

SOLICITUD DE PATENTE INTERNACIONAL SEGÚN EL TRATADO DE
COOPERACIÓN DE PATENTES

COMPOSICIONES DE TROFINETIDA

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

5 Esta divulgación proporciona composiciones y métodos de
elaboración que contienen trofinetida (ácido glicil-L-2-
metilprolil-L-glutámico o "G-2-MePE"). Las composiciones se
preparan utilizando nuevos métodos de elaboración y
contienen trofinetida y otros productos de los métodos
10 sintéticos.

ANTECEDENTES

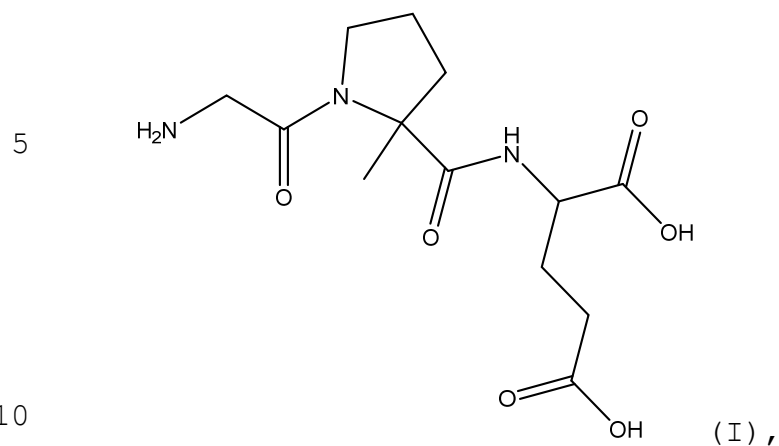
La trofinetida es un compuesto sintético que tiene una
estructura central similar al ácido glicil-prolil-glutámico
(o "GPE"). Se ha descubierto que la trofinetida es útil en
15 el tratamiento de afecciones neurodegenerativas y
recientemente se ha descubierto que es eficaz en el
tratamiento de trastornos de espectro autista y trastornos
del neurodesarrollo.

COMPENDIO

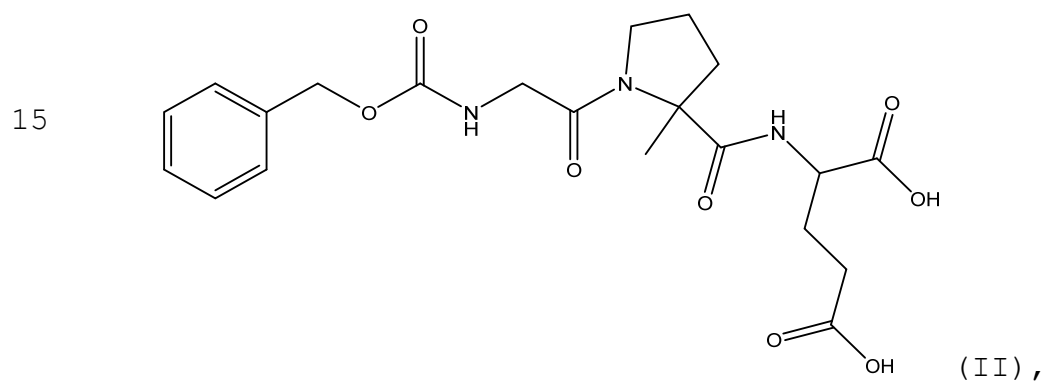
20 Los inventores han identificado un nuevo problema en el
campo, a saber, que los métodos actuales para producir
composiciones que contienen trofinetida son difíciles de
escalar en cantidades comerciales.

Para abordar este problema, hemos identificado nuevas
25 composiciones y métodos de elaboración en los que el
compuesto, o una sal, estereoisómero o hidrato de este, se
elabora utilizando tecnología de sililación. El uso de esta
nueva estrategia permite producir nuevas composiciones y
cantidades sustancialmente mayores de trofinetida, y da como
30 resultado composiciones, kits y productos que contienen
trofinetida que son beneficiosos desde el punto de vista
comercial.

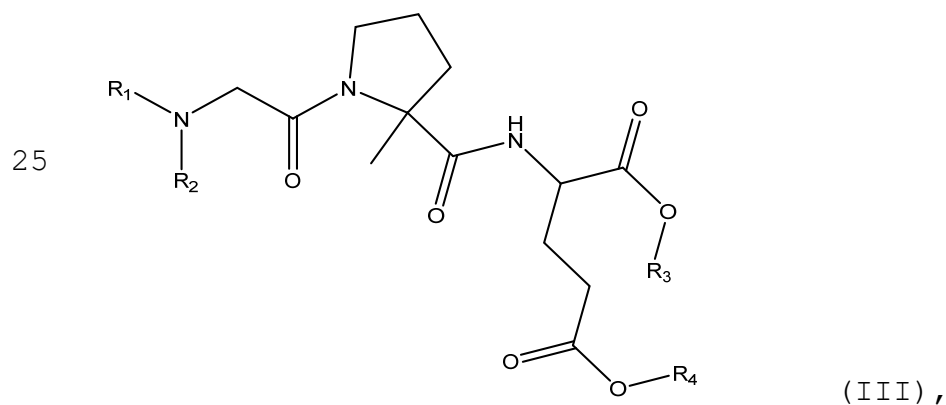
Esta divulgación incluye una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I)



o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (II):



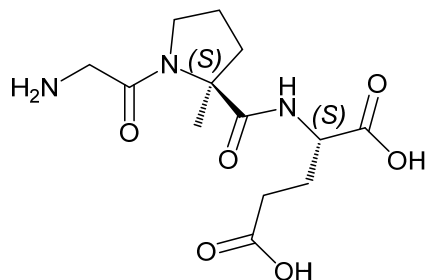
o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (III):



o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y

alquilo C₁₋₄, siempre que al menos uno de entre R₁, R₂, R₃ y R₄ sea alquilo C₁₋₄.

Esta divulgación también incluye un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia) (trofinetida)



o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Esta divulgación también incluye una composición que comprende trofinetida, donde dicha composición se obtiene mediante:

15 a) acoplamiento de H-MePro-OH y Z-Gly-OH en presencia de un reactivo de activación, un agente de sililación y un disolvente, o

b) acoplamiento de Z-Gly-OH y Suc-OH y a continuación acoplamiento del Z-Gly-OSu obtenido y H-MePro-OH en ausencia o presencia de un reactivo de activación, un disolvente y en
20 ausencia o presencia de un agente de sililación;

c) acoplamiento del Z-Gly-MePro-OH obtenido y H-Glu-OH en presencia de un reactivo de activación, un agente de sililación y un disolvente;

25 d) obtención de Z-Gly-MePro-Glu-OH; y

e) desprotección de Z-Gly-MePro-Glu-OH, para obtener una composición que comprende trofinetida.

Esta divulgación también incluye un método para elaborar una composición que contiene trofinetida que comprende los pasos de:

30 a) acoplamiento de H-MePro-OH y Z-Gly-OH en presencia de un reactivo de activación, un agente de sililación y un disolvente, o

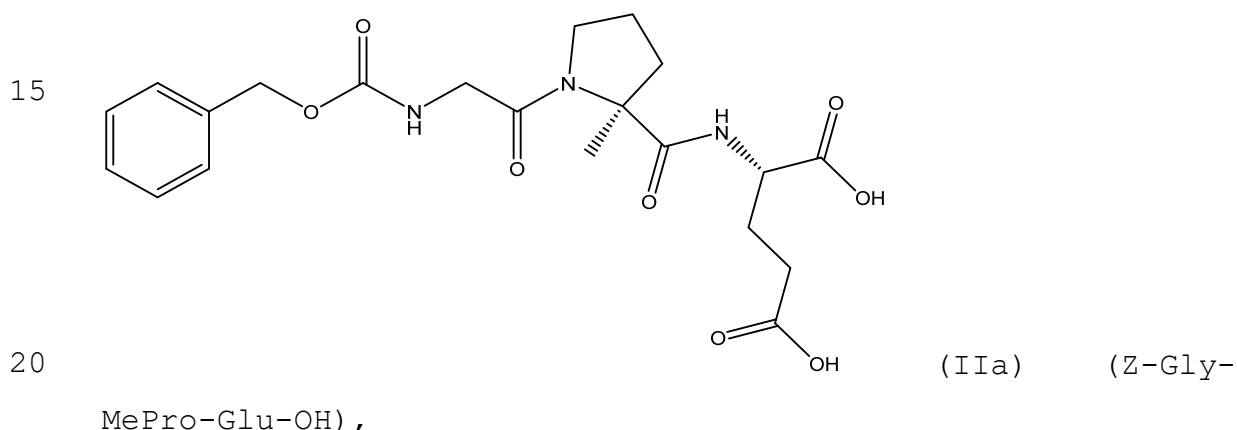
b) acoplamiento de Z-Gly-OH y Suc-OH y a continuación acoplamiento del Z-Gly-OSu obtenido y H-MePro-OH en ausencia o presencia de un reactivo de activación, un disolvente y en ausencia o presencia de un agente de sililación;

5 c) acoplamiento del Z-Gly-MePro-OH obtenido y H-Glu-OH en presencia de un reactivo de activación, un agente de sililación y un disolvente;

d) obtención de Z-Gly-MePro-Glu-OH; y

e) desprotección de Z-Gly-MePro-Glu-OH, para obtener
10 una composición que comprende trofinetida.

Esta divulgación también incluye un kit que contiene una forma farmacéutica que comprende un compuesto de trofinetida y un compuesto de Fórmula (IIa),



o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, e instrucciones de uso.

Esta divulgación también incluye un kit que contiene
25 una forma farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (Ia) y un compuesto de Fórmula (IIa), y uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en la Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) y Fórmula (IX).

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA

La síntesis de péptidos mediante persililación implica por lo general la selección de un péptido o aminoácido, seguida de varios pasos. En un primer paso, el péptido o

aminoácido se hace reaccionar con un agente de persililación, opcionalmente en un disolvente orgánico. Puede resultar deseable utilizar agentes de persililación seleccionados del grupo que consiste en *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA),
 5 *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, hexametildisilazano, *N*-metil-*N*-(trimetilsilil)acetamida (TMA), *N*-metil-*N*-(trimetilsilil)trifluoroacetamida, *N*-(trimetilsilil)acetamida, *N*-(trimetilsilil)dietilamina, *N*-(trimetilsilil)dimetilamina, 1-(trimetilsilil)imidazol y 3-
 10 (trimetilsilil)2-oxazolidona.

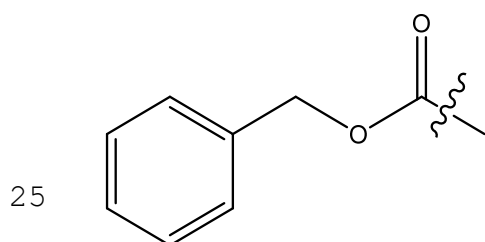
Utilidad

Se ha demostrado que la trofinetida es útil en el tratamiento de afecciones neurodegenerativas, trastornos del neurodesarrollo y trastornos de espectro autista.

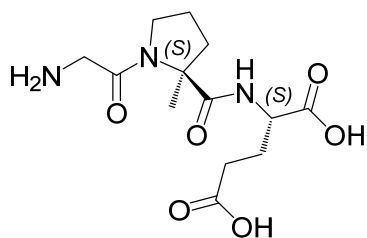
Definiciones

Las siguientes definiciones deben entenderse tal como se establecen a menos que se definan específicamente en otra parte de esta divulgación.

Los términos "Cbz" y "Z" significan un grupo protector de tipo benciloxicarbonilo y se pueden utilizar
 20 indistintamente, y tienen la siguiente estructura:



El término "trofinetida" significa ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico de Fórmula (Ia) o "G-2-MePE" o "H-Gly-MePro-Glu-OH" o "Gly-MePro-Glu-OH" donde los centros
 30 quirales están en configuración *S,S*



(Ia).

El nombre IUPAC de la trofinetida es ácido (2S)-2-[[[(2S)-1-(2-aminoacetyl)-2-metilpirrolidín-2-carbonil]amino]pentanodioico.

El término "aproximadamente" significa el valor promedio de una variable $\pm 20\%$ del valor promedio de la variable.

El término "eq" significa "equivalente". A menos que se especifique lo contrario, todos los equivalentes (eq) se expresan con respecto al reactivo limitante en base molar.

Los términos "vol" y "vols" significan "volumen" y "volúmenes" respectivamente.

El término "DIPEA" significa *N,N*-diisopropiletilamina o base de Hünig.

El término "DMAC" significa *N,N*-dimetilacetamida.

El término "NMD" significa "no más de".

El término "TMA" significa *N*-metil-*N*-(trimetilsilil)acetamida.

El término "BSA" significa *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida.

El término "Oxyma Pure" significa 2-ciano-2-(hidroxiimino)acetato de etilo o (hidroxiimino)cianoacetato de etilo.

El término "IPE" significa éter isopropílico o éter diisopropílico.

El término "ACN" significa acetonitrilo.

El término "NMD" significa "no menos de".

El término "MTBE" significa 2-metoxi-2-metilpropano o éter *tert*-butil metílico.

El término "iPrOH" significa propan-2-ol o alcohol isopropílico o isopropanol.

El término "iPrOAc" significa acetato de isopropilo.

5 El término "UPLC" significa cromatografía líquida de ultra resolución.

El término "Piv-Cl" significa cloruro de pivaloilo.

El término "EtOAc" o "AcOEt" significa acetato de etilo.

El término "HPLC" significa cromatografía líquida de alta resolución.

10 El término "MeOH" significa alcohol metílico o metanol.

El término "Pd/C" significa un catalizador de paladio sobre carbón.

El término "Pd/Si" significa un catalizador de paladio sobre sílice.

15 El término "TA" significa temperatura ambiente, por lo general aproximadamente 25 °C.

El término "LC" significa cromatografía líquida.

El término "t_{RR}" significa tiempo de retención relativo.

El término "TFA" significa ácido trifluoroacético.

20 El término "H-MePro-OH" significa ácido (2S)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico en forma de base o de sal de tipo clorhidrato.

El término "MePro.HCl" significa clorhidrato del ácido (2S)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico.

25 El término "Z-Gly-OH" significa benciloxycarbonilglicina o Cbz-glicina.

El término "H-Glu-OH" significa ácido (2S)-2-aminopentanodioico o ácido L-glutámico.

30 El término "EDC.HCl" significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida.

El término "Z-Gly-MePro-OH" significa ácido ((S)-1-((benciloxi)carbonil)glicil)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico) o N-benciloxicarbonil-glicil-L-2-metilprolina.

5 El término "Z-Gly-MePro-Glu-OH" significa ácido ((S)-1-((benciloxi)carbonil)glicil)-2-metilpirrolidin-2-carbonil)-L-glutámico o ácido N-benciloxicarbonil-glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

10 El término "Et-Gly-MePro-Glu-OH" significa ácido ((S)-1-(etilglicil)-2-metilpirrolidin-2-carbonil)-L-glutámico o ácido N-etil-glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

15 El término "Me-Gly-MePro-Glu-OH" significa ácido ((S)-1-(metilglicil)-2-metilpirrolidin-2-carbonil)-L-glutámico o ácido metil-glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

El término "Me₂-Gly-MePro-Glu-OH" significa ácido ((S)-1-(dimetilglicil)-2-metilpirrolidin-2-carbonil)-L-glutámico o ácido N,N-dimetil-glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

20 El término "Gly-MePro-Glu(OiPr)-OH" significa éster 5-isopropílico del ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico o éster y isopropílico glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

25 El término "Gly-MePro-Glu-OiPr" significa éster 1-isopropílico del ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico o éster α isopropílico glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

El término "Gly-MePro-Glu(OiPr)-OiPr" significa éster 1,5-diisopropílico del ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

30 El término "Gly-MePro-Glu(OMe)-OH" significa éster 5-metílico del ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico o éster y metílico glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

El término "Gly-MePro-Glu-OMe" significa éster 1-metílico del ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico

o éster α metílico glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

El término "Gly-MePro-Glu(OMe)-OMe" significa éster 1,5-dimetílico del ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

5 El término "Gly-MePro-Glu(OEt)-OH" significa éster 5-etílico del ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico o éster y etílico glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

El término "Gly-MePro-Glu-OEt" significa éster 1-etílico del ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico

10 o éster α etílico glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

El término "Gly-MePro-Glu(OEt)-OEt" significa éster 1,5-dietílico del ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

El término "Suc-OH" significa *N*-hidroxisuccinimida.

15 El término "Z-Gly-OSu" significa éster *N*-succinimidílico de benciloxicarbonil-glicina.

El término "DCC" significa *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida.

El término "DCU" significa 1,3-diciclohexilurea.

El término "TEA" significa trietilamina.

20 El término "CH₂Cl₂" significa DCM o diclorometano.

El término "NaHCO₃" significa bicarbonato de sodio.

El término "iButOH" significa butan-2-ol o alcohol isobutílico o isobutanol.

El término "DMAPA" significa dimetilaminopropilamina.

25 El término "KHSO₄" significa bisulfato de potasio.

El término "H₂O" significa agua.

El término "NaCl" significa cloruro de sodio o sal.

El término "DMA" significa *N,N*-dimetilacetamida.

El término "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida

30 El término "HCl" significa ácido clorhídrico.

El término "HOBt" significa 1-hidroxibenzotriazol.

El término "HOAt" significa 1-hidroxiazabenzotriazol.

El término "TBTU" significa tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio.

El término "NMM" significa *N*-metilmorfolina.

5 El término "ICH" significa el Consejo Internacional de Armonización (por sus siglas en inglés).

El término "RMN" significa resonancia magnética nuclear.

El término "UV" significa ultravioleta.

El término "MS" significa espectrometría de masas.

10 El término "g" significa gramo.

El término "μl" significa microlitro.

Los términos "reactivo de activación" y "reactivo de activación de grupos carboxilo" significan un reactivo que facilita el acoplamiento de dos aminoácidos y/o péptidos mediante la formación de un enlace de tipo amida. Los
15 ejemplos de agentes de activación y agentes de activación de grupos carboxilo incluyen carbodiimidas, haluros de acilo, sales de fosfonio y sales de uronio o guanidinio, haluros de acilo, tales como cloroformiato de isobutilo o cloruro de pivaloílo o una carbodiimida, tal como EDC.HCl o DCC.
20 La expresión "que comprende" significa que no tiene carácter limitante.

La expresión "que consiste en" significa que incluye solo el material indicado.

25 La expresión "que consiste esencialmente en" significa que incluye el material indicado y equivalentes de este.

Las expresiones "% p/p" y "% en peso" se usan indistintamente a lo largo de la presente divulgación.

La expresión "cantidad especificada" significa la
30 cantidad de compuesto expresada en unidades de masa/volumen o masa/masa que se pretende que esté presente en un producto. La cantidad real de un compuesto puede exceder el 100 % en peso de la cantidad especificada si contiene un exceso para

compensar la pérdida de compuesto durante el almacenamiento, por ejemplo, por descomposición o degradación del compuesto.

