



Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 q, 6/01

Zgłoszono: 28. I. 1965 (P 107 147)

Pierwszeństwo: 31. I. 1964 Szwajcaria

MKP C 07 c

Opublikowano: 5. II. 1968.

103/52

Współtwórcy wynalazku: Dr. Roger Boissonnas, dr. Stephan Guttman,
dr Janos Pless
Właściciel patentu: SANDOZ A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowego polipeptydu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowego pentakozapeptydu o wzorze amidu l-serylo-l-tyrozylo - l-serylo-l-norleucylo-l-glutamyl-l-histydyl-l-feniloalanilo-l-arginilo-l-tryptofanylo - glicylo-l-lizylo - l-prolilo-l-walilo-glicylo-l-lizylo-l-lizylo-l-lizylo-l-lizylo - l-prolilo-l-walilo-l-lizylo-l-walilo-l-tyrozylo - l-prolilo-l-waliny i jego soli ad-dycyjnych z kwasami.

Polipeptyd otrzymuje się w znany sposób, przy czym aminokwasy można łączyć w kolejności po-danej w powyższym wzorze pojedynczo lub po uprzednim utworzeniu peptydów o mniejszych czę-steczkach.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się do-tychczas nieznany pentakozapeptyd o wzorze ami-du l-serylo-l-tyrozylo - l-serylo-l-norleucylo-l-glu-tamyl-l-histydyl-l-feniloalanilo-l-arginilo-l-tryptofanylo - glicylo-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo-glicylo-l-lizylo - l-lizylo-l-lizylo-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo - l-lizylo-l-walilo - l-tyrozylo-l-prolilo-l-waliny np. w ten sposób, że amid l-walilo-ε-N-R-l-lizylo-l-walilo-l-tyrozylo-l-prolilo - l - waliny, w którym R oznacza grupę karbo-III rząd. butoksy-lową lub karbo-III rząd. amyloksylową, kondensu-je się z estrem 2,4,5-trójklorofenylowym N-karbo-benzooiloksy - l-walilo-glicylo-ε-N - R-l-lizylo-ε-N - R-lizylo-ε-N-R-l - lizylo-ε-N - R-l-lizylo-l-proliny, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, otrzymany amid N-karbobenzooiloksy-l-walilo-glicy-lo-ε-N - R-l-lizylo-ε-N - R-l-lizylo-ε-N - R-l-lizy-

2

lo-ε-N-R - l-lizylo-l-prolilo-l-walilo-ε-N-R-l-lizylo-l-walilo-l-tyrozylo - l-prolilo-waliny, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, po odszczepieniu grupy karbobenzooiloksylowej kondensuje się z es-trem 2,4,5--trójklorofenylowym N-trójkfenylome-tylo-γ-O-III rząd. butylo-l-glutamyl-l-trójkfenylome-tylo-l-histydyl-l-feniloalanilo - l-arginilo-l-tryptofanylo - glicylo-ε-N - R-l-lizylo-l-proliny, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, a Im 5 oznacza, że grupa ochronna znajduje się przy gru-pie iminowej, otrzymany amid N-trójkfenylometylo-γ-O-III rząd. butylo-l-glutamyl-l-trójkfenylome-tylo - l - histydyl - l - feniloalanilo-l-arginilo-l-tryptofanylo - glicylo-ε-N - R - l-lizylo-l-prolilo-l-15 -walilo - glicylo- -N-R-l-lizylo- -N-R-l-lizylo- -N-R-l-lizylo-ε-N - R-l-lizylo - l-prolilo-l-walilo-ε-N-R-l-lizylo-l-walilo-l-tyrozylo-l-prolilo-l-waliny, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, po od-szczepieniu grupy N-trójkfenylometylowej konden-suje się z azydkiem N-R'-l-serylo-l-tyrozylo-l-se-rylo-l-norleucyny, w którym R' oznacza grupę 20 trójkfenylometylową, karbo-III rząd. butoksylo-wą lub karbo-III rząd. amyloksylową i wszystkie grupy ochronne uzyskanego, nowego, zabezpieczo-nego pentakozapeptydu amidu N-R'-l-serylo-l-ty-rozylo - l-serylo-l-norleucylo-γ-O-III rząd. butylo-l-glutamyl-l-lizylo-l-trójkfenylometylo - histydyl-l-feniloalanilo - l-arginilo-l-tryptofanylo - glicylo-ε-N-R-l-lizylo - l-prolilo-l-walilo - glicylo-ε-N-R-25 l-lizylo-ε-N-R-l-lizylo-ε-N-R-l-lizylo-ε-N-R-l-lizylo

- l-prolilo-l-walilo-ε-N-R-l-lizylo-l-walilo-l-tyrozylo-l-prolilo-l-waliny, w którym R i R' posiadają wyżej podane znaczenie, odszczepia się w kwaśnym środowisku w jednym lub kilku stopniach.

Produkty wyjściowe do otrzymania dotychczas nieznanego pentakozapeptydu o wyżej podanym wzorze, o ile dotychczas nie były znane, mogą być otrzymane metodami znanymi w chemii peptydów, przy czym aminokwasy można łączyć pojedynczo lub po uprzednim utworzeniu peptydów o mniejszych cząsteczkach.

Do syntezy stosuje się przede wszystkim estry 2,4,5-tróchlorofenyłowe karbobenzoiloksy-aminokwasów lub ewentualnie karbobenzoiloksy-peptydów. Do ochrony grupy aminowej reszty serynowej stosuje się grupy: trójfenyłometylową, karbo-III rząd. butoksyłową i karbo-III rząd. amyloksylołą, można jednak stosować inne odpowiednie grupy ochronne jak grupa karbobenzoiloksyłowa, trójfluoroacetylowa, acetylowa, chloroacetylowa lub formylowa.

Do ochrony grupy ε-aminowej reszty lizynowej stosuje się grupy: karbo-III rząd. butoksyłową i karbo-III rząd. amyloksylołą, można jednak stosować również inne odpowiednie grupy ochronne, jak grupa karbobenzoiloksyłowa, toluenosulfonyłowa, ftalilowa, formylowa i trójfluoroacetylowa.

Do ochrony grupy γ-karboksyłowej reszty kwasu glutaminowego stosuje się grupę III rząd. butoksyłową, można jednak również stosować inne odpowiednie grupy ochronne, jak grupa metoksyłowa, etoksyłowa, III rząd. amyloksylołą, amidowa, benzyloksylołą.

Do ochrony grupy imidazolowej reszty histydynowej stosuje się grupę trójfenyłometylową, można jednak również stosować inne odpowiednie grupy ochronne, jak grupa karbo-III rząd. butoksyłowa, karbo-III rząd. amyloksylołą, karbobenzoiloksyłowa lub benzyloła.

Otrzymany sposobem według wynalazku nowy pentakozapeptyd można następnie przeprowadzić w sole. Mogą to być sole z kwasami organicznymi jak kwas octowy, propionowy, glikolowy, mlekowy, pirogronowy, malonowy, bursztynowy, maleinowy, fumarowy, winowy, cytrynowy, benzoesowy, cynamonowy, salicyłowy, 2-fenoksy- lub 2-acetoksybenzoesowy, migdałowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetasanosulfonowy, benzeno- lub toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy, sulfanilowy oraz z kwasami wysokocząsteczkowymi jak kwas garbnikowy, aliginowy, poligalakturnowy lub karboksymetyloceluloza oraz sole z kwasami nieorganicznymi jak kwas chlorowodorowy, np. kwas solny lub bromowodorowy, azotowy, tiocyjanowy, siarkowy i fosforowy.

Otrzymany sposobem według wynalazku pentakozapeptyd i jego sole posiadają takie same biologiczne i terapeutyczne właściwości jak naturalne kortikotropina (ACTH).

Można go więc na przykład stosować przy leczeniu następujących schorzeń: ostry i chroniczny reumatyzm stawowy, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, nerczyca, kolagenoza, jak na przykład toczeń rumieniowaty, sklerodermia itd. schorzenia alergiczne różnych organów jak astma

oskrzelowa, egzemy, pokrzywki, złuszczone zapalenie skóry, wstrząs anafilaktyczny itd. zatrucia różnego pochodzenia jak na przykład przy chronicznym alkoholizmie, guzy (nowotwory) jak np. białaczka rak gruczołów limfatycznych, rak układu siateczkowo-śródbłonkowego itd., dla zapobiegania zanikowi kory nadnerczy przy terapii kortikosterydami, przy objawach niedoczynności przysadki mózgowej.

Dużą zaletą w porównaniu z naturalnym, ze zwierzęcego materiału wyekstrahowanym hormonom jest fakt, że syntetyczny pentakozapeptyd nie posiada właściwości antygenowych. Można go przy wyżej wymienionych schorzeniach stosować bez zastrzeżeń również wtedy, jeżeli u pacjenta wystąpiły objawy alergiczne przy poprzednim leczeniu naturalnym ACTH.

Nowy pentakozapeptyd wykazuje bardzo wysoką aktywność w porównaniu z naturalną kortikotropiną.

Podczas gdy naturalną kortikotropinę można oczyścić tylko kłopotliwymi i drogimi metodami i praktycznie zawsze jeszcze zawiera wysokocząsteczkowe, białkowe zanieczyszczenia, które mogą wywołać groźne reakcje anafilaktyczne, to nowy syntetyczny związek można otrzymać bezpośrednio w stanie bardzo czystym i bez jakichkolwiek zanieczyszczeń substancjami o charakterze białkowym. Poza tym wytwarzanie nowego syntetycznego związku jest niezależne od dysponowania gruczołami przysadki mózgowej, które są bardzo drogie i dostępne w ograniczonej ilości. Szczególną zaletą jest to, że nowy związek w pozycji 4 nie zawiera, jak naturalne ACTH, reszty metioninowej, która jak wiadomo łatwo się utlenia i przez to hormon przechodzi łatwo w formę nieczynną lecz resztę norleucynową, która posiada te same steryczne właściwości jak reszta metioninowa, natomiast jest odporna na utlenienie. Poza tym nowe połączenie posiada w pozycjach 17 i 18 dwie reszty lizynowe zamiast reszt argininowych, obecnych w tych pozycjach w naturalnym ACTH.

