ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
(19)

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

216 722

(11) (B1)

(61)
(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 24 06 80
(21) PV 4465-80

(51) Int. Cl.³ C 07 G 15/00

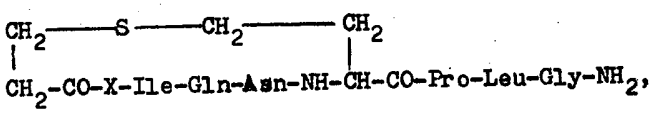
(40) Zveřejněno 29 01 82
(45) Vydáno 01 10 84

(75)
Autor vynálezu

LEBL MICHAL ing.CSc.
MACHOVÁ ALENA MUDr.CSc.
ŠKOPKOVÁ JANA MUDr.CSc.
JOŠT KAREL RNDr.DrSc.
HRBAS PAVEL RNDr.
SLANINOVÁ JIŘINA RNDr.CSc., PRAHA
BARTH TOMISLAV RNDr.CSc., ROZTOKY U PRAHY

(54) Analogy oxytocinu a způsob jejich výroby

Předmětem vynálezu jsou nové analogy oxytocinu obecného vzorce I



kde všechny aminokyseliny jsou L-řady a X značí aminokyselinu fenylalanin nebo fenylalanin substituovaný v p-poloze.

Dále je předmětem vynálezu způsob jejich výroby záměnou tyrosinu v molekule desamino-6-karba-oxytocinu v poloze 2 za fenylalanin samotný nebo substituovaný v p-poloze.

Nové látky se vyznačují vysokým specifickým natriuretickým účinkem a jsou potenciálně využitelné v lékařství.

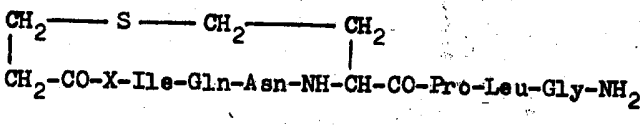
Předmětem vynálezu jsou analogy oxytocinu, konkrétně deamino-6-karba-oxytocinu s modifikovanou aminokyselinou v poloze 2 a způsob jejich výroby.

Jedná se o analogy, které mají vysoký a selektivní natriuretický účinek.

Chemickou modifikací molekuly neurohypofysárního hormonu oxytocinu lze některé z jeho četných aktivit buď zvýšit, nebo potlačit. Dosažení takové disociace je podmínkc pro úspěšné klinické používání. Nyní bylo zjištěno, že jestliže v molekule deamino-6-karba-oxytocinu zaměníme vhodným způsobem tyrosin v poloze 2 za fenylalanin samotný nebo substituovaný v p-poloze, získáme látky s vysokým a specifickým natriuretickým účinkem, potenciálně využitelné v lékařství.

Již dříve bylo zjištěno (Fraser A.M.: J.Pharmacol.Exp.Therap. 60, 89 (1937), že i samotný oxytocin má natriuretický efekt, který je však velmi slabý a je většinou překryt silným antidiuretickým účinkem. Podstatně silnější natriuretický efekt má deamino-6-karba-oxytocin (Machová A., Jošt K.: Endocrinologia Exper. 9, 269 (1975)). I v tomto případě je ovšem tento účinek spojen s velmi vysokými hodnotami ostatních biologických aktivit, jako například oxytocickou, galaktogogickou a presorickou, které znemožňují využití natriuretického efektu této látky v klinické praxi.

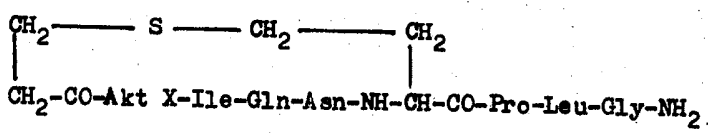
Podstatou vynálezu jsou analogy oxytocinu mající obecný vzorec



(I)

kde všechny aminokyseliny jsou L-řady a X značí fenylalanin nebo fenylalanin substituovaný v p-poloze alkylovou skupinou s 1 až 2 uhlíkovými atomy, ethoxyskupinou nebo nitroskupinou nebo aminoskupinou nebo aminoskupinou substituovanou dvěma methylovými skupinami nebo benzyloxykarbonylovou skupinou.

