima mencionados.

Na variante de processo b), deve entender-se que uma unidade de péptido pode conter precisamente um aminoácido protegido ou não protegido.

Na variante de processo b), uma reacção de acoplamento apropriada é, por exemplo, uma reacção de acoplamento em fase de solução, por exemplo, o acoplamento de um éster activo, um acoplamento de azida ou um acoplamento que envolve N,N'-diciclo-hexil-carbodiimida e l-hidroxi-benzotriazol.

Na variante de processo b), um derivado reactivo apropriado da unidade de péptido que contém um grupo de ácido carboxílico é, por exemplo, um halogeneto de ácido, por exemplo, um cloreto de acilo formado pela reacção do ácido e de um cloreto de ácido inorgânico, por exemplo, cloreto de tionilo; um anidrido misto, por exemplo, um anidrido formado pela reacção do ácido e de um halógeno-formeato, por exemplo, cloroformeato de isobutilo; ou uma azida de acilo, por exemplo, uma azida formada pela reacção do ácido e de uma azida tal como difenil-fosforil-azida.

Na variante de processo b), um derivado reactivo particularmente apropriado da unidade de péptido que contém um grupo de ácido carboxílico é, por exemplo, o produto da reacção do ácido com uma carbo-diimida, por exemplo, N,N'-diciclo-hexil-carbodiimida ou N,N'-di-isopropil-carbodiimida ou é o produto

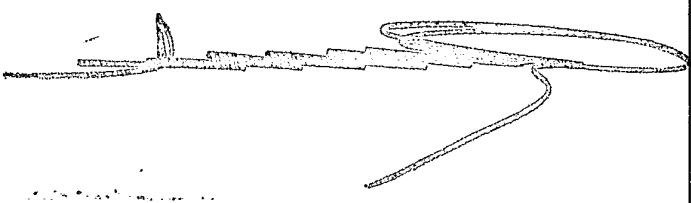


da reacção do ácido, um N-hidroxi-triazol, por exemplo, l-hidroxi-benzotriazol e uma carbodiimida, por exemplo, N,N'-diciclohexil-carbodiimida ou N,N'-di-isopropil-carbodiimida.

Na variante de processo b), uma estratégia preferida consiste, por exemplo, em utilizar uma síntese em fase sólida em que o aminoácido que se pretende constitua o aminoácido da extremidade C de um polipéptido de acordo com a presente invenção está protegido no grupo alfa-amino e, caso necessário, na cadeia lateral e acoplado a um suporte sólido, por exemplo, uma resina como, por exemplo, uma resina reticulada de estireno-divinilbenzeno hidroximetilada ou com metil-benzidrilamina, por meio de uma ligação de éster ou de amida, respectivamente, depois do que o grupo de protecção existente no agrupamento de alfa-amino é eliminado. O aminoácido que se destina a ser ligado ao aminoácido da extremidade C é protegido no grupo alfa-amino e, caso necessário, na cadeia lateral e acoplado ao aminoácido da extremidade C, que fica ligada ao suporte sólido. O processo realizado em fases sucessivas de desprotecção do grupo de alfa-amino e de acoplamento ao aminoácido seguinte é repetido para se obter um polipéptido protegido ou não protegido ligado ao suporte sólido.

O polipéptido protegido ou não protegido pode ser libertado do suporte sólido de resina hidroximetilada por, por exemplo, hidrólise, por exemplo, hidrólise ácida com, por exemplo, um ácido orgânico, por exemplo, ácido trifluoracético e com, por exemplo, um ácido inorgânico, por exemplo, fluoreto de hidrogénio anidro ou brometo de hidrogénio; ou o polipéptido é libertado por, por exemplo, alcoólise, por exemplo, metanólise, na presença de uma base, por exemplo, uma base orgânica, por exemplo, di-isopropil-etilamina, depois do que, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são eliminados usando a variante de processo a) acima citada.

Quando se utiliza uma resina de metil-benzidrilami-

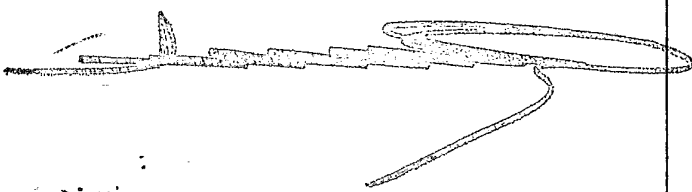


na, o polipéptido protegido ou não protegido pode ser libertado do suporte sólido, por exemplo, por tratamento com um ácido inorgânico, por exemplo, fluoreto de hidrogénio, depois do que, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são eliminados usando a variante de processo a) acima referida.

Na variante de processo b), uma outra estratégia preferida consiste, por exemplo, em utilizar a síntese em fase sólida, de acordo com a qual um aminoácido que se pretende esteja ligado dentro da cadeia dos aminoácidos que formam um polipéptido de acordo com a presente invenção é protegida no grupo de alfa-amino e, caso necessário, na cadeia lateral e acoplada a um suporte sólido, por exemplo, uma resina como se descreveu acima, depois do que o grupo de protecção do grupo de alfa-amino é eliminado. O aminoácido que se pretende seja ligado ao aminoácido que foi acoplado ao suporte sólido é protegido no grupo de alfa-amino e, caso isso seja necessário, na cadeia lateral e é acoplado ao aminoácido que fica acoplado ao suporte sólido. O processo constituído por várias fases de desprotecção do grupo de alfa-amino e de acoplamento ao aminoácido seguinte é repetido para se obter um polipéptido protegido ou não protegido ligado ao suporte sólido.

O polipéptido protegido ou não protegido pode ser separado do suporte sólido, por exemplo, usando um dos métodos acima descritos, depois do que uma outra unidade de péptido pode ser acoplada usando uma reacção de acoplamento em fase de solução, como se descreveu na variante de processo b) acima mencionada e, depois da qual, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são eliminados usando a variante de processo a) acima citada.

Na variante de processo c), um agente acilante apropriado é, por exemplo, um anidrido de ácido alcanóico, por exemplo, um anidrido do ácido alcanóico com dois a seis átomos de C ou um anidrido derivado de um carbonato de mono-alquilo, por e-

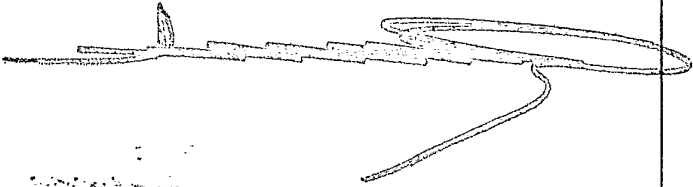


xemplo, um carbonato de ciclo-alquilo com quatro a seis átomos de carbono ou um carbonato de alquilo com um a quatro átomos de carbono; ou um anidrido misto, por exemplo, um anidrido formado pela reacção entre um ácido alcanóico com dois até seis átomos de carbono, um carbonato de ciclo-alquilo com quatro a seis átomos de carbono ou um carbonato de alquilo com um até quatro átomos de carbono com um halógeno-formiato, por exemplo, cloroformiato de isobutilo.

Na variante de processo c), um agente de acilação particularmente apropriado é, por exemplo, um cloreto ou um brometo de alcanóilo com dois a seis átomos de carbono, um cloreto ou um brometo de ciclo-alcoxi com quatro a seis átomos de carbono-carbonilo ou um cloreto ou um brometo de alcoxi com um até quatro átomos de carbono-carbonilo, na presença de uma base apropriada, por exemplo, de uma base orgânica, por exemplo, piridina, 4-dimetilamino-piridina ou trietilamina ou uma base inorgânica, por exemplo, carbonato de potássio ou acetato de sódio.

Nas variantes de processo d) e e), um derivado reactivo apropriado do ácido de fórmula I, na qual R^2 ou Q é hidróxi, é, por exemplo, o correspondente halogeneto de acilo, por exemplo, o cloreto de acilo formado por reacção do ácido com um cloreto de ácido inorgânico, por exemplo, cloreto de tionilo; o correspondente anidrido misto, por exemplo, o anidrido formado pela reacção do ácido com um halógeno-formeato, por exemplo, cloroformeato de isobutilo; ou o correspondente éster, por exemplo, o éster formado no fim do processo realizado fase a fase acima descrito com uma estratégia preferida para a realização da variante de processo b).

Na variante de processo d), as condições de esterificação apropriadas consistem, por exemplo, em fazer reagir o ácido de fórmula I, no qual R^2 ou Q significa hidróxi, com um álcool com um até três átomos de carbono ou com um álcool com um até seis átomos de carbono, respectivamente, na presença de



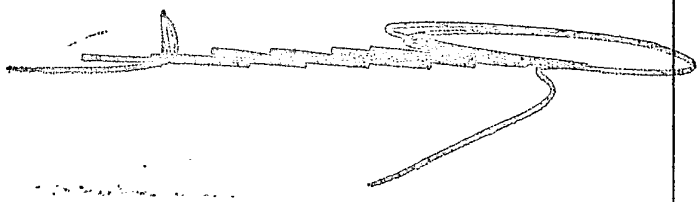
agentes de condensação apropriados, por exemplo, uma carbodiimida, por exemplo, N,N'-diciclo-hexil-carbodiimida ou N,N'-di-isopropil-carbodiimida e uma amina orgânica, por exemplo, piridina, por exemplo, 4-dimetilamino-piridina.

Na variante de processo d), as condições particularmente apropriadas são, por exemplo, a reacção do derivado reactivo do ácido de fórmula I, no qual R^2 ou Q é hidroxil, compreendendo o éster formado pelo acoplamento do ácido e da resina hidroximetilada com um álcool apropriado, por exemplo, um álcool com um até seis átomos de C, na presença de uma base apropriada, por exemplo, de uma base orgânica, por exemplo, di-isopropil-etilamina.

Na variante de processo e), as condições particularmente apropriadas são, por exemplo, fazer reagir o éster de fórmula I, no qual R^2 é alcoxi com um até três átomos de carbono ou Q é alcoxi com um até seis átomos de carbono com amoníaco, com uma alquilamina, dialquilamina ou fenil-alquilamina apropriadas, com um ciclo-alquilamina, N-alquil-N-ciclo-alquilamina ou diciclo-alquilamina apropriadas ou com o derivado heterocíclico apropriado, na presença de um diluente ou de um dissolvente, por exemplo, etanol ou tetra-hidrofurano.

Na variante de processo f), pode hidrolisar-se o éster de fórmula I, no qual R^2 é alcoxi com um até três átomos de carbono, por exemplo, com uma base, por exemplo, hidróxido de sódio, na presença de um diluente ou de um dissolvente, por exemplo, metanol.

Na variante de processo g), as condições apropriadas consistem, por exemplo, em se fazer reagir o polipéptido que tem a sequência indicada na fórmula I, na qual R^1 representa hidrogénio ou na qual R^1 representa hidrogénio e na qual R^2 , quando Q é $-A^{10}.R^2$ ou Q é uma resina reticulada hidroximetilada ou de metil-benzidrilamina, com um aldeído com um até seis áto-



mos de carbono ou com uma cetona com três até seis átomos de carbono apropriados, possuindo cada um, opcionalmente, um substituinte fenilo, por exemplo, formaldeído, acetaldeído, propionaldeído, butiraldeído, acetona, benzaldeído ou acetofenona, na presença de um agente redutor apropriado, por exemplo, um agente redutor de hidreto, por exemplo, alumínio-hidreto de lítio ou diborano, na presença de um diluente ou de um dissolvente, por exemplo, éter dietílico ou tetra-hidrofurano.

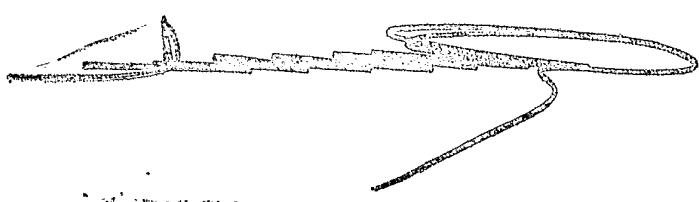
Na variante de processo g), um agente redutor particularmente apropriado é, por exemplo, um agente redutor de hidreto, por exemplo, um boro-hidreto ou um ciano-boro-hidreto de metal alcalino, por exemplo, boro-hidreto de sódio.

Quando se pretende preparar um sal farmacêuticamente aceitável de um polipéptido de fórmula I, ele pode obter-se, por exemplo, por meio da reacção de um polipéptido da referida fórmula que seja suficientemente básico com um ácido apropriado e por reacção de um polipéptido da mencionada fórmula que seja suficientemente ácido com uma base apropriada.

Os processos acima citados podem realizar-se analogamente aos que se descreveram nos exemplos seguintes. As substâncias de partida para utilização nos processos de acordo com a presente invenção que não são particularmente descritos nestes exemplos ou são compostos conhecidos ou podem preparar-se e purificar-se por métodos bem conhecidos pelos peritos no assunto.

Como se referiu acima, os compostos polipeptídicos de acordo com a presente invenção possuem propriedades antagonistas da bombesina. Esta actividade pode ser demonstrada, por exemplo, utilizando um ou mais dos procedimentos em seguida descritos:

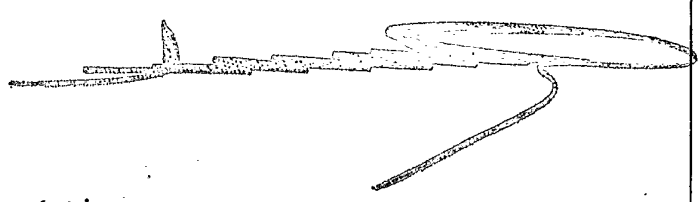
a) Pode usar-se um ensaio de ligação in vitro que determina a capacidade de um composto ensaiado deslocar um pépti-



do que liberta gastrina marcado radioativamente ((I^{125}) GRP) do receptor de bombesina de células de fibroblasto de rato Swiss 3T3. O ensaio realiza-se de maneira semelhante à descrita por I. Zachary e E. Rozengurt, Proc. Natl. Acad. Sci, USA, 1985, 82, 7616, com a diferença de as células serem incubadas à temperatura ambiente durante uma hora;

b) Um outro ensaio consiste num ensaio in vitro que determina a capacidade de o composto ensaiado inibir a mitogénese estimulada por Neuromedina C de células fibroblásticas de rato Swiss 3T3 determinada pela absorção de (3H)-timidina. O ensaio é semelhante ao descrito por N. Corps., L. Rees e K. Brown, Biochem. Journal, 1985, 231, 781 e I. Zachary e E. Rozengurt, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1985, 82, 7616, com a diferença de se ter usado GRP (18-27) (0,2 ou 0,4 nM) para estimular o desenvolvimento e os compostos terem sido dissolvidos num meio de ensaio que contém 0,1% de albumina de soro bovino e 0,4% de sulfóxido de dimetilo; e

c) Um outro ensaio consiste num ensaio in vivo que envolve a medição do antagonismo da estimulação provocada por bombesina da segregação da enzima amilase para o canal pancreático da ratazana por um composto ensaiado administrado oralmente, subcutaneamente ou intravenosamente. A bombesina e o composto de ensaio podem ser administrados concomitantemente ou o composto de ensaio pode ser pré-doseado com um intervalo qualquer conveniente, por exemplo, trinta, sessenta, noventa, cento e vinte, cento e cinquenta ou cento e oitenta minutos antes de a bombesina ser doseada. A amilase foi medida por análise da transformação de amido em maltose, mediante a incubação da mistura de amido/amilase, a 30°C durante quinze minutos, usando um ensaio espectrofotométrico que foi originalmente descrito por P. Bernfield, em "Methods in Enzymology", Vol. I, página 17 (Editores Colowick and Kaplan, Academic Press, Nova Iorque, 1955). A bombesina (5 microgramas/quilograma, intravenosamente) provoca um grande aumento mas inferior ao máximo da secreção de amilase, dentro de trinta minutos.