Syntetyczne otrzymywanie nowego pentakozapeptydu jest wskutek tego bardzo ułatwione poza tym w nowym związku nie stwierdza się zmniejszania biologicznej aktywności. Nowy związek posiada ponadto w pozycji 25 resztę waliny, która w naturalnym ACTH w tym miejscu nie występuje. Ta reszta waliny chroni łańcuch peptydowy przed rozkładającymi enzymami, co jest szczególnie korzystne przy stosowaniu podskórnym. Nowy związek, tak jak naturalne ACTH, można również podawać w postaci preparatu o przedłużonym działaniu.

Nowy pentakozapeptyd może znaleźć zastosowanie jako lek na przykład w postaci preparatów farmaceutycznych. Preparaty te zawierają wymieniony związek w mieszaninie z nieorganicznym lub organicznym nośnikiem, odpowiednim do stosowania pozajelitowego. Jako nośniki w rachubę wchodzi takie związki, które nie reagują z nowym związkiem, jak np. żelatyna, cukier mlekowy, skrobia, stearynian magnezowy, talk, oleje roślinne, alkohol benzyłowy, guma arabska, gli-

kole polialkilenowe, wazelina, cholesteryna lub inne znane nośniki. Farmaceutyczne preparaty mogą być przygotowane np. w postaci płynnej jak roztwory, zawiesiny lub emulsje. W razie potrzeby są one sterylizowane i/albo zawierają materiały pomocnicze jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące. Mogą one również zawierać jeszcze inne terapeutycznie wartościowe składniki.

Otrzymany sposobem według wynalazku pentaklopeptyd i jego sole mogą również znaleźć zastosowanie jako produkt przejściowy do otrzymywania preparatów farmaceutycznych.

W opisie stosowano następujące skróty:

kbo	— karbobenzoiloksy
tri	— trityl-trójfenyloetyl
ktb	— karbo-III rząd. butyloksy
kat	— karbo-III rząd. amyloksy
ocp	— 2,4,5-trójklorofenoksy
otb	— III rząd. butyloksy
ome	— metoksy
oet	— etoksy
arg	— l-arginil
glu	— l-glutamyl
gli	— glicyl
his	— l-histydyl
liz	— l-lizyl
nle	— l-norleucyl
fe	— l-feniloalanil
pro	— l-prolil
ser	— l-seryl
try	— l-tryptofanyl
tyr	— l-tyrozyl
wal	— walil

W przykładach, które objaśniają wykonanie wynalazku, jednak nie ograniczają jego zakresu, podano wszystkie temperatury w stopniach Celsjusza. Syntezę polipeptydu objaśniono na rysunkach.

Przykład I. Otrzymywanie estru 2,4,5-trójklorofenyloвого α -N-karbobenzoiloksy- ϵ -N-karbo-III rząd. butoksy - l-lizyny/kbo-/ktb/liz-ocp/ (Fig. 1).

104 g α -N-karbobenzoiloksy- ϵ -N-karbo-III rząd. butoksy-l-lizyny i 70 g 2,4,5-trójklorofenolu rozpuszcza się 900 ml chloroformu i 90 ml acetonitrylu i zadaje w temperaturze -10° 56 g dwucykloheksylokarbodiimidu. Wytrząsa się podczas dwóch godzin i odsąca od mocznika. Po odparowaniu rozpuszczalnika rozpuszcza się pozostałość w etanolu i wytrąca eterem naftowym. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanol-woda otrzymuje się 140 g estru 2,4,5-trójklorofenyloвого α -N-karbobenzoiloksy- ϵ -N-karbo-III rząd. butoksy-l-lizyny. Temperatura topnienia 99° . $[\alpha]_D^{22} = 11^{\circ}$ w dwumetyloformamidzie.

Przykład II. Otrzymywanie amidu l-walilo- ϵ -N-karbo-III rząd. butoksy-l-lizylo - l-walilo-l-tyrozylu-l-prolilo-l-waliny.

(H-wal-/ktb/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂) (Fig. 1).

50 g amidu l-prolilo-l-waliny (H-pro-wal-NH₂) i 100 g kbo/kbo-tyr-ocp rozpuszcza się w 100 ml

dwumetyloformamidu, pozostawia przez 48 godzin w temperaturze 20° i sączy. Roztwór zadaje się 500 ml 1 n kwasu solnego i oleistą pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu. Po przemyciu rozcieńczonym kwasem solnym i roztworem kwaśnego węglanu sodowego odparowuje się do sucha. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny octan etylu — eter dwuetylowy otrzymuje się 100 g kbo (kbo/tyr-pro-wal-NH₂) (temperatura topnienia 133°). Związek ten zadaje się 90 ml 2 n ługu sodowego i 200 ml etanolu. Pozostawia się przez godzinę w temperaturze pokojowej i dodaje 1000 ml 1 n kwasu solnego. Pozostałość przemycia się najpierw wodą, a po osuszeniu octanem etylu. Otrzymuje się 60 g kbo-tyr-pro-wal-NH₂. Temperatura topnienia 220° .

$[\alpha]_D^{21} = -23^{\circ}$ w dwumetyloformamidzie.

Otrzymany produkt rozpuszcza się w 200 ml 4 n roztworu kwasu bromowodorowego w lodowatym kwasie octowym i pozostawia przez godzinę w temperaturze 20° . Po dodaniu mieszaniny eter dwuetylowy-octan etylu wypada H-tyr-pro-wal-NH₂ jako bromowoderek. Temperatura topnienia 220° .

42 g H-tyr-pro-wal-NH₂. HBr rozpuszcza się w 200 ml dwumetyloformamidu i dodaje 36 g estru 2,4,5-trójklorofenyloвого N-karbobenzoiloksy-l-waliny/kbo-wal-ocp/ i 12 ml trójetiloaminy. Wytrząsa się 48 godzin w temperaturze pokojowej i zadaje 500 ml 1 n kwasu solnego. Wydzielony produkt rozpuszcza się w octanie etylu i przemycia rozcieńczonym kwasem solnym i roztworem kwaśnego węglanu sodowego. Roztwór octanu etylu ekstrahuje się eterem. Otrzymuje się 39 g kbo-wal-tyr-pro-wal-NH₂. Temperatura topnienia 127° $[\alpha]_D^{21} = -26^{\circ}$ w dwumetyloformamidzie.

Otrzymany produkt rozpuszcza się w 200 ml 4 n roztworu bromowodoru w kwasie octowym lodowatym i pozostawia przez godzinę w temperaturze 20° . Po dodaniu mieszaniny eter dwuetylowy-octan etylu wypada 32 g H-wal-tyr-pro-wal-NH₂. HB 29 g H-wal-tyr-pro-wal-NH₂. HBr i 33 g kbo-/ktb/liz-ocp (przykład I) rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu i zadaje 7,5 ml trójetiloaminy. Wytrząsa się 48 godzin w temperaturze 20° , zadaje 500 ml 1 n kwasu octowego i przemycia wytrącony produkt wodą, a następnie octanem etylu. Otrzymuje się 35 g kbo-/ktb/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂. Temperatura topnienia 125° (z rozkładem). $[\alpha]_D^{21} = -25^{\circ}$ w dwumetyloformamidzie.

39 g kbo/ktb/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂ rozpuszcza się w 500 ml metanolu i uwodornia przy normalnym ciśnieniu w obecności palladu jako katalizatora. Sączy się, odparowuje w próżni i zadaje pozostałość eterem. W ten sposób otrzymuje się 28 g H-/ktb/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂. Temperatura topnienia 145° (z rozkładem) $[\alpha]_D^{21} = -30^{\circ}$ w dwumetyloformamidzie.

33g H-/ktb/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂ i 23 g kbo-wal-ocp rozpuszcza się w 150 ml dwumetyloformamidu i pozostawia przez 48 godzin w temperaturze 20° . Roztwór odparowuje się w próżni i rozpuszcza pozostałość w małej ilości n-butanolu i octanu etylu. Po przemyciu rozcieńczonym kwa-

sem siarkowym i roztworem kwaśnego węgla sodowego odparowuje się do sucha. Po zadaniu eterem dwuetylowym otrzymuje się 33 g N-kbo-wal-/ktb/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂. Temperatura topnienia 171° $[a]_D^{21} = -27^\circ$ w dwumetyloformamidzie. Otrzymany produkt rozpuszcza się w 500 ml metanolu i uwodarnia przy normalnym ciśnieniu w obecności palladu jako katalizatora. Odsącza się, odparowuje w próżni i suszy w temperaturze 40°. Otrzymuje się 22 g H-wal-/ktb/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂ $[a]_D^{21} = -26^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

Przykład III. Amid 1-walilo-glicylo-ε-N-karbo-III rząd. butoksy-1-lizylo-ε-N-karbo-III rząd. butoksy-1-lizylo-ε-N-karbo-III rząd. butoksy-1-prolilo-1-walilo-ε-N-karbo-III rząd. butoksy-1-lizylo-1-walilo-1-tyrozylo-1-prolilo-1-waliny.

(H-wal-gli-/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz - pro-wal-/ktb/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂) (Fig. 2).

470 g kbo-/ktb-/liz-OH i 182 ml trójetiloaminy rozpuszcza się w 5 litrach octanu etylu, wkrapla w temperaturze -5° 125 ml estru etylowego kwasu chloromrówkowego, miesza 30 minut w temperaturze -5°, dodaje 190 g H-pro-ome, pozostawia 4 godziny w temperaturze 20°, przemycia rozcieńczonym kwasem siarkowym i amoniakiem, suszy i odparowuje. Otrzymuje się 550 g oleistego dwupeptydu, który rozpuszcza się w 3 litrach dioksanu, chłodzi do temperatury 0°, dodaje 3 litry ługu sodowego (1 n), wytrząsa 1 godzinę w temperaturze 20°, zagęszcza do 3 litrów, dodaje 3 litry wody, przemycia eterem dwuetylowym, chłodzi do temperatury 0°, zakwasza 10% kwasem fosforowym do pH 2, ekstrahuje wydzielony olej octanem etylu, suszy, odparowuje, przemycia pozostałość eterem naftowym i suszy. Otrzymuje się 470 g kbo-/ktb/liz-pro-OH/ $[a]_D^{20} = -43^\circ$ w dwumetyloformamidzie który rozpuszcza się w 3 litrach metanolu i 300 ml wody i uwodornia w obecności 30 g węgla z dodatkiem 10% palladu. Odsącza się, odparowuje i przemycia pozostałość eterem dwuetylowym. Otrzymuje się 323 g H-/ktb/liz-pro-OH. Temperatura topnienia 114° $[a]_D^{20} = -52^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

Dwupeptyd otrzymany w wyżej wymieniony sposób rozpuszcza się w 1000 ml dwumetyloformamidu, dodaje 480 kbo-/ktb/liz-ocp, pozostawia 12 godzin w temperaturze 20°, odparowuje, rozpuszcza pozostałość w 1000 ml kwaśnego węgla sodowego, przemycia eterem dwuetylowym, zakwasza wodną fazę 10% roztworem kwasu cytrynowego, ekstrahuje octanem etylu, suszy, odparowuje i przerabia pozostałość z eterem naftowym. Otrzymuje się 308 g kbo-/ktb/liz-/ktb/liz-pro-OH (temperatura topnienia 125°) które rozpuszcza się w 3 litrach metanolu i 300 ml wody. Uwodornia się w obecności 45 g palladu osadzonego na węglu, sączy, odparowuje i przekrystalizowuje pozostałość z mieszaniny dioksan-eter dwuetylowy. Otrzymuje się 205 g H-/ktb/liz-/ktb/liz-pro-OH. Temperatura topnienia 160° $[a]_D^{20} = -24^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

380 g kbo-/ktb/liz-OH i 260 g H-/ktb/liz-ome rozpuszcza się w mieszaninie 1500 ml acetonitrylu i 300 ml dwumetyloformamidu, ochłodzi do temperatury -20°, dodaje 206 g dwucykloheksylokarbo-dwuimidu, wytrząsa w temperaturze -5° przez 12 godzin, odsącza, odparowuje, rozpuszcza pozostałość w octanie etylu, przemycia rozcieńczonym roztworem kwasu siarkowego i amoniaku, suszy, odparowuje i krystalizuje pozostałość z mieszaniny eter dwuetylowy-eter naftowy. Otrzymuje się 410 g kbo-/ktb/liz-/ktb/liz-ome. Temperatura topnienia 105° $[a]_D^{20} = -10^\circ$ w metanolu.

Ester dwupeptydu otrzymany w wyżej opisany sposób rozpuszcza się w 3 litrach metanolu, uwodornia w obecności 50 g katalizatora palladowego i po przesączeniu odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 1000 ml dwumetyloformamidu, dodaje 310 g kbo-wal-gli-ocp, pozostawia 12 godzin w temperaturze 20°, odparowuje, zadaje eterem etylowym, przekrystalizowuje z mieszaniny metanol woda (1:1) i suszy. Otrzymuje się 448 g kbo-wal-gli-/ktb/liz-/ktb/liz-ome. Temperatura topnienia 191° $[a]_D^{20} = -16^\circ$ w metanolu.

Tak otrzymany ester tetrapeptydu rozpuszcza się w 600 ml metanolu, dodaje 200 ml wodzianu hydrazyny, pozostawia przez 16 godzin w temperaturze 20°, wlewa do 2 litrów wody, sączy, przemycia wodą, suszy nad kwasem siarkowym, rozpuszcza w metanolu, wlewa do eteru, sączy i suszy. Otrzymuje się 366 g kbo-wal-gli-/ktb/liz-/ktb/liz-NHNH₂. Temperatura topnienia 204-206° $[a]_D^{20} = -11^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

48,2 g kbo-wal-gli-/ktb/liz-/ktb/liz-NHNH₂ rozpuszcza się w schłodzonej do temperatury -10° mieszaninie 400 ml dwumetyloformamidu, 100 ml izopropanolu i 60 ml 4 n kwasu solnego, wkrapla podczas silnego mieszania 14 ml 5 n roztworu azotynu sodowego, miesza jeszcze 5 minut w temperaturze -5°, dodaje 35 ml trójetiloaminy i następnie 1000 ml lodowatej wody, filtruje pod próżnią, rozpuszcza osad w 200 ml dwumetyloformamidu, dodaje 28,5 H-/ktb/liz-/ktb/liz-pro-OH i 7 ml trójetiloaminy, zagęszcza w wysokiej próżni do 180 ml, pozostawia w ciągu 16 godzin w temperaturze 0°, dodaje 1500 ml octanu etylu, przemycia rozcieńczonym kwasem octowym, odparowuje octan etylu, wlewa pozostałość do 2 litrów wody, sączy i suszy nad wodorotlenkiem sodowym. Otrzymuje się 42 g kbo-wal-gli-/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz-pro-OH. Temperatura topnienia 156° z rozkładem.

$[a]_D^{20} = -5^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

Tak otrzymany heptapeptyd rozpuszcza się w 160 ml absolutnej pirydyny, odparowuje, rozpuszcza pozostałość w 160 ml absolutnej pirydyny, dodaje 22 g trój-/2,4,5-tróchlorofenilo/-fosforynu, miesza w ciągu 16 godzin w temperaturze 20°, odparowuje, rozpuszcza pozostałość w octanie etylu, przemycia rozcieńczonym kwasem siarkowym i następnie 1 n roztworem kwaśnego węgla sodowego, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje.

wuje i krystalizuje pozostałość z mieszaniny octan etylu-eter naftowy. Otrzymuje się 44 g kbo-wal-gli/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz - pro - ocp, które rozpuszcza się natychmiast w 150 ml dwumetyloformamidu, dodaje 38 g H-wal-/ktb/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂, pozostawia 2 dni w temperaturze 20°, wytrąca przez dodanie eteru dwuetylowego, sączy i suszy. Tak otrzymany produkt rozpuszcza się w mieszaninie metanol-woda (8:2), przepuszcza przez kwaśny wymiennicz jonowy, odparowuje i krystalizuje pozostałość z mieszaniny etanol-woda (8:2). Otrzymuje się 45,5 g kbo-wal-gli-/ktb/liz - /ktb/liz - /ktb/liz - /ktb/liz - pro - wal - /ktb/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂. Temperatura topnienia 198° z rozkładem $[a]_D^{20} = +5^\circ$ w dwumetyloformamidzie. Tak otrzymany tridekapeptyd rozpuszcza się w 500 ml metanolu, uwodornia w obecności 5 g palladu osadzonego na węglu, sączy, odparowuje i przerabia pozostałość z eterem dwuetylowym. Otrzymuje się 26,3 g H-wal-gli-/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz-pro - wal-/ktb/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂. Temperatura topnienia 198°.

Przykład IV. Ester 2,4,5-tróchlorofenyłowy tritylo-O-III rząd. butylo-glutamylo-Im-tritylo-l-histydylo-l-fenylalanilo - l-arginilo-l-tryptofanylo-glicylo-ε-N - karbo-III rząd. butoksy - l-lizylo-l-proliny.

(tri - glu/otb/-/tri/his-fe-arg-try - gli-/ktb/liz-pro-ocp) (Fig. 3).

300 g kbo-/NO₂/arg-try-gli-ome rozpuszcza się w 5 litrach mieszaniny dioksan-woda (8:2) dodaje 720 ml 1 n ługu sodowego, pozostawia 1 godzinę w temperaturze 20° wlewa do 16 litrów 0,05 n kwasu siarkowego, odsąca osad pod próżnią, przemycy wodą, alkoholem, eterem dwuetylowym i eterem naftowym i suszy. Otrzymuje się 285 g kbo-/NO₂/arg-try-gli-OH/. Temperatura topnienia 225° $[a]_D^{20} = -14^\circ$ w dwumetyloformamidzie które rozpuszcza się w 3,5 litrach absolutnej pirydyny. Dodaje się 250 g trój-2,4,5-tróchlorofenylo-fosforynu, miesza się 16 godzin w temperaturze 20°, odparowuje, rozpuszcza w octanie etylu, przemycywa rozcieńczonym kwasem siarkowym, suszy i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny octan etylu-eter dwuetylowy i otrzymuje 370 g kbo-/NO₂/arg - try - gli-ocp. Temperatura topnienia 124° $[a]_D^{20} = -9^\circ$ w dwumetyloformamidzie. Tak otrzymany ester trójpeptydu rozpuszcza się w 700 ml dwumetyloformamidu, dodaje 220 g H-/ktb/liz-pro-OH/ przykład III, miesza 16 godzin w temperaturze 20°, wytrąca eterem dwuetylowym, sączy, rozpuszcza osad w mieszaninie octan etylu-woda, przemycywa 1 n kwasem cytrynowym, suszy i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się dwa razy z octanem etylu. Otrzymuje się 370 g kbo-/NO₂/arg-try - gli-/ktb/liz-pro - OH. Temperatura topnienia 12° $[a]_D^{20} = -20^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

245 g kbo-/NO₂/arg-try-gli-/ktb/liz-pro-OH rozpuszcza się w 450 ml octanu etylu, dodaje 50 ml wody i 50 g 10% palladu osadzonego na węglu, uwodornia, sączy, odparowuje, rozpuszcza w wodzie, liofilizuje i suszy nad ługiem sodowym.