Podstatou způsobu výrobu nových analogů oxytocinu vzorce I podle vynálezu je, že se lineární peptid vzorce II

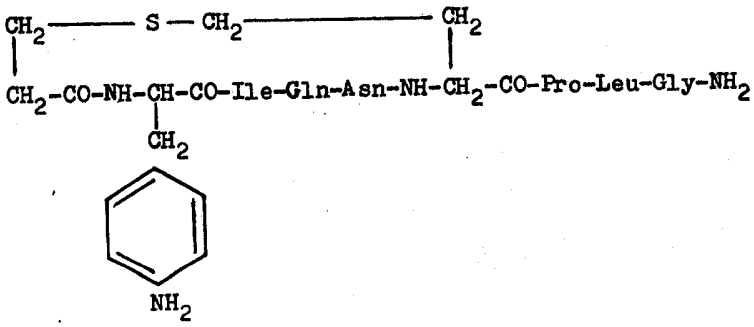


(II)

kde X značí aminokyselinu fenylalnin nebo fenylalanin substituovaný v p-poloze alkylovou skupinou s 1 až 2 uhlíkovými atomy, ethoxyskupinou nebo nitroskupinou nebo aminoskupinou substituovanou dvěma metylovými skupinami nebo benzyloxykarbonylovou skupinou a Akt znamená skupinu aktivující karboxylovou skupinu, s výhodou aktivovaný ester, podrobí cyklisaci mezi aminoskupinou aminokyseliny X a karboxylovou skupinou S-karboxyethylhomocysteinového zbytku.

Analog oxytocinu podle vynálezu vzorce III

Analog oxytocinu podle vynálezu vzorce III



(III)

je možno připravit výhodně dalšími dvěma postupy, a to buď redukcí [2-p-nitrofenylalanin] deamino-6-karba-oxytocinu sodíkem v kapalném amoniaku nebo z [2-p-benzyloxykarbonylaminofenylalanin] deamino-6-karba-oxytocinu odštěpením chránící skupiny působením bromovodíku v kyselině octové.

Některé biologické aktivity analogů oxytocinu obecného vzorce jsou uvedeny v Tabulce I.

Tabulka I

Analog I	Biologická aktivita			
x	Uterotonická (a)	Galaktogogická (a)	Presorická (a)	Natriuretická (b)
NH-CH(CH_2-C_6H_5)-CO	70	170	0,9	143
NH-CH(CH_2-C_6H_4-CH_3)-CO	45	35	1	326
NH-CH(CH_2-C_6H_4-C_2H_5)-CO	27	1,4	< 0,2	254
NH-CH(CH_2-C_6H_4-OC_2H_5)-CO	< 0,001	5,6	< 0,2	31
NH-CH(CH_2-C_6H_4-NH_2)-CO	15	7	< 0,2	87
NH-CH(CH_2-C_6H_4-$N(CH_3)_2$)-CO	< 0,14	4,5	< 0,2	75
NH-CH(CH_2-C_6H_4-NH-CO_2CH_2··C_6H_5)-CO	0,07		< 0,2	10
NH-CH(CH_2-C_6H_4-NO_2)-CO	< 0,001	1,4	< 0,2	66

(a) mezinárodní jednotky/mg; (b) % aktivity oxytocinu

Způsob výroby analogů oxytocinu se dále objasňuje v příkladech provedení:

Příklad 1

[2-p-Nitrofenylalanin]deamino-6-karba-oxytocin

Nejdříve nutno připravit výchozí sloučeninu vzorce II.

K roztoku o-nitrobenzensulfenyl-p-nitrofenylalaninu (0,35 g) ve směsi dichlormethanu

