

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97.237

REQUERENTE: CIBA-GEIGY AG., suíça, industrial, em
Klybeckstrasse 141, 4002 BASEL - SUÍÇA

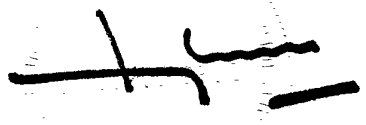
EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS
PEPTIDEOS INIBIDORES DA AGREGAÇÃO
DE PLAQUETAS"

INVENTORES: MARK CHRISTOPHER ALLEN; PETER DANIEL
KANE; ROY WADE

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

REINO UNIDO em 5 de Abril de 1990, sob o No.9007751.2

34.232



CIBA-GEIGY AG

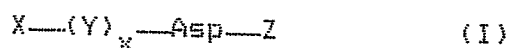
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS PEPTÍDEOS INIBIDORES DA AGREGAÇÃO DE PLAQUETAS"

=====

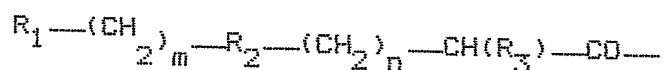
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

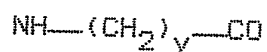
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de u composto tendo a fórmula I:



em que X é um grupo da fórmula:



em que R_1 é NHR_4 onde R_4 é H, acilo, alcóxicarbonilo ou acilo, R_2 é arileno, heteroarileno, alcenileno, CH_2 , O ou NH, ou qualquer combinação destes, R_3 é H, NH_2 ou NH-acilo, na configuração R ou S e m e n são individualmente 0 ou um inteiro entre 1 e 5; Y é um grupo da fórmula:



em que y é um inteiro variando entre 1 e 12; Z é NH_2 ou o radical de qualquer um dos alfa-aminoácidos ou das amidas de tais aminoácidos; e sais farmacologicamente compatíveis do composto da fórmula I; desde que quando Y for Gli, X não pode ser Lis.

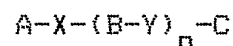
Os compostos da fórmula I são úteis como inibidores da agregação de plaquetas.

O referido processo consiste no passo de acoplamento dos componentes aminoácidos importantes do composto da fórmula I à resina 4-(hidroximetil)fenoximetil-copoli(estireno-1% divinilbenzeno) começando no extremo que termina em C e quando o composto peptídico da fórmula I estiver montado, na separação da resina por tratamento com ácido trifluoroacético/água (90:10) ou ácido trifluoroacético/diclorometano (90:10).

O presente invento está relacionado com novos inibidores da agregação de plaquetas.

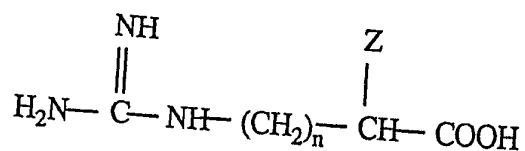
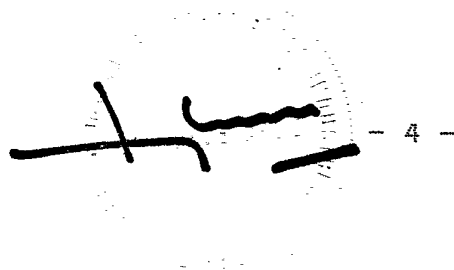
As plaquetas são elementos celulares que se encontram no sangue e que participam nos processos de coagulação do sangue. O fibrinogénio, uma glicoproteína presente no plasma sanguíneo, participa na agregação de plaquetas e na formação de fibrina no mecanismo de coagulação do sangue. Quando um vaso sanguíneo é agredido as plaquetas que se ligam ao fibrinogénio iniciam a agregação e formam um trombus. Os compostos que inibem a interação entre plaquetas e fibrinogénio são úteis na modulação da formação de coágulos pelas plaquetas.

Em PCT/EP86/00012 (WO 86/04334), está divulgada a utilização, para a produção de um medicamento para regulação de respostas do sistema imune, de um peptídeo tendo a fórmula:



em que X e Y são resíduos de aminoácidos ou derivados de aminoácidos com cadeias laterais carregadas positivamente; A e C são substituintes que preservam ou aumentam a actividade imuno-reguladora do peptídeo; B é o resíduo de um aminoácido ou derivado de aminoácido que preserva ou aumenta a actividade imuno-reguladora do peptídeo; e n é 0 ou 1.