Muito embora as propriedades farmacológicas dos polipéptidos de fórmula I variem com as alterações da sua estrutura, em geral, os compostos polipeptídicos de fórmula I possuem propriedades antagonistas da bombesina com as seguintes concentrações ou doses, num ou vários dos ensaios a) a c) acima mencionados:

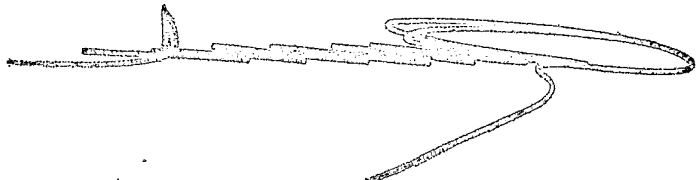
Ensaio a) CI_{50} dentro do intervalo de, por exemplo, 0,1 - 1.000 nM;

Ensaio b) CI_{50} compreendido dentro do intervalo de, por exemplo, 0,1 nM a 5 micromolar; e

Ensaio c) CI_{50} compreendido dentro do intervalo de, por exemplo, 20 microgramas/kg a 10 mg/kg, intravenosamente ou 20 microgramas/kg até 20 mg/kg, subcutaneamente.

Assim, a título de exemplo, o polipéptido de fórmula Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-NHMe tem um valor de CI_{50} igual a 19,5 nM, no ensaio a); um valor de CI_{50} igual a 28 nM, no ensaio b); e um valor de $CI_{50} < 2$ mg/kg, subcutaneamente, quando doseado cento e cinquenta minutos antes da bombesina, no ensaio c); e o polipéptido de fórmula Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Lys(Z)-Leu-OMe tem um valor de CI_{50} igual a 0,1 nM, no ensaio b); e um valor de CI_{50} igual a 0,1 mg/kg, subcutaneamente, quando doseado cento e cinquenta minutos antes da bombesina, no ensaio c).

Em geral, os polipéptidos de fórmula I que são especialmente preferidos têm um CI_{50} compreendido dentro do intervalo de 0,1 até 100 nM no ensaio a), um CI_{50} compreendido dentro do intervalo de 0,1 a 100 nM no ensaio b) e um valor de CI_{50} compreendido dentro do intervalo de 20 microgramas/kg até 1 mg/kg, intravenosamente, no ensaio c).



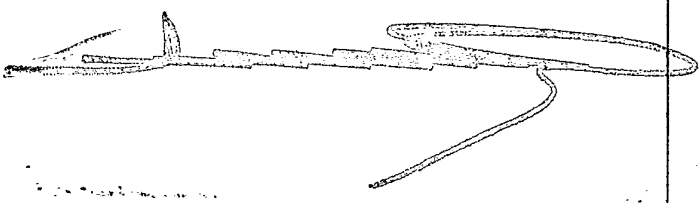
No ensaio c), não se verificaram quaisquer efeitos tóxicos ou outros efeitos indesejáveis, quando os polipéptidos de fórmula I são administrados em vários múltiplos da sua dose inibitória mínima.

De acordo com uma outra característica da presente invenção, proporciona-se uma composição farmacêutica que compreende um polipéptido de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável em associação com um diluente ou com uma substância veicular farmacêuticamente aceitáveis.

A composição pode ter a forma apropriada para administração por via oral, por exemplo, um comprimido, cápsula, solução aquosa ou oleosa, suspensão ou emulsão; para administração por via nasal, por exemplo, uma inalação, um "spray" nasal ou gotas nasais; para utilização vaginal ou rectal, por exemplo, um supositório; para a administração por inalação, por exemplo, um pó finamente dividido ou um aerossol líquido; para administração por via sublingual ou bucal, por exemplo, um comprimido ou uma cápsula; ou para a administração por via parentérica (incluindo a administração intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou infusão), por exemplo, uma solução ou uma suspensão aquosa ou oleosa esterilizada.

Em geral, as composições acima citadas podem ser preparadas de acordo com a maneira de proceder convencional, usando excipientes convencionais. No entanto, no caso de uma composição para a administração por via oral, pode ser conveniente que a composição inclua um revestimento para proteger o polipéptido usado como ingrediente activo contra as acções das enzimas do estômago.

Uma composição de acordo com a presente invenção pode conter, além do polipéptido de acordo com a presente invenção, uma ou mais substâncias conhecidas pelas suas propriedades anti-tumor, escolhidas de entre, por exemplo, inibidores mitóti

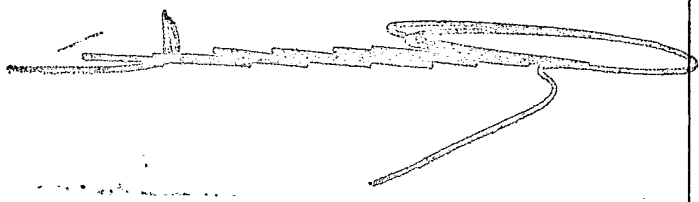


cos, por exemplo, vinblastina; agentes alquilantes, por exemplo, cis-platina, carboplatina e ciclofosfamida; antimetabólitos, por exemplo, 5-flúor-uracilo, citosina-arabinósido e hidroxí-ureia; antibióticos de intercalação, por exemplo, adriamicina e bleomicina; enzimas, por exemplo, asparaginase; inibidores de topo-isomerase, por exemplo, etopósido e modificadores da resposta biológica, por exemplo, interferão.

Uma composição preferida de acordo com a presente invenção é, por exemplo, uma composição apropriada para administração por via oral sob a forma de dosagem unitária, por exemplo, um comprimido ou uma cápsula que contém 2,5 a 500 mg e, preferivelmente, 10 a 100 mg de polipéptido em cada unidade de dosagem ou apropriado para a administração por via parentérica que contém entre 0,5 e 100 mg de polipéptido por ml e, preferivelmente, 1 a 10 mg de polipéptido por ml de solução.

Uma composição parentérica é, preferivelmente, uma solução salina isotónica ou em dextrose isotónica tamponizada, caso isso seja necessário, a um valor de pH compreendido entre 5 e 9. Como variante, a composição para administração por via parentérica pode ser uma composição apropriada para libertação lenta, caso em que a quantidade de polipéptido por unidade de dosagem é, em geral, maior do que a necessária quando se utiliza uma formulação injectável convencional. Uma formulação de libertação lenta preferida é, por exemplo, uma formulação de libertação contínua, por exemplo, uma formulação do tipo descrito na Memória Descritiva da Patente Europeia Número 58481. Uma formulação parentérica de libertação lenta preferida contém entre 10 e 100 mg de polipéptido por unidade de dosagem.

A composição de acordo com a presente invenção é normalmente administrada de tal forma que a dose diária por via oral esteja compreendida entre 0,1 mg/kg até 50 mg/kg de peso corporal e uma dose parentérica diária esteja compreendida entre 20 microgramas/kg e 10 mg/kg.



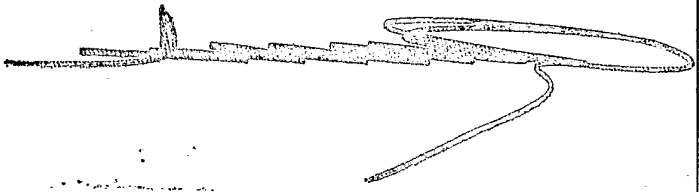
De acordo com um outro aspecto característico da presente invenção, proporciona-se um método para produzir o efeito antagonista da bombesina num animal de sangue quente, tal como o homem, que necessita desse tratamento, caracterizado pelo facto de compreender a administração ao referido animal de uma quantidade efectiva de um polipéptido de fórmula I ou de um seu sal farmacologicamente aceitável.

A invenção também proporciona a utilização desse polipéptido de fórmula I ou de um seu sal farmacologicamente aceitável para a preparação de um novo medicamento para utilização no tratamento de uma doença ou de um estado médico provocado por bombesina ou por um péptido semelhante a bombesina.

Um polipéptido de acordo com a presente invenção pode ser usado no tratamento de, por exemplo, doenças malignas, por exemplo, doenças malignas do pulmão, tal como o cancro do pulmão de células pequenas humanas ou, por exemplo, doenças malignas da glândula pituitária, na glândula adrenal ou dentro da pele.

Também se pode usar um polipéptido de acordo com a presente invenção no tratamento de condições associadas com a sobre-produção de bombesina ou de péptidos semelhantes a bombesina, por exemplo, a sobre-produção de gastrina no intestino delgado. A produção de gastrina em animais tem sido ligada com a supressão da libertação de hormona de crescimento e de prolactina. O polipéptido de acordo com a presente invenção pode, portanto, ser utilizado para promover a disponibilidade da hormona do crescimento em seres humanos ou animais que necessitem desse tratamento. Um polipéptido de acordo com a presente invenção pode também ser utilizado para o tratamento de condições associadas com a falha do controlo fisiológico normal da regulação da secreção do ácido gástrico.

A invenção é exemplificada mas não limitada pelos



seguintes Exemplos, em que, a não ser que se indiquem outras condições diferentes:

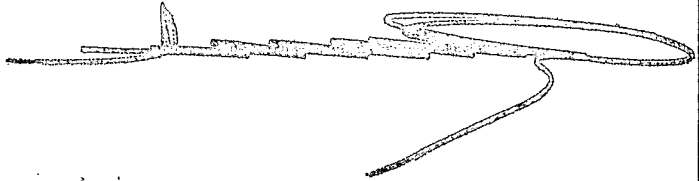
i) As estruturas de todos os compostos polipeptídicos de acordo com a presente invenção foram confirmadas por espectrometria de massa. Os valores da espectrometria de massa por bombardeamento de átomos rápidos (FAB) foram obtidos usando um espectrómetro VG analítico MS9 e xénon gasoso. Colectaram-se os valores relativos aos iões positivos.

ii) As estruturas de todos os compostos polipeptídicos de acordo com a presente invenção foram também confirmadas por hidrólise ácida e análise dos aminoácidos resultantes. Os hidrolisatos foram produzidos aquecendo cada polipéptido ou polipéptido protegido com ácido clorídrico 6 N contendo 1% em peso/volume de fenol num tubo vedado submetido a vácuo a 110°C durante entre dezasseis de quarenta e oito horas. Determinou-se a composição dos aminoácidos de cada hidrolisado com um analisador de aminoácidos LKB de modelo nº 4151 e, em cada caso, o resultado concordava com a composição esperada.

iii) Os compostos polipeptídicos brutos foram geralmente purificados por cromatografia de uma solução de polipéptido com uma mistura nas proporções de 30 : 70 : 0,1 em volume/volume de acetonitrilo, água e TFA, numa coluna de cromatografia em fase inversa preparativa de gel de sílica (20 mm por 25 cm), usando como eluente, a um caudal compreendido entre 12 e 80 ml por minuto, um gradiente de dissolvente que vai desde 30 : 70 : 0,1 em volume/volume até 70 : 30 : 0,1 em volume/volume de acetonitrilo, água e TFA. O material eluído foi controlado continuamente por absorvância em UV a um comprimento de onda compreendido entre 230 e 280 nm e colectou-se a parte do eluído que corresponde ao pico maior de absorvância de ultravioletas, evaporou-se por evaporação rotativa in vacuo e liofilizou-se o resíduo.

iv) Usam-se as seguintes abreviaturas:

DMF = N,N-dimetil-formamida,



- TFA = ácido triflúor-acético,
DCCI = N,N'-diciclo-hexil-carbodiimida,
DICI = N,N'-di-isopropil-carbodiimida,
(Boc)₂O = dicarbonato de di-butilo terciário,
Boc = terc.-butoxicarbonilo,
Tos = tosilo (p-tolil-sulfonilo),
Z = benziloxicarbonilo,
Ac = acetilo,
Bt = l-benzotriazolilo,
Fmoc = fluoren-9-il-metoxicarbonilo,
OBu^t = butoxi terciário,
Dt = 3,4-di-hidro-4-oxo-benzo-1,2,3-triazin-3-ilo.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Síntese em Fase Sólida de Z-Arg-Pro-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe, Usando um Sintetizador de Péptidos Applied Biosystems 430A

Utilizou-se uma resina de polistireno-divinilbenzeno hidroximetilada. No vaso reaccional, colocou-se Boc-Leu-O-(resina) (0,6 grama; 0,5 mM) e utilizou-se a seguinte sequência de operações para acoplar Boc-His(Tos) :

Fase Operatória	Reagentes e Operações	Tempo de Reacção (minutos)
1	lavagem com CH ₂ Cl ₂ (três vezes)	
2	mistura na proporção de 2 : 2 em volume/volume de TFA e CH ₂ Cl ₂	1,3

3	mistura na proporção de 1 : 1 em volume/volume de TFA e CH ₂ Cl ₂	18
4	lavagem com CH ₂ Cl ₂ (três vezes)	
5	mistura na proporção de 1 : 9 em volume/volume de di-isopropil-etilamina e DMF (duas vezes)	1
6	lavagem com DMF (cinco vezes)	
7	Boc-His(Tos) anidrido (1 mM) em DMF	26
8	lavagem com CH ₂ Cl ₂ (cinco vezes).	

