

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 272**

51 Int. Cl.:

A61K 38/08 (2006.01)

C07K 7/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2003 E 10181915 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **22.12.2010 EP 2264049**

54 Título: **Análogos de la 1-desamino-8-d-arginil vasopresina**

30 Prioridad:

27.12.2002 AR P050000123

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.01.2013

73 Titular/es:

ROMIKIN S.A. (50.0%)
Av. Del Libertador 1068, Piso 14
C1112ABN, Buenos Aires, AR y
UNIVERSIDAD NACIONAL DE QUILMES (50.0%)

72 Inventor/es:

GOMEZ, DANIEL E.;
ALONSO, DANIEL F.;
RIPOLL, GISELLE V. y
GIRON, SANTIAGO

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 394 272 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Análogos de la 1-desamino-8-d-arginil vasopresina

5 **Descripción Técnica de la Invención**

[0001] Análogos de 1-desamino-8-D-arginil vasopresina. En particular, análogos de 1-desamino-8-D-arginil vasopresina con sustituciones en las posiciones 4 y 5.

10 **Campo Técnico de la Invención**

[0002] 1-desamino-8-D-arginil vasopresina (desmopresina) es un oligopéptido de 8 aminoácidos. Ver US 3.497.491 (Zaoral *et al.*); Huguenin *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 49:695 (1966); Zaoral *et al.*, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 32:1250 (1967). La actividad antiidiurética de este péptido es conocida en el estado de la técnica. Ver Vavra *et al.*, *Lancet*, 1:948 (1968). La desmopresina se ha utilizado para el tratamiento de la secreción inapropiada de hormona antiidiurética (*diabetes insipidus*) y la enuresis infantil.

[0003] Las propiedades hemostáticas y profibrinolíticas de este oligopéptido también son conocidas en el estado de la técnica. Se ha asociado la administración de desmopresina con un incremento de los niveles plasmáticos del factor VIII de la coagulación, factor Von Willebrand y activador tisular del plasminógeno. Ver Mannucci *et al.*, *Br. J. Haematol.*, 30:81-93 (1975). Estas características de la desmopresina han llevado a su aplicación en distintos desórdenes de la coagulación, especialmente durante cirugías en pacientes con riesgo de hemorragia. Más recientemente, también ha sido descubierta la acción antitumoral de la desmopresina. El uso de este oligopéptido se ha asociado a la reducción de la colonización metastásica a órganos distantes por parte de células cancerosas circulantes y a la inhibición del desarrollo de metástasis en ganglios linfáticos regionales después de procedimientos quirúrgicos. Ver AR P990100736; EP 1031352; US20020013262 (Alonso *et al.*); Alonso *et al.*, *Breast Cancer Res. Treat.*, 57:271-275 (1999); Girón *et al.*, *J. Surg. Oncol.*, 81:38-44 (2002).

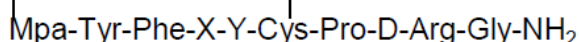
[0004] La existencia de análogos de desmopresina con actividad biológica igual o mayor a la de desmopresina es también conocida en el estado de la técnica. Estos análogos han sido desarrollados, por ejemplo, a partir de la metilación o sustitución de uno o más aminoácidos de la cadena peptídica de la desmopresina o de su precursor, vasopresina. Ver Loukoti, *J. Pept. Sci.*, 6(3):123-9 (2000); Kihlberg *et al.*, *J. Med. Chem.*, 38(1):161-9 (1995); Barth *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 232(2-3):223-6 (1993); Barth, *J. Recept. Res.*, 13(1-4):305-11 (1993); Lammek *et al.*, *J. Med. Chem.*, 32(1):244-7 (1989); US 4.876.243 (Marshall *et al.*). Sin embargo, hasta el presente no ha sido descrito en el estado de la técnica la sustitución simultánea de los aminoácidos en las posiciones 4 y 5 de la cadena peptídica de la desmopresina combinada con la eliminación del puente de disulfuro entre las posiciones 1 y 6.

Descripción de la Invención

[0005] La presente invención reivindica análogos de 1-desamino-8-D-arginil vasopresina no conocidos hasta el presente en el estado de la técnica. Algunos de los oligopéptidos descritos aquí exhiben una alta capacidad para inhibir metástasis y migración de células cancerígenas. Dos de las ventajas adicionales de los oligopéptidos descritos aquí son su facilidad para sintetizar y su relativo bajo coste de producción.