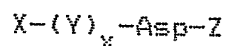
Ainda, em EP 0319506 A2, é descrito um derivado tetrapeptídico tendo actividade inibidora da agregação de plaquetas, seleccionado do grupo constituído por X-Gli-Asp-Y em que X é um grupo da fórmula



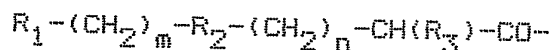
ou Ac-Arg; Z é H, NH₂ ou NH-acilo; n é 1 a 4; e Y é H₂N-C(R₁)(R₂)(CH₂)_mR₃, Tir-NH₂ ou Fen-NH₂ em que R₁ é H, alquilo, fenilo ou fenilalquilo, R₂ é H, COOH, CONH₂, COOCH₃, CH₂OH, CH₂NH₂, C(NH)CH₃ ou C(NH)NH₂ e R₃ é fenilo, bifenilo ou naftilo, cada um deles substituído com 1 a 3 grupos alquilo ou alcoxilo ou um grupo naftilo ou piridilo não substituído; e m é 0 a 2; em que alquilo e alcoxilo têm cada um 1 a 4 carbonos; desde que, quando Y for Tir-NH₂ ou Fen-NH₂, X é Ac-Arg; e ainda desde que quando Z for NH₂ ou NH-acilo, X está na configuração de D- ou L- aminoácido.

Descobrimos agora que certos compostos novos que proporcionam uma boa inibição da agregação de plaquetas.

Assim, o presente invento proporciona um composto tendo a fórmula I:

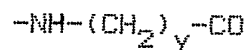


em que X é um grupo da fórmula:



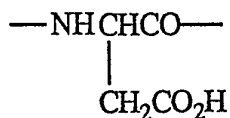
em que R₁ é NHR₄ em que R₄ é H, acilo, alcoxycarbonilo ou alquilo, R₂ é arileno, heteroarileno, CH₂, O ou NH, ou qualquer combinação destas, R₃ é H, NH₂ ou NH-acilo, na configuração R ou

S e m e n são cada um 0 ou um inteiro entre 1 e 5; Y é um grupo da fórmula:



em que y é um inteiro variando entre 1 e 12; x é 0 ou 1; Z é NH_2 ou o radical de qualquer um dos aminoácidos comuns, de preferência na sua configuração L ou as amidas de tais aminoácidos; e sais farmacologicamente compatíveis do composto da fórmula (I); desde que quando Y for Gli, X é diferente de Lis.

No composto da fórmula I, Asp tem a fórmula:



e está preferencialmente na configuração L.

O grupo Z, quando significa um aminoácido alfa é o radical de um dos seguintes aminoácidos, os quais estão na forma de enantiômero L, a menos que de outra forma seja estabelecido:

<u>Aminoácido</u>	<u>Abreviatura</u>
glicina	Gli
L-alanina	Ala
L-valina	Val
L-leucina	Leu
L-isoleucina	Ile
L-prolina	Pro
L-metionina	Met
L-cisteína	Cis
L-fenilalanina	Fen
L-tirosina	Tir
L-triptofano	Trp
L-histidina	His
L-lisina	Lis
L-arginina	Arg
Ácido L-aspártico	Asp
L-asparagina	Asn
Ácido L-glutâmico	Glu
L-glutamina	Gln
L-serina	Ser
L-treonina	Tre
Ácido gama-aminobutírico	GABA

Os radicais Z de aminoácidos podem estar na forma de ácido (OH) ou na forma de amida (NH₂).

Como se pode ver, o grupo X no composto da fórmula (I) não é um aminoácido alfa comum. Antes, o grupo X é o radical de um aminoácido alfa que foi modificado por prolongamento da sua cadeia através da incorporação de um grupo R₂ na cadeia lateral de um aminoácido comum; por modificação ou mesmo remoção do grupo NH₂ em R₃; e/ou por modificação do NH₂ terminal para formar um grupo NHR₄.