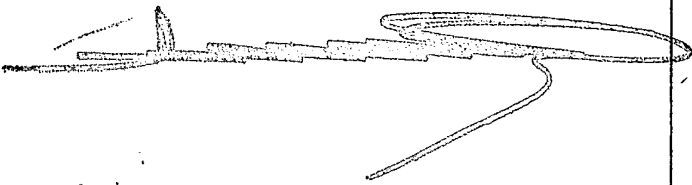
Repetiu-se o ciclo de operações 1 a 8, com a exceção de, na operação 7, em vez de anidrido de Boc-His(Tos), se ter utilizado cada um dos seguintes reagentes, empregados cada um por sua vez, um por ciclo (os tempos de reacção estão indicados dentro de parêntesis) :

anidrido de Boc-D-Ala (16 minutos), anidrido de Boc-Val (26 minutos), anidrido de Boc-Ala (16 minutos), anidrido de Boc-Trp (26 minutos), anidrido de Boc-His(Tos) (26 minutos), anidrido de Boc-Lys(Z) (26 minutos), anidrido de Boc-Pro (26 minutos) e sal de tosilato de Z-Arg-OBt (2 mM, 2 horas; em seguida, repetem-se as operações 6 e 7 do ciclo, novamente com 2 mM de reagentes, para garantir o acoplamento completo).

Durante o acoplamento de Z-Arg-OBt, liberta-se l-hidroxi-benzotriazol, depois do que ele separa os grupos de protecção do tosilo nas cadeias laterais do His(Tos) do aminoácido.

Procedendo desta forma, obteve-se o polipéptido de fórmula

Z-Arg-Pro-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-O-[resina]₇
a que se adicionou metanol (20 ml), DMF (20 ml) e di-isopropil-etilamina (3 ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante três dias. Filtrou-se a mistura e lavou-se a resina com



DMF (4 x 20 ml) e metanol (4 x 20 ml). Reuniram-se o filtrado e as lavagens e evaporou-se por evaporação rotativa em vácuo para se obter um óleo que foi liofilizado. Purificou-se o produto bruto assim obtido por cromatografia e liofilisou-se. Obteve-se assim, sob a forma de pó branco, (0,15 gramas) o polipéptido de fórmula Z-Arg-Pro-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe; espectro de massas : m/e 1497 (p + 1).

A Boc-Leu-O-(resina) utilizada como substância de partida foi obtida na firma Peninsula Laboratories Europe Ltd..

Prepararam-se os anidridos de aminoácidos protegidos com Boc num vaso activador, por meio da reacção de uma solução do aminoácido protegido com Boc apropriado (2 mM) no seio de CH₂Cl₂ com DCCI (1 mM), à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura e transferiu-se para um vaso de concentração, evaporou-se o dissolvente, adicionou-se DMF e transferiu-se a solução do anidrido do aminoácido protegido com Boc para o vaso de reacção na operação 7 acima pormenorizada.

Os aminoácidos protegidos com Boc foram obtidos comercialmente na firma Applied Biosystems Ltd.. Boc-His(Tos), sob a forma do seu sal de diciclo-hexilamina, foi obtido comercialmente na firma Applied Biosystems Ltd, sendo a base livre obtida passando uma solução do sal em CH₂Cl₂ através de uma coluna de permuta de iões Biorad AG50-X8. Boc-Lys(Z) foi obtido comercialmente na firma Bachem AG.

Obteve-se o sal de tosilato de Z-Arg-OBt, utilizado como material de partida, procedendo da seguinte forma :

Congelou-se uma solução de Z-Arg (2 mM) e ácido p-tolil-sulfónico (2 mM) em água. Agitou-se à temperatura ambiente, no vaso de activação, durante trinta minutos, uma mistura do tosilato de Z-Arg assim obtido, DCCI (2 mM), l-hidroxibenzo-triazol (2 mM) e DMF (12 ml). A solução de sal de tosilato de

Z-Arg-OBt assim obtida foi transferida para o vaso de reacção na operação 7 acima referida.

Exemplo 2

Repetiu-se o processo descrito no Exemplo 1, utilizando o aminoácido protegido na extremidade C apropriado ligado por uma ligação de éster à resina e os anidridos de aminoácidos protegidos apropriados ou, quando for apropriado, o éster de hidroxi-benzotriazol do aminoácido protegido apropriado.

Quando necessário, o grupo de protecção de tosilo na cadeia lateral de His(Tos) é eliminado por tratamento do polipéptido, ainda ligado à resina, com l-hidroxi-benzotriazol que ou é produzido in situ a partir de Z-Arg-OBt, Boc-D-Deh-OBt, Boc-D-Gln-OBt, Boc-Asn-OBt ou Fmoc-Asp(OBu^t)-OBt, ou é adicionado como uma operação adicional às operações 1 a 8 descritas no Exemplo 1.

Procedendo dessa forma, obtiveram-se os polipéptidos descritos na Tabela seguinte, cujas estruturas foram confirmadas por espectrometria de massa e por análise dos seus teores de aminoácidos, depois de hidrólise acídica.

TABELA I

Ex.2 Nº	Polipéptido	Massa m/e (P+1)
1 ^a	Z-Arg-Pro-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu- -OMe	1482,5
2 ^a	Z-Arg-Gly-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-	1442,2

Tabela I (continuação)

Ex.2 Nº	Polipéptido	Massa m/e (P+1)
	-OMe	
3 ^b	Z-Arg-Pro-Lys(Z)-D-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-OMe	1488
4 ^c	Arg-Pro-Lys-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1228,6
5 ^{d,e}	Boc-D-Deh-Pro-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His -Leu-OMe	1532
6 ^{f,g,h}	Ac-Gly-Asn-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-OMe	1046
7 ^{f,g,h}	Ac-Gly-Asn-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1060
8 ^{d,g,h}	Ac-D-Deh-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1115
9 ^{g,h}	Ac-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1151
10 ⁱ	Ac-Lys-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1017
11 ^{h,j}	Ac-D-pcF-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1070,5
12 ^{h,j}	Ac-D-Nal-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1086,6
13 ^{h,j}	Ac-D-Nal-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-OMe	1072,5
14 ^{a,k}	Z-Arg-Pro-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-OMe	1383
15 ^{h,j,l}	Ac-D-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	880
16 ^{e,h,j}	Ac-Pro-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu- -OMe	1248

Tabela I (continuação)

Ex.2 Nº	Polipéptido	Massa m/e (P+1)
17 ^{g,h}	Ac-Phe-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1036
18 ^{g,h}	Ac-D-Phe-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1036
19 ^m	Boc-D-Arg-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1103,6
20 ^{n,o}	Naft-2-iloxiacetil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-OMe	1031,5
21 ^o	Boc-βAla-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1018,1
22 ^{n,o}	Indol-3-ilacetil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-OMe	1004,7
23 ^{j,p}	Ac-Asp-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1004,5
24 ^{o,q}	Z-D-Glu(OMe)-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	987,2
25 ^{n,o}	3-Carboxipropionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-OMe	947,9
26 ^{n,o}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	903,4
27 ^{h,j}	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	888,9
28 ^r	βAla-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	918,6
29	D-Glp-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	821
30 ^{h,j,s}	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-D-Leu-OMe	889
31 ^{h,j}	Ac-D-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	889

Tabela I (continuação)

Ex.2 Nº	Polipéptido	Massa m/e (P+1)
32 ^{h,j,l}	Ac-D-pcF-D-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1062
33 ^{h,j}	Ac-D-pcF-D-pcF-D-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-OMe	1250
34 ^{h,j}	Ac-Pro-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	849
35 ^{h,j}	Ac-Leu-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	865
36 ^{h,j}	Ac-Pal-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	900
37 ^{n,o}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-MeLeu-OMe	917
38 ^{n,o}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Phe-OMe	937
39 ^{n,o}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Leu-Leu-OMe	877
40 ^{n,o}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Phe-Leu-OMe	913
41 ^{n,o}	Propionil-His(κ -Me)-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu- -OMe	917
42 ^{n,o}	Propionil-His(ζ -Me)-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu- -OMe	917
43 ^{n,o}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Val-Leu-OMe	865
44 ^{n,o,t}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Aib-Leu-OMe	851
45 ^{n,o}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-OMe	790
46 ^{h,j}	Ac-D-pcF-D-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1069

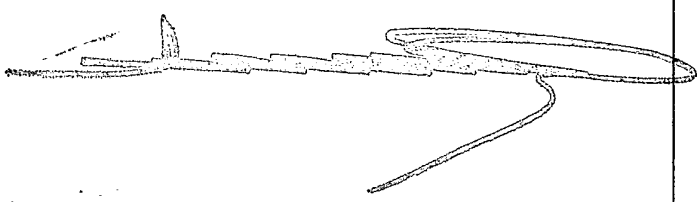
Tabela I (continuação)

Ex.2 Nº	Polipéptido	Massa m/e (P+1)
47 ^{h,j}	Ac-Phe-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	899
48 ^{h,j,u}	Ac-D-Pal-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	900
49 ^{h,j}	Ac-D-Leu-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	865
50 ^{h,j,v}	Ac-Lys-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	880
51 ^{h,j}	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Lys(Z)-Leu-OMe	1014
52 ^{h,j}	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Pro-Leu-OMe	850
53 ^{h,j}	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Thr(CH ₂ Ph)-Leu-OMe	943
54 ^w	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Thr-Leu-OMe	853
55 ^{h,j}	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Trp-Leu-OMe	938
56 ^{h,j}	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Ser(CH ₂ Ph)-Leu-OMe	930
57 ^w	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Ser-Leu-OMe	839
58 ^{h,j,x}	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Pal-Leu-OMe	901
59 ^{n,o}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Ile-OMe	903
60 ^{n,o}	Propionil-His-Trp-Pro-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	929
61 ^{n,o}	Propionil-His-Trp-Leu-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	945
62 ^{n,o}	Propionil-His-Trp-Phe-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	979
63 ^y	Propionil-His-Trp-Ser-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	919

Tabela I (continuação)

Ex.2 Nº	Polipéptido	Massa m/e (P+1)
64 ^{n,o}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Pro-OMe	887
65 ^{h,j,z}	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-I-Nal-Leu-OMe	950
66 ^{n,o}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-MeLeu-Leu-OMe	893
67 ^{n,o}	Propionil-MeLeu-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	893
68	Glp-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	958
69 ^{h,j}	Ac-His-Trp-Ala-Leu-D-Ala-His-Leu-OMe	902
70 ^{h,j}	Ac-His-Trp-Ala-Ile-D-Ala-His-Leu-OMe	902
71 ^{aa}	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Glu-Leu-OMe	881
72 ^{bb}	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Asp-Leu-OMe	867

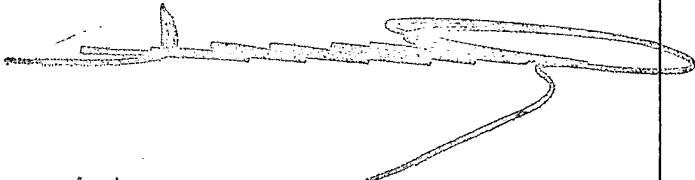
- a) Utilizou-se o sal de tosilato de Z-Arg-OBt (2 mM x x 2), de preferência ao correspondente anidrido simétrico.
- b) Utilizaram-se, de preferência, o sal de tosilato de Z-Arg-OBt e Boc-D-Gln-OBt (2 mM x 2 de cada um), de preferência aos correspondentes anidridos simétricos.
- c) Agitou-se uma mistura do produto polipeptídico descrito no Exemplo 1 (20 mg), catalisador de paládio suportado em carvão (5%, 10 mg) e água (5 ml), à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de hidrogé-



nio, durante quatro horas. Filtrou-se a mistura e lavou-se o catalisador com água (3 x 5 ml). Liofilizaram-se o filtrado e líquidos das lavagens depois de combinados para se obter o produto polipeptídico (11 mg), isto é, o composto 4 da Tabela I.

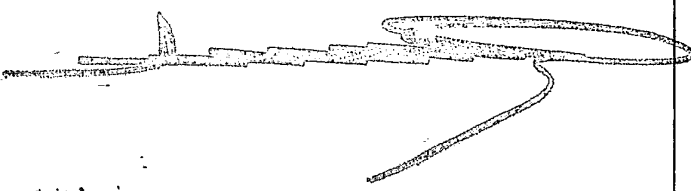
- d) Utilizou-se o sal de tosilato de Boc-D-Deh-OBt (2 milimoles x 2), de preferência ao correspondente anidrido simétrico.
- e) Trataram-se os aminoácidos da extremidade C ligados à resina e a resina de polipeptido protegido com Boc depois do acoplamento de cada aminoácido, excepto depois do acoplamento do aminoácido da extremidade N, com uma mistura de anidrido acético (2,5 ml), N-metil-morfolina (0,06 ml), DCCI (0,26 grama) e DMF (5 ml), à temperatura ambiente durante duas horas para garantir que não havia grupos amino livres capazes de provocarem reacções secundárias.
- f) Utilizou-se Boc-Asn-OBt (2 milimoles x 2), de preferência ao correspondente anidrido simétrico. Tratou-se o material de partida constituído por Boc-Leu-O-(resina) com anidrido acético, como se descreveu na nota e) anterior.
- g) Antes de proceder à remoção do grupo de protecção Boc da extremidade N e para garantir a eliminação dos grupos de protecção de tosilo nas cadeias laterais de todos os grupos His(Tos), tratou-se a resina polipeptídica com l-hidroxi-benzotriazol (1 milimole) em DMF (20 ml), durante uma hora.
- h) Os polipeptidos de acordo com a presente invenção que têm um grupo acilo na extremidade N foram preparados procedendo da seguinte maneira :

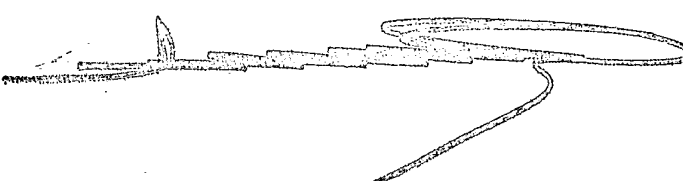
Sintetizou-se o correspondente polipeptido que tem



um grupo Boc na extremidade N usando as maneiras de proceder das operações 1 a 8, referidas no Exemplo 1. Repetiram-se as operações 1 a 6 do ciclo nele descrito para eliminar o grupo Boc. Agitou-se à temperatura ambiente durante duas horas uma mistura constituída pela resina polipeptídica assim obtida, por DMF (5 ml), por N-metil-morfolina (0,06 ml), por anidrido acético (2,5 ml) e por DCCI (0,26 grama), à temperatura ambiente durante duas horas. Isolou-se a polipéptido-resina acetilada na extremidade N e lavou-se sucessivamente com DMF (2 x 10 ml) e metanol (3 x 10 ml). Libertou-se o polipéptido da resina e purificou-se usando as maneiras de proceder descritas no Exemplo 1.