Otrzymuje się 135 g H-arg-try-gli/ktb/liz-pro-OH $[a]_D^{20} = -9^\circ$ w mieszaninie kwas solny-woda (95:5).

457 g H-his-fe-ome. 2HBr i 226 ml trójetyloaminu rozpuszcza się w 1000 ml dwumetyloformamidu, miesza 10 minut w temperaturze 0°, sączy, dodaje do przesączu 496 g kbo-glu/otb/-ocp i pozostawia w temperaturze 20° w ciągu 16 godzin. Odparowuje się dwumetyloformamid, rozpuszcza pozostałość w octanie etylu, przemycywa rozcieńczonym wodnym roztworem kwasu octowego i 1 n roztworem kwaśnego węgla sodowego, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje i krystalizuje pozostałość z octanem etylu. Otrzymuje się 338 g kbo-glu/otb/-his-fe-ome. Temperatura topnienia 183° $[a]_D^{20} = -21^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

Wyżej otrzymany trójpeptyd rozpuszcza się w 3 litrach metanolu, uwodornia w obecności 50 g 10% palladu osadzonego na węglu, sączy, odparowuje, rozpuszcza pozostałość w 1,5 litra chlorku metylenu, chłodzi do temperatury 0°, dodaje 140 ml trójetyloaminu i następnie 270 g trójfenylochloretanu, pozostawia w ciągu 16 godzin w temperaturze 20°, przemycywa rozcieńczonym kwasem octowym, wodą i 1 n roztworem kwaśnego węgla sodowego, suszy i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w eterze dwuetylowym i wytrąca eterem naftowym. Otrzymuje się 483 g tri-glu/otb/-/tri/his-fe-ome (temperatura topnienia 80° z rozkładem), które rozpuszcza się w 1000 ml metanolu. Dodaje się 50 ml hydrazyny, pozostawia w ciągu 24 godzin w temperaturze 20°, zagęszcza do 500 ml, dodaje 5 litrów eteru dwuetylowego przemycywa 0,1 n roztworem soli kuchennej, suszy, zagęszcza do 500 ml i wytrąca eterem naftowym. Otrzymuje się 390 g tri-glu/otb/-/tri/his-fe-NHNH₂. Temperatura topnienia 80° z rozkładem $[a]_D^{20} = -14^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

41,6 g tri-glu/otb/-/tri/his-fe-NHNH₂ rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu i 100 ml izopropanolu, chłodzi do temperatury -10°, dodaje 40 ml 4 n kwasu solnego i następnie podczas mieszania 9 ml 5 n roztworu azotynu sodowego. Po 5 minutach dodaje się 28 ml trójetyloaminu i 1000 ml lodowatej wody, odsąca pod próżnią, rozpuszcza osad w octanie etylu, przemycywa nasyconym roztworem soli kuchennej, suszy, odparowuje w temperaturze 0°, rozpuszcza pozostałość w 100 ml dwumetyloformamidu, dodaje 26 g H-arg-try-gli-/ktb/liz-pro-OH, 3 g AcOH i 4,5 ml trójetyloaminu, pozostawia w ciągu 16 godzin w temperaturze 0°, dodaje 1000 ml octanu etylu, przemycywa 0,5 n kwasem octowym, wodą i 0,5 n pirydyną, odparowuje, rozpuszcza pozostałość w 100 ml octanu etylu i wytrąca eterem dwuetylowym. Otrzymuje się 46,4 g tri-glu/otb/-/tri/his-fe-arg-try-gli-/ktb/liz-pro-OH. Temperatura topnienia 180° $[a]_D^{20} = -13^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

Peptyd otrzymany wyżej opisanym sposobem rozpuszcza się w 200 ml pirydyny, chłodzi do temperatury -20°, dodaje 30 ml 1 n roztworu kwasu solnego w dioksanie, miesza przez 5 minut w temperaturze -20°, dodaje 7,8 ml trójetylo-

aminy, zagęszcza do połowy objętości, dodaje 30 g trójchlorofenilo-trójfosforynu, pozostawia w ciągu 16 godzin w temperaturze 20° odparowuje, zadaje pozostałość eterem dwuetylowym, rozpuszcza w octanie etylu, wytrąca eterem dwuetylowym, sączy i suszy. Otrzymuje się 51,6 g tri-glu/otb/-tri/his-fe-arg-try-gli-/ktb/liz-pro-ocp. HCl. Temperatura topnienia 170° z rozkładem $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

Przykład V. Amid l-serylo-l-tyrozylo-l-serylo-l-norleucylo - l-glutamyllo-l-histydyllo-l-fenylalanilo - l-arginililo-l-tryptofanylo - glicylo-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo - glicylo-l-lizylo-l-lizylo-l-lizylo-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo-l-lizylo-l-walilo-l-tyrozylo-l-prolilo-l-waliny.

(H-ser-tyr-ser-nle-glu-his-fe-arg-try-gli-liz-pro-wal-gli-liz-liz-liz-liz-pro-wal-liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂) (Fig. 4).

174 g tri-ser-OH i 117 g H-tyr-ome rozpuszcza się w mieszaninie 2 litrów acetonitrylu, 1 litra chloroformu i 50 ml dwumetyloformamidu, chłodzi do temperatury -10° zadaje 124 g dwucykloheksylokarbodwuimidu i miesza w ciągu 5 godzin w temperaturze 20°. Sączy się, przemycwa 1,5 litra pirydyny, odparowuje połączone przesącza do sucha i krystalizuje pozostałość z gorącego octanu etylu. Otrzymuje się 221 g tri-ser-tyr-ome. Temperatura topnienia 232° $[\alpha]_D^{21} = -34^\circ$ w dwumetyloformamidzie. Otrzymany produkt rozpuszcza się w 500 ml dwumetyloformamidu i zadaje 100 ml hydrazyny, pozostawia 24 godziny w temperaturze 20°, wlewa roztwór do 5 litrów wody, odwirowuje, rozpuszcza oleistą pozostałość w 2 litrach octanu etylu i przemycwa otrzymany roztwór wodą aż do zobojętnienia. Suszy się siarczanem sodowym, odparowuje do sucha i przemycwa pozostałość eterem. Otrzymuje się 182 g tri-ser-tyr-NHNH₂. Temperatura topnienia 120° (z rozkładem). $[\alpha]_D^{21} = -30^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

131 g kbo-ser-OH i 95 g chlorowodoru H-nle-ome rozpuszcza się w 2 litrach chloroformu i 70 ml trójetiloaminy, chłodzi do temperatury -10°, zadaje 124 g dwucykloheksylokarbodwuimidu i miesza przez 5 godzin w temperaturze 20°. Odsącza się, odparowuje przesącz, przemycwa pozostałość eterem naftowym i wodą i suszy. Krystalizuje się z mieszaniny octan etylu - eter naftowy i otrzymuje 151 g kbo-ser-nle-ome. Temperatura topnienia 71°. $[\alpha]_D^{22} = -19^\circ$ w metanolu. Odszczepia się grupę kbo przez katalityczne uwodornienie w metanolu w obecności katalizatora palladowego i równoważnej ilości chlorowodoru. Po oddzieleniu katalizatora, odparowaniu i zadaniu eterem etylowym otrzymuje się chlorowodorek H-ser-nle-ome.

46 g tri-ser-tyr-NHNH₂ rozpuszcza się w mieszaninie 120 ml dwumetyloformamidu, 120 ml izopropanolu i 120 ml wody, chłodzi do temperatury -10°, dodaje 44 ml 6 n kwasu solnego i zadaje podczas silnego mieszania 3,5 g azotynu sodowego. Po 5 minutach dodaje się 250 ml 1 n kwasnego węglanu potasowego i 1500 ml wody. Od-

sącza się pod próżnią, rozpuszcza się stały produkt w 200 ml dwumetyloformamidu, dodaje 24 g H-ser-nle-ome. HCl i 23 ml trójetiloaminy i pozostawia w ciągu 16 godzin w temperaturze 20°. Roztwór wlewa się do 1000 ml wody, ekstrahuje octanem etylu, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Po przemyciu pozostałości eterem otrzymuje się 56,5 g tri-ser-tyr-ser-nle-ome. Temperatura topnienia 130-140° (z rozkładem) $[\alpha]_D^{20} = -7^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

Otrzymany produkt rozpuszcza się w 200 ml gorącego etanolu, zadaje 3 ml hydrazyny, pozostawia przez 24 godziny w temperaturze 20°, dodaje 200 ml eteru, sączy, przemycwa eterem i suszy w próżni nad pięciotlenkiem fosforu i stężonym kwasem siarkowym. Otrzymuje się 51 g tri-ser-tyr-ser-nle-NHNH₂. Temperatura topnienia 205°.