Quando R_1 é um grupo NHR_4 , o substituinte R_4 pode ser H ou qualquer grupo amino-protector convencional. Exemplos de tais grupos protectores são, e.g. acilo, e.g. alcanolilo C_1-C_{12} tal como formilo, acetilo, n-propionilo, n-butirilo, n-pentanoilo, n-hexanoilo, n-octanoilo, n-decanolilo ou n-dodecanoilo ou aroilo C_6 ou C_{10} , e.g. benzoilo ou naftoilo cada um deles facultativamente substituído por e.g. átomos de halogénio; alcoxi- (C_1-C_7) -carbonilo e.g. alcoxi- (C_1-C_6) -carbonilo como seja metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo ou n-hexoxicarbonilo; aralquilo- (C_7-C_{11}) -carbonilo e.g. benziloxycarbonilo; ou alquilo C_1-C_4 e.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo ou n-butilo.

Quando R_2 é arileno, ele é preferencialmente arileno C_6 ou C_{10} , e.g. naftileno ou, de preferência, o-, m- ou p-fenileno.

Resíduos heteroarileno R_2 são, e.g. piridinileno, pirazinileno, pirimidinileno, piridazinileno ou quinolinileno.

Resíduos alcenileno R_2 são preferencialmente grupos alcenileno C_2-C_4 especialmente vinileno $(-CH=CH-)$ ou $-CH=CH-$.

Quando R_3 é NH-acilo, tais grupos são preferencialmente alcanilo $NH-C_1-C_6$ ou grupos aroilo $NH-C_6-$ ou $NH-C_{10}-$, e.g. NH-formilo, NH-acetilo, NH-propionilo, NH-butirolilo, NH-benzoilo ou NH-naftoilo.

No grupo $NH-(CH_2)_y-CD$ em que y é um inteiro de 1 a 12, y é preferencialmente um inteiro de 1 a 7.

Um subgrupo preferido dos compostos da fórmula I é aquele em que X é $H_2N(CH_2)_5$, $CH(NH_2)CD$ ou $H_2N(CH_2)_6CD$, y é

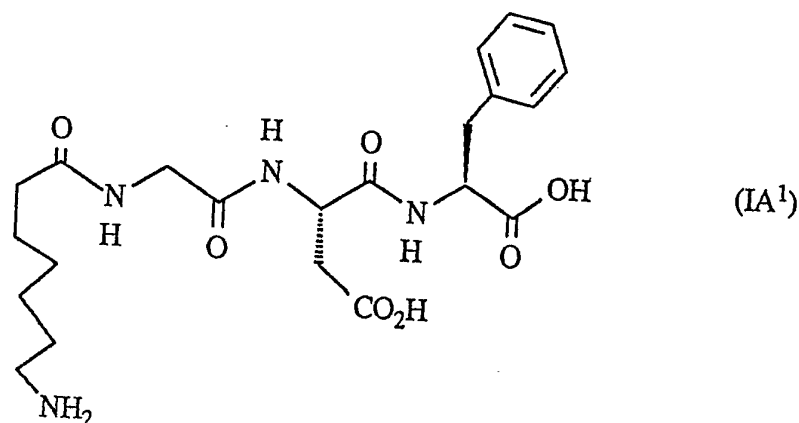
- B -

NH-CH₂-CO, Y é 1 e Z tem o significado já atribuído, nomeadamente compostos tendo a fórmula IA:

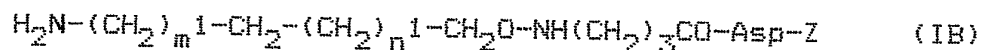


em que X¹ é um grupo tendo a fórmula H₂N(CH₂)₅CH(NH₂)CO, viz h-Lis, ou a fórmula H₂N(CH₂)₆CO e Z tem o significado atribuído atrás, mas é preferencialmente Fen-OH ou Trp-OH.