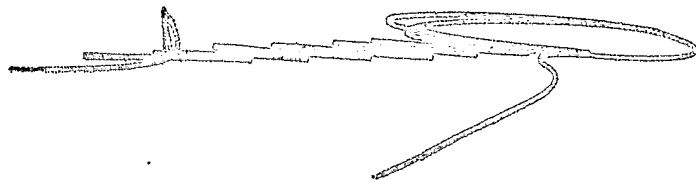
- i) Hidrogenou-se o composto nº 9 do Exemplo 2 usando a maneira de proceder descrita na nota c) acima referida.
- j) Depois da acetilação do grupo amino da extremidade N como se descreveu na nota h) acima referida, tratou-se a polipéptido-resina com l-hidroxi-benzotriazol (1 milimole) em DMF (20 ml) durante uma hora, para garantir a eliminação dos grupos de protecção tosilo nas cadeias laterais de todos os grupos His(Tos).
- k) Obteve-se a Boc-His(Tos)-O-(resina) utilizada como material de partida na firma Peninsula Laboratories Europe Ltd..
- l) Utilizou-se Boc-D-Gln-OBt (2 milimoles x 2) de preferência ao correspondente anidrido simétrico.
- m) Usou-se o sal de tosionato de Boc-D-Arg-OBt (2 milimoles x 2) de preferência ao correspondente anidrido simétrico.

- 
- n) Prepararam-se os polipéptidos de acordo com a presente invenção que têm um grupo acilo mais complexo na extremidade N usando o anidrido do ácido carboxílico apropriado, em vez de um anidrido de aminoácido, no último ciclo da maneira de proceder delineada nas operações 1 a 8 do Exemplo 1. Os anidridos dos ácidos carboxílicos apropriados eram ou comercialmente disponíveis (anidrido succínico e anidrido propiónico) ou prepararam-se a partir dos ácidos carboxílicos apropriados (todos comercialmente disponíveis) usando a maneira de proceder descrita no Exemplo 1 para a preparação dos anidridos de aminoácidos protegidos com Boc a partir de aminoácidos protegidos com Boc.
- o) Antes da eliminação do grupo de protecção Boc no aminoácido da extremidade N, à qual se pretende ligar o ácido carboxílico apropriado ou o aminoácido apropriado, tratou-se a resina polipeptídica com 1-hidroxi-benzotriazol (1 milimole) em DMF (20 ml) durante uma hora, para garantir a eliminação dos grupos de protecção de tosilo nas cadeias laterais de todos os grupos His(Tos).
- p) Utilizou-se Fmoc-Asp(OBu^t)-OBt (2 milimoles x 2) de preferência ao correspondente anidrido simétrico. Eliminou-se o grupo de protecção Fmoc tratando a resina polipeptídica assim obtida com uma mistura nas proporções de 1 : 5 em volume/volume de piperidina e DMF, durante vinte minutos. Lavou-se a resina polipeptídica com DMF (5 vezes) e com CH₂Cl₂ (três vezes). O grupo de protecção butilo terciário foi eliminado e o grupo acetilo na extremidade N foi introduzido usando a maneira de proceder delineada na nota h) acima referida.
- q) Acoplou-se o anidrido Z-D-Glp na extremidade N. No



entanto, por libertação do polipéptido assim formado da resina usando a maneira de proceder descrita no Exemplo 1, ocorreu a abertura do anel do aminoácido da extremidade N Z-D-Glp para se formar um aminoácido Z-D-Glu(OMe) na extremidade N.

- r) O grupo de protecção Boc no composto nº 21 do Exemplo 2 foi clivado por tratamento com ácido clorídrico 2 molar em ácido acético (5 ml) durante uma hora, à temperatura ambiente.
- s) A Boc-D-Leu-O-(resina) utilizada como material de partida foi obtida na firma Peninsula Laboratories Europe Ltd..
- t) Utilizou-se Boc-Aib-OBt (2 milimoles x 2) em vez do correspondente anidrido simétrico.
- u) Utilizou-se Boc-D-Pal-OBt (2 milimoles) de preferência ao correspondente anidrido simétrico.
- v) O material obtido depois das maneiras de proceder descritas nas notas h) e j) acima referidas tinha um grupo Ac-Lys(Z)- na extremidade N. Este foi hidrogenado usando a maneira de proceder descrita na nota c) acima referida.
- w) Preparou-se este polipéptido por hidrogenólise do grupo de protecção benzilo no composto anterior, usando a maneira de proceder descrita na nota c) acima citada.
- x) Utilizou-se Boc-Pal-OBt (2 milimoles) de preferência ao correspondente anidrido simétrico.
- y) Utilizaram-se Fmoc-His(Fmoc)-OBt (2 mmoles), Fmoc-Ser(Bu^t)-OBt (2 mmoles) e Fmoc-Trp-OBt (2 mmoles) em vez dos correspondentes anidridos de aminoácidos protegidos com Boc. Os grupos de protecção Fmoc fo-



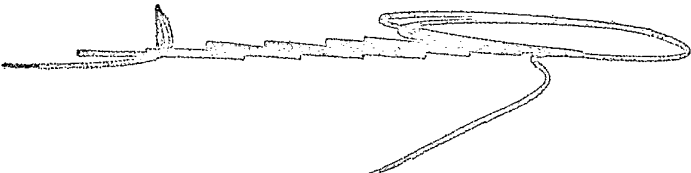
ram eliminados tratando a resina ligada com o polipeptido assim obtida com uma mistura na proporção de 1 : 5 em volume/volume de piperidina e DMF durante vinte minutos. Lavou-se a resina ligada ao polipeptido com DMF (cinco vezes) e com CH_2Cl_2 (três vezes). O grupo de protecção butilo terciário foi eliminado usando as operações 1 até 6 do ciclo descrito do Exemplo 1 e o grupo propionilo foi introduzido usando a maneira de proceder delineada na nota n) acima mencionada.

z) Utilizou-se Boc-L-Nal-OBt (2 milimoles) de preferência ao correspondente anidrido simétrico.

aa) Eliminou-se o grupo de protecção Boc de Boc-Leu-O-(resina) e fez-se reagir a leucina ligada à resina com Fmoc-Glu(OBu^t)-OBt. Separou-se o grupo de protecção Fmoc usando a maneira de proceder descrita na nota p) acima mencionada. Por sua vez, acoplaram-se Fmoc-D-Ala-OBt, Fmoc-Val-OBt, Fmoc-Ala-OBt, Fmoc-Trp-OBt e Fmoc-His(Fmoc)-OBt e clivaram-se os grupos de protecção Fmoc e butilo terciário usando as maneiras de proceder descritas na nota p) acima referida. O grupo acetilo na extremidade N foi introduzido usando a reacção com anidrido acético e seguindo a maneira de proceder descrita no fim da nota h) acima referida.

bb) Repetiu-se a maneira de proceder descrita na nota aa) imediatamente acima, com a excepção de se ter usado Fmoc-Asp(OBu^t)-OBt em vez de Fmoc-Glu(OBu^t)-OBt.

A não ser que se indique outra coisa, todos os anidridos de aminoácidos protegidos com Boc utilizados como materiais de partida foram obtidos por reacção dos correspondentes aminoácidos protegidos com Boc comercialmente disponíveis, como



se descreveu na parte do Exemplo 1 que se refere à preparação das substâncias de partida.

O sal de tosilato de Boc-D-Deh-OBt, Boc-D-Gln-OBt, o sal de tosilato de Boc-D-Arg-OBt, Fmoc-Asp(OBu^t)-OBt, Fmoc-His(Fmoc)-OBt, Fmoc-Ser(Bu^t)-OBt, Fmoc-Trp-OBt, Fmoc-Glu(OBu^t)-OBt, Fmoc-D-Ala-OBt, Fmoc-Val-OBt, Fmoc-Ala-OBt, Boc-Pal-OBt e Boc-L-Nal-OBt foram todos preparados a partir dos correspondentes aminoácidos protegidos usando a maneira de proceder que se descreveu na parte do Exemplo 1 que se refere à preparação de substâncias de partida, que descreve a preparação do sal de tosilato de Z-Arg-OBt a partir do sal de tosilato Z-Arg.

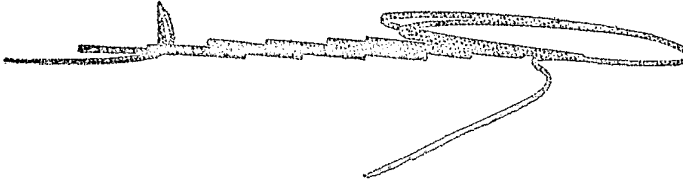
Preparou-se Boc-Aib-ODt a partir de Boc-Aib-OH, usando a maneira de proceder descrita na parte do Exemplo 1 que se refere à preparação dos materiais de partida que descreve a preparação de sal de tosilato Z-Arg-OBt a partir do sal de tosilato de Z-Arg, com a diferença de, em vez de l-hidroxi-benzotriazol, se ter empregado 3-hidroxi-3,4-di-hidro-benzo-1,2,3-triazina.

Obteve-se Boc-D-Deh por tratamento do correspondente aminoácido com (Boc)₂O.

Obtiveram-se Boc-D-Gln, Boc-Asn, Boc-D-pcF, Boc-Ala, Z-D-Glp, Boc-D-Nal e Boc-Aib na firma Bachem AG e D-Deh foi preparado usando o método descrito na Memória da Patente Europeia Número 97031. Boc-Pal foi obtido usando as maneiras de proceder descritas em International Journal of Peptide and Protein Research, 1984, 24, 197. Obteve-se Fmoc-Asp(OBu^t) na firma Cambridge Research Biochemicals Ltd.

A Boc-MeLeu-O-(resina) utilizada como material de partida foi obtida da seguinte forma :

À temperatura ambiente, agitou-se durante dois dias



uma mistura de uma resina de polistireno-divinilbenzeno hidroximetilada (10 gramas; 4 milimoles), Boc-MeLeu (1 grama; 4 milimoles), DCCI (0,83 grama; 4 milimoles), 4-dimetilaminopiridina (0,05 grama; 0,4 milimole) e cloreto de metileno (100 ml). Filtrou-se a mistura e tratou-se a resina de maneira semelhante. Separou-se por filtração a Boc-MeLeu-O-(resina), lavou-se com cloreto de metileno (3 x 50ml), DMF (3 x 50 ml) e isopropanol (3 x 50 ml) e secou-se.

Para minimizar as reacções secundárias, acetilou-se a Boc-MeLeu-O-(resina) agitando uma mistura da resina, anidrido acético (1,1 ml; 0,012 mole), trietilamina (1,7 ml; 0,012 mole) e DMF (50 ml), à temperatura ambiente durante uma hora. Separou-se a resina por filtração e lavou-se com cloreto de metileno, DMF e isopropanol, como se referiu acima.

A Boc-Phe-O-(resina), Boc-Ile-O-(resina) e Boc-Pro-O-(resina) usadas como materiais de partida foram obtidas comercialmente.

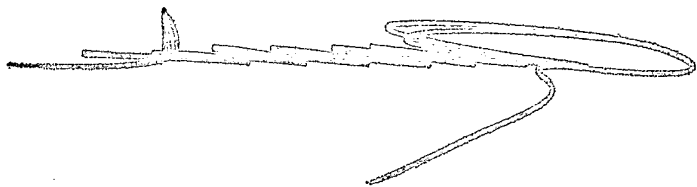
Exemplo 3

Síntese em Fase Sólida de Ac-D-Nal-Pro-D-pcF-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-OMe, Utilizando um Sintetizador de Péptidos Biosearch (SAM 2)

Empregou-se uma resina de polistireno-divinilbenzeno hidroximetilada. Colocou-se Boc-Leu-O-(resina) (0,6 grama, 0,5 milimole) no vaso de reacção e utilizou-se a seguinte sequência de operações para acoplar Boc-His(Tos) :

Fase	Reagentes e Operações	Tempo de Reacção (minutos)
------	-----------------------	----------------------------

1	Lavagem com CH ₂ Cl ₂ (três vezes)	
---	--	--



- 2 Adição de uma mistura nas proporções de 45 : 52,5 : 2,5 v/v de TFA, CH_2Cl_2 e anisol 1
- 3 Adição de uma mistura nas proporções de 45 : 52,5 : 2,5 em v/v de TFA, CH_2Cl_2 e anisol 20
- 4 Lavagem com CH_2Cl_2
- 5 Lavagem com DMF (duas vezes)
- 6 Lavagem com CH_2Cl_2
- 7 Adição de uma mistura na proporção de 1 : 9 em v/v de di-isopropil-
-etilamina e CH_2Cl_2 (três vezes) 0,7
- 8 Lavagem com CH_2Cl_2 (quatro vezes)
- 9 Lavagem com DMF
- 10 Lavagem com CH_2Cl_2
- 11 Adição de Boc-His(Tos) (3,3 mM) e de DICI (3,3 mM) em DMF 110
- 12 Lavagem com DMF (duas vezes)
- 13 Lavagem com CH_2Cl_2
- 14 Adição de uma mistura nas proporções de 1 : 9 em v/v de di-isopropil-
-etilamina e de CH_2Cl_2 0,7
- 15 Lavagem com DMF
- 16 Adição de anidrido acético 30
- 17 Lavagem com DMF (duas vezes)



Repetiu-se o ciclo das fases 1 até 17, com a exceção de, na fase 11, em vez de Boc-His(Tos), se terem introduzido os seguintes reagentes por sua vez, uma vez por ciclo:

Boc-Gly, Boc-Val, Boc-Ala, Boc-Trp, Boc-His(Tos), Boc-D-pcF, Boc-Pro e Boc-D-Nal.