(15 ml) a dimethylformamidu (15 ml), ochlazeném na -10 °C, byl přidán 2,4,5-trichlorfenol (0,29 g) a dicyklohexylkarbodiimid (0,33 g). Po 1 h míchání při -10 °C byla směs míchána ještě 12 h při teplotě místnosti. Poté byla směs zahuštěna ve vakuu, vzniklé krystaly byly odsáty, filtrační koláč byl promyt dichlormethanem a filtrát byl odpařen do sucha (při teplotě lázně 20 °C). Vzniklý žlutý olej byl rozetřen několikrát s petroletherem a rozpuštěn v dimethylformamidu (12 ml). V tomto roztoku byl suspendován amid isoleucyl-glutaminyl-asparaginyl-S-(3-karbaxyethyl)homocysteinyl--prolyl-leucyl-glycinu (0,8 g) (Jošt K., Šorm F.: Collect.Czech.Chem.Commun. 36, 234 (1971)) a po 135 h míchání při teplotě místnosti vzniklý roztok byl odpařen do sucha (teplota lázně 35 °C). Vzniklý olejovitý produkt při roztírání s petroletherem a etherem zkrystaloval a byl na fritě promyt postupně vodou, 0,05M kyselinou sírovou, vodou a etherem a bylo získáno 720 mg (63 %) oktapeptidu o b.t. 215 až 219 °C, jehož charakteristiky jsou uvedeny v tabulce II.

K roztoku látky připravené výše popsaným postupem (200 mg) ve směsi dimethylformamidu (7 ml) a pyridinu (7 ml), vybublanémudusíkem, byl přidán bis-(p-nitrofenyl)sulfit (0,7 g). Po 9 h míchání při teplotě místnosti byla přidána další část sulfitu (0,7 g) a po dalších 12 h stání ještě poslední podíl sulfitu (0,35 g). Po 4 hodinách byla reakční směs zahuštěna ve vakuu a produkt byl vysrážen etherem, odsát a promyt důkladně etherem. Po vysušení byl rozpuštěn v dimethylformamidu (7 ml) a ke vzniklému roztoku byl přidán 2,26 mol/l chlorovodík v etheru (0,52 ml) a po 7 min stání byla směs zředěna etherem (100 ml). Vyloučená sraženina hydrochloridu látky vzorce II byla odsáta, promyta etherem a vysušena ve vakuu.

Cyklisace pro vytvoření peptidové vazby se provede následovně: Hydrochlorid látky vzorce II byl rozpuštěn v dimethylformamidu (7 ml) a přidán rychlostí 2 ml za hodinu do intensivně míchané směsi pyridinu (200 ml) a N-ethylpeperidinu (50 µl) probublávané dusíkem a zahřívané na 50 °C. Po ukončení přidávání byla reakční směs zahřívána ještě 4 h na 50 °C a pak stála 12 h při teplotě místnosti. Roztok byl zahuštěn na malý objem (teplota lázně 30 °C) a produkt byl vysrážen etherem. Bylo získáno 170 mg mikrokrystalické hmoty. Část produktu (100 mg) byla rozpuštěna v 3 mol/l kyselině octové (4 ml) a nanesena na kolonu s náplní typu polyakrylamidu (Bio-gel P-2 100xl cm). Lyofilizací odpovídajících frakcí bylo získáno 70 mg látky, která byla znovu rozpuštěna v 3 mol/l kyselině octové (3 ml) a nanesena na kolonu s náplní téhož typu (Bio-gel P-4 100xl cm). Odpovídající frakce lyofilizací poskytly 42 mg látky. Část (15 mg) produktu byla rozpuštěna ve směsi methanol-voda 2 : 3 (2 ml) a roztok byl nanesen,na kolonu s náplní s modifikovaným silikagelem (Separon SI C^{18} 15x0,6 cm). Eluce byla provedena směsí methanol-voda v poměru 44 : 56 (tlak 20 MPa). Frakce o $k' = 8,2$ byla zahuštěna ve vakuu a lyofilizována. Bylo získáno 6,3 mg látky vykazující charakteristiky uvedené v tabulce III.

Příklad 2

[2-p-Ethoxyfenylalanin]deamino-6-karba-oxytocin

Výchozí látka vzorce II byla připravena obdobně jako v příkladě 1. Suspenze dicyklohexylamonné soli o-nitrobenzensulfenyl-p-ethoxyfenylalaninu (0,23 g) v ethylacetátu (50 ml) byla protřepána 0,05 mol/l kyselinou sírovou a vzniklý roztok byl po vysušení síranem sodným odpařen do sucha. Vzniklý olej byl rozpuštěn v dichlormethanu a aktivní ester byl připraven stejným způsobem jako v příkladu 1. Stejným způsobem byla provedena i kondenzace s heptapeptidem (0,25 g). Bylo získáno 200 mg látky o b.t. 215 až 218 °C, jejíž charakteristiky jsou uvedeny v tabulce II.