Dos compostos da fórmula IA, o composto mais preferido é 7-amino-heptanoil-Gli-L-Asp-L-Fen-OH tendo a fórmula:



Um outro subgrupo preferido dos compostos da fórmula I é aquele em que X é H₂N(CH₂)₃CH₂CO, H₂N-(CH₂)₄CH₂CO ou H₂N-(CH₂)₅CH₂CO, y é 3 e Z tem o seu significado anterior, nomeadamente compostos tendo a fórmula IB:



em que m¹¹ e n¹¹ são inteiros variando entre 1 e 5 de tal que m¹¹+n¹¹=8 ou 9, e Z tem o significado atribuído anteriormente mas é preferencialmente Fen-OH ou Trp-OH.

Os novos peptídeos do invento podem ser feitos por métodos convencionais de síntese de peptídeos.

O método preferido utiliza um processo em fase sólida, usando a resina 4-(hidroximetil)fenoximetil-copoli(estireno-1%divivil4enzeno) originalmente descrita por Wang, J. Amer. Chem. Soc. 95 1328 (1973) e melhorado por Merrifield, J. Org. Chem 46, 3433 (1981). O peptídeo é formado por uma acoplagem por passos dos aminoácidos que começam no extremo C. Por exemplo fenilalanina pode ser ligada à resina em primeiro lugar.

Os α -aminoácidos têm protecção fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) na posição α -amina durante a acoplagem do aminoácido adjacente. Outros aminoácidos podem ser protegidos na posição amina por um grupo adequado e.g. fluorenilmetoxicarbonilo, benziloxicarbonilo (Cbz), t-butoxicarbonilo (Boc) etc. A protecção das cadeias laterais pode ser conseguida usando qualquer grupo adequado e.g. ácido aspártico pode ser protegido no ácido carboxílico da cadeia lateral como éster t-butilico.

Quando o peptídeo pretendido está montado pode ser clivado da resina por tratamento com um reagente tal como ácido trifluoroacético/água (90:10) ou ácido trifluoroacético/diclorometano (90:10).

O peptídeo libertado pode então ser purificado e.g. por cromatografia líquida de alta resolução ou por quaisquer outros métodos de purificação adequados.

Os compostos da fórmula I de acordo com o presente invento têm actividade anti-trombótica, viz eles inibem a agregação de plaquetas e a formação de coágulos em sangue humano. Consequentemente, os compostos do invento têm valor no tratamento

de doenças tais como choque e enfarte do miocárdio. Esta actividade inibidora da ligação de plaquetas foi demonstrada num processo de despiste biológico baseado na agregação de plaquetas tratadas com tripsina. Neste despiste, os compostos do invento apresentaram uma actividade comparável ou mesmo superior à do composto natural mais potente até agora conhecido, nomeadamente Echistatin.

Os compostos da fórmula I podem ser administrados a um doente por via oral ou parenteral. A administração dos compostos activos da fórmula I a um doente pode ser efectuada por meio de qualquer preparação farmacêutica convencional. A preparação farmacêutica conterá um ou mais veículos farmacologicamente compatíveis, os quais são inertes para o material activo.

As preparações farmacêuticas de acordo com o invento, as quais contêm compostos da fórmula I ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, podem ser as destinadas a administração enteral, como seja oral ou rectal, e parenteral a humanos que contenham a substância farmacologicamente activa sózinha ou juntamente com um veículo farmacologicamente aceitável. A dosagem da substância activa depene da idade e do estado individuale do método de administração. Em geral, um composto da fórmula I pode ser administrado em dosagens de aproximadamente 1 a 200 mg por unidade de dosagem ou mais, com doses diárias de aproximadamente 0,02-5 mg/Kg de peso de corpo.

As novas preparações farmacêuticas contêm, por exemplo, entre aproximadamente 10% e aproximadamente 80% de preferência entre cerca de 20% e cerca de 60% da substância activa. Preparações farmacêuticas de acordo com o invento para administração enteral ou parenteral são por exemplo as na forma de dosagem unitária, tais como drageias, comprimidos, cápsulas, supositórios

ou ampolas. Estas são produzidas por métodos conhecidos per se, por exemplo por processos convencionais de mistura, granulação, revestimento, dissolução ou liofilização. Assim, as preparações farmacêuticas para administração oral podem ser obtidas por combinação da substância activa com veículos sólidos, facultativamente granulação de uma mistura resultante e processamento da mistura ou granulado para formar comprimidos ou drageias, caso se pretenda ou seja necessário após adição de aditivos adequados.