[0006] Los oligopéptidos reivindicados de acuerdo con la presente invención fueron sintetizados mediante el método de Houghten (método de saquitos de té). Ver Houghten, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82:5131-35 (1985); Houghten *et al.*, *Int. J. Peptide Protein Res.*, 27:673-78 (1985); US 5.486.596 (Prochazka *et al.*). Utilizando el método de Houghten, la síntesis peptídica es llevada a cabo utilizando pequeñas bolsas porosas hechas de polipropileno (saquitos de té) que contienen aminoácidos unidos a una resina. Estas bolsas son sumergidas en soluciones que contienen aminoácidos activados para inducir el acoplamiento de los aminoácidos en solución a los aminoácidos unidos a la resina. Durante esta etapa del proceso, los aminoácidos unidos a la resina son lavados y desprotegidos para favorecer su acoplamiento a los aminoácidos activados en la solución. La bolsa de polipropileno es retirada de la solución de la primera reacción y es sumergida en una segunda solución que contiene otros aminoácidos activados, para incorporar, de esta manera, aminoácidos adicionales a la cadena peptídica. El proceso se repite varias veces para obtener el péptido de interés. Este procedimiento, junto con sus variaciones, son conocidos en el estado de la técnica. Ver Grant, G., Ed., "Synthetic Peptides" (W.H. Freeman & Co., New York, 1992), págs. 78-142.

[0007] De acuerdo con la presente invención, los análogos de 1-desamino-8-D-arginil vasopresina reivindicados están caracterizados por poseer un puente de disulfuro entre el grupo Mpa en posición 1 y la cisteína en posición 6. En estos casos, los análogos de 1-desamino-8-D-arginil vasopresina están caracterizados por la fórmula general:



5 en donde X es alanina o valina; e Y es glutamina.

[0008] Tal como se emplea en la presente descripción, "Mpa" significa el radical del ácido 3-mercaptopropanoico de fórmula SH-CH₂-CH₂-COOH.

10 **Procedimientos Generales**

[0009] Los péptidos reivindicados en la presente invención fueron sintetizados con los procedimientos indicados a continuación.

15 1. *Ensamblaje*

[0010] Los péptidos fueron ensamblados mediante el uso de una resina de metilbencihidrilamina utilizando técnicas Boc/Bencil de acuerdo al siguiente protocolo:

- 20 1) Se llenaron bolsas porosas de polipropileno con una resina de metilbencihidrilamina. Posteriormente, las bolsas fueron colocadas en una botella Nalgene™ y se agregó diclorometano hasta cubrirlas. La botella Nalgene™ fue luego agitada durante 5 minutos para permitir la saturación de la resina. Se extrajo la solución de diclorometano.
- 25 2) Las bolsas de polipropileno del paso anterior fueron lavadas 3 veces con diclorometano conteniendo 5% de diisopropilamina. Cada lavado duró 2 minutos. Las bolsas de polipropileno fueron luego lavadas 3 veces con diclorometano durante 1 minuto cada vez para eliminar el exceso de diisopropilamina.
- 30 3) Las bolsas de polipropileno del paso anterior fueron colocadas en una botella Nalgene™ conteniendo una solución del aminoácido de interés en diclorometano. A continuación, una cantidad igual de diisopropil-carbodimida disuelta en diclorometano fue añadida para activar el acoplamiento del aminoácido disuelto a la resina de metilbencihidrilamina. La botella Nalgene™ fue agitada durante 1 hora hasta completar la reacción.
- 35 4) La solución de reacción del paso anterior fue descartada. Las bolsas de polipropileno del paso anterior fueron lavadas con N,N-dimetilformamida dos veces durante 1 minuto cada vez para eliminar el excedente de aminoácidos y otros productos secundarios.
- 40 5) Las bolsas de polipropileno del paso anterior fueron lavadas con diclorometano dos veces durante 1 minuto cada vez para eliminar el excedente de N,N-dimetilformamida. El grupo protector N- α -terc-butiloxycarbonil (N- α -t-Boc) fue eliminado mediante acidólisis utilizando una solución al 55% de ácido trifluoroacético en diclorometano. Las bolsas de polipropileno fueron expuestas a la solución de ácido trifluoroacético durante 30 minutos. Esta reacción resultó en la sal trifluoroacética del grupo α -amino.
- 6) Las bolsas de polipropileno del paso anterior fueron lavadas sucesivamente con: a) diclorometano, 1 vez durante un minuto, b) isopropanol, 2 veces, durante un minuto cada vez y c) diclorometano, 1 vez durante un minuto.