El término "agente de persililación" o "agente de sililación" significa un compuesto que añade átomos de silicio a un péptido o aminoácido.

El término "persililado" denota un compuesto en el que los grupos que tienen un átomo de hidrógeno activo que puede reaccionar con el agente de sililación están suficientemente sililados para asegurar que se obtiene un medio de reacción homogéneo.

Se entiende que la expresión "grupos funcionales que se han de sililar" denota en particular grupos que tienen un átomo de hidrógeno activo que reacciona con el agente de sililación tales como grupos amino, hidroxilo, mercapto o carboxilo.

La expresión "producto(s) secundario(s)" significa compuestos de Fórmulas (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX).

Descripción general

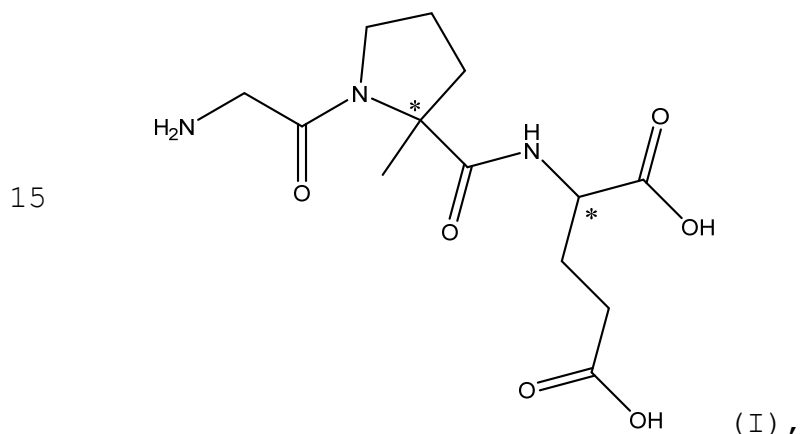
Esta divulgación incluye descripciones de métodos de elaboración de compuestos de Fórmula (I), compuestos y composiciones que incluyen compuestos de Fórmula (I) y compuestos de Fórmula (II) y/o Fórmula (III) y/o Fórmula (IV) y/o Fórmula (V) y/o Fórmula (VI) y/o Fórmula (VII) y/o Fórmula (VIII) y/o Fórmula (IX), y productos que contienen composiciones que contienen uno o más compuestos de estas fórmulas. La estrategia general divulgada implica la síntesis de compuestos utilizando agentes de sililación. En función de la quiralidad de los materiales de partida, se pueden producir mezclas de compuestos, teniendo la mayoría de los compuestos la quiralidad de los materiales de partida y teniendo algunos compuestos adicionales quiralidades diferentes.

Estos compuestos y composiciones son útiles en el tratamiento de varios trastornos neurodegenerativos, trastornos de espectro autista y trastornos del neurodesarrollo.

5 Compuestos de esta divulgación

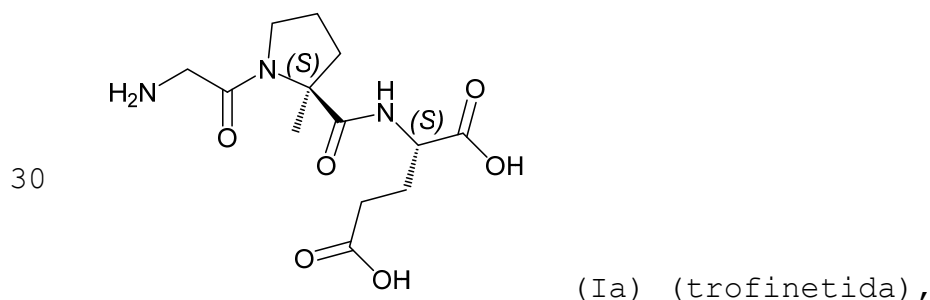
Los siguientes compuestos deben considerarse independientes entre sí, pero pueden combinarse con cualesquiera otros compuestos. Estos incluyen compuestos de Fórmula (I) y compuestos de Fórmulas (II), (IIa), (III),
10 (IIIa), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX).

Un compuesto de Fórmula (I)



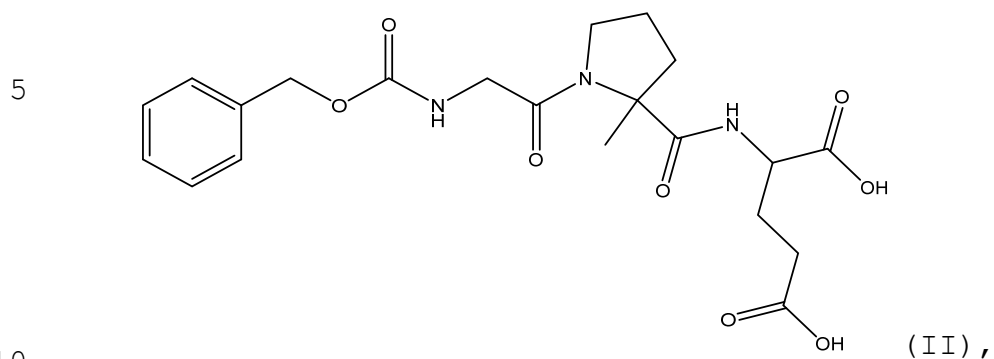
20 o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde los centros quirales tienen configuraciones *S,S*, *S,R*, *R,S* o *R,R*, y donde el centro quiral se indica con * en la Fórmula (I). Los centros quirales para las Fórmulas (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX)
25 son los mismos que para la Fórmula (I).

Un compuesto de Fórmula (Ia)



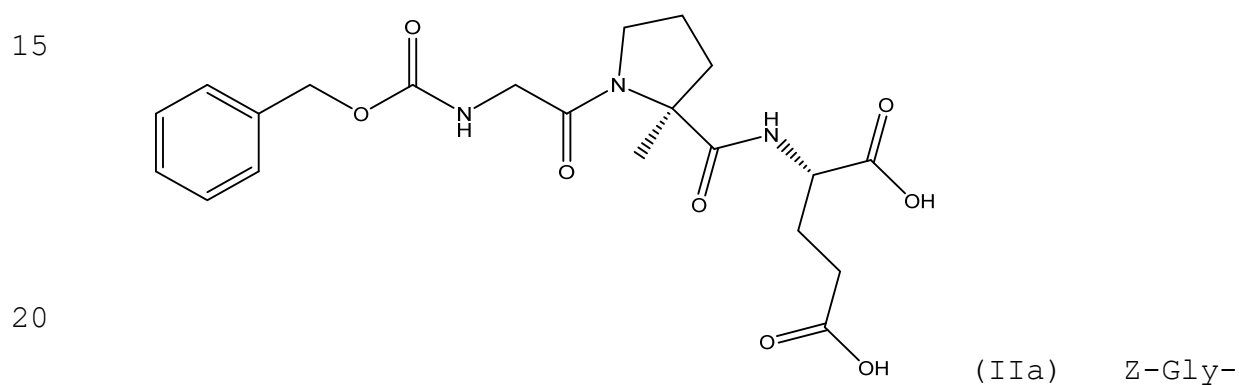
o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde los centros quirales tienen configuraciones *S,S*.

Un compuesto de Fórmula (II)



o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde los centros quirales tienen configuraciones *S,S*, *S,R*, *R,S* o *R,R*.

Un compuesto de Fórmula (IIa)

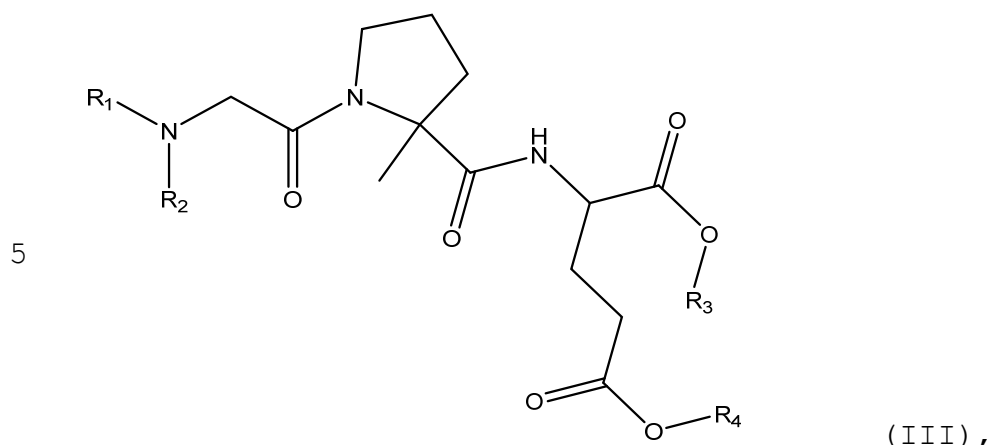


MePro-Glu-OH,

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde los centros quirales tienen configuraciones *S,S*.

Un compuesto de Fórmula (III)

30



10 o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde los centros quirales tienen configuraciones *S,S*, *S,R*, *R,S* o *R,R* y donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} , siempre que al menos uno de entre R_1 , R_2 , R_3 y R_4 sea alquilo C_{1-4} .

15 Un compuesto de Fórmula (III), que comprende Gly-MePro-Glu(OMe)-OH, que significa éster 5-metílico del ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico o éster γ metílico glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

20 Un compuesto de Fórmula (III), que comprende Gly-MePro-GluOMe, que significa éster 1-metílico del ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico o éster α metílico glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

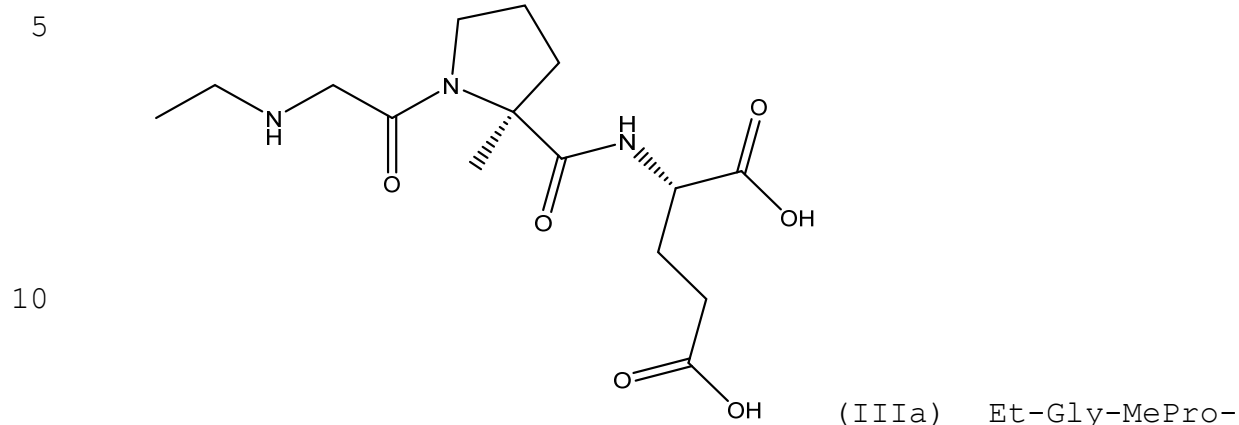
25 Un compuesto de Fórmula (III), que comprende Gly-MePro-Glu(OMe)-OMe, que significa éster 1,5-dimetílico del ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

30 Un compuesto de Fórmula (III), que comprende Gly-MePro-Glu(OEt)-OH, que significa éster 5-etílico del ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico o éster γ etílico glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

Un compuesto de Fórmula (III), que comprende Gly-MePro-Glu-OEt, que significa éster 1-etílico del ácido metilprolil-L-glutámico o éster α etílico de glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

Un compuesto de Fórmula (III), que comprende Gly-MePro-Glu(OEt)-OEt, que significa éster 1,5-dietílico del ácido glicil-L-2-metilprolil-L-glutámico.

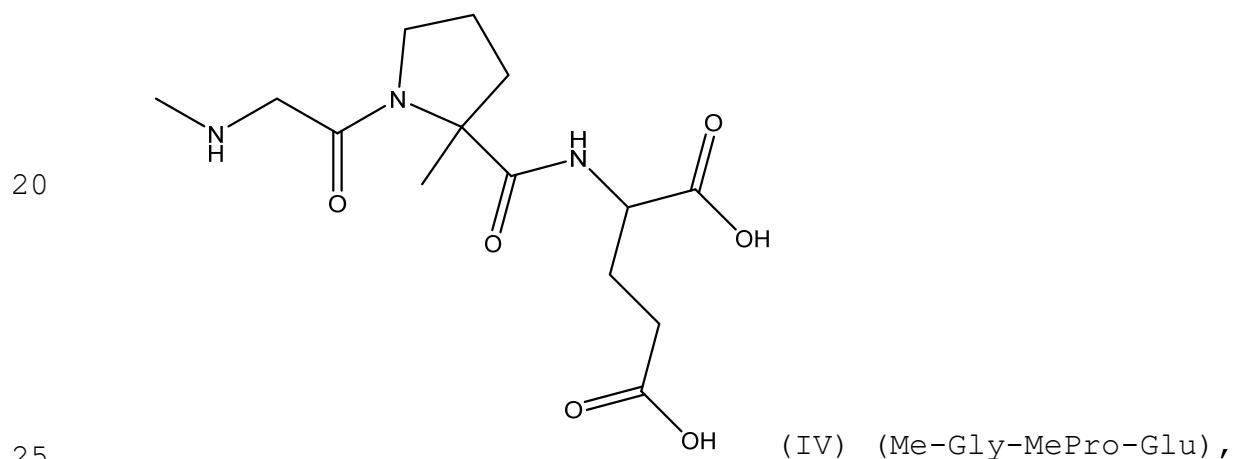
Un compuesto de Fórmula (IIIa)



Glu-OH,

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde los centros quirales tienen configuraciones *S,S*.

Un compuesto de Fórmula (IV)

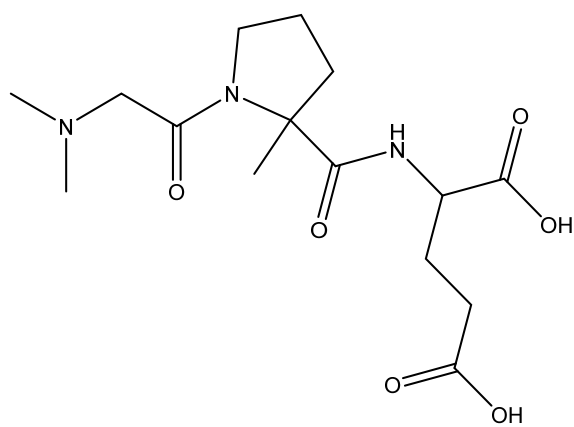


o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde los centros quirales tienen configuraciones *S,S*, *S,R*, *R,S* o *R,R*.

Un compuesto de Fórmula (V)

30

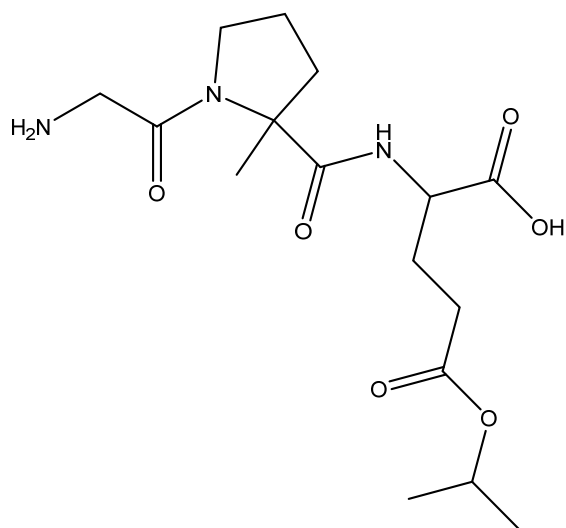
5

(V) (Me₂-Gly-MePro-Glu),

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde
 10 los centros quirales tienen configuraciones *S,S*, *S,R*, *R,S* o
R,R.

Un compuesto de Fórmula (VI)

15



20

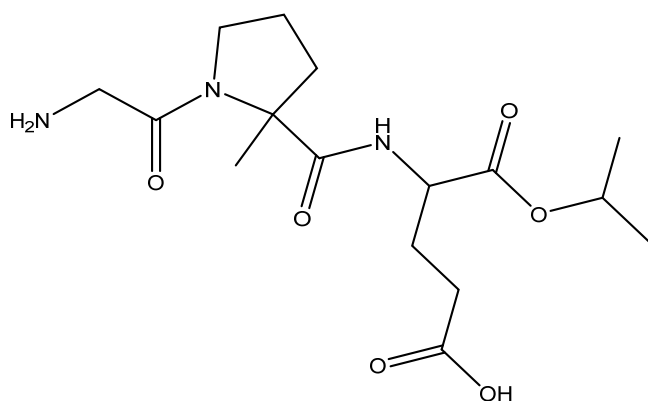
(VI) (Gly-MePro-Glu(OiPr)-

OH),

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde
 25 los centros quirales tienen configuraciones *S,S*, *S,R*, *R,S* o
R,R.

Un compuesto de Fórmula (VII)

30

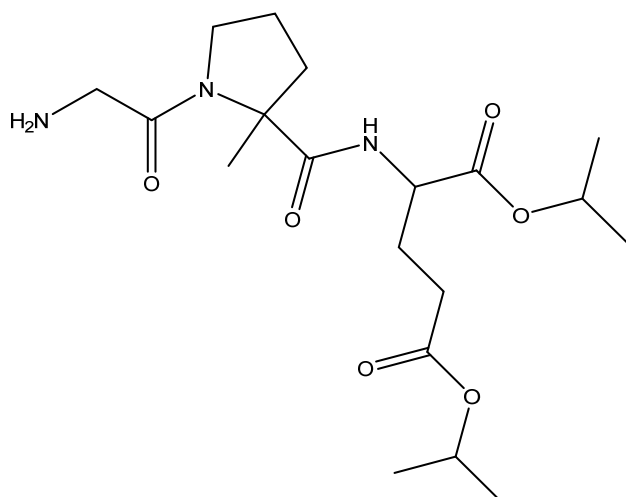


(VII) (Gly-MePro-Glu-

OiPr),

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde los centros quirales tienen configuraciones *S,S*, *S,R*, *R,S* o *R,R*.

Un compuesto de Fórmula (VIII)

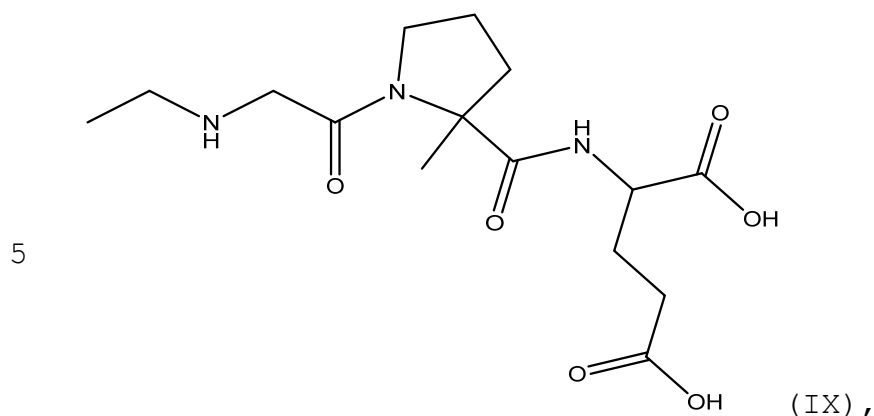


(VIII) (Gly-MePro-Glu-

(OiPr)₂),

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde los centros quirales tienen configuraciones *S,S*, *S,R*, *R,S* o *R,R*.