São veículos adequados especialmente os agentes de enchimento tais como açúcares, por exemplo preparações de lactose, sacarose, manitol ou sorbitol e celulose e/ou fosfato de cálcio, por exemplo fosfato tricálcico ou hidrogeno-fosfato de cálcio ou ligantes, tais como pastas de amido usando, por exemplo amido de milho, trigo, arroz ou batata, gelatina, tragacanta, metilcelulose e/ou polivinilpirrolidona e/ou caso se pretenda, desintegrantes tais como os amidos atrás referidos e também carboximetilamido, polivinilpirrolidona interligada, agar, ácido alginico ou um seu sal, como seja alginato de sódio. Os aditivos são especialmente agentes reguladores de fluxo e lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico ou seus sais, como sejam estearato de magnésio ou cálcio, e/ou polietilenoglicol. As drageias são revestidas com revestimento adequado, facultativamente resistente aos sucos gástricos, sendo usados inter alia soluções concentradas de açúcares, as quais facultativamente contêm goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol e/ou dióxido de titânio, soluções tipo laca em solventes orgânicos ou misturas de solventes ou para produzir revestimento resistente a sucos gástricos, soluções de preparações de celulose adequadas, tais como fetalato de acetilcelulose ou fetalato de hidroxipropilmetilcelulose. As substâncias corantes ou pigmentos podem ser adicionadas aos comprimidos ou ao revestimento de

drageias, por exemplo para fins de identificação ou para indicação de diferentes doses da substância activa.

Outras preparações farmacêuticas para administração oral são cápsulas contendo pó feitas de gelatina e cápsulas moles suaves consistindo em gelatina e num plástico, como seja glicerina ou sorbitol. As cápsulas cheias podem conter a substância activa na forma de um granulado, por exemplo, misturada com agentes de enchimento, tais como lactose, ligantes, tais como amidos e/ou deslizantes, tais como talco ou estearato de magnésio e facultativamente estabilizantes. Nas cápsulas moles a substância activa é preferencialmente dissolvida ou ressuspensa em líquidos adequados, como sejam óleos gordos, óleo de parafina ou polietilenoglicóis líquidos e podem ser adicionados estabilizantes.

Deve-se considerar como preparações farmacêuticas administráveis rectalmente, por exemplo, supositórios consistindo numa combinação da substância activa com uma base de supositório. As bases de supositórios adequadas são por exemplo triglicéridos naturais ou sintéticos, hidrocarbonetos de parafina, polietilenoglicóis ou alcanóis superiores. É também possível usar cápsulas rectais de gelatina que contêm combinação da substância activa com substâncias base, por exemplo triglicéridos líquidos, polietilenoglicóis ou hidrocarbonetos de parafina.

São formas especialmente adequadas para administração parenteral soluções aquosas de uma substância activa na forma solúvel em água, por exemplo, um sal solúvel em água ou suspensões da substância activa, tais como correspondentes suspensões oleosas para injeção, solventes ou veículos lipofílicos adequados, tais como óleos de ácidos gordos, por exemplo óleo de sésamo ou ésteres de ácidos gordos sintéticos, por exemplo oleato de

etilo ou triglicéridos ou suspensões aquosas para injeção que contêm substâncias que aumentam a viscosidade, por exemplo carboximetilcelulose sódica, sorbitol e/ou dextrano e facultativamente também estabilizantes.

O invento é ilustrado pelos Exemplos que se seguem.

Exemplo 1: 7-Amino-heptanoil-Gli-Asp-fen-OH

10 gramas de resina 4-(hidroximetil)fenoximetilada (5,9 mmoles de grupos amina) com fenilalanina já ligada e desprotegida, é tratado com uma mistura, consistindo em 3 equivalentes de Fmoc-Asp(OtBu)OH, Benzotriazole-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfônio-hexafluorofosfato (pyBop) e diisopropiletilamina. Fez-se agitação borbulhando azoto através da mistura e a reação decorreu durante 30 minutos. A resina foi filtrada e lavada repetidamente com dimetilacetamida (DMA). O grupo FMOC foi removido por tratamento com piperidina em DMA durante 10 minutos, a resina filtrada e lavada repetidamente com DMA antes da acoplagem do derivado de aminoácido seguinte. O ciclo descrito atrás é seguido da ligação de Gli e do ácido 7-amino-heptanóico com excepção de o tempo de reação ser aumentado para 60 minutos para o ácido amino-heptanóico.