Cyklisace byla provedena stejně jako v příkladu 1. Z 200 mg chráněného peptidu bylo získáno 196 mg produktu cyklisace. Část této směsi (30 mg) byla čištěna opakovanou gelovou filtrací. Bylo získáno 8,3 mg čisté látky, jejíž charakteristiky jsou uvedeny v tabulce III.

Příklad 3

[2-Fenylalanin]deamino-6-karba-oxytocin

Výchozí látka vzorce II byla připravena obdobně jako v příkladě 1. K Suspenzi volného heptapeptidu (0,8 mg) (viz příklad 1) v dimethylformamidu (15 ml) byl přidán 2,4,5-trichlorfenylester o-nitrobenzensulfenylfenylalaninu a po 96 h míchání při teplotě místnosti byla reakční směs zpracována jako v příkladu 1. Bylo získáno 1 g (85 %) látky o b.t. 223 až 225 °C, jejíž charakteristiky jsou uvedeny v tabulce II.

Cyklisace byla provedena stejně jako v příkladu 1. Vzhledem k tomu, že produkt obsahoval část ninhydrin-positivní látky, byl rozpuštěn ve směsi methanol-voda 1 : 1 a přefiltrován přes kolonu sulfonátového katexu (Dowex 50-H^+ cyklus, 5 ml). Po zahuštění a lyofilizaci bylo získáno 125 mg látky, která byla dále čištěna gelovou filtrací. Část takto získaného materiálu (15 mg) byla chromatografována na koloně s modifikovaným silikagelem (Separon SI C^{18}, 15x0,6 cm) ve směsi methanol-voda 3 : 2. Po zahuštění frakce o $k' = 7,0$ a lyofilisaci bylo získáno 4,2 mg látky, jejíž charakteristiky jsou uvedeny v tabulce III.

Příklad 4

[2-p-Benzyloxykarbonylaminofenylalanin]deamino-6-karba-oxytocin

Výchozí látka vzorce II byla připravena obdobně jako v příkladě 1. o-Nitrobenzensulfenyl-p-benzyloxykarbonylaminofenylalanin byl uvolněn z dicyklohexylamonné soli (1,05 g) stejným způsobem jako v příkladu 2. Obdobným způsobem jako v příkladu 1 byl rovněž převeden na aktivní ester. Po rozetření s petroletherem bylo získáno 1,0 g krystalické látky o b.t. 54 až 57 °C. K suspenzi heptapeptidu (0,6 g) v dimethylformamidu (15 ml) bylo přidáno 0,8 g aktivního esteru a dále bylo postupováno dle

příkladu 1. Bylo získáno 0,53 g (55 %) látky o b.t. 220 až 222 °C, jejíž charakteristiky jsou uvedeny v tabulce II.

Cyklisace byla provedena stejně jako v příkladu 1 (z 200 mg). Bylo získáno 156 mg produktu, jehož část (30 mg) byla čištěna opakovanou gelovou filtrací. Další čištění bylo provedeno chromatografií na koloně s obrácenou fází (modifikovaný silikagel Separon SI C^{18}, 15x0,6 cm) ve směsi methanol-trifluoracetátový pufr (3 : 2) pH 4,4. Lyofilizací frakce obsahující látku o k´= 3,56 bylo získáno 4,2 mg látky jejíž charakteristiky jsou uvedeny v tabulce III.

Příklad 5

[2-p-Aminofenylalanin]deamino-6-karba-oxytocin

K roztoku [2-p-nitrofenylalanin]deamino-6-karba-oxytocinu (3,6 mg) v kapalném amoniaku (5 ml) byl přidán sodík do vzniku modrého zabarvení stálého po 30 sekund. Poté byl roztok odbarven přídavkem kyseliny octové a po odpaření amoniaku byl odparek čištěn gelovou filtrací. Lyofilizací odpovídajících frakcí bylo získáno 2,1 mg látky, jejíž charakteristiky viz tabulka III.

Příklad 6

K suspenzi [2-p-benzyloxykarbonylaminofenylalanin]deamino-6-karba-oxytocinu (30 mg) v acetonu (1 ml) byl přidán roztok bromovodíku v kyselině octové (35 %, 1 ml) a vzniklý roztok stál 1 h při teplotě místnosti. Po opakovaném odpaření z acetonu a přesrážení z methanolu etherem byl produkt rozpuštěn v 3M kyselině octové (3 ml) a čištěn gelovou filtrací. Lyofilizací bylo získáno 8,7 mg látky odpovídající vlastnostmi produktu dle příkladu 5.