[0011] El protocolo anterior fue repetido para cada uno de los aminoácidos en un orden tal como para producir los análogos de desmopresina descritos por la presente invención.

2. *Extracción*

[0012] Los péptidos ensamblados de acuerdo con el procedimiento anterior fueron escindidos de la resina de metilbencihidrilamina de acuerdo al siguiente protocolo:

- 55 1) El péptido unido a la resina del procedimiento anterior fue sometido a la acción de ácido fluorhídrico en presencia de anisol a 0 °C durante 1 hora para liberar dicho péptido de la resina.
- 2) El ácido fluorhídrico de la mezcla de reacción fue removido mediante un flujo de nitrógeno a 0 °C durante 1 hora.
- 3) La resina y el péptido del paso anterior fueron lavados con éter dos veces.
- 4) El péptido fue extraído de la mezcla de reacción del paso anterior con una solución de 10% de ácido acético. Este proceso fue realizado dos veces.
- 60 5) Las soluciones de extracción del paso anterior que contenían el péptido fueron liofilizadas.
- 6) El péptido fue almacenado en una atmósfera de nitrógeno.

[0013] El protocolo anterior fue repetido para cada uno de los péptidos descritos en la presente invención.

3. *Purificación*

[0014] Los péptidos obtenidos de acuerdo con el procedimiento anterior fueron purificados mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa utilizando una columna C₁₈. Se utilizaron como solventes: a) una solución acuosa que contenía un 0,1% de ácido trifluoroacético y b) una solución de acetonitrilo que contenía un 0,1% de ácido trifluoroacético. Los péptidos purificados de acuerdo con este procedimiento fueron luego liofilizados.

[0015] El protocolo anterior fue repetido para cada uno de los péptidos descritos en la presente invención.

10 4. *Formación del puente de disulfuro*

[0016] Los péptidos linearizados obtenidos de acuerdo con el procedimiento anterior fueron disueltos en agua hasta obtener una solución de reacción inicial de 5mg/ml. Una solución 1M de NH₄HCO₃ fue lentamente agregada a la solución de reacción hasta obtener una concentración ligeramente básica de pH 7,5. A continuación, una solución de 1,5 % de H₂O₂ fue lentamente agregada a la solución de reacción mientras se agitaba la misma suavemente. La solución de reacción resultante fue periódicamente analizada mediante espectroscopía de masa para verificar el grado de formación de los puentes de disulfuro. Tras la formación de los puentes de disulfuro, el pH de la solución de reacción fue llevado a pH 4 con CH₃COOH. Los péptidos con puente de disulfuro resultantes de este procedimiento fueron purificados mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa.

[0017] El protocolo anterior fue repetido para cada uno de los péptidos descritos en la presente invención.

*Ejemplo 1*25 **Análogos de 1-desamino-8-D-arginil vasopresina sin puentes de disulfuro entre las posiciones 1 y 6**

[0018] En concordancia con los procedimientos generales 1, 2 y 3, los siguientes análogos de desmopresina fueron sintetizados:

- 30 1) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-alanil-L-asparagil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:
Mpa-Tyr-Phe-Ala-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂
- 35 2) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-alanil-L-glutamil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:
Mpa-Tyr-Phe-Ala-Gln-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂
- 40 3) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-alanil-L-isoleucil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:
Mpa-Tyr-Phe-Ala-Ile-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂
- 45 4) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-alanil-L-leucil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:
Mpa-Tyr-Phe-Ala-Leu-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂
- 50 5) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-alanil-L-valil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:
Mpa-Tyr-Phe-Ala-Val-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂
- 55 6) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-asparagil-L-asparagil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:
Mpa-Tyr-Phe-Asn-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂
- 60 7) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-asparagil-L-glutaminil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:
Mpa-Tyr-Phe-Asn-Gln-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂
- 8) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-asparagil-L-isoleucil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:
Mpa-Tyr-Phe-Asn-Ile-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂
- 9) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-asparagil-L-leucil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