6,1 g tri-glu/otb/-tri/his-fe-arg-try-gli-/ktb/liz-pro-ocp. HCl i 5,7 g H-wal-gli-/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz-pro-wal-/ktb/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂ rozpuszcza się w 20 ml dwumetyloformamidu, dodaje 3,0 g imidazolu i pozostawia 3 dni w temperaturze 20°. Dodaje się jeszcze 0,6 g tego samego chlorowodoru oktapeptydu, pozostawia 16 godzin w temperaturze 20°, wytrąca octanem etylu, sączy, rozpuszcza osad w etanolu, wytrąca ponownie octanem etylu, sączy, rozpuszcza osad w etanolu, wytrąca raz jeszcze octanem etylu, sączy i suszy. Otrzymuje się 8 g tri-glu/otb/-tri/his-fe-arg-try-gli-/ktb/liz-pro-wal-gli-/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz-pro-wal-/ktb/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂/temperatura topnienia 195° z rozkładem $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ w dwumetyloformamidzie, które rozpuszcza się w 200 ml mieszaniny kwas octowy-woda (8:2) pozostawia przez 2 godziny w temperaturze 30°, odparowuje, przemycwa octanem etylu, sączy i suszy. Otrzymuje się 7 g octanu H-glu/otb/-tri/his-fe-arg-try-gli-/ktb/liz-pro-wal-gli-/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz-pro-wal-/ktb/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂. 165 g tri-ser-tyr-ser-nle-NHNH₂ rozpuszcza się w 6 ml dwumetyloformamidu, dodaje 2 ml wody, chłodzi do temperatury -10°, dodaje 1 ml 6 n kwasu solnego, zadaje 140 mg azotynu sodu, miesza 5 minut w temperaturze -5° dodaje 300 ml 0,2 n roztworu kwaśnego węglanu potasowego i odwirowuje. Otrzymany tri-ser-tyr-ser-nle-N₃ rozpuszcza się w 50 ml dwumetyloformamidu, zadaje 5,02 g octanu H-glu/otb/-tri/his-fe-arg-try-gli-/ktb/liz-pro-wal-gli-/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz-/ktb/liz-pro-wal-/ktb/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂ pozostawia w ciągu 12 godzin w temperaturze 0°, dodaje dalszą ilość otrzymanego azydku tetrapeptydu z 1,0 g tri-ser-tyr-ser-nle-NHNH₂, pozostawia przez 6 godzin w temperaturze 0°, odparowuje, przerabia z octanem etylu, przemycwa gorącym acetonem i octanem etylu i suszy w próżni. Otrzymany produkt rozpuszcza się w 100 ml kwasu trójlfluorooctowego, pozostawia w ciągu 1 godziny w temperaturze 20° w atmosferze azotu, odparowuje, przerabia z octanem etylu, sączy i suszy. Otrzymany produkt rozpuszcza się w 500 ml 0,2 n kwasu

octowego, przepuszcza roztwór przez Amberlit IRA-410 w postaci octanowej, sączy i liofilizuje. Po osuszeniu nad wodorotlenkiem sodowym otrzymuje się 3,5 g octanu H-ser-tyr-ser-nle-glu-his-fe-arg - try - gli-liz-pro-wal-gli-liz-liz-liz - pro-wal - liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂, który zachowuje się jednorodnie przy chromatografii i elektroforezie. (Całkowita hydroliza daje następujący skład aminokwasów: ser_{1,8}, tyr_{1,8}, nle_{1,0}, glu_{0,8}, his_{1,1}, fe_{1,0}, arg_{1,1}, gli_{2,0}, liz_{6,1}, pro_{2,8}, wal_{4,0}; try rozkłada się w czasie całkowitej hydrolizy kwasowej). Produkt może być stosowany jako taki lub po przeprowadzeniu w inną sól. Może być składowany w stanie stałym, w roztworze lub jako adsorbat.

Przykład VI. Otrzymywanie węglanu III rzęd. amylotiofenyloвого.

296 ml alkoholu III rzęd. amylowego rozpuszcza się w 212 ml pirydyny i 800 ml chloroformu i wkrapla w temperaturze 20° 410 g estru S-fenylowego kwasu chlorotiomrówkowego. Po zakończeniu reakcji miesza się jeszcze w ciągu 4 godzin w temperaturze 70°. Przemycwa się rozcieńczonym kwasem solnym, kwaśnym węglanem sodu i nasyconym roztworem soli kuchennej. Odparowuje się rozpuszczalnik i otrzymuje po frakcjonowanej destylacji 390 g węglanu III rzęd. amylotiofenylowego. (Temperatura wrzenia 105–107° przy 4–5 mm słupa rtęci).

Przykład VII. Otrzymywanie karbazynianu III rzęd. amylowego.

81 g wodzianu hydrazyny wkrapla się do 170 g węglanu III rzęd. amylotiofenyloвого. Temperatura podnosi się przy tym do 70–80°. Miesza się jeszcze przez 6 godzin i zadaje roztworem 47 g wodorotlenku sodowego w 40 ml wody. Tak otrzymaną mieszaninę ekstrahuje się przez 24 godziny w sposób ciągły eterem. Fazę eterową oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Po frakcjonowanej destylacji otrzymuje się 105 g karbazynianu III rzęd. amylowego. (Temperatura wrzenia 84° przy 3 mm słupa rtęci).

Przykład VIII. Otrzymywanie α-N-karbo-benzoiloksy-ε-N-karbo-III rzęd. amyloksy-l-lizyny. (cbo-/kat/liz-OH).

35 g karbazynianu III rzęd. amylowego rozpuszcza się w 28 ml lodowatego kwasu octowego i 40 ml wody i wkrapla w temperaturze –10° roztwór 40 g azotynu sodowego w 50 ml wody. Miesza się jeszcze przez dalszą godzinę i zadaje 300 ml eteru. Fazę eterową przemycwa się wodą i roztworem kwaśnego węglanu sodowego i odparowuje po osuszeniu nad siarczanem sodowym. Otrzymuje się 35 g azydku III rzęd. amyloksykarbonyloвого (kat-azydek), który jednak nie był destylowany ze względu na niebezpieczeństwo wybuchu. Kat-azydek rozpuszcza się w 200 ml dioksanu i dodaje do mieszaniny 62 g α-N-karbo-benzoiloksy-l-lizyny, 350 ml wody i 15 g tlenku magnezowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 16 godzin w temperaturze 40°, sączy i odparowuje dioksan w temperaturze 40°. Po dodaniu 400 ml wody zakwasza się rozcieńczonym kwasem siarkowym i ekstrahuje octanem etylu. Po osuszeniu nad siarczanem sodowym rozpuszczalnik odparowuje się w próżni. Otrzymuje się 57 g kbo-

-/kat/liz-OH. $[\alpha]_D^{22} = -12^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

20 g kbo-/kat/liz-OH i 9 g dwucykloheksyloaminy rozpuszcza się w 50 ml eteru i pozostawia przez 2 godziny w temperaturze 20°. Wykryształizowany produkt odsąca się i przemycwa eterem. Otrzymuje się 22 g soli dwucykloheksyloaminowej kbo-/kat/liz-OH, temperatura topnienia 130°.

Przykład IX. Otrzymywanie estru metylowego α-N-karbo-benzoiloksy-ε-N-karbo-III rzęd. amyloksy-l-lizyny.

(kbo-/kat/liz-ome).

24 g α-N-karbobenzoiloksy-ε-N-III rzęd. amyloksy-l-lizyny rozpuszcza się w 100 ml eteru i wkrapla eterowy roztwór dwuazometanu aż do trwałego zabarwienia żółtego. Rozpuszczalnik odparowuje się w próżni i suszy pozostałość w wysokiej próżni nad pięciotlenkiem fosforu. Otrzymuje się 23 g estru metylowego α-N-karbobenzoiloksy-ε-N-karbo-III rzęd. amyloksy-l-lizyny w postaci gęstego oleju, który krystalizuje w przeciągu kilku dni. (Temperatura topnienia 38–41°).

Przykład X. Otrzymywanie estru 2,4,5-trójchlorofenylowego α-N-karbobenzoiloksy-ε-N-karbo-III rzęd. amyloksy-l-lizyny.

24 g kbo-/kat/liz-OH i 13 g 2,4,5-trójchlorofenolu rozpuszcza się w 100 ml octanu etylu i zadaje w temperaturze 0° 14 g dwucykloheksylokarboduamidu. Wytrząsa się przez 16 godzin w temperaturze 20°, odsąca od dwucykloheksylomocznika, odparowuje rozpuszczalnik i krystalizuje z mieszaniny etanol-woda. Otrzymuje się 32 g estru 2,4,5-trójchlorofenylowego α-N-karbobenzoiloksy-ε-N-karbo-III rzęd. amyloksy-l-lizyny. Temperatura topnienia 78°. $[\alpha]_D^{22} = -12^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

Przykład XI. Otrzymywanie amidu-l-walilo-ε-N-karbo-III rzęd. -amyloksy-l-lizylo-l-walilo-l-tyrzylo-l-prolilo-l-waliny (H-wal-/kat/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂).

32 g H wal-tyr-pro-wal-NH₂, HBr, 37 g kbo-/kat/liz-ocp.