Un compuesto de Fórmula (IX)



10 o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde los centros quirales tienen configuraciones *S,S*, *S,R*, *R,S* o *R,R*.

15 Los compuestos de Fórmulas (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX) siempre que estén presentes son productos secundarios en las composiciones divulgadas en la presente.

Composiciones, elaboración y productos de esta divulgación

20 Los productos de esta divulgación se refieren a materiales no aislados, materiales aislados, intermedios químicos, formulaciones, formas farmacéuticas, kits, instrucciones y similares para su uso que contienen composiciones de esta divulgación. Las composiciones y productos de esta divulgación incluyen lo siguiente:

25 Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (II), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de Fórmula (II), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (III), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de Fórmula (II), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable, y/o un compuesto de Fórmula (IX), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable.

Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (Ia) (trofinetida), un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un compuesto de Fórmula (IIa), un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (Ia) (trofinetida) y un compuesto de Fórmula (IIa).

Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (Ia) (trofinetida), un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (IIa), un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (IIIa), un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (Ia) (trofinetida), un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (IIa), un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (III), un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (Ia) (trofinetida) y un compuesto de Fórmula (II) y/o un compuesto de Fórmula (III).

Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (II), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (IV), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (II), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (V), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (II), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (VI), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (II), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (VII), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (II), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (VIII), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (III).

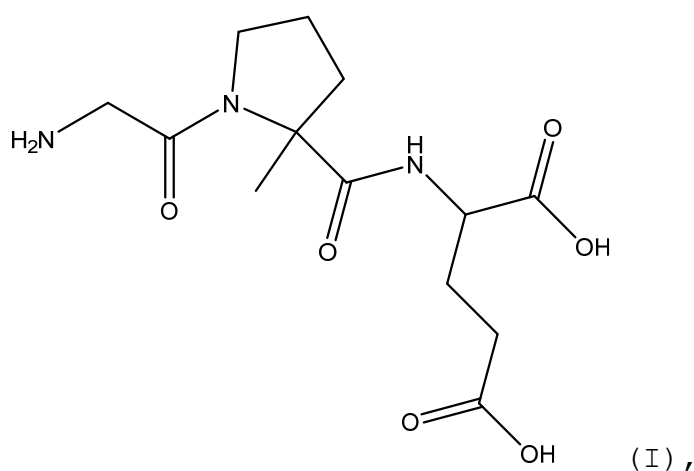
Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (Ia), un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (IIIa).

Un kit que contiene una forma farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (Ia) (trofinetida) y un compuesto de Fórmula (IIa) e instrucciones de uso.

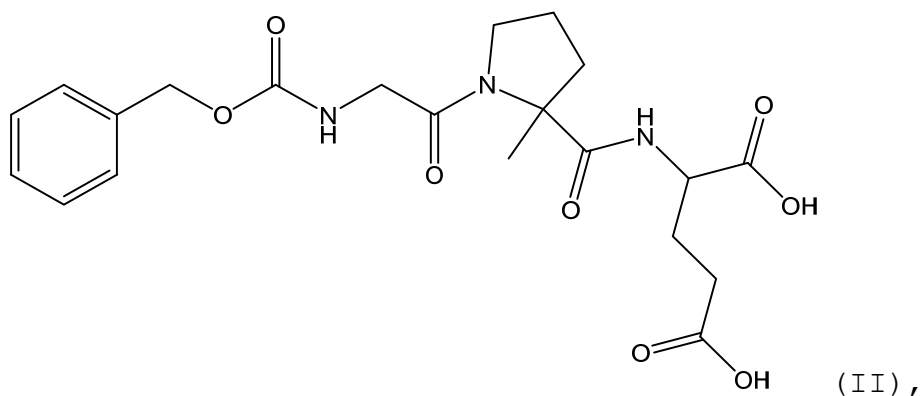
Un kit puede comprender adicionalmente uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en la Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) y Fórmula (IX).

Realizaciones

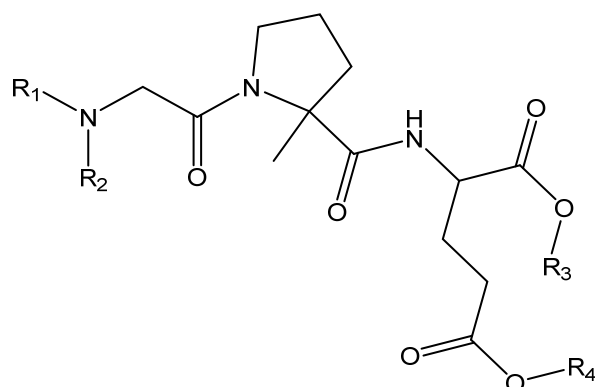
Una composición de cualquiera de las siguientes realizaciones, que comprende un compuesto de Fórmula (I)



o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (II):



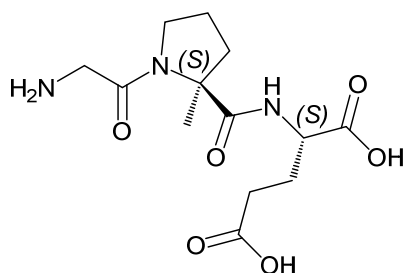
o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (III):



(III),

o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} , siempre que al menos uno de entre R_1 , R_2 , R_3 y R_4 sea alquilo C_{1-4} .

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ia).



(Ia) (trofinetida),

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

La composición de cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está ausente o presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 2 ± 0.4 % p; y el compuesto de Fórmula (III), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está ausente o presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 2 ± 0.4 % p, siempre que al menos uno de los compuestos

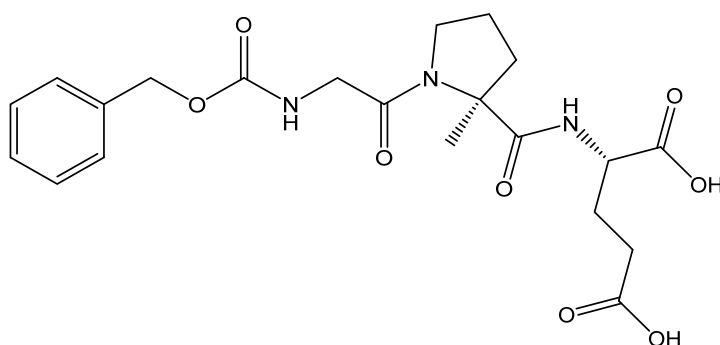
de Fórmula (II) o (III), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, esté presente.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (II), o
5 un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.3 ± 0.06 % p.

La composición de acuerdo con cualquier realización
10 anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.1 ± 0.02 % p.

La composición de acuerdo con cualquier realización
15 anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 2 ± 0.4 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 1.5 ± 0.3 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 1 ± 0.2 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.7 ± 0.14 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002
20 % p y aproximadamente un 0.5 ± 0.1 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.3 ± 0.06 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.2 ± 0.04 % p.

La composición de acuerdo con cualquier realización
30 anterior o posterior, donde el compuesto de acuerdo con la Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (IIa).



(IIa) (Z-Gly-MePro-

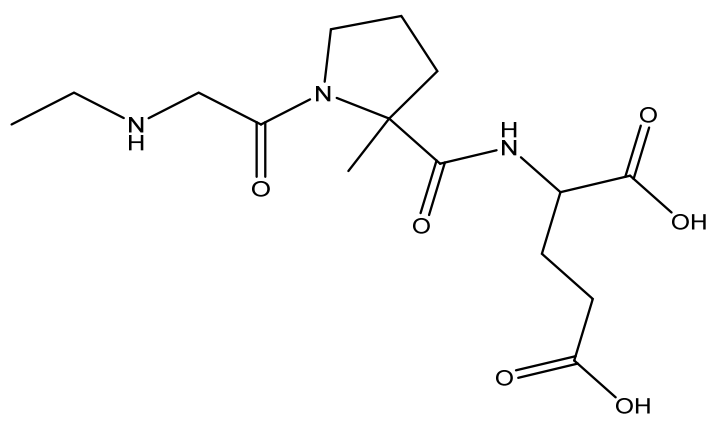
Glu-OH),

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está ausente.

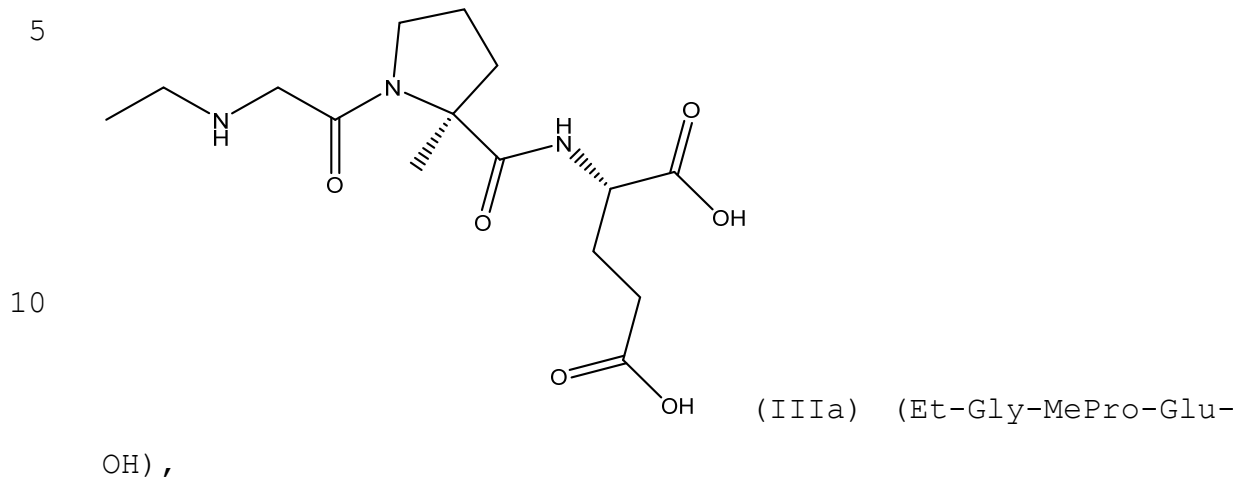
La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (III), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 2.0 ± 0.4 % p.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde dicha composición comprende el compuesto de Fórmula (III), donde el compuesto de Fórmula (III) es un compuesto de Fórmula (IX).



(IX), o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, que comprende el compuesto de Fórmula (III), donde el compuesto de acuerdo con la Fórmula (III) es un compuesto de Fórmula (IIIa).



o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (IIIa), o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 2.0 ± 0.4 % p.

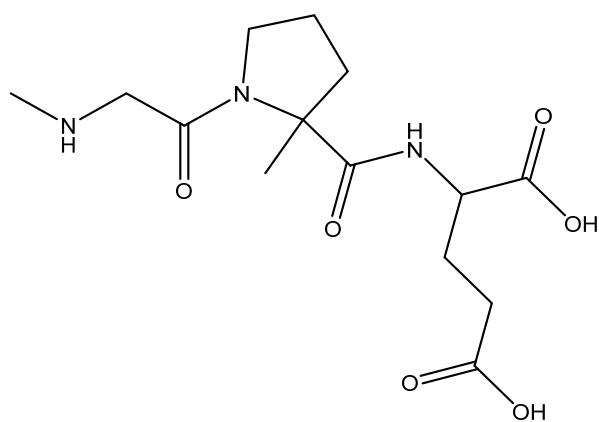
20 La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (IIIa), o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 2.0 ± 0.4 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 1.5 ± 0.3 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 1 ± 0.2 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.7 ± 0.14 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.5 ± 0.1 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.3 ± 0.06 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.2 ± 0.04 % p.

25

30

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior que comprende entre aproximadamente un 97 % p y aproximadamente un 100 % p del compuesto de Fórmula (Ia), como alternativa, entre aproximadamente un 98 % p y un 100 % p, o entre aproximadamente un 99 % p y un 100 % p en función de la masa anhidra.

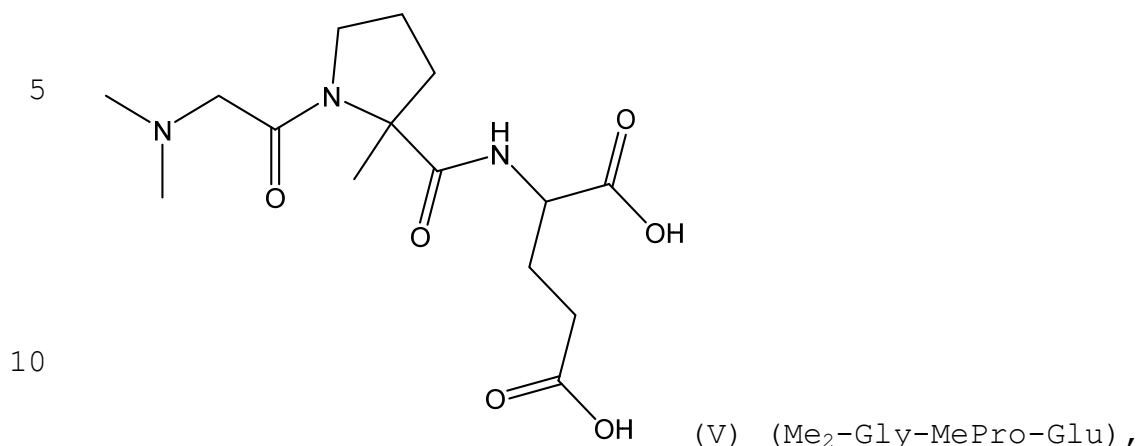
La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de acuerdo con la Fórmula (III) es un compuesto de Fórmula (IV).



(IV) (Me-Gly-MePro-Glu), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (IV), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 2 ± 0.4 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 1.5 ± 0.3 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 1 ± 0.2 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.7 ± 0.14 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.5 ± 0.1 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.3 ± 0.06 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.2 ± 0.04 % p.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (III) es un compuesto de Fórmula (V):



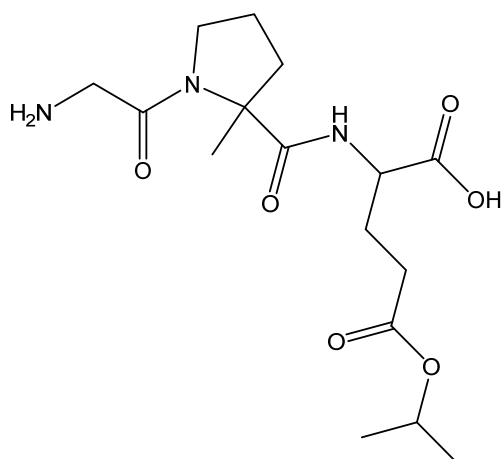
o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (V), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 2 ± 0.4 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 1.5 ± 0.3 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 1 ± 0.2 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.7 ± 0.14 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.5 ± 0.1 % p, o entre

20 y aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.3 ± 0.06 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.2 ± 0.04 % p.

25 La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (III) es un compuesto de Fórmula (VI):

30

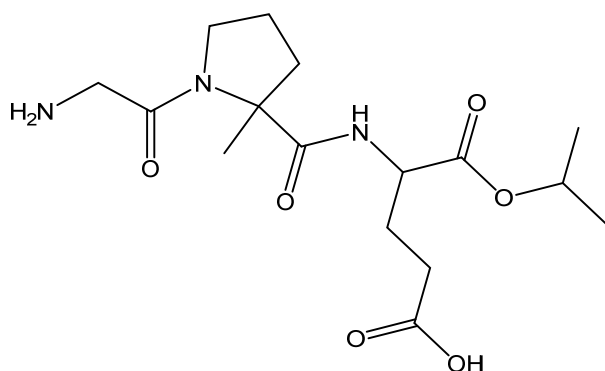


(VI) (Gly-MePro-Glu(OiPr)-OH),

o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (VI), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 2 ± 0.4 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 1.5 ± 0.3 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 1 ± 0.2 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.7 ± 0.14 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.5 ± 0.1 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.3 ± 0.06 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.2 ± 0.04 % p.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (III) es un compuesto de Fórmula (VII):



(VII) (Gly-MePro-Glu-

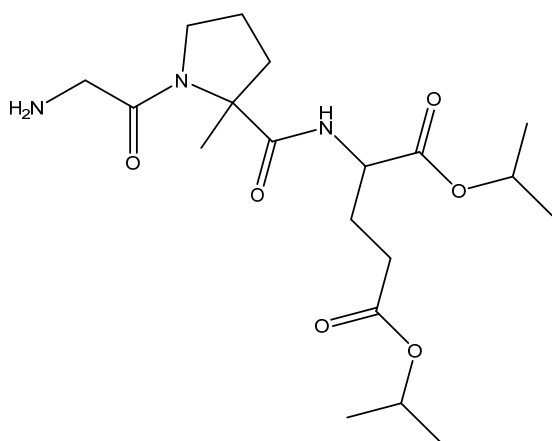
OiPr),

o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente
 10 aceptable de este.

La composición de acuerdo con cualquier realización
 anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (VII),
 o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente
 aceptable de este, está presente en una cantidad comprendida
 15 entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente
 un 2 ± 0.4 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 %
 p y aproximadamente un 1.5 ± 0.3 % p, o entre aproximadamente
 un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 1 ± 0.2 % p, o
 entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente
 20 un 0.7 ± 0.14 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002
 % p y aproximadamente un 0.5 ± 0.1 % p, o entre
 aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un
 0.3 ± 0.06 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 %
 p y aproximadamente un 0.2 ± 0.04 % p.

25 La composición de acuerdo con cualquier realización
 anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (III) es
 un compuesto de Fórmula (VIII):

30



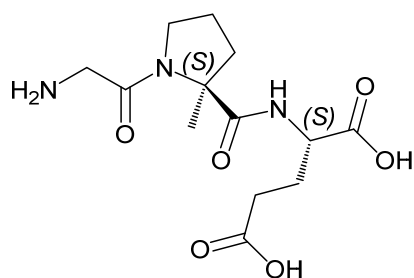
(VIII) (Gly-MePro-Glu-

(OiPr)₂),

o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (VIII), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 2 ± 0.4 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 1.5 ± 0.3 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 1 ± 0.2 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.7 ± 0.14 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.5 ± 0.1 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.3 ± 0.06 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.2 ± 0.04 % p.