Příklad 7

[2-p-Methylfenylalanin]deamino-6-karba-oxytocin

Aktivní ester o-nitrobenzensulfenyl-p-methylfenylalaninu byl připraven z příslušné dicyklohexylamonné soli (0,7 g) stejným způsobem jako v příkladu 4. Bylo získáno 0,58 g látky o b.t. 127 až 133 °C. Tento aktivní ester byl přidán k suspenzi heptapeptidu (0,65 g) v dimethylformamidu (13 ml) a stejným postupem jako v příkladu 1 bylo získáno 0,83 g látky o b.t. 220 až 226 °C, jehož charakteristiky lze nalézt v tabulce II.

Cyklizace 200 mg peptidu byla provedena stejným způsobem jako v příkladu 1. Bylo získáno 180 mg produktu, jehož část (50 mg) byla čištěna gelovou filtrací a chromatografií na koloně (Separonu SI C^{18}) ve směsi methanol-voda 3:: 2. Lyofilizací frakce o k´= 5,03 bylo získáno 13,6 mg látky, jejíž vlastnosti jsou uvedeny v tabulce III.

Příklad 8

[2-p-Ethylfenylalanin]deamino-6-karba-oxytocin

Chráněný oktapeptid byl připraven analogicky příkladu 1 z o-nitrobenzensulfenyl-p--ethylfenylalaninu (0,4 g) a volného heptapeptidu (0,3 g). Bylo získáno 0,23 g látky o b.t. 218 až 224 °C, jejíž vlastnosti jsou uvedeny v tabulce II.

Cyklisace a čištění oktapeptidu bylo provedeno stejně jako v příkladu 7. Bylo získáno 8,3 mg látky ($k' = 7,4$ methanol-voda 3 : 2) mající vlastnosti uvedené v tabulce III.

Příklad 9

[2-p-Dimethylaminofenylalanin]deamino-6-karba-oxytocin

Aktivní ester o-nitrobenzensulfenyl-p-dimethylaminofenylalaninu byl připraven z dicyklohexylamonné soli (0,5 g) stejným způsobem jako v příkladu 4. Bylo získáno 405 mg látky o b.t. 113 až 117 °C. Tento aktivní ester byl přidán k suspenzi heptapeptidu (0,3 g) v dimethylformamidu a stejným postupem (s vynecháním promytí roztokem kyseliny sírové) jako v příkladu 1 bylo získáno 0,43 g látky o b.t. 201 až 204 °C, jehož vlastnosti jsou uvedeny v tabulce II.

Cyklizace byla provedena stejně jako v příkladu 1. Bylo získáno 190 mg produktu, který byl čištěn gelovou filtrací. Získaný lyofilisát (100 mg) byl rozpuštěn v 20% kyselině octové a podroben čištění beznosičovou elektroforézou. Bylo získáno 54 mg látky, která byla znovu čištěna gelovou filtrací. Vlastnosti produktu (28 mg) jsou uvedeny v tabulce III.

Tabulka II

Některé charakteristiky oktapeptidů obecného vzorce Nps-X-Ile-Gln-Asn-NH-CH($CH_2CH_2SCH_2CH_2COOH$)-CO-Pro-Leu-Gly-NH_2

(u látky obsahující Phe(OMe) je Nps skupina zaměněna skupinou Boc)