(Przykład X) rozpuszcza się w 150 ml dwumetyloformamidu i zadaje 8 ml trójetiloaminy. Wytrząsa się przez 48 godzin w temperaturze 20°, wytrąca za pomocą 500 ml 1 n kwasu octowego i przemycwa wydzielony produkt wodą i octanem etylu. Otrzymuje się 39 g kbo-/kat/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂. $[\alpha]_D^{21} = -26^\circ$ w dwumetyloformamidzie. 38 g kbo-/kat/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂ rozpuszcza się w 500 ml metanolu i uwodornia w ciągu 6 godzin przy normalnym ciśnieniu w obecności katalizatora palladowego. Odsąca się i odparowuje rozpuszczalnik w próżni. Otrzymuje się 32 g H-/kat/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂. $[\alpha]_D^{22} = -29^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

32 g H-/kat/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂ i 22 g kbo-wal-ocp rozpuszcza się w 100 ml dwumetyloformamidu i pozostawia w ciągu 48 godzin w temperaturze 20°. Dwumetyloformamid odparowuje się w próżni i rozpuszcza pozostałość w niewielkiej ilości n-butanolu i octanem etylu. Przemycwa

się rozcieńczonym kwasem siarkowym i roztworem kwaśnego węgla sodowego. Po osuszeniu nad siarczanem sodowym odparowuje się rozpuszczalnik w próżni. Otrzymuje się 36 g kbo-wal-/kat/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂ [α]_D²² = -25° w dwumetyloformamidzie. 36 g kbo-wal-/kat/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂ rozpuszcza się w 500 ml metanolu i uwodarnia w obecności katalizatora palladowego przez 6 godzin przy normalnym ciśnieniu. Odsącza się odparowuje metanol w próżni i zadaje oleistą pozostałość eterem dwuetylowym. Otrzymuje się 26 g H-wal-/kat/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂. [α]_D²² = -27° w dwumetyloformamidzie.

Przykład XII. Amid 1-walilo-glicylo- ϵ -N-karbo-III rząd. amyloksy-1-lizylo- ϵ -N-karbo-III rząd. amyloksy-1-lizylo- ϵ -N-karbo-III rząd. amyloksy-1-lizylo- ϵ -N-karbo-III rząd. amyloksy-1-prolilo-1-walilo- ϵ -N-karbo-III rząd. amyloksy-1-lizylo-1-walilo-1-tyrozylo-1-prolilo-1-waliny.

(H-wal-gli/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz - pro-wal-/kat/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂ (Fig. 2).

186 g kbo-/kat/liz-OH i 73 ml trójetyloaminy rozpuszcza się w 2 litrach octanu etylu, wkrapla w temperaturze -5° 50 ml estru etylowego kwasu chloromrówkowego, miesza 30 minut w temperaturze -5°, dodaje 76 g H-pro-ome, pozostawia przez 4 godziny w temperaturze 20°, przemysa rozcieńczonym kwasem siarkowym i amoniakiem, suszy i odparowuje. Otrzymuje się 240 g oleistego dwupeptydu, który rozpuszcza się w 1,3 litrach dioksanu, chłodzi do temperatury 0°, dodaje 1,3 litra 1 n ługu sodowego, wytrząsa w ciągu godziny w temperaturze 20°, zagęszcza do 1,3 litra i dodaje 1,3 litra wody, przemysa eterem dwuetylowym, chłodzi do temperatury 0°, zakwasza 10% kwasem fosforowym do pH 2, ekstrahuje wydzielony olej octanem etylu, suszy, odparowuje, przemysa pozostałość eterem naftowym i suszy.

Otrzymuje się 195 g kbo-/kat/liz-pro-OH, [α]_D²⁰ = -45° w dwumetyloformamidzie, który rozpuszcza się w 3 litrach metanolu i 300 ml wody i uwodarnia w obecności 10 g 10% palladu osadzonego na węglu. Odsącza się, odparowuje i przemysa pozostałość eterem dwuetylowym. Otrzymuje się 130 g H-/kat/liz-pro-OH. Temperatura topnienia 104° [α]_D²⁰ = -55° w dwumetyloformamidzie.

Tak otrzymany dwupeptyd rozpuszcza się w 400 ml dwumetyloformamidu, dodaje 195 g kbo-/kat/liz-ocp, pozostawia w ciągu 12 godzin w temperaturze 20°, odparowuje, rozpuszcza pozostałość w 400 ml 1 n roztworu kwaśnego węgla sodowego, przemysa eterem dwuetylowym, zakwasza wodną fazę 10% roztworem kwasu cytrynowego, ekstrahuje octanem etylu, suszy, odparowuje i przerabia pozostałość z eterem naftowym. Otrzymuje się 124 g kbo-/kat/liz-pro-OH (Temperatura topnienia 120°), który rozpuszcza się w 1,3 litra metanolu i 100 ml wody. Uwodarnia się w obecności 10 g palladu osadzonego na węglu, sączy, odparowuje i krystalizuje pozostałość z mieszaniny dioksan-eter dwuetylowy. Otrzymuje się

84 g H-/kat/liz-/kat/liz-pro-OH. Temperatura topnienia 140° [α]_D²⁰ = -26° w dwumetyloformamidzie.

Rozpuszcza się 150 g kbo-/kat/liz-OH i 105 g H-/kat/liz-ome w mieszaninie 500 ml acetonitrylu i 100 ml dwumetyloformamidu, chłodzi do temperatury -20°, dodaje 83 g dwucykloheksylokarboduimidu, wytrząsa w temperaturze -5° przez 12 godzin, odsącza, odparowuje, rozpuszcza pozostałość w octanie etylu, przemysa rozcieńczonym roztworem kwasu siarkowego i amoniaku, sączy, odparowuje i krystalizuje pozostałość z mieszaniny eter dwuetylowy, eter naftowy. Otrzymuje się 168 g kbo-/kat/liz-/kat/liz-ome. Temperatura topnienia 103° [α]_D²⁰ = -12° w metanolu.

Wyżej otrzymany ester dwupeptydu rozpuszcza się w 1 litrze metanolu, uwodarnia w obecności 15 g katalizatora palladowego i po przesączeniu odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w 400 ml dwumetyloformamidu, dodaje 125 g kbo-wal-gli-ocp, pozostawia w ciągu 12 godzin w temperaturze 20°, odparowuje, przerabia z eterem etylowym, krystalizuje z mieszaniny metanol-woda (1:1) i suszy. Otrzymuje się 180 g kbo-wal-gli/kat/liz-/kat/liz-ome. Temperatura topnienia 175° [α]_D²⁰ = -18° w metanolu.

Tak otrzymany ester tetrapeptydu rozpuszcza się w 200 ml metanolu, dodaje 80 ml wodzianu hydrazyny, pozostawia w ciągu 16 godzin w temperaturze 20°, wlewa do 1 litra wody, sączy, przemysa wodą, suszy nad kwasem siarkowym, rozpuszcza w metanolu, wlewa do eteru, odsącza i suszy. Otrzymuje się 147 g kbo-wal-gli-/kat/liz-/kat/liz-NHNH₂. Temperatura topnienia 200° [α]_D²⁰ = -10° w dwumetyloformamidzie.

25 g kbo-wal-gli-/kat/liz-/kat/liz-NHNH₂ rozpuszcza się w ochłodzonej do temperatury -10° mieszaninie 200 ml dwumetyloformamidu, 50 ml izopropanolu i 30 ml 4 n kwasu solnego, wkrapla podczas silnego mieszania 7 ml wodnego 5 n roztworu azotynu sodowego, miesza jeszcze 5 minut w temperaturze -5°, dodaje 18 ml trójetyloaminy i następnie 500 ml lodowatej wody, odsącza pod próżnią, rozpuszcza osad w 100 ml dwumetyloformamidu, dodaje 15 g H-/kat/liz-/kat/liz-pro-OH i 3,5 ml trójetyloaminy, zagęszcza w wysokiej próżni do 90 ml, pozostawia w ciągu 16 godzin w temperaturze 0°, dodaje 800 ml octanu etylu, przemysa rozcieńczonym kwasem octowym, odparowuje octan etylu, wlewa pozostałość do 1 litra wody, sączy i suszy nad wodorotlenkiem sodowym. Otrzymuje się 25 g kbo-wal-gli-/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz-pro-OH. Temperatura topnienia 150° z rozkładem. [α]_D²⁰ = -6° w dwumetyloformamidzie.

Tak otrzymany heptapeptyd rozpuszcza się w 80 ml absolutnej pirydyny, odparowuje, rozpuszcza pozostałość w 80 ml absolutnej pirydyny, dodaje 10 g trój-/2,4,5-trójchlorofenylo-/fosforynu, miesza przez 16 godzin w temperaturze 20°, odpa-

rowuje, rozpuszcza pozostałość w octanie etylu, przemycza rozcieńczonym kwasem siarkowym i następnie 1 n roztworem kwaśnego węglanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje i krystalizuje pozostałość z mieszaniny octanu etylu-eter naftowy. Otrzymuje się 26 g kbo-wal-gli-/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz-pro-ocp, które natychmiast rozpuszcza się w 75 ml dwumetyloformamidu, dodaje 20 g H-wal-/kat/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂, pozostawia dwa dni w temperaturze 20°, wytrąca przez dodanie eteru dwuetylowego, sączy i suszy. Tak otrzymany produkt rozpuszcza się w mieszaninie metanol-woda (8:2), przepuszcza przez kwaśny wymienniczk jonowy, odparowuje i krystalizuje pozostałość z mieszaniny etanol-woda (8:1). Otrzymuje się 15 g kbo-wal-gli-/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz-pro-wal - /kat/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂. Temperatura topnienia 190° z rozkładem. $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

Orzymany tridekapeptyd rozpuszcza się w 500 ml metanolu, uwodornia w obecności 5 g palladu osadzonego na węglu, sączy, odparowuje i przerabia pozostałość z eterem dwuetylowym. Otrzymuje się 12 g H-wal-gli-/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz-pro-wal-/kat/liz-wal-tyr - pro - wal - NH₂. Temperatura topnienia 198°.

Przykład XIII. Ester 2,4,5-tróchlorofenyloowy tritylo-O-III rzęd. butylo-l-glutamyl-Im-tritylo-1-histydyl-l-fenylalanilo-l-arginilo-l-tryptofanylo-glicylo-N-ε-karbo-III rzęd. amyloksy-l-lizylo-l-proliny.

(tri-glu/otb/-/tri/his-fe-arg-try-gli-/kat/liz - pro-ocp) (Fig. 3).