Una composición que comprende un compuesto de cualquier realización anterior o posterior,



(Ia) (trofinetida),

obteniéndose dicha composición mediante:

a) acoplamiento de H-MePro-OH y Z-Gly-OH en presencia de un reactivo de activación, un agente de sililación y un disolvente, o

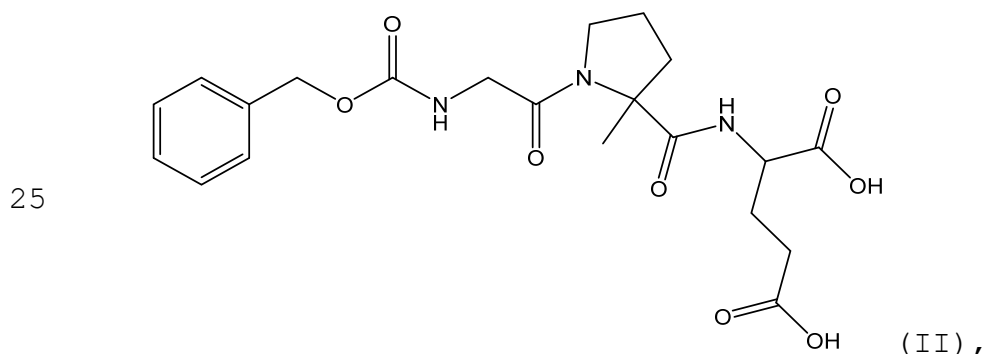
5 b) acoplamiento de Z-Gly-OH y Suc-OH y a continuación acoplamiento del Z-Gly-OSu obtenido y H-MePro-OH en ausencia o presencia de un reactivo de activación, un disolvente y en ausencia o presencia de un agente de sililación;

10 c) acoplamiento del Z-Gly-MePro-OH obtenido y H-Glu-OH en presencia de un reactivo de activación, un agente de sililación y un disolvente;

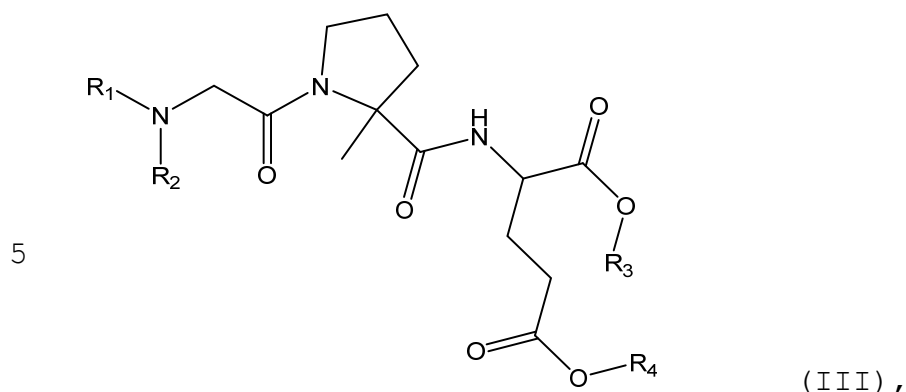
d) obtención de Z-Gly-MePro-Glu-OH; y

15 e) desprotección de Z-Gly-MePro-Glu-OH, para obtener una composición que comprende el compuesto de Fórmula (Ia).
La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde la composición obtenida se disuelve o suspende en un disolvente.

20 La composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, donde dicha composición comprende adicionalmente un compuesto de Fórmula (II):



30 o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este; y que comprende opcionalmente un compuesto de Fórmula (III):



o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} , siempre que al menos uno de entre R_1 , R_2 , R_3 y R_4 sea alquilo C_{1-4} .

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está ausente o presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 2 ± 0.4 % p; y el compuesto de Fórmula (III), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está ausente o presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 2 ± 0.4 % p, siempre que al menos uno de los compuestos de Fórmula (II) o (III), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, esté presente.

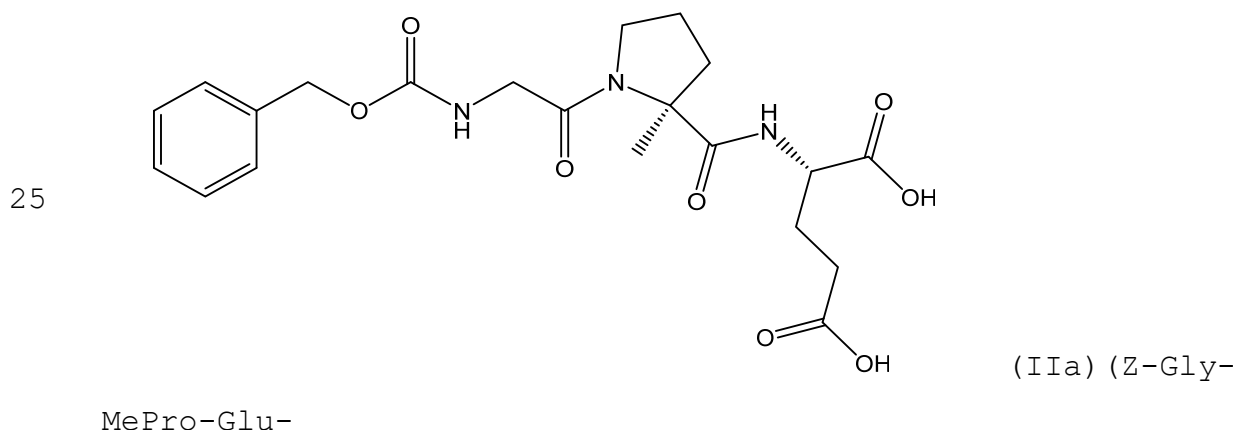
La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.3 ± 0.06 % p.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (II), o

un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.1 ± 0.02 % p.

5 La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (II), o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un
10 2 ± 0.4 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 1.5 ± 0.3 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 1 ± 0.2 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.7 ± 0.14 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002
15 % p y aproximadamente un 0.5 ± 0.1 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.3 ± 0.06 % p, o entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 0.2 ± 0.04 % p.

La composición de acuerdo con cualquier realización
20 anterior o posterior, donde el compuesto de acuerdo con la Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (IIa).



30 OH), o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (II), o

un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está ausente.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el compuesto de Fórmula (III),
5 o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente un 0.001 ± 0.0002 % p y aproximadamente un 2.0 ± 0.4 % p.

La composición de acuerdo con cualquier realización
10 anterior o posterior, donde dicho agente de sililación no contiene un grupo ciano.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde dicho agente de sililación se selecciona del grupo que consiste en *N,O*-
15 bis(trimetilsilil)acetamida, *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, hexametildisilazano, *N*-metil-*N*-(trimetilsilil)acetamida, *N*-metil-*N*-(trimetilsilil)trifluoroacetamida, *N*-(trimetilsilil)acetamida, *N*-(trimetilsilil)dietilamina, *N*-(trimetilsilil)dimetilamina, 1-(trimetilsilil)imidazol y 3-(trimetilsilil)-2-oxazolidona.
20

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde dicho disolvente en el paso a) es un disolvente orgánico polar o un disolvente orgánico
25 polar aprótico.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde dicho disolvente en el paso b) es un disolvente orgánico polar o un disolvente orgánico polar aprótico.

30 La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde dicho disolvente en el paso c) es un disolvente orgánico polar o un disolvente orgánico polar aprótico.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetatos de alquilo, hidrocarburos clorados, cianuros de alquilo y disolventes de tipo amida, o mezclas de estos.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde dicho reactivo de activación se selecciona del grupo que consiste en carbodiimidas, haluros de acilo, sales de fosfonio, sales de uronio y sales de guanidinio.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde la desprotección se consigue mediante hidrogenación.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador de Pd/C.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador de Pd/Si.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 10-40 °C, o una temperatura de aproximadamente 20-30 °C, o una temperatura de aproximadamente 25 °C.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde la hidrogenación se lleva a cabo a una presión de aproximadamente 0 a aproximadamente 6 bar.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde la hidrogenación se lleva a cabo utilizando al menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, isopropanol o mezclas de estos.

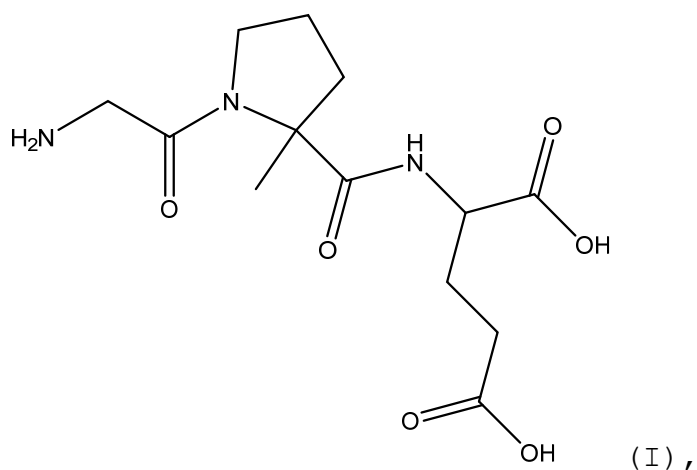
La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, que comprende al menos un 90 % p, tal como al menos un 91 % p, 92 % p, 93 % p, 94 % p, 95 % p, 96 % p y 97 % p, del compuesto de Fórmula (I) o un
5 estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, en función de la masa anhidra.

La composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, que comprende al menos un 90 % p, tal como al menos un 91 % p, 92 % p, 93 % p, 94 % p, 95 % p, 96
10 % p y 97 % p, del compuesto de Fórmula (Ia) o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, en función de la masa anhidra.

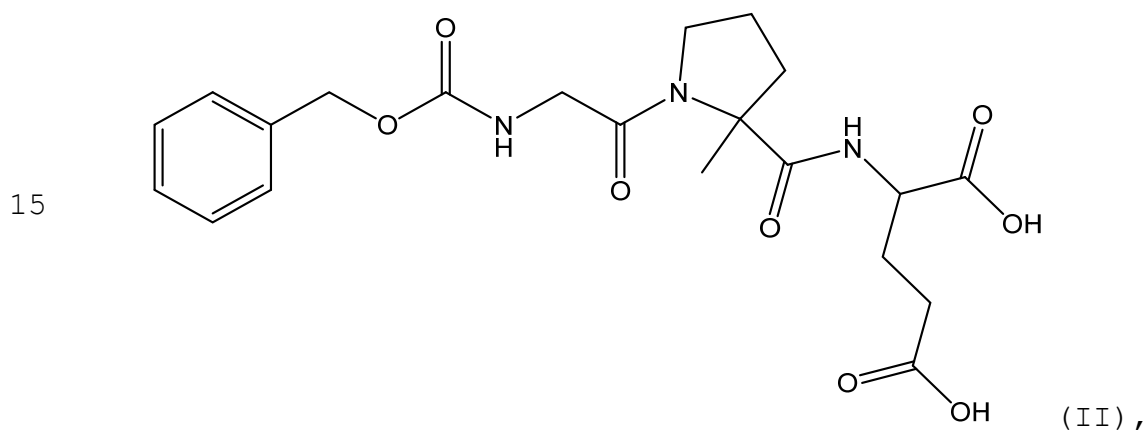
Una composición que comprende al menos un 90 % p, tal como al menos un 91 % p, 92 % p, 93 % p, 94 % p, 95 % p, 96
15 % p y 97 % p, del compuesto de Fórmula (I) o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, en función de la masa anhidra.

Una composición que comprende al menos un 90 % p, tal como al menos un 91 % p, 92 % p, 93 % p, 94 % p, 95 % p, 96
20 % p y 97 % p, del compuesto de Fórmula (Ia) o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, en función de la masa anhidra.

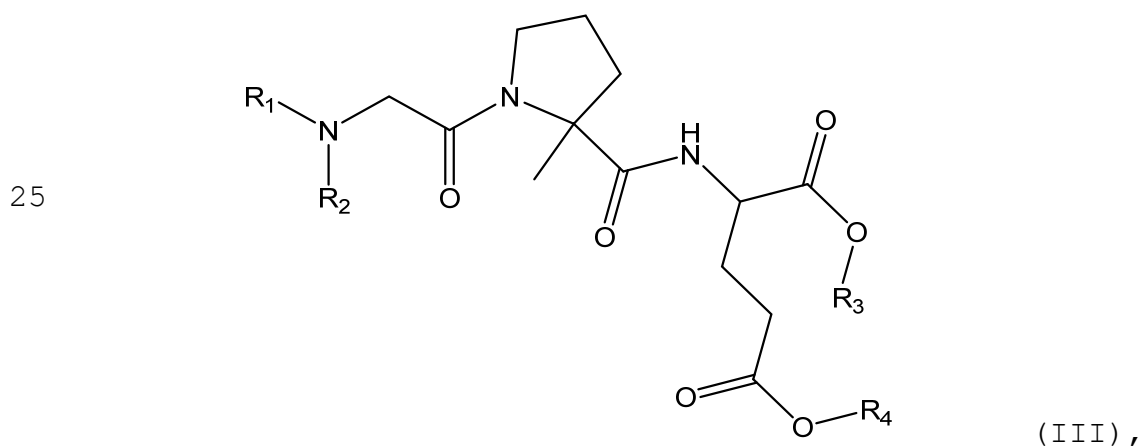
Una composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, que comprende un compuesto de Fórmula
25 (I)



10 o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (II):



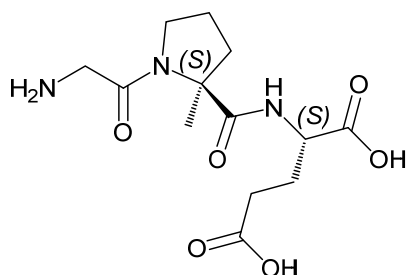
20 o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (III):



30 o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y

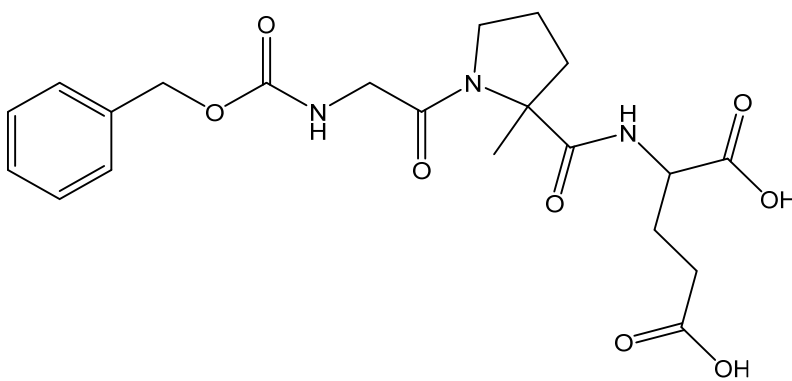
alquilo C₁₋₄, siempre que al menos uno de entre R₁, R₂, R₃ y R₄ sea alquilo C₁₋₄, y donde la composición comprende al menos un 90 % p, tal como un 91 % p, 92 % p, 93 % p, 94 % p, 95 % p, 96 % p o 97 % p, del compuesto de Fórmula (I), en función de la masa anhidra.

Una composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, que comprende un compuesto de Fórmula (Ia)



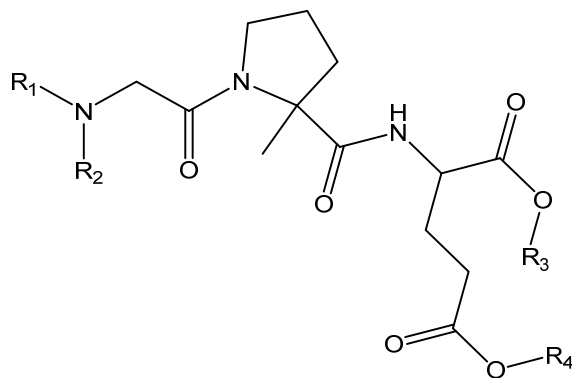
(Ia) (trofinetida),

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (II):



(II),

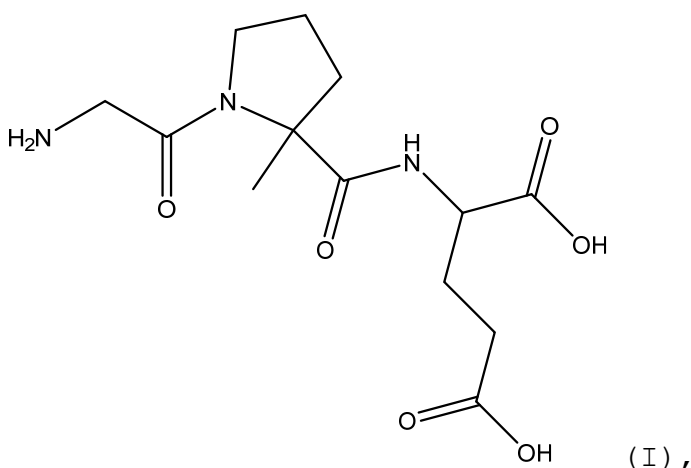
o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (III):



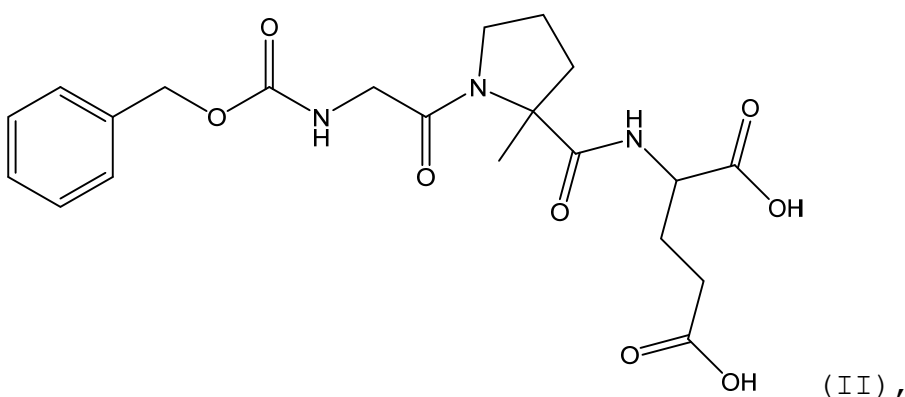
(III),

o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} , siempre que al menos uno de entre R_1 , R_2 , R_3 y R_4 sea alquilo C_{1-4} , y donde la composición comprende al menos un 90 % p, tal como un 91 % p, 92 % p, 93 % p, 94 % p, 95 % p, 96 % p o 97 % p, del compuesto de Fórmula (Ia), en función de la masa anhidra.