X	$E^{His}_{5,7}$ / $E^{Gly}_{2,4}$	S_1 / S_3	R_F	S_2 / S_4	Sumární vzorec	Analýza Vypočteno / Nalezeno	%C	%H	%N	Asp / Ile	Glu / Leu	Pro / X^a	Gly / Hcy(C_2H_4COOH)
Phe(NO_2)	0,14	0,37		0,07	$C_{50}H_{71}N_{13}O_{16}S_2$·	51,14	6,09	15,51		1,05	1,04	1,05	1,07
	0,57	0,49		0,62	(1174)	51,10	6,29	15,21		0,91	1,07	0,95	0,92
Phe(OEt)	0,14	0,36		0,07	$C_{52}H_{76}N_{12}O_{15}S_2$·	52,03	6,63	14,00		1,07	1,02	1,07	1,03
	0,56	0,48		0,62	1,5 H_2O (1200)	51,97	6,55	13,98		0,92	1,07	0,96	0,85
Phe	0,10	0,40		0,17	$C_{50}H_{72}N_{12}O_{14}S_2$·	50,72	6,64	14,19		1,05	1,01	1,01	1,04
	0,66	0,49		0,65	3 H_2O (1183)	50,69	6,38	14,31		0,93	1,02	0,95	0,99
Phe(NHZ)	0,11	0,47		0,19	$C_{58}H_{79}N_{13}O_{16}S_2$·	53,00	6,36	13,85		1,07	1,06	0,98	1,08
	0,65	0,57		0,69	2 H_2O (1315)	53,03	6,45	14,09		0,93	1,10	0,86	0,89
Phe(Me)	0,11	0,35		0,07	$C_{51}H_{74}N_{12}O_{14}S_2$·	52,74	6,60	14,47		1,04	1,10	0,87	1,06
	0,68	0,49		0,66	H_2O (1161)	52,75	6,67	14,66		0,91	1,05	1,03	0,95
Phe(Et)	0,09	0,48		0,10	$C_{52}H_{76}N_{12}O_{14}S_2$·	52,34	6,76	14,08		1,00	1,02	0,99	1,01
	0,061	0,41		0,69	2 H_2O (1193)	52,48	6,50	13,81		0,90	1,01	1,00	0,84
Phe(NMe_2)	0,21	0,11		0,06	$C_{52}H_{77}N_{13}O_{14}S_2$·	51,69	6,75	15,07		1,08	1,01	1,10	1,06
	0,96	0,10		0,66	2 H_2O (1208)	51,81	6,56	14,98		1,00	1,07	0,74	0,84

[a] V případě látky obsahující Phe(OEt) jde o sumu Tyr + Phe(OEt); v případě látky s Phe(NHZ) je stanoven Phe(NH_2)

Tabulka III

Některé charakteristiky cyklopeptidů vzorce CH_2------S-----CH_2----CH_2 | CH_2CO-X-Ile-Gln-Asn-NHCHCO-Pro-Leu-Gly-NH_2

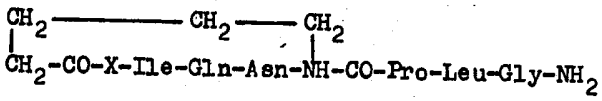
X	R_F S1 S2 S3 S4	Sumární vzorec (M.h.)	Vypočteno %C %H %N / Nalezeno %C %H %N	Asp Ile	Glu Leu	Pro X[a]	Gly Hcy (C_2H_4COOH)	k'	Soustava[b]
Phe(NO_2)	0,19 0,13	$C_{44}H_{66}N_{12}O_{13}S$.	47,56 7,07 15,12	1,06	1,04	0,99	1,05	4,23	MeOH-H_2O 1:1
	0,24 0,65	6 H_2O (1111)	47,58 6,63 14,80	0,95	1,04	0,89	0,95		
Phe(OEt)	0,18 0,12	$C_{46}H_{71}N_{11}O_{12}S$.	53,51 7,10 13,73	1,07	1,04	0,94	1,00	2,27	MeOH-pufr pH 4,2 3:2
	0,22 0,63	2 $C_2H_4O_2$ (1122)	53,25 7,22 13,75	0,97	1,07	0,89	1,00		
Phe	0,15 0,07	$C_{44}H_{67}N_{11}O_{11}S$.	53,15 7,20 15,50	0,96	1,01	1,02	0,97	7,00	MeOH-H_2O 3:2
	0,15 0,62	2 H_2O (994,2)	52,90 6,95 15,26	0,97	1,06	1,01	1,01		
Phe(NHZ)	0,33 0,12	$C_{52}H_{74}N_{12}O_{13}S$.	53,79 6,43 14,48	1,08	1,00	0,95	1,04	3,56	MeOH-pufr pH 4,2 3:2
	0,21 0,62	3 H_2O (1161)	53,95 6,32 14,30	0,92	1,00	0,82	1,00		
Phe(Me)	0,28 0,14	$C_{45}H_{69}N_{11}O_{11}S$.	51,76 7,43 14,75	1,03	1,01	0,94	1,03	4,15	MeOH-pufr pH 4,4 3:2
	0,23 0,69	4 H_2O (1044)	51,89 7,15 14,73	0,96	1,05	1,08	0,90		
Phe(Et)	0,27 0,14	$C_{46}H_{71}N_{11}O_{11}S$.	55,52 7,29 15,48	1,00	1,00	1,04	0,99	4,50	MeOH-pufr pH 4,4 13:7
	0,22 0,70	0,5 H_2O (995,2)	56,03 7,33 15,08	0,97	1,00	1,09	0,96		
Phe(NMe_2)	0,10 0,32	$C_{46}H_{72}N_{12}O_{11}S$.	53,28 7,00 16,21	1,09	1,04	1,09	1,04	2,62	MeOH-pufr při 4,4 3:2
	0,05 0,61	2 H_2O (1037)	52,89 6,80 15,81	0,97	1,08	0,83	0,81		
Phe(NH_2)	0,08 0,05	$C_{44}H_{68}N_{12}O_{11}S$.	50,57 6,56 16,09	0,96	1,10	0,96	1,02	0,71	MeOH-pufr pH 4,4 3:2
	0,05 0,57	4 H_2O (1045)	50,90 6,39 15,70	1,03	1,12	0,79	0,95		