100 g kbo-(NO₂)arg-try-gli-ome rozpuszcza się w 1,5 litra mieszaniny dioksan-woda (8:2), dodaje 250 ml 1 n ługu sodowego, pozostawia w temperaturze 20°, wlewa do 5 litrów 0,05 n kwasu siarkowego, odsącza osad pod próżnią, przemycza wodą, alkoholem, eterem dwuetylowym, eterem naftowym i suszy. Otrzymuje się 95 g kbo-(NO₂)arg-try-gli-OH. Temperatura topnienia 225° $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$ w dwumetyloformamidzie, które rozpuszcza się w 1,1 litra absolutnej pirydyny. Dodaje 85 g trój-2,4,5-tróchlorofenylo/ fosforynu, miesza w ciągu 16 godzin w temperaturze 20°, odparowuje, rozpuszcza w octanie etylu, przemycza rozcieńczonym kwasem siarkowym, suszy i odparowuje. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny octan etylu-eter dwuetylowy i otrzymuje 125 g kbo-(NO₂)arg-try-gli-ocp. Temperatura topnienia 124° $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

Tak otrzymany ester trójpeptydu rozpuszcza się w 240 ml dwumetyloformamidu, dodaje 750 g H-/kat/liz-pro-OH/ (przykład XII) miesza w ciągu 16 godzin w temperaturze 20° wytrąca eterem dwuetylowym, sączy, rozpuszcza osad w mieszaninie octan etylu-woda, przemycza 1 n kwasem cytrynowym, suszy i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się 2 razy z octanem etylu. Otrzymuje się 125 g kbo-/NO₂/arg-try-gli-/kat/liz-pro-

-OH. Temperatura topnienia 140° $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

85 g kbo-/NO₂/arg-try-gli-/kat/liz-pro-OH rozpuszcza się w 450 ml kwasu octowego lodowatego, dodaje 50 ml wody i 50 g 10% palladu osadzonego na węglu, uwodornia, sączy, odparowuje, rozpuszcza w wodzie, liofilizuje i suszy nad ługiem sodowym. Otrzymuje się 46 g H-arg-try-gli-/ktb/liz-pro-OH. $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ$ w mieszaninie kwas octowy-woda (95:5).

61,5 g tri-glu/otb/-/tri/his-fe-NHNH₂ (przykład IV) rozpuszcza się w 150 ml dwumetyloformamidu i 150 ml izopropanolu, chłodzi do temperatury -10° i dodaje 69 ml 4 n kwasu solnego i następnie podczas mieszania 13,5 5 n roztworu azotynu sodowego. Po 5 minutach dodaje się 42 ml trójetyloaminy i 1500 ml lodowatej wody, odsącza się pod próżnią, rozpuszcza osad w octanie etylu, przemycza nasyconym roztworem soli kuchennej, suszy, odparowuje w temperaturze 0°, rozpuszcza pozostałość w 150 ml dwumetyloformamidu, dodaje 40 g H-arg-try-gli-/kat/liz-pro-OH 3 g AcOH i 6 ml trójetyloaminy, pozostawia w ciągu 16 godzin w temperaturze 0°, dodaje 1500 ml octanu etylu, przemycza 0,5 n kwasem octowym, wodą i 0,5 n pirydyną, odparowuje, rozpuszcza pozostałość w 150 ml octanu etylu i wytrąca eterem dwuetylowym. Otrzymuje się 70 g tri-glu/otb/-/tri/his-fe-arg-try-gli-/kat/liz-pro-OH. Temperatura topnienia 150° $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

Tak otrzymany peptyd rozpuszcza się w 300 ml pirydyny, chłodzi do temperatury -20°, dodaje 45 ml 1 n roztworu kwasu solnego w dioksanie, miesza 5 minut w temperaturze -20°, dodaje 12 ml trójetyloaminy, zagęszcza do połowy objętości, dodaje 45 g trój/tróchlorofenylo-/fosforynu, pozostawia w ciągu 16 godzin w temperaturze 20°, odparowuje, przerabia pozostałość z eterem dwuetylowym, rozpuszcza w octanie etylu, wytrąca eterem dwuetylowym, odsącza i suszy. Otrzymuje się 78 g tri-glu/otb/-/tri/his-fe-arg-try-gli-/kat/liz-pro-ocp HCl. Temperatura topnienia 170° z rozkładem $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ w dwumetyloformamidzie.

Przykład XIV. Amid l-serylo-l-tyrozylo-l-serylo-l-norleucylo - l-glutamyl - l-histydyl-l-fenyl - alanilo-l-arginilo-l-tryptofanylo - glicylo-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo--glicylo-l-lizylo-l-lizylo-l-lizylo-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo-l-lizylo - l - walilo-l-tyrozylo-l-prolilo-l-waliny.

(H-ser - tyr-ser-nle - glu-his-fe-arg-try - gli-liz-pro-wal-gli-liz-liz-liz-liz-liz-pro-wal-liz-wal - tyr-pro - wal-NH₂). (Fig. 4).

18,5 g tri-glu/otb/-/tri/his-fe-arg - try - gli-/kat/liz-pro-ocp. HCl i 18 g H-wal-gli-/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz - pro - wal-/kat/liz - wal-tyr-pro - wal - NH₂ (przykład XII) rozpuszcza się w 60 ml dwumetyloformamidu, dodaje 9 g imidazolu i pozostawia przez 3 dni w temperaturze

20°. Dodaje się jeszcze 1,8 g chlorowodoru tego samego aktapeptydu, pozostawia w ciągu dalszych 16 godzin w temperaturze 20°, wytrąca octanem etylu, sączy, rozpuszcza osad w etanolu, wytrąca octanem etylu, sączy i suszy. Otrzymuje się 26 g tri-glu/otb/-tri/his-fe-arg-try-gli-/kat/liz-pro-wal-/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz - pro - wal - gli - /kat/liz-/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz - pro - wal-/kat/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂ (temp. top. 190° z rozkładem $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ w dwumetyloformamidzie), które rozpuszcza się w 200 ml mieszaniny kwas octowy-woda (8:2), pozostawia przez 2 godziny w temperaturze 30°, odparowuje, przemycia octanem etylu, sączy i suszy. Otrzymuje się 22 g octanu H-glu/otb/-tri/his-fe-arg-try-gli-/kat/liz - pro - wal - gli - /kat/liz-/kat/liz-/kat/liz-/kat/liz - pro - wal-/kat/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂.

2,3 g tri-ser-tyr-ser-nle-NHNH₂ (przykład V) rozpuszcza się w 12 ml dwumetyloformamidu, dodaje 4 ml wody, chłodzi do temperatury -10°, dodaje 2 ml 6 n kwasu solnego, zadaje 280 mg azotynu sodu, miesza przez 5 minut w temperaturze -5°, dodaje 300 ml 0,2 n roztworu kwaśnego węglanu potasowego i odwirowuje. Otrzymany tri-ser-tyr-ser-N₃ rozpuszcza się w 50 ml dwumetyloformamidu, zadaje 10,5 g octanu H-glu/otb/-tri/his - fe - arg - try - gli-/kat/liz-pro-wal - gli /kat/liz - /kat/liz - /kat/liz - /kat/liz-pro-wal-/kat/liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂, pozostawia w ciągu 12 godzin w temperaturze 0°, dodaje jeszcze dalszą otrzymaną z dwóch gramów tri-ser-tyr-ser-nle-NHNH₂ ilość azydku tetrapeptydu, pozostawia przez 6 godzin w temperaturze 0°, odparowuje, przerabia z octanem etylu, przemycia gorącym acetonem i octanem etylu i suszy w próżni. Otrzymany produkt rozpuszcza się w 100 ml 90% kwasu trójfluoro-octowego, pozostawia w ciągu 1 godziny w temperaturze 20° w atmosferze azotu, odparowuje, zadaje octanem etylu, sączy i suszy. Otrzymany produkt rozpuszcza się w 500 ml 0,2 n kwasu octowego, przepuszcza roztwór przez amberlit IRA-410 w postaci octanowej, sączy i liofilizuje. Po osuszeniu nad wodorotlenkiem sodowym otrzymuje się 7,5 g octanu H-ser-tyr-ser-nle-glu-his-fe-arg-try-gli - liz - pro-wal-gli-liz-liz-liz-liz-pro-wal-liz-wal-tyr-pro-wal-NH₂, który zachowuje się jednorodnie przy chromatografowaniu i elektroforesie. (Całkowita hydroliza daje następujący skład aminokwasów: ser_{1,8}, tyr_{1,8}, nle_{1,0}, glu_{0,9}, his_{1,1}, fe_{1,0}, arg_{1,1}, gli_{2,0}, liz_{6,1}, pro_{2,9}, wal_{4,0}, try ulega podczas hydrolizy rozkładowi).