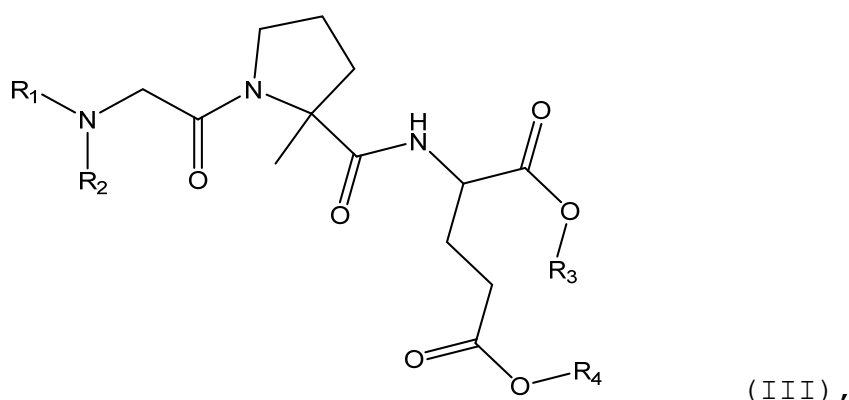
Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I)



o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (II):

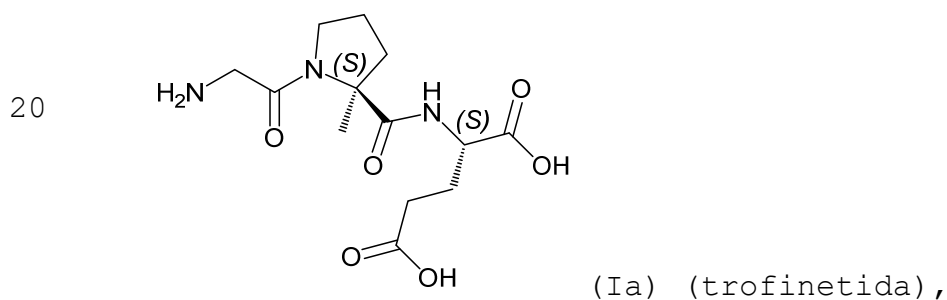


o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (III):

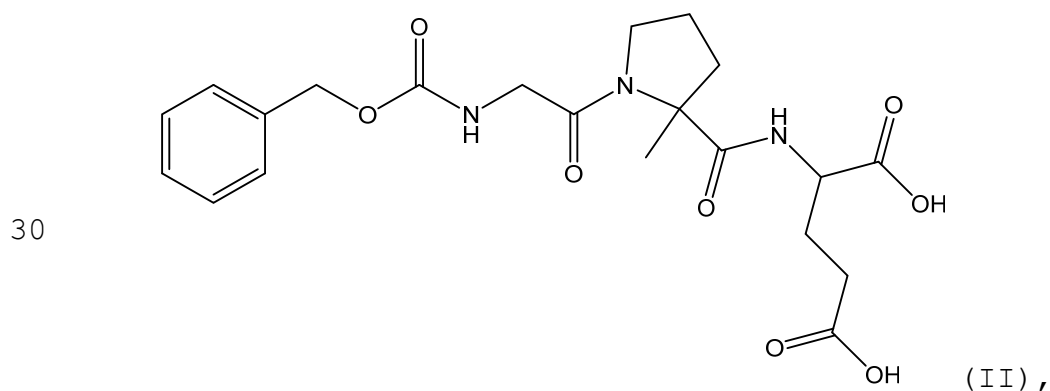


o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente
 10 aceptable de este, donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan
 independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y
 alquilo C_{1-4} , siempre que al menos uno de entre R_1 , R_2 , R_3 y
 R_4 sea alquilo C_{1-4} , y donde la composición comprende al menos
 un 90 % p, tal como un 91 % p, 92 % p, 93 % p, 94 % p, 95 %
 15 p, 96 % p o 97 % p, del compuesto de Fórmula (I), en función
 de la masa anhidra.

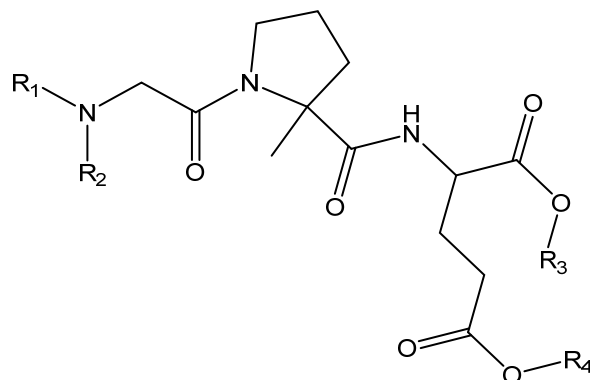
Una composición que comprende un compuesto de Fórmula
 (Ia)



o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un
 25 compuesto de Fórmula (II):



o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (III):



o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄, siempre que al menos uno de entre R₁, R₂, R₃ y R₄ sea alquilo C₁₋₄, y donde la composición comprende al menos un 90 % p, tal como un 91 % p, 92 % p, 93 % p, 94 % p, 95 % p, 96 % p o 97 % p, del compuesto de Fórmula (Ia), en función de la masa anhidra.

Un método para elaborar una composición que contiene trofinetida de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior que comprende los pasos de:

a) acoplamiento de H-MePro-OH y Z-Gly-OH en presencia de un agente de activación, un agente de sililación y un disolvente; o

b) acoplamiento de Z-Gly-OH y Suc-OH y a continuación acoplamiento del Z-Gly-OSu obtenido y H-MePro-OH en ausencia o presencia de un reactivo de activación, un disolvente y en ausencia o presencia de un agente de sililación;

c) acoplamiento del Z-Gly-MePro-OH obtenido y H-Glu-OH en presencia de un reactivo de activación, un agente de sililación y un disolvente;

d) obtención de Z-Gly-MePro-Glu-OH; y

e) desprotección de Z-Gly-MePro-Glu-OH, para producir de este modo trofinetida, donde la trofinetida se disuelve o suspende en un disolvente.

5 El método de cualquier realización anterior o posterior, donde dicho agente de sililación no contiene un grupo ciano.

El método de cualquier realización anterior o posterior, donde dicho agente de sililación se selecciona del grupo que consiste en *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida, 10 *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, hexametildisilazano, *N*-metil-*N*-(trimetilsilil)acetamida (TMA), *N*-metil-*N*-(trimetilsilil)trifluoroacetamida, *N*-(trimetilsilil)acetamida, *N*-(trimetilsilil)dietilamina, *N*-(trimetilsilil)dimetilamina, 1-(trimetilsilil)imidazol y 3- 15 (trimetilsilil)-2-oxazolidona.

El método de cualquier realización anterior o posterior, donde dicho disolvente en el paso a) es un disolvente orgánico polar o un disolvente orgánico polar aprótico.

20 El método de cualquier realización anterior o posterior, donde dicho disolvente en el paso b) es un disolvente orgánico polar o un disolvente orgánico polar aprótico.

El método de cualquier realización anterior o 25 posterior, donde dicho disolvente en el paso c) es un disolvente orgánico polar o un disolvente orgánico polar aprótico.

El método de cualquier realización anterior o posterior, donde el disolvente se selecciona del grupo que 30 consiste en acetatos de alquilo, hidrocarburos clorados, cianuros de alquilo y disolventes de tipo amida, o mezclas de estos.

El método de cualquier realización anterior o posterior, donde dicho reactivo de activación se selecciona del grupo que consiste en carbodiimidas, haluros de acilo, sales de fosfonio, sales de uronio y sales de guanidinio.

5 El método de cualquier realización anterior o posterior, donde la desprotección se consigue mediante hidrogenación.

El método de cualquier realización anterior o posterior, donde la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador de Pd/C.

10 El método de cualquier realización anterior o posterior, donde la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador de Pd/Si.

El método de cualquier realización anterior o posterior, donde la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 10-40 °C, o una temperatura de aproximadamente 20-30 °C, o una temperatura de aproximadamente 25 °C.

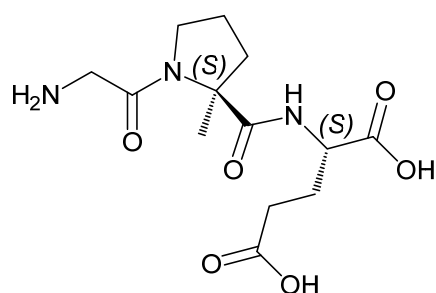
El método de cualquier realización anterior o posterior, donde la hidrogenación se lleva a cabo a una presión de aproximadamente 0 a aproximadamente 6 bar.

El método de cualquier realización anterior o posterior, donde la hidrogenación se lleva a cabo en al menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, isopropanol o mezclas de estos.

Un producto que comprende una composición de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior.

Un producto de acuerdo con cualquier realización anterior o posterior, donde el producto es un kit.

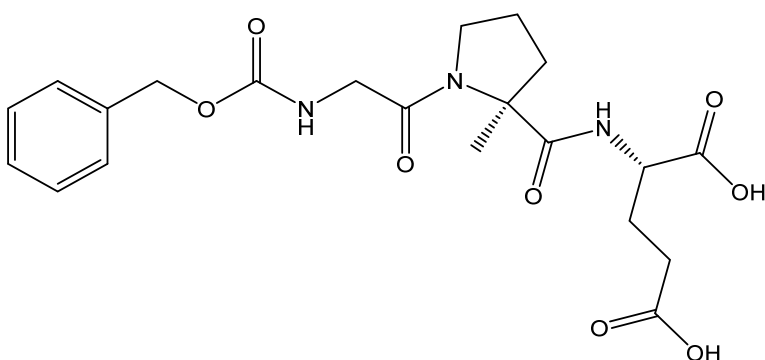
30 Un kit que contiene una forma farmacéutica de cualquier realización anterior o posterior que comprende un compuesto de Fórmula (Ia),



(Ia) (trofinetida) y un compuesto

de Fórmula (IIa),

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este:



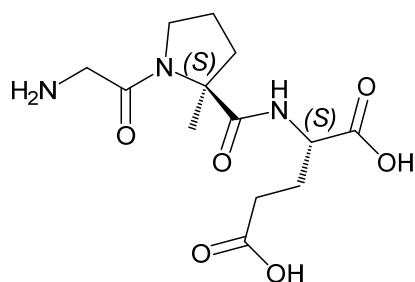
(IIa) (Z-Gly-MePro-

Glu-OH),

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, e instrucciones para la administración a un sujeto que lo necesite.

El kit de cualquier realización anterior o posterior, que comprende además uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en la Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) y Fórmula (IX).

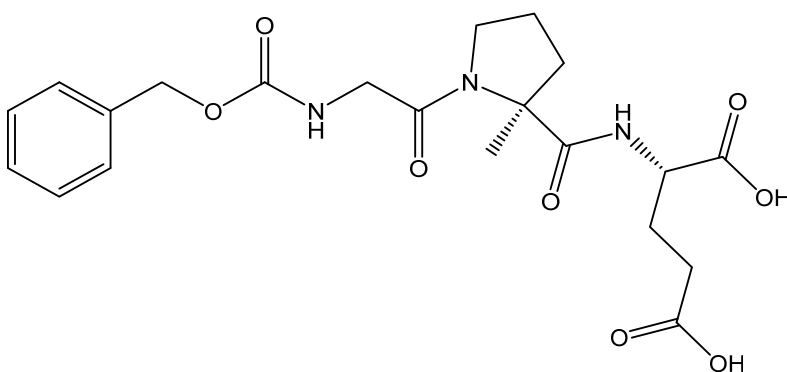
Un producto de cualquier realización anterior o posterior, que incluye un kit que contiene una forma farmacéutica con instrucciones de uso, que comprende un compuesto de Fórmula (Ia)



5

(Ia) (trofinetida),

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (IIa)



10

15

(IIa) (Z-Gly-

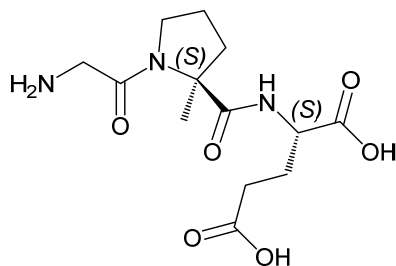
MePro-Glu-

OH), o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el producto comprende entre un 95 % p y un 105 % p, tal como un 96 % p, 97 % p, 98 % p, 99 % p, 100 % p, 101 % p, 102% p, 103% p o 104% p de la cantidad especificada del compuesto de Fórmula (Ia) en el producto.

20

Un producto de cualquier realización anterior, que incluye un kit que contiene una forma farmacéutica con instrucciones de uso, que comprende un compuesto de Fórmula (Ia)

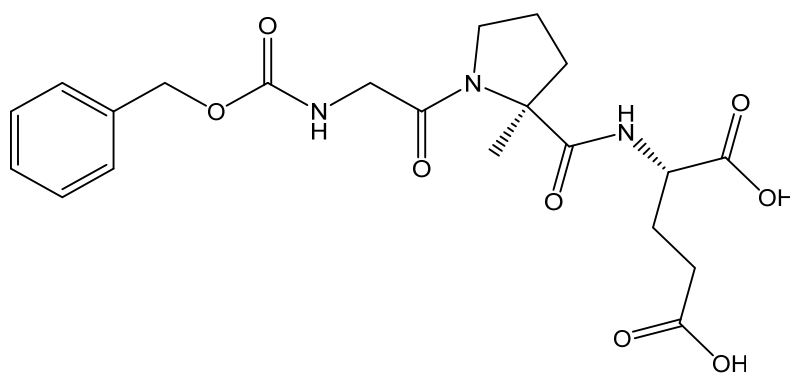
25



30

(Ia) (trofinetida),

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (IIa)

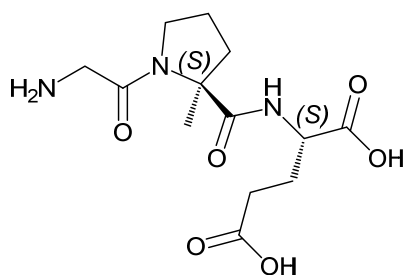


(IIa) (Z-Gly-

MePro-Glu-

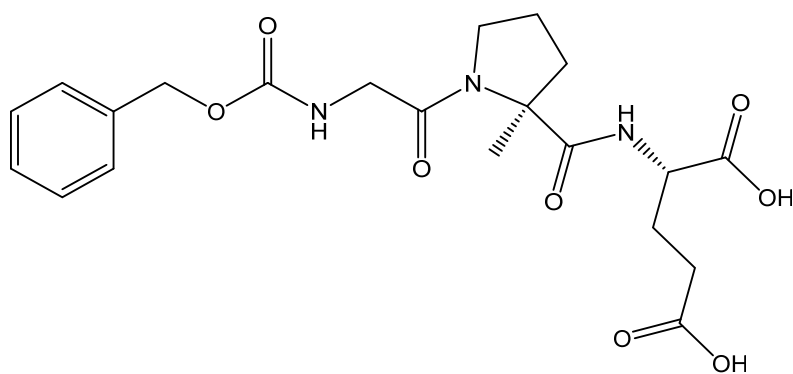
OH), o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este,
 10 y que comprende además uno o más compuestos seleccionados
 del grupo que consiste en la Fórmula (III), Fórmula (IIIa),
 Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII),
 Fórmula (VIII) y Fórmula (IX), donde la composición comprende
 entre un 95 % p y un 105 % p, tal como un 96 % p, 97 % p, 98
 15 % p, 99 % p, 100 % p, 101% p, 102% p, 103% p o 104% p de la
 cantidad especificada del compuesto de Fórmula (Ia) en el
 producto.

Un producto, que incluye un kit que contiene una forma
 farmacéutica con instrucciones de uso, que comprende un
 20 compuesto de Fórmula (Ia)



(Ia) (trofinetida),

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un
 compuesto de Fórmula (IIa)

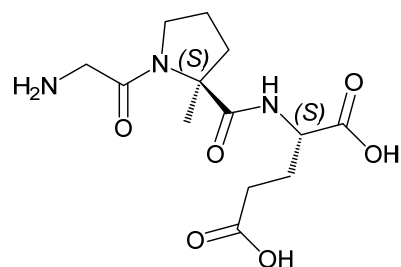


(IIa) (Z-Gly-

MePro-Glu-

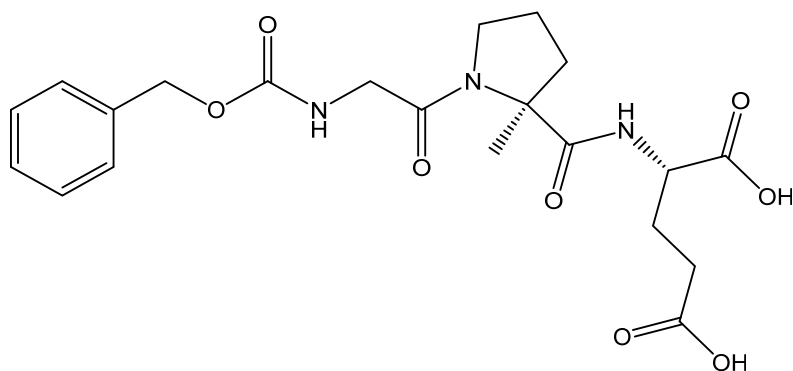
OH), o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el producto comprende entre un 95 % p y un 105 % p, tal como un 96 % p, 97 % p, 98 % p, 99 % p, 100 % p, 101 % p, 102 % p, 103 % p o 104 % p de la cantidad especificada del compuesto de Fórmula (Ia) en el producto.

Un producto, que incluye un kit que contiene una forma farmacéutica con instrucciones de uso, que comprende un compuesto de Fórmula (Ia)



(Ia) (trofinetida),

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (IIa)



(IIa) (Z-Gly-

MePro-Glu-

OH), o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y que comprende además uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en la Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) y Fórmula (IX), donde la composición comprende entre un 95 % p y un 105 % p, tal como un 96 % p, 97 % p, 98 % p, 99 % p, 100 % p, 101% p, 102% p, 103% p o 104% p de la cantidad especificada del compuesto de Fórmula (Ia) en el producto.

Elaboración de los compuestos y composiciones de Fórmula (I)

La elaboración de los compuestos de esta divulgación producirá compuestos que tienen una estereoquímica definida por la estereoquímica de los reactivos, y como tales serán bien comprendidos por los expertos en la técnica. En situaciones en las que los reactivos tengan una estereoquímica mixta, por ejemplo, racematos u otras permutaciones de los estereoisómeros de estos, los compuestos obtenidos tendrán una estereoquímica mixta correspondiente. En ciertas realizaciones y aspectos relacionados con los compuestos y las composiciones que se divulgan en la presente, se ha indicado la estereoquímica, en otros no. Siempre que una fórmula o estructura química no mencione la estereoquímica de los compuestos y/o composiciones, debe entenderse que se refiere a todos los aspectos estereoquímicos posibles.

Debe entenderse que los procesos descritos en la presente son solo pasos específicos. Pueden desarrollarse otros esquemas para elaborar los compuestos de Fórmula I.

Elaboración de trofinetida (Fórmula (Ia))

Un método para elaborar una composición que contiene trofinetida incluye por lo general los pasos de:

a) acoplamiento de H-MePro-OH y Z-Gly-OH en presencia de un reactivo de activación, un agente de sililación y un disolvente, o

5 b) acoplamiento de Z-Gly-OH y Suc-OH y a continuación acoplamiento del Z-Gly-OSu obtenido y H-MePro-OH en ausencia o presencia de un reactivo de activación, un disolvente y en ausencia o presencia de un agente de sililación;

c) acoplamiento del Z-Gly-MePro-OH obtenido y H-Glu-OH en presencia de un reactivo de activación, un agente de sililación y un disolvente;

10 d) obtención de Z-Gly-MePro-Glu-OH con una conversión de al menos un 95 %; y

e) desprotección de Z-Gly-MePro-Glu-OH, donde Z-Gly-MePro-Glu-OH se disuelve o suspende en un disolvente para producir trofinetida.