Tratou-se o polipéptido assim formado, ainda ligado à resina, com uma solução 1 molar de 1-hidroxi-benzotriazol em DMF (20 ml) durante uma hora. Lavou-se a resina com DMF (três vezes) e com CH_2Cl_2 (três vezes). Desta forma, obteve-se Boc-D-Nal-Pro-D-pcF-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-O-(resina).

Depois de se eliminar o grupo Boc na extremidade N usando as fases 1 até 10 acima referidas, seguiu-se a maneira de proceder descrita na nota h) ao fundo da Tabela I do Exemplo 2, para introduzir um grupo acetilo na extremidade N.

Separou-se o polipéptido da resina e purificou-se por cromatografia, usando as maneiras de proceder descritas no Exemplo 1. Procedendo desta forma, obteve-se, sob a forma de pó branco (0,05 grama) do polipéptido de fórmula

Ac-D-Nal-Pro-D-pcF-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-OMe.

Espectro de massa : m/e 1350 (P+1).

Todos os aminoácidos protegidos com Boc eram comercialmente disponíveis.

Exemplo 4

Repetiu-se o processo descrito no Exemplo 3, usando o aminoácido protegido na extremidade C apropriado ligado por uma ligação de éster à resina e o aminoácido protegido adequado. Estes polipéptidos, ainda ligados à resina, que continham aminoácido protegido com His(Tos) foram tratados com 1-hidroxi-benzotriazol e, em seguida, com anidrido acético, como se descreve

veu no Exemplo 3. Obtiveram-se assim os polipéptidos descritos na Tabela seguinte, cujas estruturas foram confirmadas por espectroscopia de massa e por análise do seu teor de aminoácidos, depois de hidrólise acídica.

TABELA II

Ex.4 Nº	Polipéptido	Massa m/e (P+1)
1	Ac-D-Nal-Pro-D-pcF-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-OMe	1364,5
2	Ac-D-Nal-Pro-D-Nal-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-OMe	1380,5
3	Ac-L-Nal-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1086,7
4	Ac-D-Nal-D-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1077
5	Ac-D-pcF-His-Trp-Ala-Val-Sar-His-Leu-OMe	1070
6 ^a	Naft-2-ilacetil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu- -OMe	1015
7 ^a	4-Clorofenilacetil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-OMe	999
8 ^a	3-Fenilpropionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu- -OMe	979
9	Ac-D-pcF-His-Trp-MeAla-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	1084
10	Ac-D-pcF-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His(π -Me)-Leu- -OMe	1084

Tabela II (continuação)

Ex.4 Nº	Polipéptido	Massa m/e (P+1)
11	Ac-D-pcF-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His(τ -Me)-Leu- -OMe	1084
12	Ac-D-pcF-His-Trp-Ala-MeVal-D-Ala-His-Leu-OMe	1084
13	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-pcF-His-Leu-OMe	999
14	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Pro-His-Leu-OMe	915
15	Ac-His-Trp-Ala-Val-Ala-His-Leu-OMe	889
16	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ser(CH ₂ Ph)-His-Leu-OMe	995
17 ^b	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ser-His-Leu-OMe	905
18 ^c	Propionil-His-Trp-Ala-Val-Sar-His-Leu-OMe	903
19 ^a	Isobutiril-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	917
20 ^a	Isovaleril-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	931
21 ^a	Pivaloil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	931
22 ^a	4-Piridil-acetil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu- -OMe	966
23 ^d	Pr ⁱ -His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	889
24 ^c	Propionil-His-Val-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	816,8
25 ^c	Propionil-His-Lys(Z(2Cl))-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-OMe	1013,9

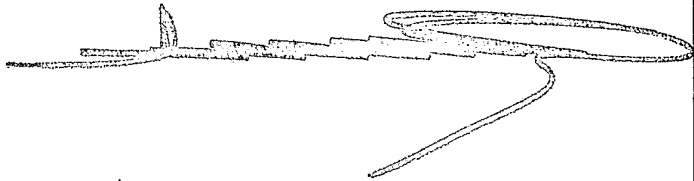
Tabela II (continuação)

Ex.4 Nº	Polipeptido	Massa m/e (P+1)
26 ^e	Propionil-His-Lys-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	845
27 ^f	Propionil-His-Lys(Ac)-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	887,8
28 ^{c,g}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Val-OMe	889
29 ^h	Ac-His-Trp-Ala-Aib-D-Ala-His-Leu-OMe	875,4
30 ^c	Propionil-His-Leu-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	830
31 ^c	Propionil-His-Pal-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	865,7
32 ^c	Propionil-His-L-Nal-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	914
33 ^{c,i}	Propionil-His-MeTrp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	917
34 ^j	Z-His-MeTrp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	995
35 ^{g,k}	Z-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Val-OMe	967,9
36 ^l	Z-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-MeLeu-OMe	996
37	Ac-His-Trp-Ala-Phe-D-Ala-His-Leu-OMe	937,6
38 ^c	Propionil-His-pcF-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OMe	898
39	Ac-His-Trp-Ala-Thr(CH ₂ Ph)-D-Ala-His-Leu-OMe	981
40 ^e	Ac-His-Trp-Ala-Thr-D-Ala-His-Leu-OMe	891
41	Ac-His-Trp-Ala-Lys(Z(2Cl))-D-Ala-His-Leu-OMe	1086

Tabela II (continuação)

Ex.4 Nº	Polipéptido	Massa m/e (P+1)
42 ^h	Ac-His-Trp-Ala-Val-Aib-His-Leu-OMe	903
43 ^{c,m}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-MeVal-OMe	903
44 ^{c,m}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-MeAhx-OMe	917
45 ^c	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-MeIle-OMe	917
46	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Lys(Z(2Cl))-His-Leu-OMe	1114
47 ^e	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Lys-His-Leu-OMe	946,4

- a) Os polipéptidos de acordo com a presente invenção que têm um grupo acilo mais complexo na extremidade N foram preparados utilizando o ácido carboxílico a apropriado, em vez de um aminoácido, no último ciclo da maneira de proceder delineada nas fases 1 a 17 do Exemplo 3. Os ácidos carboxílicos apropriados eram todos comercialmente disponíveis.
- b) A hidrogenólise do grupo de protecção benzilo no composto nº 16 do Exemplo 4, usando a maneira de proceder que se descreveu na nota c) do Exemplo 2, originou este polipéptido.
- c) Prepararam-se os polipéptidos de acordo com a presente invenção que têm um grupo propionilo na extremidade N usando anidrido propiónico em vez de anidrido acético na maneira de proceder descrita na nota h) por baixo da Tabela I, no Exemplo 2.



- d) Os polipéptidos de acordo com a presente invenção que têm um substituinte N-alquilo na extremidade N foram preparados procedendo de acordo com a seguinte maneira de proceder :
- Repetiu-se o ciclo de operações descritas no Exemplo 3, usando o aminoácido com a extremidade C apropriada, ligado por uma ligação de éster à resina. Depois de o aminoácido da extremidade N ter sido acoplado, completaram-se as operações 1 até 10 delineadas na maneira de proceder do Exemplo 3, para remover o grupo de protecção Boc da extremidade N e, em seguida, tratou-se a resina de polipéptido com 1-hidroxi-benzotriazol, para eliminar o grupo de protecção tosilo na cadeia lateral do grupo His(Tos). Suspendeu-se então a resina contendo o polipéptido em uma mistura na proporção de 100 : 1 em volume/volume de DMF e de ácido acético. Adicionou-se, por sua vez, acetona (2,5 equivalentes) e ciano-boro-hidreto de sódio (2,5 equivalentes). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante uma hora e separou-se por filtração a resina com o polipéptido ligado. Separou-se o polipéptido N-alquilado a partir da resina, usando a maneira de proceder delineada no Exemplo 3.
- e) Obteve-se este polipéptido por hidrogenólise do composto anterior, usando a maneira de proceder descrita na nota c) do Exemplo 2.
- f) Obteve-se este polipéptido por acetilação do composto anterior com anidrido acético, à temperatura ambiente durante trinta minutos.
- g) Obteve-se comercialmente a Boc-Val-O-(resina).
- h) Utilizou-se Boc-Aib-ODt (2 x 3,3 mM), de preferência a uma mistura de Boc-Aib e DICI e cada tempo de

reacção foi igual a trinta minutos.

- i) Utilizou-se Boc-His(Z), em vez de Boc-His(Tos).
- j) Obteve-se este polipéptido como subproduto da preparação do composto nº 33 do Exemplo 4.
- k) Numa repetição da preparação do composto nº 28 do Exemplo 4, utilizou-se Boc-His(Z), em vez de Boc-His(Tos). Dessa forma, obteve-se como subproduto o polipéptido que tem um grupo Z na extremidade N.
- l) Durante uma tentativa para preparar o composto nº 37 do Exemplo 2, adoptando a maneira de proceder descrita no Exemplo 3, utilizou-se Boc-His(Z), em vez de Boc-His(Tos). Procedendo de acordo com esta maneira de proceder, obteve-se como subproduto o polipéptido que tem um grupo Z na extremidade N.
- m) Conforme apropriado, obteve-se Boc-MeVal-O-(resina) ou Boc-MeAhx-O-(resina) ligando Boc-MeVal ou Boc-MeAhx à resina, usando a maneira de proceder descrita no fim do Exemplo 2, para a preparação de Boc-MeLeu-O-(resina).

Exemplo 5

Agitou-se à temperatura ambiente durante dezasseis horas uma mistura do polipéptido de acordo com a presente invenção descrito no Exemplo 1 (20 mg) e uma solução na proporção de 1 : 2 em peso/peso de metilamina em metanol (2 ml). Evaporou-se a mistura por evaporação rotativa em vácuo e liofilisou-se o óleo residual. Procedendo desta forma, obteve-se o polipéptido de fórmula Z-Arg-Pro-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-NHMe, sob a forma de pó branco (20 mg).

Espectro de massa : m/e 1495,5 (P+1).

Exemplo 6

Repetiu-se o processo descrito no Exemplo 5, usando o polipéptido apropriado de acordo com a presente invenção, que tem um éster de metilo na sua extremidade C e a amina apropriada. Obtiveram-se desta forma os polipéptidos descritos na Tabela seguinte, cujas estruturas foram confirmadas por espectroscopia de massa.

TABELA III

Ex.6 Nº	Polipéptidos	Massa m/e (P+1)
1 ⁺	Z-Arg-Pro-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-NH ₂	1481,6
2 ⁺	Z-Arg-Pro-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu- -NH ₂	1467
3 [*]	Z-Arg-Pro-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -NH(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	1438
4	Z-Arg-Pro-Lys(Z)-D-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-NHMe	1486
5 ⁺	Z-Arg-Pro-Lys(Z)-D-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-NH ₂	1472
6 ^a	Z-Arg-Pro-Lys(Z)-D-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-NH(CH ₂) ₂ OH	1516,7
7	Z-Arg-Pro-Lys(Z)-D-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-N(CH ₃) ₂	1500,6

Tabela III (continuação)

Ex. 6 Nº	Polipéptidos	Massa m/e (P+1)
8 ^b	Z-Arg-Pro-Lys(Z)-D-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-NHEt	1500,5
9	Naft-2-iloxiacetil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-NHMe	1030,6
10	Indol-3-il-acetil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His- -Leu-NHMe	1003,7
11	Ac-Asp-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-NHMe	1003
12	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-NHMe	887,9
13	Z-Arg-Pro-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu- -NHMe	481,5
14	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-MeLeu-NHMe	916
15 ^c	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-NH-ciclo- pencil	843
16	Isobutiril-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-NHMe	916,6
17	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-NHMe	901
18 ^c	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-NH-ciclo- -hexilo	857
19 ^{d,e}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu- -NHCH ₂ CH ₂ Ph	992
20	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-Lys(Z)-Leu-NHMe	1013

Tabela III (continuação)

Ex.6 Nº	Polipéptidos	Massa m/e (P+1)
21 ^{d,f}	Propionil-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-piperidino	843
22 ^{d,e}	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-NH-ciclopentilo	942
23 ^{d,g}	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OPr ⁱ	917
24 ^{d,g}	Ac-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-OCH ₂ CH ₂ Pr ⁱ	832

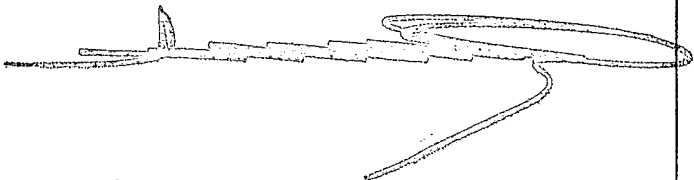
+ Utilizou-se uma solução saturada de amoníaco em metanol (5 ml).

* Utilizou-se uma solução isopentilamina (0,2 ml) em metanol (5 ml). Aqueceu-se a mistura a refluxo durante seis horas, evaporou-se por evaporação rotativa em vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia.

a) Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante uma semana.

b) Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante dois dias.

c) Substituiu-se o éster de metilo do polipéptido apropriado de acordo com a presente invenção pela correspondente resina contendo o polipéptido (0,25 milimole) que se suspendeu numa mistura na proporção de 1 : 1 em volume/volume de DMF e de metanol (5 ml) e tratou-se sucessivamente com a amina apropriada.



da (aproximadamente 0,5 milimole) e com cianeto de potássio (0,05 grama). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante dezasseis horas e filtrou-se. Evaporou-se o filtrado por evaporação rotativa em vácuo e liofilizou-se o óleo residual para se obter o polipéptido de acordo com a presente invenção.

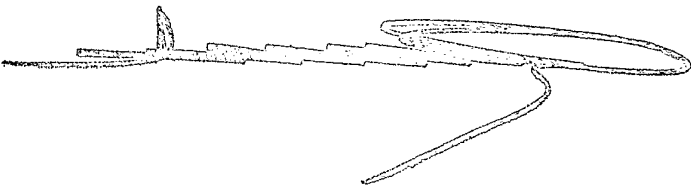
- d) Como se descreveu na nota c) anterior, suspendeu-se a resina polipeptídica numa mistura na proporção de 1 : 1 em volume/volume de DMF e de metanol (5 ml cada) e tratou-se sucessivamente com a amina apropriada (aproximadamente 0,5 mole) e com cianeto de potássio.
- e) Realizou-se a reacção a 50°C durante uma semana.
- f) Realizou-se a reacção a 50°C durante um mês.
- g) Não se adicionou amina e substituiu-se o metanol pelo álcool apropriado. A reacção efectuou-se a 55°C durante uma semana.