Produkt można ewentualnie przeprowadzić w inną sól. Może być składowany w stanie stałym, w roztworze, lub jako adsorbat.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowego polipeptydu o wzorze amidu l-serylo-l-tyrozylo-l-serylo-l-norleucylo-l-glutamylu-l-histydylu - l-fenylu-alanilo-l-arginilo-l-tryptofanylo-glicylo - l-lizylo-l-prolilo-l-walilo - glicylo-l-lizylo-l-lizylo-l-

lizylo-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo-l-lizylo-l-walilo - l-tyrozylo-l-prolilo-l-waliny, **znamienny tym**, że od amidu N-R' -l-serylo-l-tyrozylo-l-serylo-l-norleucylo-γ-R"-l-glutamylu-Im - R"-l-histydylu-l-fenylu - alanilo-l-arginilo-l-tryptofanylo - glicylo-ε-N-R-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo - glicylo-ε-N-R-l-lizylo-ε-N-R-l-lizylo-ε-N-R-l-lizylo - ε-N-R-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo-ε-N-R-l-lizylo - l-walilo-l-tyrozylo-l-prolilo-l-waliny, w którym R, R' R" i R" oznaczają atomy wodoru lub grupę ochronną stosowaną w chemii peptydów dla zabezpieczenia grup aminowych, przy czym co najmniej jedna z reszt R, R' R" i R" nie może oznaczać wodoru, a Im oznacza, że grupa ochronna znajduje się przy grupie iminowej, odszczepia się grupy ochronne w jednym lub kilku stopniach, po czym otrzymany polipeptyd przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że grupy ochronne odszczepia się od amidu N-R'-l-serylo-l-tyrozylo-l-norleucylo-γ-O-III rząd. butylo-l-glutamylu -Im-trójfenylo-metylo-l-histydylu-l-fenylu-alanilo-l-arginilo-l-tryptofanylo - glicylo-ε-N-R-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo - glicylo-ε-N-R-l-lizylo-ε-N-R-l-lizylo-ε-N-R-lizylo - ε-N-R-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo-ε-N-R-l-lizylo-l-walilo-l-tyrozylo-l-prolilo-l-waliny, w którym R i R' oznaczają grupy ochronne, stosowane w chemii peptydów dla zabezpieczenia grup aminowych.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że grupy ochronne odszczepiają się w środowisku kwaśnym od amidu N-R'-l-serylo-l-tyrozylo-l-serylo-l-norleucylo-γ-O-III rząd. butylo-l-glutamylu-Im-trójfenylo-metylo-l-histydylu-l-fenylu-alanilo-l-arginilo-l-tryptofanylo - glicylo-ε-N-R-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo - glicylo-ε-N-R-l-lizylo-ε-N-R-l-lizylo-ε-N-R-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo-ε-N-R-l-lizylo-l-walilo-l-tyrozylo-l-prolilo-l-waliny, w którym grupę ochronną R stanowi grupa karbo-III rząd. butoksylo-wa lub karbo-III rząd. amyloksylo-wa, a grupę ochronną R' stanowi grupa trójfenylo-metylo-wa, karbo-III rząd. butoksylo-wa lub karbo-III rząd. amyloksylo-wa.
4. Sposób według zastrz. 2 i 3, **znamienny tym**, że grupy ochronne odszczepia się od amidu N-R'-l-serylo-l-tyrozylo-l-serylo-l-norleucylo-γ-O - III rząd. butylo-l-glutamylu-Im-trójfenylo-metylo-l-histydylu-l-fenylu-alanilo-l-arginilo-l-tryptofanylo-glicylo-ε-N-R-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo - glicylo-ε-N-R-l-lizylo-ε-N-R-l-lizylo-ε-N-R-l-lizylo-ε-N-R-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo-ε-N-R-l-lizylo-l-walilo-l-tyrozylo-l-prolilo-l-waliny, w którym R i R' posiadają wyżej podane znaczenie, wytworzonego na drodze kondensacji amidu l-walilo-ε-N-R-l-lizylo-l-walilo-l-tyrozylo-l-prolilo-l-waliny, w którym R oznacza grupę karbo-III rząd. butoksylo-wa lub karbo-III rząd. amyloksylo-wa z estrem 2,4,5-trójklorofenylo-wym N-karbo-benzoi-loksy-l-walilo-glicylo-ε-N-R-l-lizylo-ε-N-R-l-lizylo-ε-N-R-l-lizylo-ε-N-R-l-lizylo-l-proliny, w którym R posiada wyżej podane znaczenie,

kondensacji otrzymanego amidu N-karbobenzoyloksy-l-walilo-glicylo- ϵ -N-R-l-lizylo- ϵ -N-R-l-lizylo- ϵ -N-R-l-lizylo- ϵ -N-R-l-lizylo-l-prolilo - l - walilo- ϵ -N-R-l-lizylo-l-walilo-l-tyrozylo-l-prolilo-l-waliny, w którym R posiada wyżej po-
 5 cane znaczenie, po odszczepieniu grupy karbo-
 benzoiloksylowej z estrem 2,4,5-trójchlorofeny-
 lowym N-trójfenylo-metylo- γ -O-III rząd. buty-
 lo-l-glutamylo-Im-trójfenylo-metylo-l-histydylo-l-
 10 fenylalanilo-l-arginilo-l-tryptofanylo-glicylo- ϵ -
 -N-R-l-lizylo-l-proliny, w którym R posiada
 wyżej podane znaczenie i kondensacji otrzyma-
 nego amidu N-trójfenylo-metylo- γ -O-III rząd.

butylo-l-glutamylo - Im - trójfenylo-metylo-l-
 -histydylo-l-fenylalanilo - l-arginilo-l-trypto-
 fanylo - glicylo- ϵ -N-R-l-lizylo-l-prolilo-l-walilo-
 -glicylo- ϵ -N-R - l-lizylo- ϵ -N - R-l-lizylo- ϵ -N-R-
 -l-lizylo- ϵ -N-R-l-lizylo-l-prolilo - l-walilo- ϵ -N-
 - R - l - lizylo - l - walilo - l - tyrozylo - l-prolilo-l -
 -waliny, w którym R posiada wyżej podane
 znaczenie, po odszczepieniu grupy N-trójfenylo-
 metylowej z azydkiem N-R'-l-serylo-l-tyrozylo-
 -l-serylo-l-norleucyny, w którym R' oznacza
 grupę trójfenylo-metylową, karbo-III rząd. buto-
 ksylową lub karbo-III rząd amyloksylo-
 wą.

Fig. 1

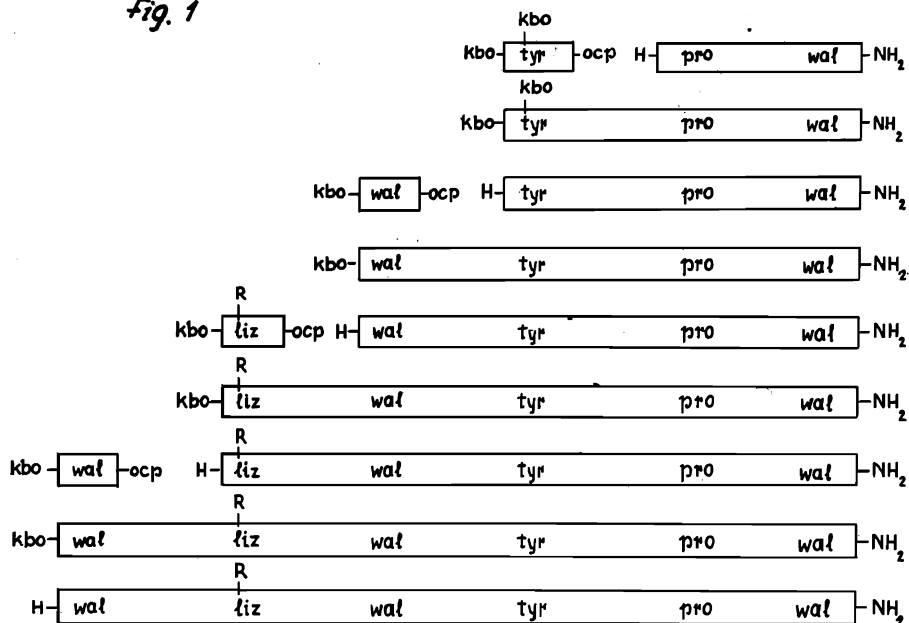


Fig. 2

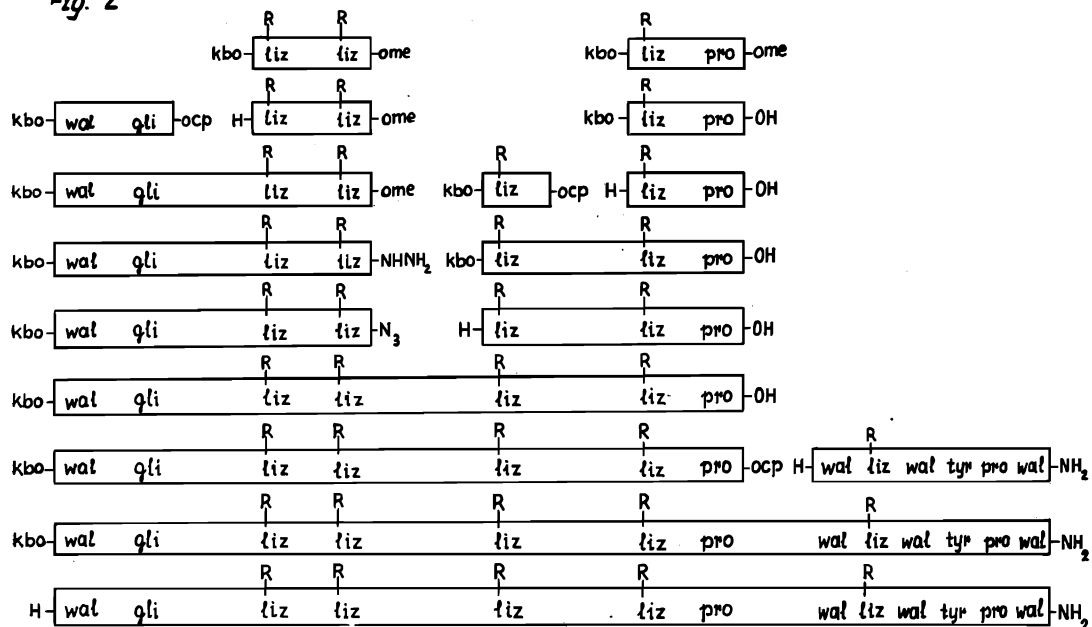


Fig. 3