Completada a montagem da cadeia peptídica, o produto é clivado da resina. Isto é conseguido por tratamentos repetidos com 90%TFA em diclorometano, resultando na desprotecção concomitante do grupo t-butilo do ácido aspártico. O peptídeo foi purificado por HPLC de fase reversa usando uma coluna preparativa Zorbax-C8 e eluindo com 15% acetonitrilo em água (0,1% TFA) para dar 1,3 g de composto puro.

AAA: Gli(1,00), Asp(0,97), Fen(1,01=

Os Exemplos 2 a 5 foram preparados pelo processo descrito no Exemplo 1 mas usando os derivados de aminoácidos adequados.

Exemplo 2: 2,7-Diamino-heptanoil-Gli Asp-Fen-OH

AAA:homoLis(1.00), Gli(1.00), Asp(1.05), Fen(0.93)

Exemplo 3: 10-Aminodecanoil-Asp-fen-OH

FAB-MS: (M+H)+=450

Exemplo 4: 11-Aminoundecanoil-Asp-Fen-OH

FAB-MS: (M+H)+=464

Exemplo 5: 6-Amino-hexanoil-GABA-Asp-Fen-OH

FAB-MS: (M+H)+=479

A actividade inibidora da ligação a plaquetas dos compostos deste invento pode ser demonstrada por vários ensaios. Num ensaio é medida a capacidade dos compostos para inibir a agregação de plaquetas tratadas com quimotripsina.

Num outro teste a sua capacidade para inibir a ligação de plaquetas activadas a fibrinogénio em fase sólida foi medida usando uma ELISA em sanduíche.

Em ambos os testes alguns dos compostos demonstram consideravelmente mais actividade do que os tetrapeptídeos Arg-Gli-Asp-Ser e Arg-Gli-Asp-Val (ver tabelas 1 e 2) num teste

(tabela 1) equipotência com o polipeptídeo equistatina de veneno de cobra.

Para ambos os métodos de testes as plaquetas do sangue foram isoladas a partir de sangue total e plasma por centrifugação diferencial, tratadas com a protease quimotripsina, fixadas com paraformaldeído e guardadas a -20°C .

Exemplo 6: Agregação

A resposta quantificada de agregação foi iniciada pela adição de cálcio e fibrinogénio e a resposta registada usando um agregómetro óptico. O grau de inibição por agentes que interferem com a ligação do fibrinogénio a receptores de plaquetas foi determinado em concentrações fixas de tais reagentes. O efeito no grau de controle da resposta agregadora foi quantificado numa dada altura após adição do fibrinogénio. Os resultados são os que se seguem.

Tabela 1

Composto	IC50 (µM)
Equistatina	0,025
Arg-Gli-Asp-Ser	20
Arg-Gli-Asp-Val	<10
Exemplo 1	0,01-0,1
Exemplo 2	0,1-1

Exemplo 8: Ensaio de ELISA em sanduíche

A ligação de plaquetas fixadas e tratadas com quimotripsina a fibrinogénio em fase sólida foi medida em placas de microtitulação usando um ensaio de ELISA tipo sanduíche. A sanduíche consiste num anticorpo monoclonal de murganho anti-CD9

humano que se liga às plaquetas, seguido de um conjugado de coelho anti-imunoglobulina G de murganho ligado a fosfatase alcalina. O substrato da fosfatase é p-nitrofenilfosfato cujo produto de clivagem é detectado por absorvância a 405 nm. O efeito dos agentes que interferem com a ligação do fibrinogénio às plaquetas pode ser determinado em concentrações fixas de tais agentes. Para mais detalhes do método consultar Nieman, C.J. et

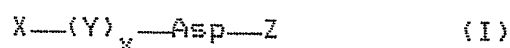
al., Thrombosis Res. submetido para publicação. Os resultados obtidos são os que se seguem.