Exemplo 7

À temperatura ambiente, agitou-se durante vinte e quatro horas uma mistura do polipéptido de acordo com a presente invenção, descrito no Exemplo 1 (20 mg), uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N (0,03 ml), metanol (1 ml) e água (2 ml). Cromatografou-se a mistura reaccional numa coluna de Sephadex LH20, usando uma mistura na proporção de 1 : 1 em volume/volume de ácido acético e de água como eluente. Reuniram-se e liofilizaram-se as fracções que contêm o produto. Obteve-se assim o composto de fórmula Z-Arg-Pro-Lys(Z)-His-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-OH, sob a forma de pó branco (20 mg).

Espectro de massa : m/e 1482,7 (P+1).

Repetiu-se o processo imediatamente descrito acima,



com a excepção de se ter usado como o material polipeptídico de partida o Composto Número 9 do Exemplo 4. Obteve-se assim o composto da fórmula

Ac-D-pcF-His-Trp-MeAla-Val-D-Ala-His-Leu-OH.

Espectro de massa: m/e 1070 (P+1).

Exemplo 8

Síntese em Fase Sólida do Polipéptido da Fórmula Ac-Gly-Asn-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH₂ Utilizando um Sintetizador de Péptidos Applied Biosystems 430A

Utilizou-se uma resina de metil-benzidrilamano.

No vaso reaccional, colocou-se Boc-Leu-NH-CH(C₆H₄.pCH₃)-C₆H₄-(resina) (1 grama; 0,5 milimole) e repetiu-se o ciclo de operações 1 a 8 descrito no Exemplo 1, utilizando sucessivamente na operação 7 os seguintes reagentes (os tempos de reacção são indicados dentro de parênteses) :

anidrido de Boc-His(Tos) (26 minutos), anidrido de Boc-Gly (16 minutos), anidrido de Boc-Val (1 mM x 2; 26 minutos), anidrido de Boc-Ala (16 minutos), anidrido de Boc-Trp (26 minutos), anidrido de Boc-His(Tos) (26 minutos), Boc-Asn-OBt (2 milimoles x 2; 2 horas) e anidrido de Boc-Gly (16 minutos).

Durante o acoplamento de Boc-Asn-OBt, liberta-se l-hidroxi-benzotriazol por meio do qual se eliminam os grupos de protecção de tosilo nas cadeias laterais do aminoácido His(Tos). Para garantir a eliminação completa do grupo de protecção de tosilo, tratou-se a resina de polipéptido protegida com Boc com l-hidroxi-benzotriazol usando a maneira de proceder descrita no Exemplo 3.

Utilizaram-se as operações 1 até 6 da maneira de proceder delineada no Exemplo 1 acima descrito para eliminar o grupo Boc na extremidade N. Agitou-se à temperatura ambiente du

rante duas horas uma mistura da polipéptido-resina assim obtida, DMF (5 ml), N-metil-morfolina (0,06 ml), anidrido acético (2,5 ml) e DCCI (0,26 grama). Isolou-se a polipéptido-resina, lavou-se sucessivamente com DMF (2 x 10 ml) e metanol (3 x 10 ml) e secou-se. Obteve-se assim Ac-Gly-Asn-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH-CH(C₆H₄.pCH₃)-C₆H₄-(resina).

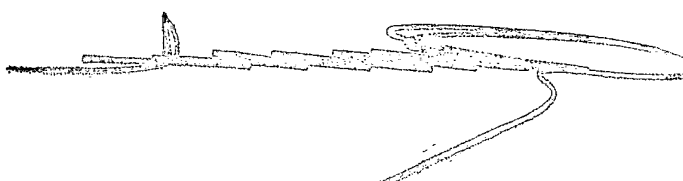
Agitou-se a 0°C durante uma hora uma mistura desta polipéptido-resina (1,3 gramas), fluoreto de hidrogénio recentemente destilado (15 ml) e anisol (1,5 ml). Evaporou-se o dissolvente em vácuo e lavou-se o resíduo com éter dietílico (2 x 15 ml) e extraiu-se com uma mistura na proporção de 1 : 1 em volume/volume de ácido acético e água (4 x 10 ml). Reuniram-se os extractos, evaporaram-se em vácuo e liofilizaram-se para se obter o produto bruto (0,39 grama), que se purificou por cromatografia numa coluna de Sephadex G25, eluindo com uma mistura na proporção de 1 : 1 em volume/volume de ácido acético e água. Reuniram-se as fracções que contêm o produto, evaporaram-se em vácuo e liofilizaram-se. O produto foi purificado por cromatografia numa coluna de gel de sílica de fase inversa preparativa. Obteve-se assim o composto de fórmula Ac-Gly-Asn-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH₂, sob a forma de pó branco (0,2 grama).

Espectro de massa : m/e 1031 (P+1).

A Boc-Leu-NH-CH(C₆H₄.pCH₃)-C₆H₄-(resina) utilizada como material de partida foi obtida por acoplamento de anidrido de Boc-Leu e a resina de metil-benzidrilamina foi obtida da firma Applied Biosystems, Ltd. Repetiu-se a reacção de acoplamento e, em seguida, acetilou-se a resina usando a maneira de proceder acima descrita.

Exemplo 9

Repetiram-se as maneiras de proceder descritas no Exemplo 8, usando os anidridos de aminoácidos protegidos com Boc apropriados e Boc-His(π -CH₂OCH₂Ph)-OBt, para se obter Boc-

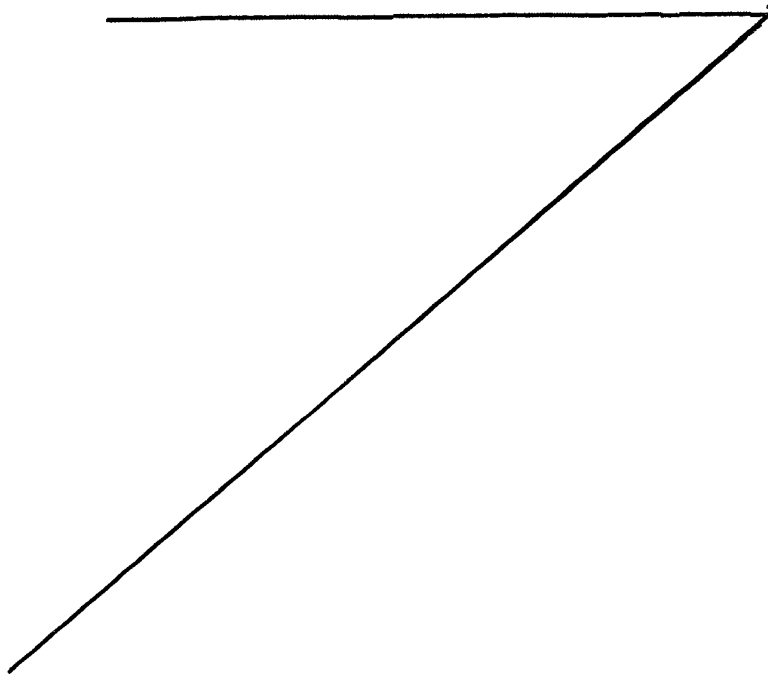


-D-Nal-His(α -CH₂OCH₂Ph)-Trp-Ala-Val-Gly-His(α -CH₂OCH₂Ph)-Leu-
-NH-CH(C₆H₄.pCH₃)-C₆H₄-(resina).

Introduziu-se um grupo acetilo na extremidade N como se descreveu no Exemplo 8. Separou-se o polipéptido da resina e eliminou-se os grupos de protecção benziloxi-metilo em cada His usando fluoreto de hidrogénio, como se descreveu no Exemplo 8. Obteve-se assim um composto de fórmula Ac-D-Nal-His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH₂.

Espectro de massa : m/e 1057 (P+1).

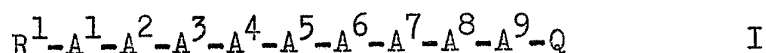
O Boc-His(α -CH₂OCH₂Ph)-OBt utilizado como material de partida foi preparado a partir de Boc-His(α -CH₂OCH₂Ph) comercialmente disponível, utilizando a maneira de proceder descrita na parte do Exemplo 1 que se refere à preparação dos materiais de partida para a preparação do sal de tosilato de Z-Arg-OBt a partir do sal de tosilato de Z-Arg.



R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Processo para a preparação de polipéptidos de fórmula (I)



na qual

R^1 significa hidrogénio ou alquilo com 1-6 átomos de C que opcionalmente possuir um substituinte fenilo e na qual o referido radical fenilo substituinte pode opcionalmente possuir um substituinte escolhido de entre halogénio, alquilo com 1-4 átomos de C, alcoxi com 1-4 átomos de C, hidroxí, ciano ou nitro, ou R^1 significa alcanóilo com 2-6 átomos de C que pode opcionalmente possuir um ou mais substituintes escolhidos de entre carboxi, alcoxi com 1-4 átomos de C-carbonilo, amino, alquilamino com 1-4 átomos de C, di-(alquilo com 1-4 átomos de C)-amino, fenilo, fenoxi, naftilo, imidazolilo, naftiloxi, piridilo, indolilo e tienilo e em que um ou mais dos mencionados grupos arilo, fenoxi, naftiloxi ou heteroarilo podem opcionalmente possuir um ou mais substituintes escolhidos de entre halogéneo, alquilo com 1-4 átomos de C, alcoxi com 1-4 átomos de C, hidroxí, ciano e nitro; ou

R^1 é cicloalcoxi com 4-6 átomos de C-carbonilo; ou

R^1 é alcoxi com 1-4 átomos de C-carbonilo que opcionalmente pode possuir um ou dois substituintes fenilo e em que ou um ou ambos os citados substituintes fenilo podem opcionalmente possuir um substituinte halogéneo, nitro ou alcoxi com 1-4 átomos de C; A^1 é uma ligação directa a A^2 ou é Gly, Arg, D-Arg, Lys, Lys(Z), Phe, D-Phe, Asp, L-Nal, D-Nal, D-pcF, D-pbF, D-pfF, D-dcF, Pro, D-Deh, β Ala ou Glp;

A^2 é uma ligação directa a A^3 ou é Gly, Pro ou Asn;

A^3 é uma ligação directa a R^4 ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;

A^4 é His, D-His, MeHis, EtHis, PrHis, His(τ -Me), His(κ -Me),

D-Gln, D-Glu(OMe), D-Glp, Leu, D-Leu, MeLeu, Lys, Pal, D-Pal, Phe, D-Phe, Pro, Arg, Glu, His(COPh), Trp ou Thr;

A⁵ é Trp, MeTrp, Trp(Me), Trp(For), Val, DL(For), Val, DL-Flg, L-Nal, pcF, Leu, Lys, Pal, Cha, Lys(Z(2Cl) ou Lys(COCH₃));

A⁶ é Ala, MeAla, Aib, Gly, Pro, Leu, Phe, D-Phe, Ser, Val, L-Nal, Thr, Arg ou Glu;

A⁷ é Val, MeVal, Aib, Leu, Ile, Thr(CH₂Ph), Thr, Phe, D-Phe, Lys(Z(2Cl), Ser ou DL-Flg;

A⁸ é Gly, Sar, Ala, D-Ala, D-Ser, D-Ser(CH₂Ph), D-pcF, D-Ala(NH₂), D-Ala(NHZ(Cl)), Aib, D-Pro, D-Lys, Asp, D-Arg, D-Lys(Z(2Cl)), Val, Ac³c, Ac⁵c ou Ac⁶c;

A⁹ é His, MeHis, His(τ -Me), His(κ -Me), D-pcF, Aib, Val, Leu, MeLeu, Ala, Ile, Ahx, Ape, Met, Pro, Phe, D-Phe, Gln, Lys, Lys(Z), Pal, Ser, Ser(CH₂Ph), Thr, Thr(CH₂Ph), Glu, Asp, Asp(OBu^t), Trp ou L-Nal; e

Q é um grupo da fórmula -A¹⁰.R² em que A¹⁰ é Leu, D-Leu, MeLeu, Ile, MeIle, Ahx, MeAhx, Aib, Pro, Val, MeVal, Phe, Ape, MeApe, Met, Ser, Gln, Glu ou Trp e R² é hidroxilado ou amino; ou R² é hidroxilado ou amino; ou R² é alquilamino com 1-3 átomos de C, dialquilamino com até 4 átomos de carbono ou alcoxi com 1-3 átomos de C, cada um opcionalmente possuindo um substituinte hidroxilado, alcoxi com 1-3 átomos de C, amino, alquilamino com 1-6 átomos de C, dialquilamino com até 8 átomos de carbono ou fenil-alquilo com 1-3 átomos de C-amino, numa posição diferente da posição alfa em relação a um átomo de oxigênio ou de azoto, ou um substituinte -flúor-alquilo, com 1-3 átomos de C ou fluorfenilo; ou R² é um agrupamento cicloalquilamino com 3-6 átomos de C, N-alquil-N-cicloalquilamino com até 8 átomos de carbono ou dicicloalquilamino com até 12 átomos de carbono; ou R² é 1-pirrolidinilo, piperidino, morfolino, 1-piperazinilo ou 4-metil-piperazinil-1-ilo; ou

Q é alcoxi com 1-6 átomos de C, alquilamino com 1-10 átomos de C ou dialquilamino com até 10 átomos de carbono, cada um possuindo opcionalmente um substituinte hidroxilado, amino, alcoxi com 1-3 átomos de C, alquilamino com 1-6 átomos de C, dialquilamino com até 8 átomos de C, fenil-alquilo com 1-3 átomos de C-amino,

numa posição diferente de uma posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de azoto, ou um substituinte fenilo; ou Q é fenil-alquilo com 1-3 átomos de C; ou Q é cicloalquilo com 3-6 átomos de C-amino, N-alquil-N-cicloalquilamino com até 8 átomos de carbono ou diciticloalquilamino com até 12 átomos de carbono; ou

Q é 1-azetidínico, 1-pirrolidínico, piperidino, morfolino, 1-piperazinico ou 1-homopiperidínico, cada um possuindo opcionalmente em qualquer posição disponível incluindo qualquer átomo de azoto disponível um substituinte escolhido de entre alquilo com 1-6 átomos de C, fenilo e fenil-alquilo com 1-3 átomos de C e em que, dentro de R² ou de Q, um grupo fenilo pode opcionalmente possuir um substituinte escolhido de halogénico, alquilo, com 1-4 átomos de C, alcoxi com 1-4 átomos de C, hidroxil e ciano; ou de um sal farmacologicamente aceitável do referido polipéptido;