15 Estos pasos generales se describen más detalladamente en los Ejemplos más adelante.

Producción de otros compuestos

Junto con el compuesto de Fórmula (I), se pueden producir otros productos determinados y estos pueden estar presentes en una composición divulgada en la presente. Un ejemplo de un compuesto o estereoisómero de Fórmula (I) es el de Fórmula (Ia) (trofinetida). Otros productos incluyen los Compuestos (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX) tal como se han descrito anteriormente.

25 Los productos adicionales incluyen kits que contienen una forma farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (Ia) (trofinetida) y un compuesto de Fórmula (IIa) e instrucciones de uso.

30 Un kit puede comprender adicionalmente uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en la Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) y Fórmula (IX).

EJEMPLOS

A continuación se ilustra la elaboración de composiciones que incluyen trofinetida. Se puede entender que pueden utilizarse otros esquemas para producir trofinetida.

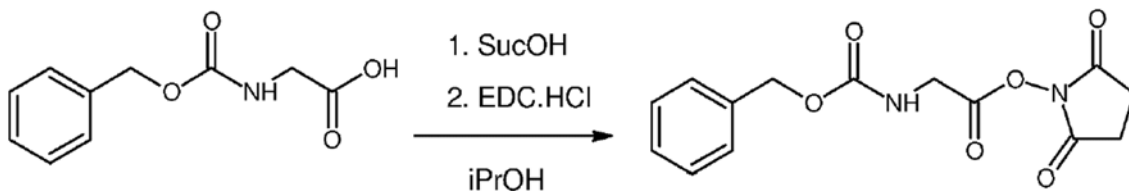
Ejemplo 1: Proceso de elaboración de trofinetida

En general, la trofinetida y compuestos relacionados se pueden elaborar a partir de un péptido o aminoácido precursor que se hace reaccionar con un agente de sililación o persililación en uno o más pasos. En la presente invención, se pueden utilizar agentes de sililación, tales como *N*-trialquilsililaminas o *N*-trialquilsililamidas, que no contengan un grupo ciano.

Los ejemplos de tales reactivos de sililación incluyen *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA), *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, hexametildisilazano, *N*-metil-*N*-(trimetilsilil)acetamida (TMA), *N*-metil-*N*-(trimetilsilil)trifluoroacetamida, *N*-(trimetilsilil)acetamida, *N*-(trimetilsilil)dietilamina, *N*-(trimetilsilil)dimetilamina, 1-(trimetilsilil)imidazol, 3-(trimetilsilil)-2-oxazolidona.

Paso 1: Preparación de Z-Gly-OSu

Para este paso, se pueden utilizar varios procedimientos alternativos.

Procedimiento 1A

Z-Gly-OH

Fórmula molecular: C₁₀H₁₁NO₄

Peso de la fórmula: 209.19864

Z-Gly-OSu

Fórmula molecular: C₁₄H₁₄N₂O₆

Peso de la fórmula: 306.27076

Un (1) eq de Z-Gly-OH y 1.1 eq de Suc-OH se solubilizaron en 27 eq de iPrOH y 4 eq de CH₂Cl₂ a 21 °C. La mezcla se enfrió y, cuando la temperatura alcanzó -4 °C, se añadieron gradualmente 1.1 eq de EDC.HCl, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Durante la reacción apareció un sólido denso. Después de la adición de EDC.HCl, la mezcla se dejó calentar hasta 20 °C. La suspensión se enfrió hasta 11 °C y se filtró. La masa húmeda se lavó con 4.9 eq de iPrOH frío y 11 eq de IPE antes de secarla a 34 °C (Z-Gly-OSu producto seco - pureza: 99.5 %; análisis de RMN: 96 %; rendimiento: 84 %).

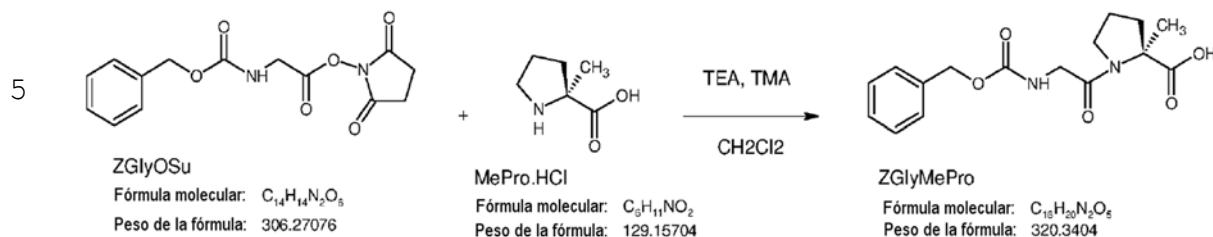
Procedimiento 1B

Este Procedimiento es para una variante del Procedimiento 1A y se diferencia en que reemplaza iPrOH por ACN. Un (1) eq de Z-Gly-OH y 1.1 eq de Suc-OH se solubilizaron en 22 eq de ACN a 35 °C. La mezcla se enfrió en un baño de hielo. Cuando la temperatura alcanzó 1 °C, se añadieron gradualmente 0.9 eq de DCC en 5.5 eq de ACN para mantener la temperatura por debajo de 5 °C. La reacción de acoplamiento duró aproximadamente 20 h. Durante la reacción, DCU precipitó y se eliminó por filtración al final del acoplamiento. Después de la filtración, se lavó la DCU con ACN para recuperar el producto. A continuación, la mezcla de Z-Gly-OSu se concentró hasta alcanzar un 60 % en peso. Se añadió iPrOH (17 eq) para iniciar la cristalización. Rápidamente después de la adición de iPrOH apareció un sólido denso. Fueron necesarios 17 eq adicionales de iPrOH para que la suspensión se volviera líquida. La suspensión se enfrió en un baño de hielo y se filtró. El sólido se lavó con 9 eq de iPrOH antes de secarlo a 45 °C (Z-Gly-OSu producto seco - pureza: 99.2 %; análisis de HPLC: 99.6 %; rendimiento: 71 %).

Paso 2: Preparación de Z-Gly-MePro-OH

Para este paso, se pueden utilizar varios procedimientos alternativos.

Procedimiento 2A



10 Un (1) eq de MePro.HCl se solubilizó parcialmente en 29 eq de CH_2Cl_2 a 35 °C con 1.04 eq de TEA y 1.6 eq de TMA. La mezcla se calentó a 35 °C durante 2 h para llevar a cabo la sililación. A continuación, se añadieron a la mezcla 1.02 eq de Z-Gly-OSu. La mezcla se mantuvo a 35 °C durante 3 h y a continuación se añadieron 0.075 eq de butilamina para desactivar la reacción. Se permitió que la mezcla volviera a temperatura ambiente y se mezcló durante al menos 15 min. El Z-Gly-MePro-OH se extrajo una vez con $NaHCO_3$ al 5 % p/p en 186 eq de agua, a continuación tres veces sucesivamente con $NaHCO_3$ al 5 % p/p en 62 eq de agua. Se agruparon las fases acuosas y se modificó el pH hasta 2.2 mediante la

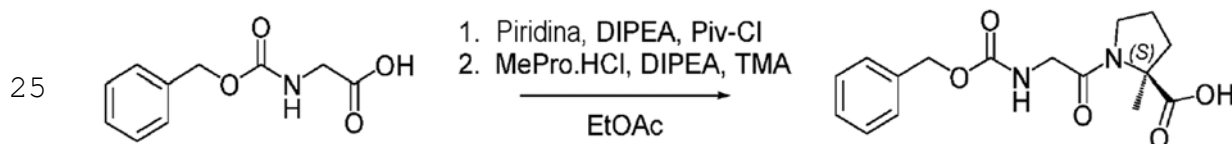
20 adición de 34 eq de HCl como HCl 12 N a temperatura ambiente. A este pH, Z-Gly-MePro-OH formó un sólido pegajoso que se solubilizó a 45 °C con aproximadamente 33 eq de EtOAc y 2.3 eq de iButOH. Se extrajo Z-Gly-MePro-OH en la fase orgánica y se lavó con 62 eq de agua desmineralizada. A continuación,

25 la fase orgánica se secó mediante destilación azeotrópica con 11.5 eq de EtOAc hasta que el péptido comenzó a precipitar. Se añadió ciclohexano (12 eq) a la mezcla para completar la precipitación. La suspensión se enfrió a 5 °C durante 2 h y se filtró. El sólido se lavó con 10 eq de

30 ciclohexano antes de secarlo a 45 °C (Z-Gly-MePro-OH producto seco - pureza: 100 %; análisis de HPLC: 100 %; rendimiento 79 %).

Procedimiento 2B

Este Procedimiento es para una variante del Procedimiento 2A. Un (1) eq de MePro.HCl se solubilizó parcialmente en 36.6 eq de CH₂Cl₂ a 34 °C con 1.01 eq de TEA y 0.1 eq de TMA. A continuación, se añadieron a la mezcla 1.05 eq de Z-Gly-OSu, seguidos de 1.0 eq de TEA. La mezcla se mantuvo a 35 °C durante aproximadamente 1 h, se enfrió hasta de 25 a 30 °C y se añadieron 0.075 eq de DMAPA para detener la reacción. Se añadieron cien (100) eq de agua, 8.6 eq de HCl como HCl 12 N y 0.3 eq de KHSO₄ a la mezcla (no se observó precipitación, pH = 1.7). Se extrajo Z-Gly-MePro-OH en la fase orgánica y se lavó dos veces con 97 eq de agua desmineralizada con 0.3 eq de KHSO₄, a continuación 100 eq de agua desmineralizada, respectivamente. Se añadió EtOAc (23 eq) a la mezcla y se eliminó el CH₂Cl₂ mediante destilación hasta que el péptido comenzó a precipitar. Se añadió ciclohexano (25 eq) a la mezcla para completar la precipitación. La suspensión se enfrió a -2 °C durante toda la noche y se filtró. El sólido se lavó con 21 eq de ciclohexano antes de secarlo a 39 °C (Z-Gly-MePro-OH producto seco - pureza: 98.7 %; análisis de RMN: 98 %; rendimiento 86 %).

Procedimiento 2C

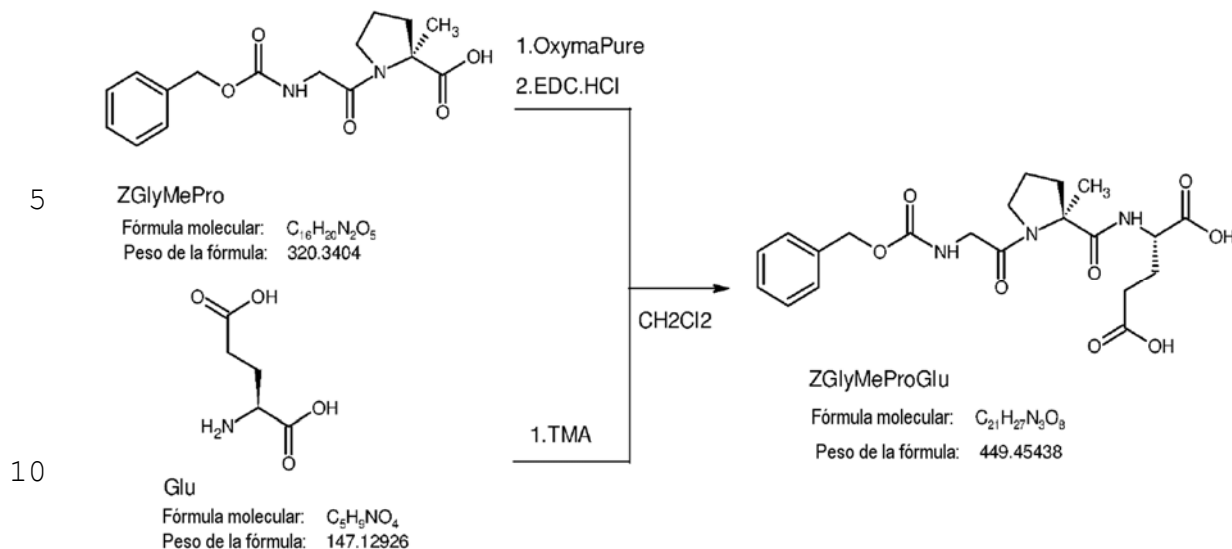
En el reactor 1, se suspendió MePro.HCl (1 eq) en EtOAc (aproximadamente 7 eq). Se añadieron DIPEA (1 eq) y TMA (2 eq) y la mezcla se calentó para disolver los sólidos. Después de la disolución, la solución se enfrió hasta 0 °C. En el reactor 2, se suspendió Z-Gly-OH (1 eq) en EtOAc (aproximadamente 15 eq). Se añadieron DIPEA (1 eq) y piridina (1 eq). Después de mezclar, se obtuvo una solución y se

enfrió hasta -5 °C. Se añadió Piv-Cl (1 eq) al reactor 2 y el contenido del reactor 1 se añadió al reactor 2. Una vez completada la adición, el contenido del reactor 2 se llevó a temperatura ambiente. La conversión de Z-Gly-OH en Z-Gly-MePro-OH se monitorizó mediante HPLC. Cuando se completó la reacción, la mezcla de reacción se desactivó con DMAPA (0.1 eq) y se lavó con una solución acuosa que comprendía KHSO₄ (aproximadamente un 2.5 % p), NaCl (aproximadamente un 4 % p) y HCl conc. (aproximadamente un 6% p) en 100 eq de H₂O. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa que comprendía KHSO₄ (aproximadamente un 2.5 % p) y NaCl (aproximadamente un 2.5 % p) en 100 eq de H₂O, y a continuación con agua (100 eq). Se eliminó el agua residual de la solución orgánica de Z-Gly-MePro-OH mediante destilación al vacío con EtOAc. La suspensión resultante se diluyó con heptano (aproximadamente 15 eq) y se enfrió hasta 0 °C. El producto se aisló por filtración, se lavó con heptano frío (aproximadamente 7 eq) y se secó al vacío a 45 °C. Se obtuvo Z-Gly-MePro-OH (85 % de rendimiento).

Paso 3: Preparación de Z-Gly-MePro-Glu-OH

En este paso, se pueden utilizar varios procedimientos alternativos.

Procedimiento 3A



Se sililó H-Glu-OH (1.05 eq) en 2 eq de CH₂Cl₂ con 3.5 eq de TMA a 65 °C. La sililación se completó después de 2 h. Mientras transcurría la sililación, se solubilizaron 1.0 eq de Z-Gly-MePro-OH y 1.0 eq de Oxyma Pure en 24 eq de CH₂Cl₂ y 1.0 eq de DMA a temperatura ambiente en otro reactor. Se añadió EDC.HCl (1.0 eq.). La tasa de activación alcanzó un 97 % después de 15 min. La solución de Oxyma Pure activada se añadió a continuación a H-Glu-OH sililado a 40 °C y se enfrió a temperatura ambiente. La duración del acoplamiento fue de aproximadamente 15 min, con una tasa de acoplamiento de un 97 %. Se llevó a cabo una adición de NaHCO₃ al 8.2 % p/p en 156 eq de agua a la mezcla a temperatura ambiente (con emisión de CO₂) para alcanzar un pH de 8. Se extrajo Z-Gly-MePro-Glu-OH en agua. La fase acuosa se lavó dos veces con 29 eq de CH₂Cl₂. El CH₂Cl₂ residual se eliminó mediante concentración. El pH se modificó hasta 2.5 con HCl 2.5 N, seguido de 1.4 eq de KHSO₄ sólido para que precipitara Z-Gly-MePro-Glu-OH. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con 3 x 52 eq de agua. El sólido filtrado se añadió a 311 eq de agua desmineralizada y se calentó hasta 55-60 °C. Se añadió iPrOH (29 eq) gradualmente hasta conseguir la solubilización total del producto. La mezcla se enfrió

lentamente hasta 10 °C con un mezclado moderado durante 40 min para iniciar la cristalización. El péptido se filtró y se lavó con 2 x 52 eq de agua antes de secarlo a 45 °C (Z-Gly-MePro-Glu-OH producto seco - pureza: 99.5 %; análisis de RMN: 96 %; rendimiento 74 %).

Procedimiento 3B

Se solubilizaron un (1) eq de Z-Gly-MePro-OH y 1.05 eq de Suc-OH en 40 eq de ACN y 30 eq de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y, cuando la temperatura estuvo cerca de 0 °C, se añadieron gradualmente 1.05 eq de DCC disueltos en 8 eq de ACN, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Después de la adición de DCC, la mezcla se calentó progresivamente desde 0 °C hasta 5 °C durante 1 hora, a continuación hasta 20 °C entre 1 y 2 h y a continuación hasta 45 °C entre 2 y 5 h. Después de 5 h, la mezcla se enfrió hasta 5 °C y se mantuvo durante toda la noche. La tasa de activación alcanzó un 98 % después de aproximadamente 24 h. La DCU se eliminó mediante filtración y se lavó con 13.5 eq de ACN. Durante el paso de activación, se sililaron 1.1 eq de H-Glu-OH en 30 eq de ACN con 2.64 eq de TMA a 65 °C. La sililación se completó después de 2 h. A continuación, se añadió gradualmente Z-Gly-MePro-OSu al H-Glu-OH sililado a temperatura ambiente, añadiéndose 0.4 eq de TMA para mantener la solubilidad del H-Glu-OH. La mezcla se calentó hasta 45 °C y se añadieron 0.7 eq de TMA en el caso de que se produjera precipitación. La duración del acoplamiento fue de aproximadamente 24 h para conseguir una tasa de acoplamiento de aproximadamente un 91 %. La reacción se desactivó mediante la adición de 0.15 eq de butilamina y 2.0 eq de TEA. Se añadió agua (233 eq) y la mezcla se concentró hasta que se produjo la gelificación. Se extrajo Z-Gly-MePro-Glu-OH en agua mediante la adición de NaHCO₃ al 5 % p/p en 233 eq de agua y 132 eq de CH₂Cl₂. La

fase acuosa se lavó dos veces con 44 eq de CH_2Cl_2 . El CH_2Cl_2 residual se eliminó mediante destilación. El pH se modificó hasta 2.0 con 24 eq de HCl como HCl 12 N seguidos de 75 eq de HCl como HCl 4 N. A este pH, precipitó Z-Gly-MePro-Glu-OH. La mezcla se enfrió en un baño de hielo durante 1 h y se filtró. El sólido se lavó con 186 eq de agua fría antes de secarlo a 45 °C (Z-Gly-MePro-Glu-OH producto seco - pureza según HPLC: 98.4 %; análisis de RMN: 100 %; rendimiento 55 %).