ES 2 394 272 T3

Mpa-Tyr-Phe-Asn-Leu-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

10) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-asparagil-L-valil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

5

Mpa-Tyr-Phe-Asn-Val-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

11) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-glutaminil-L-asparagil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

Mpa-Tyr-Phe-Gln-Asp-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

10

12) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-glutaminil-L-glutaminil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

Mpa-Tyr-Phe-Gln-Gln-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

13) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-glutaminil-L-isoleucil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

15

Mpa-Tyr-Phe-Gln-Ile-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

14) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-glutaminil-L-leucil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

20

Mpa-Tyr-Phe-Gln-Leu-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

15) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-glutaminil-L-valil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

Mpa-Tyr-Phe-Gln-Val-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

25

16) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-isoleucil-L-asparagil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

Mpa-Tyr-Phe-Ile-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

30

17) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-isoleucil-L-glutaminil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

Mpa-Tyr-Phe-Ile-Gln-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

18) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-isoleucil-L-isoleucil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

35

Mpa-Tyr-Phe-Ile-Ile-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

19) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-isoleucil-L-leucil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

Mpa-Tyr-Phe-Ile-Leu-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

40

20) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-isoleucil-L-valil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

Mpa-Tyr-Phe-Ile-Val-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

45

21) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-leucil-L-asparagil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

Mpa-Tyr-Phe-Leu-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

50

22) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-leucil-L-glutaminil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

Mpa-Tyr-Phe-Leu-Gln-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

23) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-leucil-L-isoleucil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

55

Mpa-Tyr-Phe-Leu-Ile-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

24) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-leucil-L-leucil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

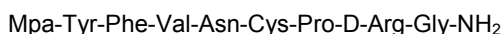
Mpa-Tyr-Phe-Leu-Leu-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

60

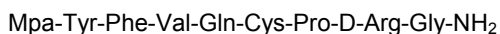
25) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-leucil-L-valil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:

Mpa-Tyr-Phe-Leu-Val-Cys-Pro-D-Arg-Gly-NH₂

26) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-valil-L-asparagil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:



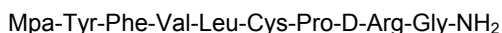
27) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-valil-L-glutaminil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:



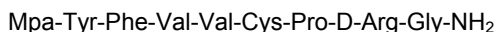
28) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-valil-L-isoleucil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:



29) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-valil-L-leucil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:



30) 3-mercaptopropionil-L-tirosil-L-fenilalanil-L-valil-L-valil-L-cisteil-L-prolil-D-argil-L-glicinamida:



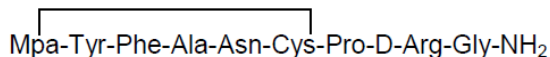
[0019] Los compuestos 1) a 30) son listados para propósitos ilustrativos solamente.

Ejemplo 2

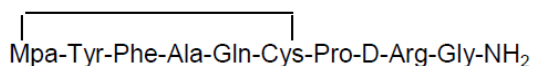
Análogos de 1-desamino-8-D-arginil vasopresina con puentes de disulfuro entre las posiciones 1 y 6

[0020] En concordancia con los procedimientos generales 1, 2, 3 y 4, los siguientes análogos de desmopresina fueron sintetizados:

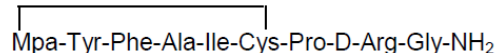
1) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-alanil-5-L-asparagil-8-D-arginil vasopresina:



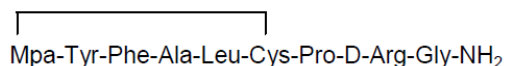
2) 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-alanil-5-L-glutaminil-8-D-arginil vasopresina:



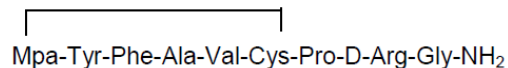
3) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-alanil-5-L-isoleucil-8-D-arginil vasopresina:



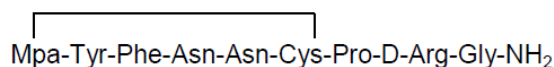
4) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-alanil-5-L-leucil-8-D-arginil vasopresina:



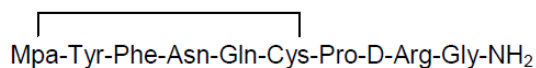
5) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-alanil-5-L-valil-8-D-arginil vasopresina:



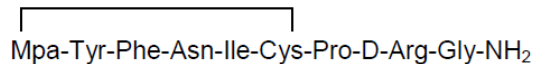
6) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-asparagil-5-L-asparagil-8-D-arginil vasopresina:



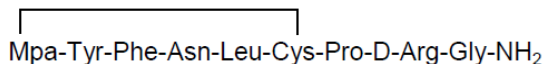
7) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-asparagil-5-L-glutaminil-8-D-arginil vasopresina:



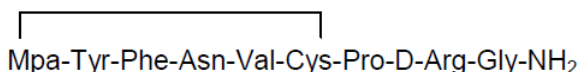
5 8) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-asparagil-5-L-isoleucil-8-D-arginil vasopresina:



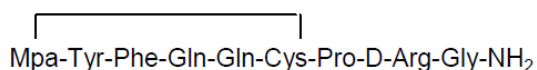
10 9) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-asparagil-5-L-leucil-8-D-arginil vasopresina:



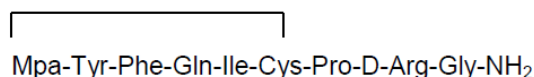
15 10) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-asparagil-5-L-valil-8-D-arginil vasopresina:



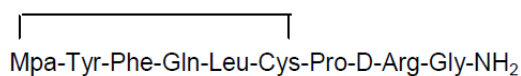
20 11) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-glutaminil-5-L-glutaminil-8-D-arginil vasopresina:



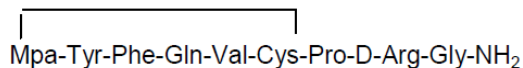
25 12) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-glutaminil-5-L-isoleucil-8-D-arginil vasopresina:



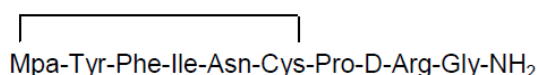
30 13) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-glutaminil-5-L-leucil-8-D-arginil vasopresina:



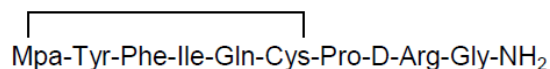
35 14) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-glutaminil-5-L-valil-8-D-arginil vasopresina:



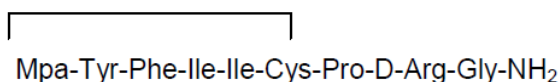
40 15) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-isoleucil-5-L-asparagil-8-D-arginil vasopresina:



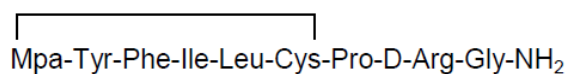
45 16) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-isoleucil-5-L-glutaminil-8-D-arginil vasopresina:



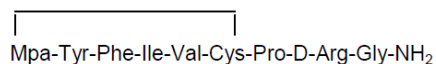
50 17) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-isoleucil-5-L-isoleucil-8-D-arginil vasopresina:



55 18) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-isoleucil-5-L-leucil-8-D-arginil vasopresina:

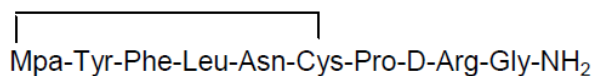


60 19) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-isoleucil-5-L-valil-8-D-arginil vasopresina:



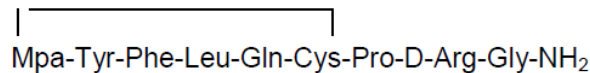
20) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-leucil-5-L-asparagil-8-D-arginil vasopresina:

5



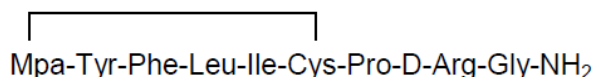
21) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-leucil-5-L-glutaminil-8-D-arginil vasopresina:

10



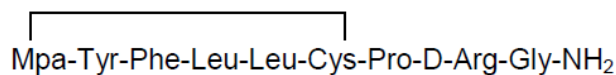
22) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-leucil-5-L-isoleucil-8-D-arginil vasopresina:

15



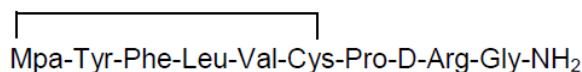
23) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-leucil-5-L-leucil-8-D-arginil vasopresina:

20



24) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-leucil-5-L-valil-8-D-arginil vasopresina:

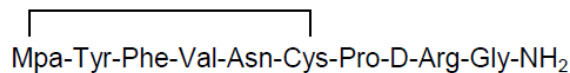
25



30

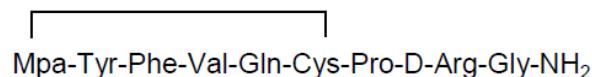
25) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-valil-5-L-asparagil-8-D-arginil vasopresina:

35



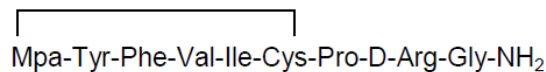
26) 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-valil-5-L-glutaminil-8-D-arginil vasopresina:

40



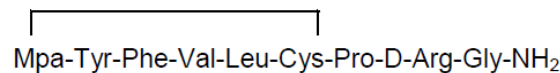
27) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-valil-5-L-isoleucil-8-D-arginil vasopresina:

45



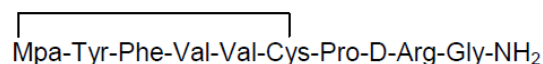
28) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-valil-5-L-leucil-8-D-arginil vasopresina:

50



29) * 1-(3-ácido mercaptopropanoico)-4-L-valil-5-L-valil-8-D-arginil vasopresina:

55

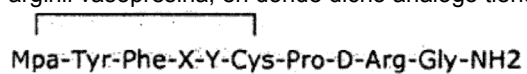


* Estos Compuestos son listados para propósitos ilustrativos solamente.

REIVINDICACIONES

1. Un análogo de 1-desamino-8-D-arginil vasopresina, en donde dicho análogo tiene la siguiente fórmula general:

5



donde,

Mpa es un radical de ácido 3-mercaptopropanoico de la fórmula SH-CH₂-CH₂-COOH;

X es el aminoácido alanina o valina; e

10

Y es el aminoácido glutamina.

2. El análogo de 1-desamino-8-D-arginil vasopresina de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es alanina e Y es glutamina.

15 3. El análogo de 1-desamino-8-D-arginil vasopresina de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es valina e Y es glutamina.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- US 3497491 A, Zaoral [0002]
- AR P990100736 [0003]
- EP 1031352 A [0003]
- US 200220013262 A, Alonso [0003]
- US 4876243 A, Marshall [0004]
- US 5486596 A, Prochazka [0006]

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- Huguenin et al. *Helv. Chim. Acta*, 1966, vol. 49, 695 [0002]
- Zaoral et al. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1967, vol. 32, 1250 [0002]
- Vavra et al. *Lancet*, 1968, vol. 1, 948 [0002]
- Mannucci et al. *Br. J. Haematol.*, 1975, vol. 30, 81-93 [0003]
- Alonso et al. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1999, vol. 57, 271-275 [0003]
- Giron et al. *J. Surg. Oncol.*, 2002, vol. 81, 38-44 [0003]
- Loukoti. *J. Pept. Sci*, 2000, vol. 6 (3), 123-9 [0004]
- Kihlberg et al. *J. Med Chem.*, 1995, vol. 38 (1), 161-9 [0004]
- Barth et al. *Eur J. Pharmacol.*, 1993, vol. 232 (2-3), 223-6 [0004]
- Barth. *J. Recept. Res.*, 1993, vol. 13 (1-4), 305-11 [0004]
- Lammek et al. *J. Med. Chem.*, 1989, vol. 32 (1), 244-7 [0004]
- Houghten. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, vol. 82, 5131-35 [0006]
- Houghten et al. *Int. J. Peptide Protein Res.*, 1985, vol. 27, 673-678 [0006]
- Synthetic Peptides. W.H. Freeman & Co, 1992, 78-142 [0006]