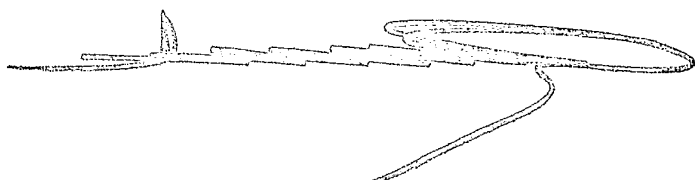
de com a condição que, quando R¹ é acetil e -A⁴-A⁵-A⁶-A⁷-A⁸-A⁹-Q é His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH₂ então -A¹-A²-A³ não é uma ligação directa a His,

caracterizado pelo facto de compreender

a) a remoção de um ou mais grupos de protecção de péptido convencionais de um polipéptido de modo a originar um polipéptido de fórmula I;

b) a formação de uma ligação de amida por acoplamento de duas unidades de péptidos, uma contendo um grupo de ácido carboxílico ou um seu derivado reactivo, e a outra contendo amino, de tal maneira que se obtenha um polipéptido protegido ou não protegido que tem a sequência indicada na fórmula (I), depois do que, caso isso seja necessário, se removem os grupos de protecção usando o processo a) acima mencionado;

c) para a preparação de um polipéptido de fórmula (I) em que R¹ é alcanóilo com 2-6 átomos de C que é não substituído ou substituído como se define acima, cicloalcoxi com 4-6 átomos de C-carbonilo ou alcoxi com 1-4 átomos de C-carbonilo que é não substituído ou substituído como se definiu acima, a reacção de um polipéptido protegido ou não protegido tendo a sequência indicada



na fórmula (I) em que R^1 é hidrogénio com um agente de acilação apropriado na presença de uma base, caso isso seja necessário, depois do que os grupos de protecção são removidos usando o processo a) acima citado;

d) para a preparação de um polipéptido de fórmula (I), em que R^2 é alcoxi com 1-3 átomos de C ou Q é alcoxi com 1-6 átomos de C, cada um opcionalmente substituído como se define acima, a esterificação de um polipéptido protegido ou não protegido tendo a sequência indicada na fórmula (I), em que R^2 ou Q é hidróxi ou um seu derivado reactivo, com um álcool apropriado, depois do que, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são removidos usando o processo a) acima referido;

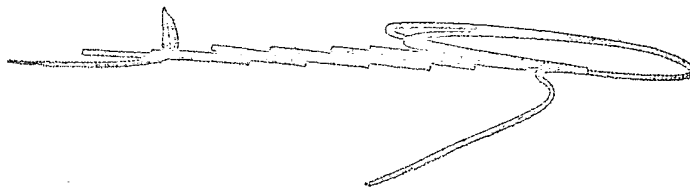
e) para a preparação de um polipéptido de fórmula (I) em que R^2 é amino, alquilamino com 1-3 átomos de C ou dialquilamino com até 4 átomos de C ou Q é alquilamino com 1-10 átomos de C, dialquilamino com até 10 átomos de C ou fenil-alquilamino com 1-3 átomos de C, cada um opcionalmente substituído como se define acima;

ou R^2 ou Q são cicloalquilamino com 3-6 átomos de C, N-alquil-N-cicloalquilamino com até 8 átomos de carbono ou dicicloalquilamino com até 12 átomos de carbono;

ou R^2 é l-pirrolidinilo, piperidino, morfolino, l-piperazinilo ou 4-metil-piperazin-1-ilo;

ou Q é l-aziridinilo, l-azetidínilo, l-pirrolidinilo, piperidino, morfolino, l-piperazinilo ou l-homopiperidinilo, cada um opcionalmente substituído como se definiu acima, a reacção de um polipéptido protegido ou não protegido tendo a sequência indicada na fórmula (I) em que R^2 ou Q é hidróxi ou um seu derivado reactivo ou alcoxi com 1-6 átomos de C, com amoníaco, com uma alquilamina, uma dialquilamina ou uma fenil-alquilamina apropriada ou com o composto heterocíclico apropriado, depois do que, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são removidos usando o processo a) acima mencionado;

f) para a preparação de um polipéptido de fórmula (I) em que R^2 é hidróxi, a hidrólise do polipéptido protegido ou não protegido tendo a sequência indicada na fórmula (I) em que R^2 é alcoxi

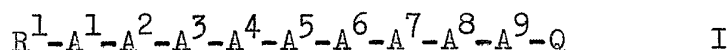


com 1-3 átomos de C, depois do que, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são removidos usando o processo a) acima citado; ou

g) para a preparação de um polipéptido de fórmula (I) em que R^1 é alquilo com 1-6 átomos de C que pode opcionalmente possuir um substituinte fenilo, a reacção de um polipéptido protegido ou não protegido que tem a sequência indicada na fórmula (I) em que R^1 é hidrogénio ou em que R^1 é hidrogénio e R^2 , quando Q é $-A^{10}.R^2$ ou Q é uma resina hidroximetilada ou reticulada com metil-benzidrilamina, com um aldeído com 1-6 átomos de C ou com uma cetona com 3-6 átomos de C apropriado, possuindo cada um opcionalmente um substituinte fenilo, na presença de um agente redutor apropriado, depois do que, caso isso seja necessário, o polipéptido é libertado do suporte sólido e depois do que, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são removidos usando o processo a) acima referido.

- 2ª -

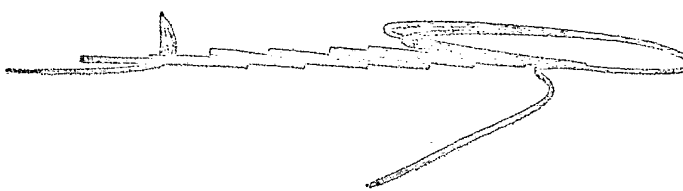
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se obter um polipéptido de fórmula (I)



na qual

R^1 é hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, benzilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, isovalerilo, benziloxycarbonilo, fenil-acetilo, 3-fenil-propionilo, 4-clorofenil-acetilo, 3-clorofenil-acetilo, 4-bromofenil-acetilo, 4-fluorfenil-acetilo, naftil-acetilo, imidazolil-acetilo, piridil-acetilo, tienil-acetilo, indolil-acetilo, fenoxi-acetilo, naftiloxiacetilo, 3-carboxi-propionilo, 3-metoxycarbonil-propionilo, glicilo, 3-aminopropionilo, terc-butoxycarbonilo ou ciclopentiloxycarbonilo;

A^1 é uma ligação directa ou é Gly, Arg, D-Arg, Lys, Lys(Z), Phe, D-Phe, Asp, D-pcF, D-Deh, L-Nal, β Ala, D-Nal ou Pro;



A^2 é uma ligação directa a A^3 ou é Gly, Pro ou Asn;
 A^3 é uma ligação directa a A^4 ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;
 A^4 é His, D-His, MeHis, EtHis, PrHis, His(τ -Me), His(κ -Me),
D-Gln, Lys, Pal, D-Pal, Phe, Pro, D-Glu(OMe), D-Glp ou Trp;
 A^5 é Trp, MeTrp, Trp(Me), Trp(For), L-Nal, pcF, Lys ou Pal;
 A^6 é Ala, MeAla, Aib, Gly, Leu, Ser, Val, ou Thr;
 A^7 é Val, MeVal, Aib, Leu, Ile ou Thr;
 A^8 é Gly, Sar, D-Ala, D-Ser, D-Ser(CH_2Ph), D-pcF, Aib ou D-Pro;
 A^9 é His, MeHis, His(τ -Me), His(κ -Me), Val, Leu, Pro, Phe,
Gln, Lys, Lys(Z) ou Pal; e
Q é um grupo da Fórmula $-A^{10}.R^2$ em que A^{10} é Leu, D-Leu, MeLeu,
Ile, Ahx, Aib, Val, Phe, Ape ou Met e R^2 é hidroxí ou amino, ou
 R^2 é alquilamino com 1-3 átomos de C, dialquilamino com até 4 á
tomos de C ou alcoxi com 1-3 átomos de C, cada um possuindo um
substituente amino, alquilamino com 1-6 átomos de C ou fenil-al
quilo com 1-3 átomos de C-amino, numa posição diferente da posi
ção alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de azoto ou um
substituente flúor-alquilo com 1-3 átomos de C ou fenilo; ou R^2
é cicloalquilamino com 3-6 átomos de C; ou R^2 é l-pirrolidinilo,
piperidino, morfolino ou l-piperazinilo;
ou Q é metoxi, isopropoxi, isobutoxi, isopentiloxi, metilamino,
isobutilamino, isopentilamino, l-etil-propilamino, ou 1,3-dime
til-butilamino, cada um possuindo opcionalmente um substituinte
amino, metilamino, isopropilamino, isobutilamino, isopentilami
no, benzilamino, ou fenetilamino, numa posição diferente da po
sição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de enxofre, ou
um substituinte fenilo, ou Q é benzilamino ou fenetilamino;
ou Q é cicloalquilamino com 3-6 átomos de C;
ou Q é l-pirrolidinilo, piperidino, morfolino ou l-piperazini
lo, cada um possuindo opcionalmente em qualquer posição disponí
vel, incluindo em qualquer átomo de azoto disponível um substi
tuinte escolhido de entre alquilo com 1-6 átomos de C, fenil e
fenil-alquilo com 1-3 átomos de C; e em que, dentro de Q, um
grupo fenilo pode opcionalmente possuir um substituinte escolhi
do de entre cloro, metilo, metoxi e hidroxí; ou um seu sal far
maceuticamente aceitável;

desde que, quando R^1 é acetilo e $-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9-Q$ é His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH₂, então $-A^1-A^2-A^3-$ não é uma ligação directa a His.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de se obter um polipeptido da fórmula (I) na qual

R^1 é hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, isovalerilo, benziloxicarbonilo, fenil-acetilo, 3-fenil-propionilo, 4-clorofenil-acetilo, naft-2-il-acetilo, 4-piridil-acetilo, indol-3-il-acetilo, naft-2-iloxiacetilo, 3-carboxi-propionilo ou terc.-butoxicarbonilo;

A^1 é uma ligação directa a A^2 ou é Gly, Arg, D-Arg, Lys, Lys(Z), Phe, D-Phe, Asp, D-pcF, D-Deh, L-Nal, β Ala, D-Nal ou Pro;

A^2 é uma ligação directa a A^3 ou é Gly, Pro ou Asn;

A^3 é uma ligação directa a A^4 ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;

A^4 é His, D-His, His(τ -Me), His(π -Me), D-Gln, Leu, Lys, Pal, D-Pal, Phe, Pro, D-Glu(OMe) ou D-Glp;

A^5 é Trp ou MeTrp;

A^6 é Ala, MeAla ou Aib;

A^7 é Val;

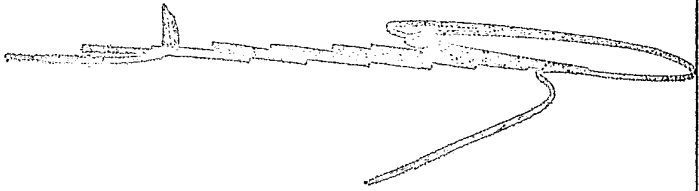
A^8 é Gly, Sar, D-Ala, D-Ser, D-Ser(CH₂Ph), D-pcF, Aib ou D-Pro;

A^9 é His, MeHis, His(τ -Me), His(π -Me), Leu, Pro, Gln, Phe, Lys, Lys(Z) ou Pal; e

Q é um grupo da fórmula $-A^{10}.R^2$ em que A^{10} é Leu, MeLeu, Phe ou Val e R^2 é metoxi, amino ou metilamino, cada um opcionalmente possuindo um substituinte trifluormetilo ou fenilo, ou

R^2 é etoxi ou etilamino, cada um possuindo opcionalmente um substituinte amino, metilamino, etilamino, isobutilamino, isopentilamino, benzilamino ou fenetilamino, numa posição diferente da posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de azoto, ou um substituinte trifluormetilo ou fenilo; ou R^2 é ciclo-pentilamino ou l-pirrolidinilo;

ou Q é metoxi, isopropoxi, isobutoxi, isopentiloxi, metilamino,



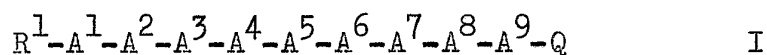
isobutilamino, isopentilamino, 1-etil-propilamino ou 1,3-dimetil-butilamino, cada um possuindo opcionalmente um substituinte amino, metilamino, isopropilamino, isobutilamino, isopentilamino, benzilamino ou fenetilamino, numa posição diferente da posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de fenilo, ou Q é benzilamino ou fenetilamino;

ou Q é ciclopentilamino, ciclo-hexilamino, piperidino, 4-fenil-piperidino, morfolino ou 4-benzil-piperazin-1-ilo;

ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável; com a condição de que, quando R^1 é acetilo e $-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9-Q$ é His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH₂, então $-A^1-A^2-A^3-$ não é uma ligação directa a His.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se obter um polipéptido da fórmula (I)



na qual

R^1 é hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, benzilo, acetilo, propionilo, butirilo, benziloxicarbonilo, fenil-acetilo, 3-fenil-propionilo, 4-clorofenil-acetilo, 4-bromofenil-acetilo, 4-fluorfenil-acetilo, naftil-acetilo, imidazolil-acetilo, piridil-acetilo, tienil-acetilo, indolil-acetilo, fenoxi-acetilo, naftiloxi-acetilo, 3-carboxipropionilo, 3-metoxicarbonil-propionilo, 3-aminopropionilo, glicilo, 3-aminopropionilo, terc.-butoxicarbonilo ou ciclopentiloxicarbonilo;

A^1 é uma ligação directa a A^2 ou é Gly, Arg, D-Arg, Lys, Lys(Z), Phe, D-Phe, Asp, D-pcF, D-Deh, L-Nal, Ala, D-Nal ou Pro;

A^2 é uma ligação directa a A^3 ou é Gly, Pro ou Asn;

A^3 é uma ligação directa a A^4 ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;

A^4 é His, D-Gln, Lys, Pal, D-Glu(OMe) ou D-Glp;

A^5 é Trp, MeTrp, Trp(Me), Trp(For), L-Nal, pcF, Lys ou Pal;