10 Procedimiento 3C

Este Procedimiento es para una variante del Procedimiento 3A. Se sililó H-Glu-OH (1.05 eq) en 3.7 eq de CH_2Cl_2 con 3.5 eq de TMA a 62 °C. La sililación se completó después de aproximadamente 1.5 a 2 h, lo cual se pone de
15 manifiesto mediante la solubilización. Durante el paso de sililación, se solubilizaron 1.0 eq de Z-Gly-MePro-OH y 1.0 eq de Oxyma Pure en 31.5 eq de CH_2Cl_2 a 22 °C. Se añadió un (1.06) eq de EDC.HCl para completar la activación. A continuación, se añadió el H-Glu-OH sililado a la solución
20 de Oxyma Pure activada. La temperatura se controló durante la adición para que permaneciera por debajo de 45 °C. La desililación se llevó a cabo mediante la adición de una mezcla de KHSO_4 al 2.5 % p/p en 153 eq de agua y 9 eq de iPrOH para alcanzar un pH de 1.65. El CH_2Cl_2 residual se
25 eliminó mediante concentración. La mezcla se enfrió hasta 12 °C para que precipitara el Z-Gly-MePro-Glu-OH. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con 90 eq de agua antes de secarlo a 36 °C.

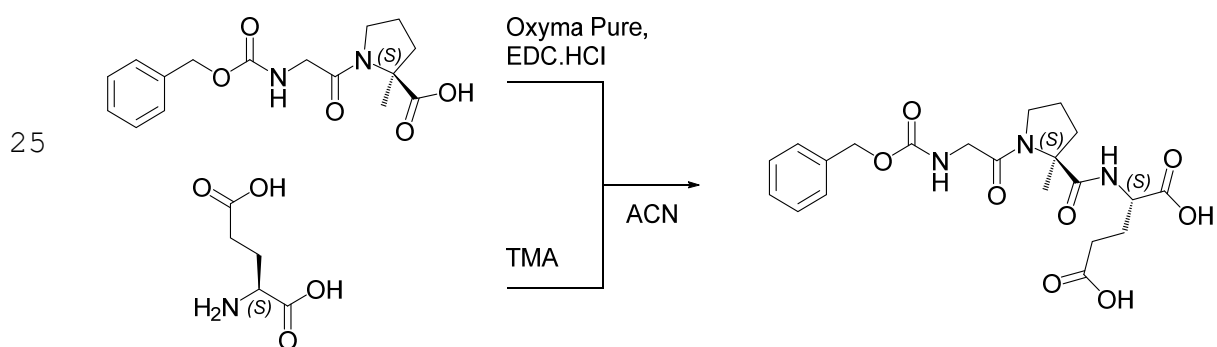
30 Procedimiento 3D

Este Procedimiento es para una variante del Procedimiento 3A. Se sililó H-Glu-OH (1.05 eq.) en 3.9 eq de CH_2Cl_2 con 3.5 eq de TMA a 62 °C. La sililación se completó después de 2 h, lo cual se pone de manifiesto mediante la

solubilización. Durante el paso de sililación, se solubilizaron 1 eq de Z-Gly-MePro-OH y 1 eq de Oxyma Pure en 25 eq de CH₂Cl₂ a 23 °C. Se añadió un (1) eq de EDC.HCl. Para completar la activación, se añadieron 0.07 eq adicionales de EDC. HCl. A continuación, se añadió H-Glu-OH sililado a la solución de Oxyma Pure activada. La temperatura se controló durante la adición para que permaneciera por debajo de 45 °C. La desililación se llevó a cabo mediante la adición de una mezcla de KHSO₄ al 2.5 % p/p en 160 eq de agua y 9.6 eq de iPrOH para alcanzar un pH de 1.63.

El CH₂Cl₂ residual se eliminó mediante concentración. La mezcla se enfrió hasta 20 °C para que precipitara el Z-Gly-MePro-Glu-OH. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con 192 eq de agua antes de secarlo a aproximadamente 25 °C durante 2.5 días. A continuación, el sólido se solubilizó a 64 °C mediante la adición de 55 eq de agua y 31 eq de iPrOH. Después de la solubilización, la mezcla se diluyó con 275 eq de agua y se enfrió hasta 10 °C para la cristalización. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con 60 eq de agua antes de secarlo a 27 °C (Z-Gly-MePro-Glu-OH producto seco - pureza: 99.6 %; análisis de RMN: 98 %; rendimiento 74 %).

Procedimiento 3E



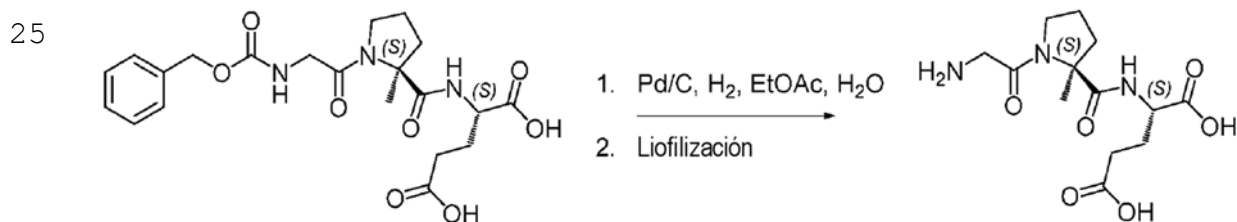
30 En el reactor 1, se suspendió H-Glu-OH (1.05 eq) en ACN (aproximadamente 2.2 eq). Se añadió TMA (aproximadamente 3.5 eq) y la mezcla se calentó para disolver los sólidos. Después de la disolución, la solución se enfrió hasta temperatura

ambiente. En el reactor 2, se suspendió Z-Gly-MePro-OH (1 eq) en ACN (14 eq). Se añadieron Oxyma Pure (1 eq) y EDC.HCl (1 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvieron los sólidos. El contenido del reactor 2 se
 5 añadió al reactor 1. La conversión de Z-Gly-MePro-OH en Z-Gly-MePro-Glu-OH se monitorizó mediante HPLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa que comprendía KHSO₄ (aproximadamente un 2.5 % p) disuelto en aproximadamente 100 eq de H₂O. Se eliminó el ACN
 10 de la suspensión acuosa de Z-Gly-MePro-Glu-OH mediante destilación al vacío con H₂O. Después de agitar a temperatura ambiente, el producto en la suspensión resultante se aisló mediante filtración y se lavó con agua. El sólido obtenido se disolvió en una solución acuosa que comprendía NaHCO₃
 15 (aproximadamente un 5 % p) en 110 eq de H₂O, y se recrystalizó mediante la adición de una solución acuosa que comprendía KHSO₄ (aproximadamente un 10 % p) en 90 eq de H₂O. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 45 °C. Se obtuvo Z-Gly-MePro-Glu-OH (75 % de
 20 rendimiento).

Paso 4: Desprotección y aislamiento de trofinetida

En este paso, se pueden utilizar varios procedimientos alternativos.

Procedimiento 4A



Se suspendió Z-Gly-MePro-Glu-OH (1 eq) en agua
 30 (aproximadamente 25 eq) y EtOAc (aproximadamente 15 eq). Se añadió Pd/C (0.025 eq en peso y que contenía un 10 % de Pd en peso) y la mezcla de reacción se hidrogenó burbujeando

hidrógeno a través de la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La conversión de Z-Gly-MePro-Glu-OH en trofinetida se monitorizó mediante HPLC y, una vez completada la reacción, el catalizador se eliminó mediante filtración y se separaron las fases. Se eliminó el EtOAc residual de la solución acuosa que contenía trofinetida haciendo burbujear nitrógeno o lavando con heptano. La solución acuosa se liofilizó para aislar el producto. Se obtuvo trofinetida (90 % de rendimiento). Como alternativa, la desprotección se puede conseguir utilizando solo MeOH, o una combinación de iPrOH y MeOH, o mediante el uso de acetato de etilo en agua.

Procedimiento 4B

Este Procedimiento es para una variante del Procedimiento 4A, que excluye EtOAc. Se suspendió Z-Gly-MePro-Glu-OH (1 eq) en agua (aproximadamente 50 eq). Se añadió Pd/C (0.05 eq, 5 % de Pd en peso) y la mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente con una presión de 5 bar. La conversión de Z-Gly-MePro-Glu-OH en trofinetida se monitorizó mediante HPLC. Una vez completada la reacción, el catalizador se eliminó mediante filtración y la fase acuosa se lavó con EtOAc (aproximadamente 5 eq). Se eliminó el EtOAc residual de la solución acuosa que contenía trofinetida haciendo burbujear nitrógeno o lavando con heptano. La solución acuosa se liofilizó para aislar el producto. Se obtuvo trofinetida (90 % de rendimiento).

Procedimiento 4C

Este Procedimiento es para una variante del Procedimiento 4A, que reemplaza EtOAc por MeOH. Se suspendió Z-Gly-MePro-Glu-OH (1 eq) en MeOH (100 eq) y agua (12 eq). Se añadió Pd/Si (0.02 eq. en peso) y la mezcla se calentó a 23 °C durante la hidrogenólisis. La solubilización del péptido se produjo durante la desprotección. La conversión de Z-Gly-MePro-Glu-OH en trofinetida se monitorizó mediante

HPLC y, una vez completada la reacción, el catalizador se eliminó mediante filtración y las fases se lavaron con MeOH e iPrOH. Los disolventes se concentraron al vacío a 45 °C y la trofinetida precipitó. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C para proporcionar trofinetida.

Procedimiento 4D

Este Procedimiento es para una variante del Procedimiento 4A, que reemplaza Pd/C por Pd/Si. Se solubilizó parcialmente un (1.0) eq de Z-Gly-MePro-Glu-OH en 105 eq de MeOH y 12 eq de agua. Se añadió Pd/Si (0.02 eq. en peso) y la mezcla se calentó a 23 °C durante la hidrogenólisis. La solubilización del péptido se produjo durante la desprotección. Al final de la desprotección (tasa de conversión de aproximadamente un 99 % después de 1 h), el catalizador se separó por filtración y se lavó con 20-30 eq de MeOH. Se añadió iPrOH (93 eq) y se reemplazó el MeOH por iPrOH mediante concentración a 45 °C al vacío. El péptido se concentró hasta que comenzó a precipitar. El péptido se filtró y se secó a 45 °C (H-Gly-MePro-Glu-OH producto seco: pureza: 98.1 %; análisis de RMN: 90 %; rendimiento 81 %).

Procedimiento 4E

Este Procedimiento es para una variante del Procedimiento 4A, que elimina el H₂O y reemplaza Pd/C por Pd/Si. Un (1.0) eq de Z-Gly-MePro-Glu-OH se solubilizó parcialmente en 44 eq de MeOH. Se añadió Pd/Si de tipo 340 (0.02 eq en peso) y la mezcla se mantuvo a 20 °C durante la hidrogenólisis. La solubilización del péptido se produjo durante la desprotección. Al final de la desprotección (tasa de conversión de aproximadamente un 99.9 %, después de 3-3.5 h), el catalizador se separó por filtración y se lavó con 8 eq de MeOH. A continuación, el péptido desprotegido se hizo precipitar en 56 eq de iPrOH. Después de 30 min a 5 °C, el péptido se filtró y se lavó tres veces con 11 eq de iPrOH

antes de secarlo a 25 °C (H-Gly-MePro-Glu-OH producto seco: pureza: 99.4 %; análisis de HPLC: ~ 98 %; rendimiento: 81 %).

Procedimiento 4F

Este Procedimiento es para una variante del
5 Procedimiento 4A. Se solubilizó parcialmente un (1) eq de Z-Gly-MePro-Glu-OH en 14 eq de EtOAc y 25 eq de agua. Se añadió Pd/C (0.01 eq. en peso) y la mezcla se mantuvo a 20 °C durante la hidrogenólisis. La solubilización del péptido se produjo durante la desprotección. Al final de la
10 desprotección (tasa de conversión de aproximadamente un 100 %, después de aproximadamente 3.5 h), el catalizador se separó por filtración y se lavó con una mezcla de 3.5 eq de EtOAc y 6 eq de agua. A continuación, la fase acuosa estaba lista para la liofilización (solución acuosa de péptido H-Gly-MePro-Glu-OH: pureza: 98.6 %; rendimiento: ~ 95 %).
15

Procedimiento 4G

Este Procedimiento es para una variante del Procedimiento 4A, que reemplaza Pd/C por Pd/Si, EtOAc por MeOH y que elimina el H₂O. Se añadió Pd/Si de tipo 340 (0.02
20 eq en peso) a 2.9 vols de MeOH para realizar una prerreducción durante 30 min. Se solubilizó parcialmente un (1.0) eq de Z-Gly-MePro-Glu-OH en 34 eq de MeOH. A continuación, el paladio reducido se transfirió a la mezcla de péptidos. La mezcla se mantuvo a 20 °C durante la
25 hidrogenólisis. La solubilización del péptido se produjo durante la desprotección. Se añadió Pd/C de tipo 39 (0.007 eq en peso) a la mezcla para aumentar la cinética de la reacción. Al final de la desprotección, el catalizador se separó por filtración y se lavó con 13.6 eq de MeOH. A
30 continuación, el péptido desprotegido se hizo precipitar en 71 eq de iPrOH. Después de aproximadamente 40 min, el péptido se filtró y se lavó con 35 eq de iPrOH. El péptido se secó

por debajo de 20 °C y a continuación estaba listo para la solubilización en agua y la liofilización.

Procedimiento 4H

Este Procedimiento es para una variante del
5 Procedimiento 4A. Se solubilizó parcialmente un (1.0) eq de Z-Gly-MePro-Glu-OH en 24.8 eq de agua y 13.6 eq de EtOAc. Se añadió Pd/C de tipo 39 (0.025 eq en peso) a la mezcla de péptidos. La mezcla se mantuvo a 20 °C durante la hidrogenólisis. La solubilización del péptido se produjo
10 durante la desprotección. Al final de la desprotección (19 h), el catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con 5.3 eq de agua y 2.9 eq de EtOAc. A continuación, la mezcla bifásica se decantó para eliminar la fase orgánica superior. La fase acuosa se diluyó con agua para alcanzar
15 una concentración de H-Gly-MePro-Glu-OH adecuada para liofilizar la solución.

Ejemplo 2: Proceso alternativo de elaboración de trofinetida

Un método alternativo para la síntesis de trofinetida
20 se basa en la patente estadounidense n.º 8 546 530 adaptada para un tripéptido como se indica a continuación.

Los compuestos persililados utilizados para sintetizar la Fórmula (Ia) (trofinetida) se obtienen sililando un péptido o aminoácido correspondiente mediante la reacción
25 con un agente de sililación, opcionalmente en un disolvente orgánico. El péptido o aminoácido persililado se puede aislar y purificar si se desea. Se puede utilizar el péptido o aminoácido persililado *in situ*, por ejemplo, combinando una solución que contenga el péptido o aminoácido persililado
30 con una solución que contenga un péptido o aminoácido, opcionalmente activado.

En el paso 2, el compuesto persililado de un aminoácido se obtiene sililando un aminoácido correspondiente (por

ejemplo, H-MePro-OH) mediante la reacción con un agente de sililación, opcionalmente en un disolvente orgánico. El aminoácido persililado se puede aislar y purificar si se desea. Se puede utilizar el aminoácido persililado *in situ*,
5 por ejemplo, combinando una solución que contenga el aminoácido persililado con una solución que contenga el aminoácido, opcionalmente activado (por ejemplo, Z-Gly-OH).

En el paso 3, el compuesto persililado de un aminoácido se obtiene sililando un aminoácido correspondiente (por
10 ejemplo, H-Glu-OH) mediante la reacción con un agente de sililación, opcionalmente en un disolvente orgánico. El aminoácido o péptido persililado se puede aislar y purificar si se desea. Sin embargo, resulta útil emplear el aminoácido o péptido persililado *in situ*, por ejemplo, combinando una
15 solución que contenga el aminoácido persililado con una solución que contenga el péptido (por ejemplo, Z-Gly-MePro-OH), opcionalmente activado (por ejemplo, utilizando EDC.HCl y Oxyma Pure).

En la presente invención, resulta útil emplear agentes
20 de sililación, tales como *N*-trialquilsililaminas o *N*-trialquilsililamidas, que no contengan un grupo ciano. Los ejemplos de tales reactivos de sililación incluyen *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA), *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, hexametildisilazano,
25 *N*-metil-*N*-(trimetilsilil)acetamida (TMA), *N*-metil-*N*-(trimetilsilil)trifluoroacetamida, *N*-(trimetilsilil)acetamida, *N*-(trimetilsilil)dietilamina, *N*-(trimetilsilil)dimetilamina, 1-(trimetilsilil)imidazol, 3-(trimetilsilil)-2-oxazolidona.

30 La reacción del paso 2 se lleva a cabo generalmente a una temperatura de 0 °C a 100 °C, opcionalmente de 10 °C a 40 °C, y opcionalmente de 15 °C a 30 °C.

La reacción del paso 3 se lleva a cabo generalmente a una temperatura de 0 °C a 100 °C, opcionalmente de 10 °C a 60 °C, opcionalmente de 15 °C a 50 °C.

En la reacción del paso 2, generalmente se utilizan de 5 0.5 a 5 equivalentes, opcionalmente de 1 a 3 equivalentes, opcionalmente de aproximadamente 1.5 a 2.5 equivalentes de agente de sililación con respecto a la cantidad molar de grupos funcionales que se han de sililar. También es posible el uso de 2 a 4 equivalentes de agente de sililación con 10 respecto a la cantidad molar de grupos funcionales que se han de sililar. La expresión "grupos funcionales que se han de sililar" significa grupos particulares que tienen un átomo de hidrógeno activo que puede reaccionar con el agente de sililación tales como grupos amino, hidroxilo, mercapto o 15 carboxilo.

En la reacción del paso 3, generalmente se utilizan de 0.5 a 5 equivalentes, opcionalmente de 2 a 4.5 equivalentes, opcionalmente de aproximadamente 3 a 4 equivalentes de agente de sililación con respecto a la cantidad molar de grupos 20 funcionales que se han de sililar. También es posible el uso de 2.5 a 4.5 equivalentes de agente de sililación con respecto a la cantidad molar de grupos funcionales que se han de sililar.

Se entiende que "persililado" significa un aminoácido 25 o péptido o análogo de aminoácido o análogo de péptido en el que los grupos que tienen un átomo de hidrógeno activo que puede reaccionar con el agente de sililación están suficientemente sililados para garantizar que se obtiene un medio de reacción homogéneo para un paso de acoplamiento.

En el proceso de acuerdo con la invención, la reacción 30 entre el aminoácido o péptido y el aminoácido o péptido persililado se lleva a cabo a menudo en presencia de un agente activador de grupos carboxilo. En ese caso, el

reactivo de activación de grupos carboxílicos se selecciona adecuadamente entre carbodiimidas, haluros de acilo, sales de fosfonio y sales de uronio o guanidinio. Más opcionalmente, el agente de activación de grupos
5 carboxílicos es un haluro de acilo, tal como cloroformiato de isobutilo o cloruro de pivaloílo o una carbodiimida, tal como EDC.HCl o DCC.

A menudo se obtienen buenos resultados cuando se utilizan reactivos de activación de grupos carboxílicos
10 adicionales que reducen las reacciones secundarias y/o aumentan la eficacia de la reacción. Por ejemplo, las sales de fosfonio y uronio pueden, en presencia de una base terciaria, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) y trietilamina (TEA), convertir aminoácidos protegidos en
15 especies activadas. Otros reactivos ayudan a prevenir la racemización al proporcionar un reactivo protector. Estos reactivos incluyen carbodiimidas (por ejemplo, DCC) con un nucleófilo auxiliar añadido (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt) o Suc-
20 OH) o derivados de estos. Otro reactivo que se puede utilizar es TBTU. También se utiliza el método del anhídrido mixto, que utiliza cloroformiato de isobutilo, con o sin un nucleófilo auxiliar añadido, como el método de la azida, debido a la baja racemización asociada con él. Estos tipos
25 de compuestos también pueden aumentar la tasa de acoplamientos mediados por carbodiimidas. Los reactivos adicionales habituales incluyen también bases tales como *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (TEA) o *N*-metilmorfolina (NMM).

30 Cuando la sililación se lleva a cabo en presencia de un disolvente, dicho disolvente es opcionalmente un disolvente orgánico polar, más opcionalmente un disolvente orgánico polar aprótico. Se puede utilizar un disolvente de tipo amida

tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF) o *N,N*-dimetilacetamida (DMAC). En la presente invención para el paso 2, se puede utilizar un disolvente de tipo acetato de alquilo, en particular el acetato de etilo es más particularmente

5

opcional.

En la presente invención para el paso 3, se puede utilizar un disolvente de tipo hidrocarburo clorado o un disolvente de tipo cianuro de alquilo, en particular el diclorometano o el acetonitrilo son más particularmente

10

opcionales.

En otra realización, la sililación se lleva a cabo en un medio de sililación líquido que consiste esencialmente en un agente de sililación y un aminoácido o péptido.

15

En la presente invención, se entiende que aminoácido o péptido denota en particular un aminoácido o péptido o análogo de aminoácido o análogo de péptido que está unido en su extremo N u opcionalmente en otra posición, a un grupo carboxílico de un aminoácido o péptido con el grupo amino protegido.

20

Ejemplo 3: Especificaciones para composiciones que contienen compuestos de Fórmula (I)

25

30

Análisis	Especificación
Aspecto	Polvo de color blanco a blanquecino
Identificación por LC	t_{RR} 1.00+/-0.02 frente al patrón de referencia
Ensayo por LC en función de la masa seca	97 % - 100 % p/p
Impurezas totales	NMD un 2 % p/p
Impurezas individuales no identificadas	< 0.05 % p/p

5	Impurezas individuales identificadas	≤ 0.05 % o nivel de calificación (% p/p)
	Z-Gly-MePro-Glu-OH	≤ 0.3 % p/p
	Contenido de agua	NMD un 7.5 % p/p
	Disolventes residuales	Cumplen con Q3C ¹ de ICH

¹ Directriz Q3C de ICH sobre impurezas: directriz para disolventes residuales

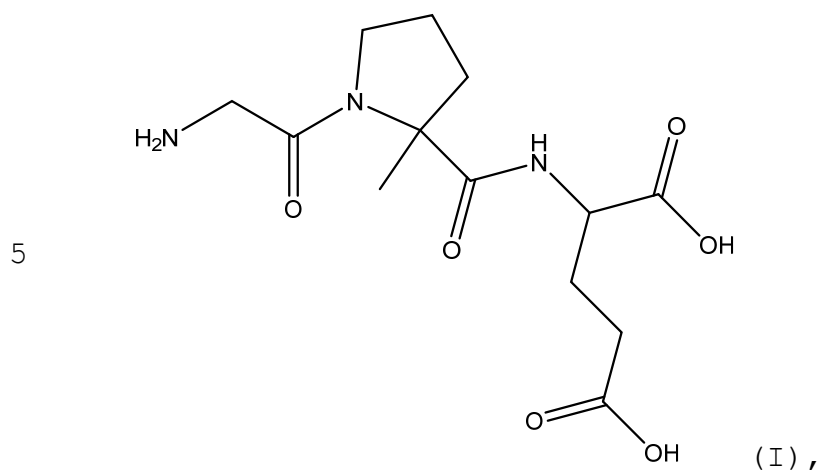
10 **Ejemplo 4: Elaboración alternativa de trofinetida** **Ejemplo 1, Paso 4, Procedimiento**

4B

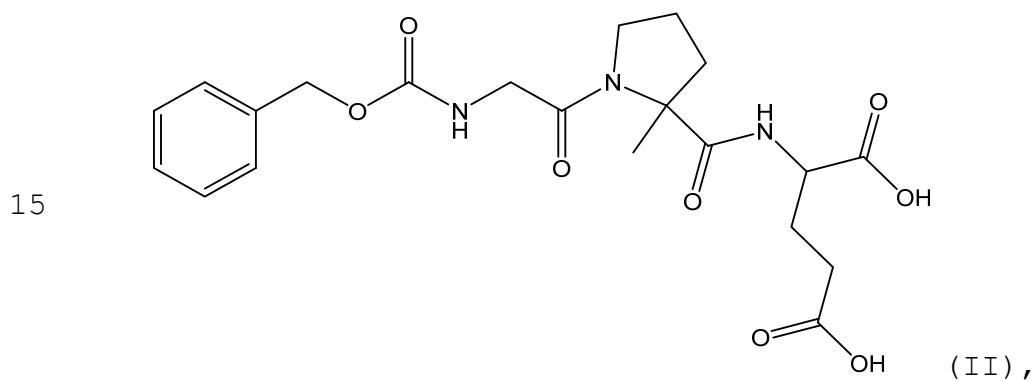
Este Procedimiento es para una variante del Paso 4, Procedimiento 4B. Se añadió Z-Gly-MePro-Glu-OH (1 eq) en
 15 porciones a Pd/C (0.027 eq en peso y que contenía un 5 % de Pd en peso) en aproximadamente 50 eq de agua. La mezcla de reacción se hidrogenó a 20 °C a una presión de 5 bar durante al menos 4 ciclos de 4 h cada uno. Se añadió Pd/C (0.0027 eq en peso) entre ciclos, según fuera necesario, para acelerar
 20 la reacción. La conversión de Z-Gly-MePro-Glu-OH en trofinetida se monitorizó mediante HPLC. Una vez completada la reacción, el catalizador se eliminó mediante filtración, se lavó con agua (12.5 eq) y la fase acuosa se lavó con EtOAc (aproximadamente 14 eq). Después de la separación de fases,
 25 se eliminó el EtOAc residual de la solución acuosa que contenía trofinetida haciendo burbujear nitrógeno al vacío a 20 °C durante aproximadamente 3 h. La solución acuosa se filtró. La concentración final de trofinetida fue de aproximadamente un 25 % p y a continuación la solución estaba
 30 lista para la liofilización con el fin de aislar el producto.

Ejemplo 5: Composición alternativa de trofinetida

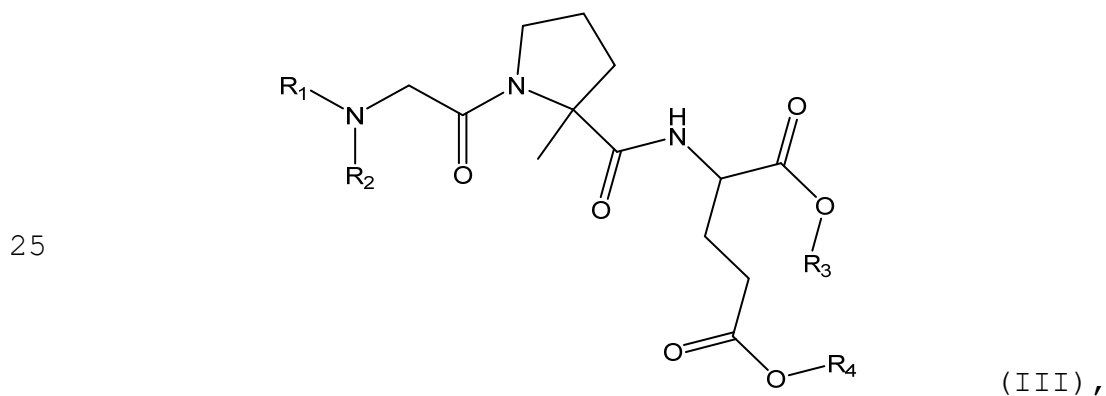
Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I)



10 o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (II):



20 o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (III):

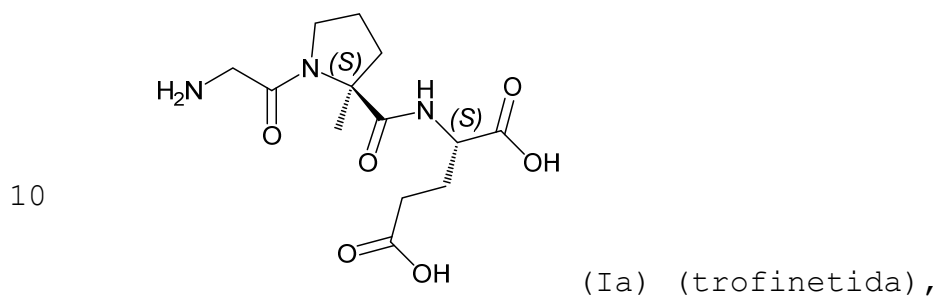


30 o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} , siempre que al menos uno de entre R_1 , R_2 , R_3 y R_4 sea alquilo C_{1-4} , y donde la composición comprende al menos

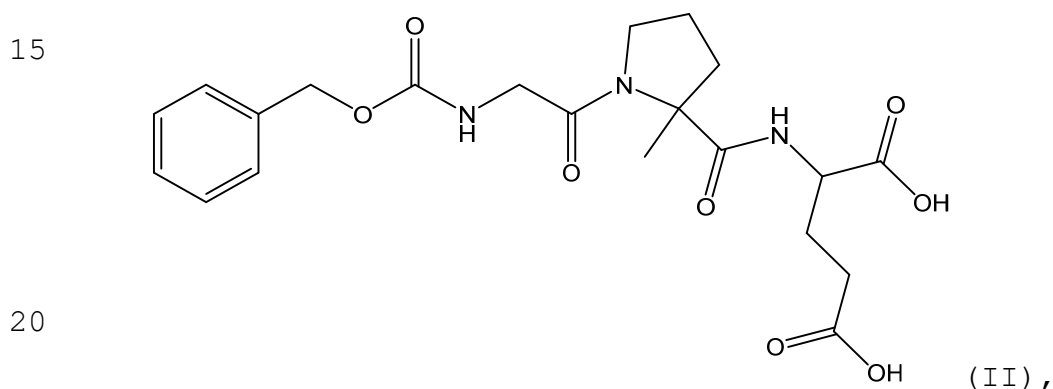
un 90 % p, tal como un 91 % p, 92 % p, 93 % p, 94 % p, 95 % p, 96 % p o 97 % p, del compuesto de Fórmula (I), en función de la masa anhidra.

Ejemplo 6: Composición alternativa de trofinetida

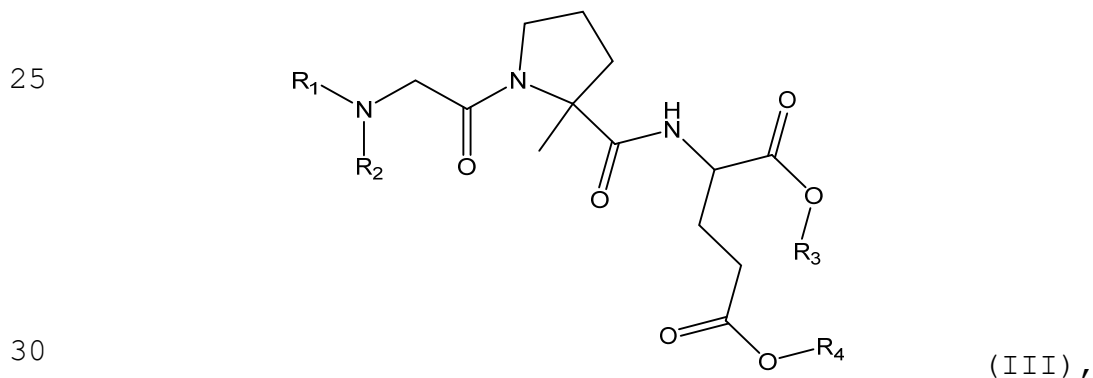
5 Una composición que comprende un compuesto de Fórmula (Ia)



o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (II):



o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un compuesto de Fórmula (III):

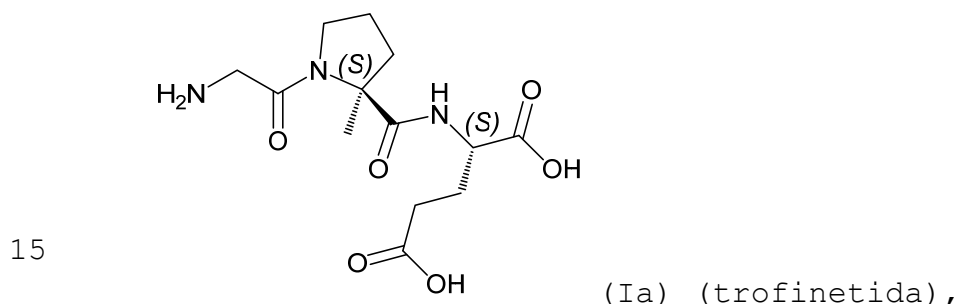


o un estereoisómero, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan

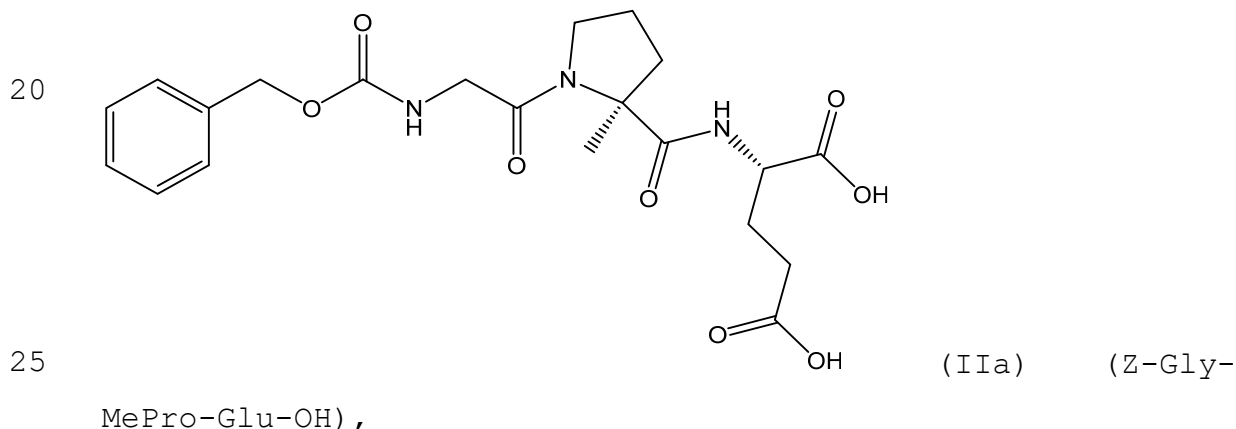
independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄, siempre que al menos uno de entre R₁, R₂, R₃ y R₄ sea alquilo C₁₋₄, y donde la composición comprende al menos un 90 % p, tal como un 91 % p, 92 % p, 93 % p, 94 % p, 95 %
 5 p, 96 % p o 97 % p, del compuesto de Fórmula (Ia), en función de la masa anhidra.

Ejemplo 7: Un producto de trofinetida

Un producto, que incluye un kit que contiene una forma farmacéutica con instrucciones de uso, que comprende un
 10 compuesto de Fórmula (Ia)



o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (IIa)

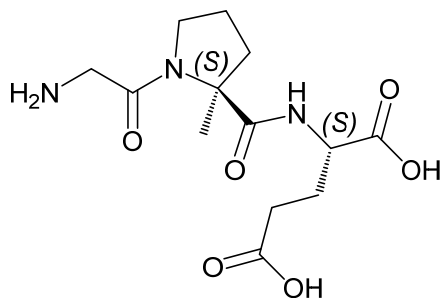


o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde el producto comprende entre un 95 % p y un 105 % p, tal como un 96 % p, 97 % p, 98 % p, 99 % p, 100 % p, 101 % p, 102 % p,
 30 103 % p o 104 % p de la cantidad especificada del compuesto de Fórmula (Ia) en el producto.

Ejemplo 8: Un producto de trofinetida

Un producto, que incluye un kit que contiene una forma farmacéutica con instrucciones de uso, que comprende un compuesto de Fórmula (Ia)

5

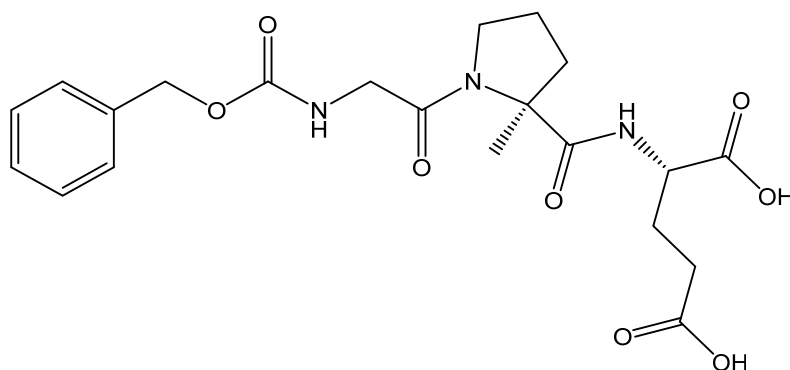


10

(Ia) (trofinetida),

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y un compuesto de Fórmula (IIa)

15



20

(IIa) (Z-Gly-

MePro-Glu-OH),

o un hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de este, y que comprende además uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en la Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) y Fórmula (IX), donde la composición comprende entre un 95 % p y un 105 % p, tal como un 96 % p, 97 % p, 98 % p, 99 % p, 100 % p, 101% p, 102% p, 103% p o 104% p de la cantidad especificada del compuesto de Fórmula (Ia) en el producto.

30

Ejemplo 9: Análisis de los productos y las composiciones

Los productos y las composiciones que se describen en la presente pueden analizarse mediante cromatografía

líquida, un método cromatográfico adecuado utilizando UPLC, por ejemplo, utilizando materiales y condiciones tales como una columna Acquity CSH C18 de Waters, de 1.7 μ m, 150 x 2.1 mm, agua con un 0.1 % de TFA (fase móvil A) y agua/ACN 70/30 + un 0.1 % de TFA (fase móvil B), que varían desde (un 4 % de fase A/6 % de fase B hasta un 100 % de fase B y se lava con un 4 % de fase A/6 % de fase B). Caudal: 0.35 ml/min, temperatura de la columna: 40 °C, temperatura del automuestreador: 4 °C, volumen de inyección: 4 μ l (por ejemplo, preparado pesando aproximadamente 10 mg de polvo en un matraz aforado de 10 ml y diluyendo hasta el volumen con agua). Algunos ejemplos de detectores son UV (ultravioleta, UV 220 nm) y MS (espectrometría de masas).

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Esta invención tiene aplicaciones en el campo farmacéutico, médico y otros campos de asistencia sanitaria.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.