[a] - má stejný význam jako v tabulce II

[b] - Pufr pH 4,2 je 1% roztok kyseliny trifluoroctové s přídavkem triethylaminu; pufr pH 4,4 je 0,015 mol/l fosforečnan sodný.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

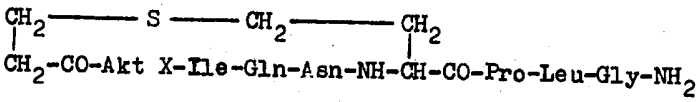
1. Analogy oxytocinu obecného vzorce I



(I)

kde všechny aminokyseliny jsou L-řady a X značí fenylalanin nebo fenylalanin substituovaný v p-poloze alkylovou skupinou s 1 až 2 uhlíkovými atomy, ethoxyskupinou nebo nitroskupinou nebo aminoskupinou nebo aminoskupinou substituovanou dvěma methylovými skupinami nebo benzyloxykarbonylovou skupinou.

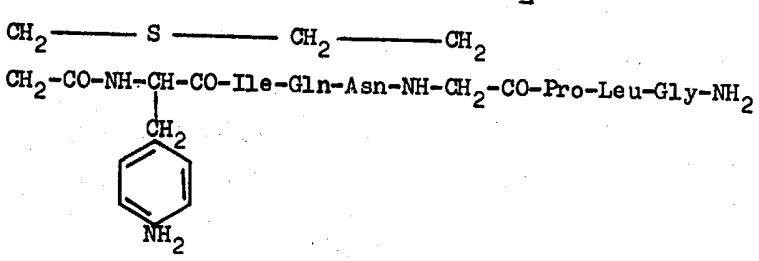
2. Způsob výroby analogů oxytocinu obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se lineární peptid vzorce II



(II)

kde X značí aminokyselinu fenylalanin nebo fenylalanin substiuovaný v p-poloze alkylovou skupinou s 1 až 2 uhlíkovými atomy, ethoxyskupinou nebo nitroskupinou nebo aminoskupinou substituovanou dvěma methylovými skupinami nebo benzyloxykarbonylovou skupinou a Akt znamená skupinu aktivující karboxylovou skupinu, s výhodou aktivovaný ester, podrobí cyklisaci mezi aminoskupinou aminokyseliny X a kyrboxylovou skupinou S-karboxyethylhomocysteinového zbytku.

3. Způsob přípravy [2-p-aminofenylalanin] deamino-6-karba-oxytocinu vzorce III



podle bodu 1, vyznačený tím, že se zredukuje [2-p-nitrofenylalanin] deamino-6-karba--oxytocin sodíkem v kapalném amoniaku.

4. Způsob přípravy [2-p-aminofenylalanin] deamino-6-karba-oxytocinu vzorce III podle bodu 1, vyznačený tím, že z [2-p-benzyloxykarbonylaminofenylalanin]-deamino-6-karba--oxytocinu odštěpí se chránící skupina působením bromovodíku v kyselině octové.