A^6 é Ala, MeAla, Aib, Gly, Leu, Ile ou Thr;

~~_____~~

A⁷ é Val, MeVal, Aib, Leu, Ile ou Thr;
A⁸ é Gly, Sar, Ala, D-Ala, D-Ser, Aib, D-Pro ou Phe;
A⁹ é His, MeHis, His(γ -Me), His(κ -Me), Gln ou Lys; e
Q é um grupo da fórmula -A¹⁰.R² em que A¹⁰ é Leu, D-Leu, MeLeu, Ile, Ahx, Aib, Val, Ape ou Met e R² é hidroxí ou amino; ou R² é alquilamino com 1-3 átomos de C, dialquilamino com até 4 átomos de carbono ou alcoxi com 1-3 átomos de C, possuindo cada um opcionalmente um substituinte amino, alquilamino com 1-6 átomos de C, numa posição diferente da posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de azoto ou um substituinte fluor-alquilo com 1-3 átomos de C ou fenilo; ou R² é cicloalquilamino com 3-6 átomos de C; ou R² é 1-pirrolidinilo, piperidino, morfolino ou 1-piperazinilo;
ou Q é metoxi, isopropoxi, isobutoxi, isopentiloxi, metilamino, isobutilamino, isopentilamino, 1-etil-propilamino ou 1,3-dimetil-butilamino, cada um opcionalmente possuindo ou substituinte amino, metilamino, isopropilamino, isobutilamino, isopentilamino, benzilamino ou fenetilamino numa posição diferente da posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de azoto, ou um substituinte fenilo, ou Q é benzilamino ou fenetilamino;
ou Q é cicloalquilamino com 3-6 átomos de C;
ou Q é 1-pirrolidinilo, piperidino, morfolino ou 1-piperazinilo, cada um possuindo opcionalmente em qualquer posição disponível, incluindo qualquer átomo de azoto disponível, um substituinte escolhido de entre alquilo com 1-6 átomos de C, fenilo e fenil-alquilo com 1-3 átomos de C; e
na qual um grupo de fenilo dentro de Q pode ter opcionalmente um substituinte escolhido de entre cloro, metilo, metoxi e hidroxí;
ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;
com a condição de que, quando R¹ é acetilo e -A⁴-A⁵-A⁶-A⁸-A⁹-Q é His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH₂, então -A¹-A²-A³- não é uma ligação directa a His.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracteri

zado pelo facto de se obter um polipéptido da fórmula (I)
na qual

R^1 é hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, acetilo, propionilo, benziloxycarbonilo, fenil-acetilo, 3-fenil-propionilo, 4-clorofenil-acetilo, naft-2-il-acetilo, indol-3-il-acetilo, naft-2-iloxi-acetilo, 3-carboxi-propionilo ou terc-butoxicarbonilo;

A^1 é uma ligação directa a A^2 ou é Gly, Arg, D-Arg, Lys, Lys(Z), Phe, D-Phe, Asp, D-pcF, D-Deh, L-Nal, β Ala, D-Nal ou Pro;

A^2 é uma ligação directa a A^3 ou é Gly, Pro ou Asn;

A^3 é uma ligação directa a A^4 ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;

A^4 é His, D-Gln, Lys, Pal, D-Glu(MOe) ou D-Glp;

A^5 é Trp ou MeTrp;

A^6 é Ala, MeAla ou Aib;

A^7 é Val;

A^8 é Gly, Sar, D-Ala, Aib ou D-Pro;

A^9 é His, MeHis, His(τ -Me), His(π -Me), Gln ou Lys; e

Q é um grupo da fórmula $-A^{10}.R^2$ em que A^{10} é Leu ou Val e R^2 é metoxi, amino ou metilamino, possuindo cada um opcionalmente um substituinte trifluormetoxi ou fenilo, ou

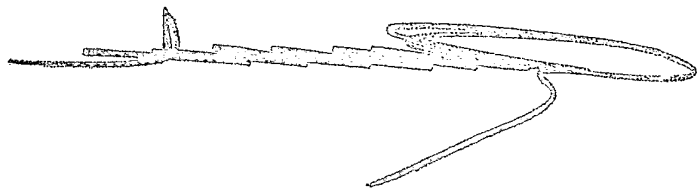
R^2 é etoxi ou etilamino, cada um opcionalmente possuindo um substituinte amino, metilamino, etilamino, isobutilamino, isopentilamino, benzilamino fenetilamino, numa posição diferente de uma posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou azoto, ou um substituinte trifluormetilo ou fenilo;

ou R^2 é ciclopentilamino ou l-pirrolidinilo;

ou Q é metoxi, isopropoxi, isobutoxi, isopentiloxi, metilamino, isobutilamino, isopentilamino, l-etil-propilamina ou 1,3-dimetil-butilamino, possuindo cada um opcionalmente um substituinte amino, metilamino, isopropilamino, isobutilamino, isopentilamino, benzilamino ou fenetilamino, numa posição diferente da posição alfa em relação a um átomo de oxigénio ou de azoto, ou um substituinte fenilo, ou Q é benzilamino ou fenetilamino;

ou Q é ciclopentilamino, ciclo-hexilamino, piperidino, 4-fenil-piperidino, morfolino ou 4-benzil-piperazin-1-ilo;

ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável;



com a condição de que, quando R^1 é acetilo e $-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8-A^9$
 $-Q$ é His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH₂, então $-A^1-A^2-A^3-$ não é u-
ma ligação directa a His.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracteri-
zado pelo facto de se obter um polipéptido da fórmula I na qual
 R^1 é hidrogénio, isopropilo, acetilo, propionilo, benziloxicar-
bonilo, fenil-propionilo, 4-clorofenil-acetilo, naft-2-il-aceti-
lo, indol-3-il-acetilo, naft-2-il-oxi-acetilo, 3-carboxipropioni-
lo ou terc-butoxicarbonilo;

A^1 é uma ligação directa a A^2 ou é Gly, Arg, D-Arg, Lys, Lys(Z),
Phe, D-Phe, Asp, D-pcF, D-Deh, L-Nal, β Ala, D-Nal ou Pro;

A^2 é uma ligação directa a A^3 ou é Gly, Pro ou Asn;

A^3 é uma ligação directa a A^4 ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;

A^4 é His, D-Gln ou D-Glu(OMe);

A^5 é Trp;

A^6 é Ala;

A^7 é Val;

A^8 é Gly, Sar ou D-Ala;

A^9 é His; e

Q é um grupo da fórmula $-A^{10}.R^2$ em que A^{10} é Leu e R^2 é metoxi,
amino, metilamino, etilamino ou dimetilamino;

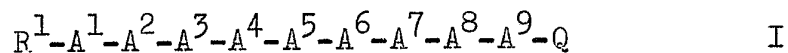
ou Q é metoxi ou isopentilamino;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de que, quando R^1 é acetilo e $-A^4-A^5-A^6-A^7-A^8$
 $-A^9-Q$ é -His-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu-NH₂, então $-A^1-A^2-A^3-$ não
é uma ligação directa o His.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracteri-
zado pelo facto de se obter um polipéptido de fórmula (I)



na qual

R^1 é hidrogénio, acetilo, propionilo, butirilo, benziloxicarbonilo, 3-fenil-propionilo, naftil-acetilo, terc-butoxicarbonilo ou ciclopentiloxicarbonilo;

A^1 é Gly, Arg, Lys(Z), Phe, D-Phe, D-pcF, D-Deh, L-Nal, D-Nal ou Pro;

A^2 é uma ligação directa a A^3 ou é Gly, Pro ou Asn;

A^3 é uma ligação directa a A^4 ou é Lys, Lys(Z), D-Nal ou D-pcF;

A^4 é His, D-His ou D-Gln;

A^5 é Trp;

A^6 é Ala;

A^7 é Val;

A^8 é Gly ou D-Ala;

A^9 é His; e

Q é um grupo da fórmula $-A^{10}.R^2$ em que A^{10} é Leu e R^2 é hidroxilamino, alquilamino com 1-3 átomos de C, dialquilamino com até 4 átomos de carbono ou alcoxi com 1-3 átomos de C;

ou Q é alcoxi com 1-6 átomos de C, alquilamino com 1-6 átomos de carbono.

- 8ª -

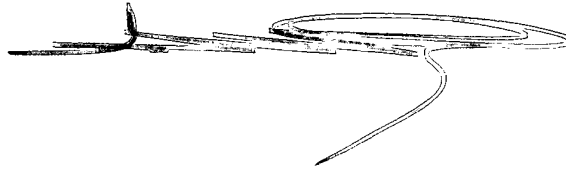
Processo para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento de doenças ou estados mórbidos mediados por bombesina (2-L-glutamina-6-L-asparagina litesina) ou por um péptido semelhante a bombesina, caracterizado pelo facto de se incorporar um polipéptido de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, quando preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, num diluente ou numa substância veicular farmacêuticamente aceitável.

A requerente declara que os primeiros pedidos desta patente foram apresentados no Reino Unido em 2 de Novembro de 1987, 15 de Fevereiro de 1988 e em 6 de Junho de 1988, sob os

n.ºs 8725598, 8803478 e 8813355.8, respectivamente.

Lisboa, 2 de Novembro de 1988

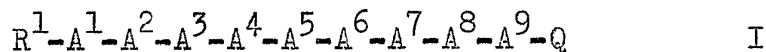
[Faint, illegible text]

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE POLIPÉPTIDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se ao processo para a preparação de polipéptidos de fórmula (I)



na qual

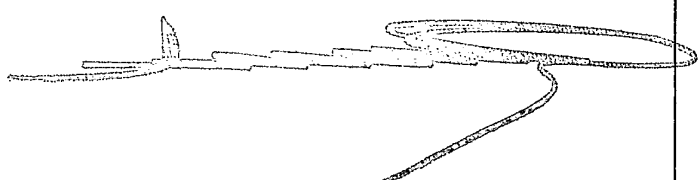
os símbolos A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 , A^8 , A^9 , Q e R^1 têm as significações referidas nas reivindicações, compreendendo

a) a remoção de um ou mais grupos de protecção de péptidos convencionais de um polipéptido de modo a originar um polipéptido de fórmula I;

b) a formação de uma ligação de amida por acoplamento de duas unidades de péptidos, uma contendo um grupo de ácido carboxílico ou um seu derivado reactivo e a outra contendo um grupo amino, de tal maneira que se obtenha um polipéptido protegido ou não protegido que tem a sequência indicada na fórmula (I) depois do que, caso isso seja necessário, se removem os grupos de protecção usando o processo a) acima mencionado;

c) para a preparação de um polipéptido de fórmula (I) em que R^1 é alcanóilo com 2-6 átomos de C que é não substituído ou substituído como se define acima, cicloalcoxi com 4-6 átomos de C-carbonilo ou alcoxi com 1-4 átomos de C-carbonilo que é não substituído ou substituído como se definiu acima, a reacção de um polipéptido protegido ou não protegido tendo a sequência indicada na fórmula (I) em que R^1 é hidrogénio com um agente de acilação apropriado na presença de uma base, caso isso seja necessário, depois do que os grupos de protecção são removidos usando o processo a) acima citado;

d) para a preparação de um polipéptido de fórmula (I) em que



R^2 é alcoxi com 1-3 átomos de C ou Q é alcoxi com 1-6 átomos de C, cada um opcionalmente substituído como se define acima, a esterificação de um polipéptido protegido ou não protegido tendo a sequência indicada na fórmula (I) em que R^2 ou Q é hidróxi ou um seu derivado reactivo com um álcool apropriado depois do que, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são removidos usando o processo a) acima referido;

e) para a preparação de um polipéptido de fórmula (I) em que R^2 é amino, alquilamino com 1-3 átomos de C ou dialquilamino com até 4 átomos de C ou Q é alquilamino com 1-10 átomos de C, dialquilamino com até 10 átomos de C ou fenil-alquilamino com 1-3 átomos de C, cada um opcionalmente substituído;

ou R^2 ou Q são cicloalquilamino com 3-6 átomos de C, N-alquil-N-cicloalquilamino com até 8 átomos de carbono ou dicicloalquilamino com até 12 átomos de carbono;

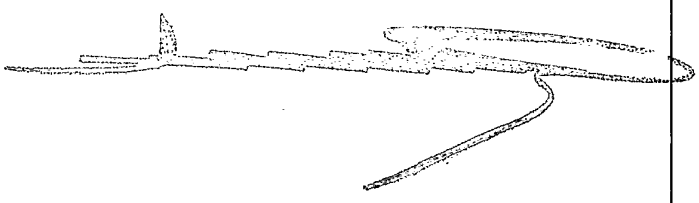
ou R^2 é 1-pirrolidinilo, piperidino, morfolino, 1-piperazinilo ou 4-metil-piperazin-1-ilo;

ou Q é 1-aziridinilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, piperidino, morfolino, 1-piperazinilo ou 1-homopiperidinilo, cada um opcionalmente substituído como se definiu acima, a reacção de um polipéptido protegido ou não protegido tendo a sequência indicada na fórmula (I) em que R^2 ou Q é hidróxi ou um seu derivado reactivo ou alcoxi com 1-6 átomos de C, com amoníaco, com uma alquilamina, dialquilamina ou fenil-alquilamina apropriada ou com um composto heterocíclico apropriado, depois do que, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são removidos usando o processo a) acima mencionado;

f) para a preparação de um polipéptido de fórmula (I) em que R^2 é hidróxi, a hidrólise do polipéptido protegido ou não protegido tendo a sequência indicada na fórmula (I) em que R^2 é alcoxi com 1-3 átomos de C, depois do que, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são removidos usando o processo a) acima citado;

ou

g) para a preparação de um polipéptido de fórmula (I) em que R^1 é alquilo com 1-6 átomos de C que pode opcionalmente possuir



um substituinte fenilo, a reacção de um polipéptido protegido ou não protegido que tem a sequência indicada na fórmula (I) em que R^1 é hidrogénio ou em que R^1 é hidrogénio e R^2 quando Q é $-A^{10}.R^2$ ou Q é uma resina hidroximetilada ou reticulada com metil-benzidrilamina, com um aldeído com 1-6 átomos de C ou com uma cetona com 3-6 átomos de C apropriado, possuindo cada um op^ocionalmente um substituinte fenilo na presença de um agente reductor apropriado, depois do que, caso isso seja necessário, o polipéptido é libertado do suporte sólido e depois do que, caso isso seja necessário, os grupos de protecção são removidos usando o processo a) acima referido.