Tabela 2

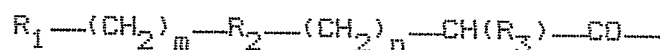
Composto	IC50 (µM)
Equistatina	0,1
Arg-Gli-Asp-Ser	135
Arg-Gli-Asp-Val	25
Exemplo 1	2
Exemplo 3	1
Exemplo 4	5
Exemplo 5	50

REIVINDICAÇÕES:

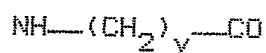
13. - Processo para a preparação de um composto tendo a fórmula I:



em que X é um grupo da fórmula:



em que R_1 é NHR_4 onde R_4 é H, acilo, alcóxicarbonilo ou acilo, R_2 é arileno, heteroarileno, alcenileno, CH_2 , O ou NH, ou qualquer combinação destes, R_3 é H, NH_2 ou NH-acilo, na configuração R ou S e m e n são individualmente 0 ou um inteiro entre 1 e 5; Y é um grupo da fórmula:



em que y é um inteiro variando entre 1 e 12; Z é NH_2 ou o radical de qualquer um dos alfa-aminoácidos ou das amidas de tais aminoácidos; e sais farmacologicamente compatíveis do composto da fórmula I; desde que quando Y for Gli, X não pode ser Lis;

caracterizado por compreender o passo de acoplamento dos componentes aminoácidos importantes do composto da fórmula I à resina 4-(hidroximetil)fenoximetil-copoli(estireno-1% divinilbenzeno) começando no extremo que termina em C e quando o composto peptídico da fórmula I estiver montado, se separar da resina por tratamento com ácido trifluoroacético/água (90:10) ou ácido trifluoroacético/diclorometano (90:10).

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por serem preparados compostos da fórmula I em que quando Z for o radical de um α -aminoácido, tal ácido está na configuração L.

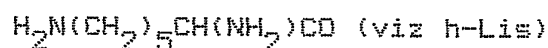
3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por serem preparados compostos da fórmula I em que o grupo Asp está na configuração L.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por serem preparados compostos da fórmula I em que Y é um inteiro variando entre 1 e 7.

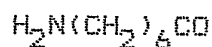
5a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por serem preparados compostos da fórmula IA



em que X^1 é um grupo tendo a fórmula



da fórmula:



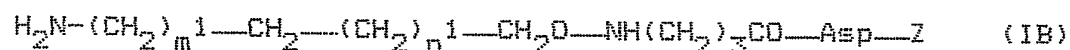
e Z é como definido na reivindicação 1.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por serem preparados compostos da fórmula IA como definido na reivindicação 5 em que Z é Fen-OH ou Trp-OH.

79. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar 7-amino-heptanoil-Gli-L-Asp-L-Fen-OH como composto da fórmula IA.

89. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar h-Lis-Gli-Asp-Fen-OH como composto da fórmula IA.

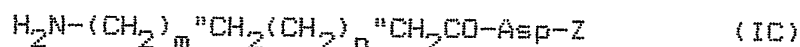
99. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem compostos da fórmula IB:



em que m^1 e n^1 são iguais ou diferentes e cada um deles é 0, 1, 2, 3 ou 4, desde que $m^1 + n^1 = 2, 3$ ou 4 e Z é como definido na reivindicação 1.

109. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem compostos da fórmula IB como definido na reivindicação 9 em que Z é Fen-OH ou Trp-OH.

119. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem compostos da fórmula IC:



em que m'' e n'' são inteiros variando entre 1 e 5, de tal forma que $m'' + n'' = 8$ ou 9 e Z é como definido na reivindicação 1.

129. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem compostos da fórmula IC como definido na reivindicação 11 em que Z é Fen-OH ou Trp-OH.

13a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a fenilalanina ser ligada à resina em primeiro lugar.

14a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 a 13, caracterizado por os α -aminoácidos terem protecção com fluorenil-metoxicarbonilo na posição α -amino, durante o acoplamento do aminoácido adjacente e outros aminoácidos serem facultativamente protegidos na posição amino por grupos fluorenilmetoxicarbonilo, benziloxicarbonilo ou t-butoxicarbonilo.

Lisboa, 3 Abril de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA