



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202568

(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 C 103/52

(22) Přihlášeno 06 04 77

(21) (PV 2289-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 04 76  
(14362/76), od 21 05 76 (21063/76),  
od 27 05 76 (22055/76), od 14 07 76  
(29298/76) a od 28 10 76 (44837/76 a  
44838/76) Velká Británie

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 15 10 83

(72)  
Autor vynálezu

DUTTA ANAND SWAROOP, GORMLEY JAMES JOSEPH,  
HAYWARD CHRISTOPHER FREDERICK, MORLEY JOHN SELWYN a  
STACEY GILBERT JOSEPH, MACCLESFIELD (Velká Británie)

(73)  
Majitel patentu

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN  
(Velká Británie)

## (54) Způsob výroby polypeptidů

1

Vynález se týká polypeptidických derivátů vykazujících analgetické vlastnosti.

V práci, kterou publikovali Kosterlitz a spol. v Nature, 1975, 258, 577 — 579, je popsána identifikace dvou příbuzných penta-peptidů nazývaných „enkafaliny“, extrahovaných z vepřového mozku. Tyto dva peptidy mají struktury

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH a

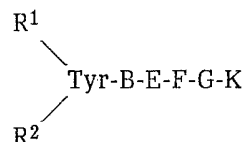
H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH

a bylo zjištěno, že mají silné účinky opiátového typu při testech na izolovaných orgánových preparátech. I když tyto dva peptidy mají při injekční aplikaci do mozkových komor kočky přechodný analgetický účinek, jsou neúčinné při podání obvyklejšími cestami, například intravenózně, laboratorním zvířatům při standardních testech analgetického účinku.

Nyní bylo zjištěno, že modifikacemi určitých aminokyselin v molekule enkefalinu se získají sloučeniny, které při intravenózní aplikaci při standardních testech analgetické účinnosti vykazují analgetickou aktivitu.

V souhlase s tím popisuje vynález polypeptidy obecného vzorce I

2



(I),

ve kterém

R<sup>1</sup> znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R<sup>2</sup> představuje atom vodíku nebo zbytek vybraný ze skupiny zahrnující alkanoylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxykarbonylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku a zbytky aminokyselin Arg, Gly, Glu, Asp, Phe, β-Ala nebo Lys či D-Lys, z nichž oba poslední jmenované mohou být popřípadě substituovány na ε-aminoskupině alkoxykarbonylovým zbytkem se 2 až 6 atomy uhlíku, nebo R<sup>2</sup> představuje dva až šest zbytků α-aminokyselin spojených dohromady normálními peptidickými vazbami, kteréžto zbytky aminokyselin jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující Gly, Lys, D-Lys, Pro, Phe, Gln, Leu, Arg a Asp, přičemž zbytky Lys, D-Lys a Arg mohou být popřípadě alternativně napojeny přes své ε-amino-, resp. -guanidinskupiny a zbytky Asp a Glu mohou být popřípadě alternativně napojeny přes své β-, resp. γ-karboxyskupiny,

B znamená zbytek D-Ser nebo D-Thr, popřípadě substituované na  $\beta$ -hydroxylové skupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo B znamená zbytek D-Ala, D-Leu, D-Asp, D-Lys, D-Trp, D-Met,  $\beta$ -Ala nebo Azala,

E představuje zbytek Gly,  $\beta$ -Ala nebo Azgly,

F znamená zbytek Phe, hexahydroPhe, Azphe nebo hexahydroAzphe, které mohou být popřípadě substituované na  $\alpha$ -aminoskupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

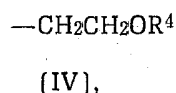
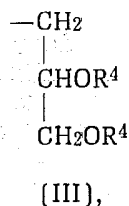
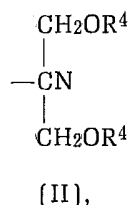
G představuje zbytek Leu, D-Leu, Met, D-Met, Nle, D-Nle, Ile nebo D-Ile, které mohou být popřípadě substituované na  $\alpha$ -aminoskupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo G znamená zbytek Pro, Azleu nebo Azpro a

K znamená hydroxyskupinu, aminoskupinu, zbytek obecného vzorce



kde

$\text{R}^3$  představuje alkylovou, alkenylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku nebo alkylaminoalkylovou skupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku, přičemž v obou posledně zmíněných skupinách je dusíkový atom popřípadě substituován benzyloxykarbonylovou skupinou, nebo  $\text{R}^3$  představuje fenylový zbytek nebo zbytek obecného vzorce II, III nebo IV



kde

$\text{R}^4$  znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, nebo K představuje zbytek obecného vzorce



kde

$\text{R}^5$  znamená alkylovou nebo cykloalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, zbytek obecného vzorce



v němž

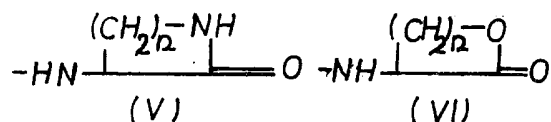
$\text{R}^6$  a  $\text{R}^7$  buď znamenají alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo jsou  $\text{R}^6$  a  $\text{R}^7$  spojeny za vzniku pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který popřípadě obsahuje heteroatom, zbytek obecného vzorce



kde

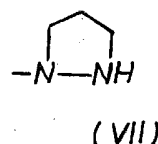
$\text{R}^4$  má shora uvedený význam, dále hydroxyalkylaminoskupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, (alkylamino)alkylaminoskupinu nebo (dialkylamino)alkylaminoskupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku, nebo K představuje zbytek Gly- $\text{OR}^8$ , D-Thr- $\text{OR}^8$ , D-Ala- $\text{OR}^8$  nebo Ala- $\text{OR}^8$ , v nichž  $\text{R}^8$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek shora uvedeného obecného vzorce II, nebo III nebo IV, v nichž  $\text{R}^4$  má shora uvedený význam, nebo K představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

G a K společně představuje D- nebo L-formy zbytku obecného vzorce V nebo VI



kde

n je celé číslo o hodnotě 1 až 4, nebo zbytek vzorce VII



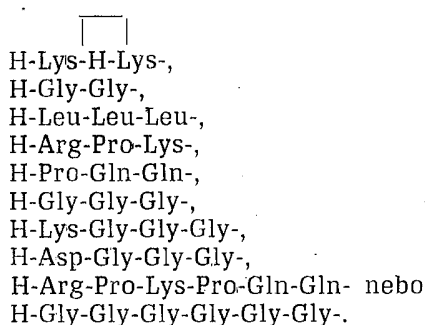
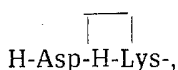
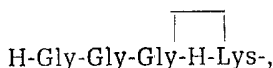
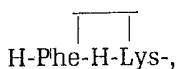
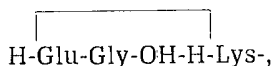
a farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami těchto polypeptidů shora uvedeného obecného vzorce I, které obsahují bazické funkce, a farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s bázemi těchto polypeptidů shora uvedeného obecného vzorce I, které obsahují kyselé funkce.

Ve shora uvedeném obecném vzorci I a v celém textu jsou zbytky aminokyselin označovány standardními zkratkami (viz Pure and Applied Chemistry, 1974, 40, 317 až 331). Zbytkem  $\alpha$ -aza-aminokyseliny je zbytek aminokyseliny, v níž skupina  $\alpha$ -CH je nahrazena vodíkem. Zkratka zbytku  $\alpha$ -aza-aminokyseliny je odvozena od zkratky odpovídající aminokyseliny zavedením prefixu „Az“. Tak Azala znamená aza-alanin, Azgly představuje aza-glycin, Azphe znamená aza-fenylalanin, Azleu znamená aza-leucin a Azpro znamená aza-prolin. Zkratkami hexahydroPhe a Phe(6H) se označuje zbytek fenylalaninu, v němž benzenový kruh je na-

hrozen kruhem cyklohexanovým. Zkratka hexahydroAzphe a Azphe[6H] označuje odpovídající  $\alpha$ -aza-aminokyselinu. Pokud není uvedena konfigurace příslušné aminokyseliny, má tato aminokyselina (nehledě na glycin a  $\alpha$ -aza-aminokyseliny neobsahující střed asymetrie v sousedství karboxylové skupiny) přírodní L-konfiguraci.

Vhodným zbytkem ve významu symbolu  $R^1$  je vodík nebo methylová skupina.

Vhodnými zbytky ve významu symbolu  $R^2$  jsou vodík nebo acetylová skupina, nebo zbytky Arg, Gly, Glu, Asp, Phe,  $\beta$ -Ala, D-Lys, Lys, popřípadě substituované na  $\varepsilon$ -aminoskupině terc.butoxykarbonylovou skupinou,



Vhodným zbytkem ve významu symbolu B je zbytek D-Ser, popřípadě substituovaný na  $\beta$ -hydroxylové skupině terc.butyllovou skupinou, zbytek D-Ala, D-Thr, D-Leu, D-Asp, D-Lys, D-Trp, D-Met,  $\beta$ -Ala nebo Azala.

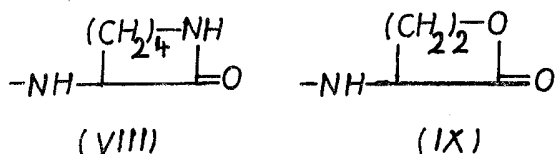
Vhodným zbytkem ve významu symbolu F je zbytek Phe, hexahydroPhe nebo Azphe.

Vhodným zbytkem ve významu symbolu G je zbytek Leu, D-Leu, Met, Nle, Pro, Azleu nebo Azpro.

Vhodným zbytkem ve významu symbolu K je hydroxylová skupina, aminoskupina, methoxyskupina, terc.butoxyskupina, isopentylloxyskupina, allyloxyskupina, 2-hydroxyethoxyskupina, 2-aminoethoxyskupina, 2-(methylamino)ethoxyskupina, 2-(N-benzoyloxykarbonylamino)ethoxyskupina, 2-(N-methyl-N-benzoyloxykarbonylamino)ethoxyskupina, fenoxyskupina, 1,3-diacetoxy-2-propyloxyskupina, 2,3-diacetoxypropoxyskupina, 1,3-dihexanoyloxy-2-propyloxyskupina, 2,3-dipalmitoyloxyskupina, 2-acetoxyethoxyskupina, 2-palmitoyloxyethoxyskupina, ethylaminoskupina, cyklohexylaminoskupina, diethylaminoskupina, pyrrolidinioskupina, morfolinoskupina, 2-hydroxyethylaminoskupina, 2-

-(methylamino)ethylaminoskupina, 2-(dimethylamino)ethylaminoskupina nebo methylová skupina, nebo zbytek Gly-OCH<sub>3</sub>, Thr-OH, D-Thr-OH, Ala-OCH<sub>3</sub> nebo D-Ala-OCH<sub>3</sub>.

Vhodnými zbytky tvořenými symboly G a K společně jsou D a L-formy zbytků vzorce VIII nebo IX



nebo zbytek shora uvedeného vzorce VII.

Do definice sloučenin podle vynálezu spadá následujících sedm skupin těchto látek:

skupina 1: látky, v nichž B znamená zbytek D-Ala;

skupina 2: látky, v nichž B znamená zbytek D-Ser;

skupina 3: látky, v nichž B znamená zbytek D-Ser substituovaný na  $\beta$ -hydroxyskupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku;

skupina 4: látky, v nichž B znamená zbytek Azala;

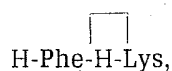
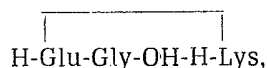
skupina 5: látky, v nichž B znamená zbytek D-Thr, popřípadě substituovaný na  $\beta$ -hydroxyskupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku;

skupina 6: látky, v nichž B znamená zbytek D-Leu nebo  $\beta$ -Ala;

skupina 7: látky, v nichž B znamená zbytek D-Asp, D-Lys, D-Trp nebo D-Met.

Do každé z výše uvedených sedmi skupin sloučenin spadají následující čtyři podskupiny:

podskupina 1: látky, v nichž  $R^1$  znamená atom vodíku a  $R^2$  představuje 2 až 6, zejména 3 zbytky  $\alpha$ -aminokyselin spojených normálními peptidickými vazbami, přičemž tyto zbytky aminokyselin jsou nezávislé na sobě vybrány ze skupiny zahrnující zbytky Gly, Lys, D-Lys, Pro, Phe, Gln, Glu, Leu, Arg a Asp, přičemž zbytky Lys, D-Lys a Arg mohou být popřípadě alternativně napojeny přes své  $\varepsilon$ -amino-, resp. -guanidinoskupiny a zbytky Asp a Gln mohou být popřípadě alternativně napojeny přes své  $\beta$ -, resp.  $\gamma$ -karboxyskupiny. Zvláště vhodnými zbytky ve významu symbolu  $R^2$  jsou zbytky



H-Asp-H-Lys,

H-Lys-H-Lys,  
H-Gly-Gly,  
H-Leu-Leu-Leu,  
H-Arg-Pro-Lys,  
H-Pro-Gln-Gln,  
H-Gly-Gly-Gly,  
H-Lys-Gly-Gly-Gly,  
H-Asp-Gly-Gly-Gly,  
H-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln nebo  
H-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly,  
s výhodou pak zbytky H-Leu-Leu-Leu nebo  
H-Gly-Gly-Gly;

podskupina 2: látky, v nichž  $R^1$  znamená atom vodíku a  $R^2$  představuje zbytek Arg, Gly, Glu, Asp, Phe,  $\beta$ -Ala, nebo zbytek Lys či D-Lys, z nichž oba mohou být popřípadě substituívány na  $\epsilon$ -aminoskupině zbytkem H-

-Glu-Gly-OH, H-Phe-, H-Gly-Gly-Gly-, H-Asp- nebo H-Lys-;

podskupina 3: látky, v nichž oba symboly  $R^1$  a  $R^2$  znamenají atom vodíku;

podskupina 4: látky, v nichž  $R^1$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a  $R^2$  představuje atom vodíku.

Do rozsahu každé z výše uvedených sedmi skupin a čtyř podskupin sloučenin spadá následujících devět tříd:

třída 1: látky, v nichž G znamená zbytek Pro;

třída 2: látky, v nichž G znamená zbytek Azpro.

U látek z třídy 1 a 2 je výhodným zbytkem ve významu symbolu K aminoskupina, skupina obecného vzorce  $OR^3$ , kde  $R^3$  znamená alkylovou, alkenylovou, hydroxyalkylovou nebo aminoalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, nebo alkylaminoalkylovou skupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku, dále fenylovou skupinu, skupinu obecného vzorce  $NHR^5$ , kde  $R^5$  představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo zbytek obecného vzorce  $NR^6R^7$ , kde buď  $R^6$  a  $R^7$  jsou alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo  $R^6$  a  $R^7$  jsou spojeny za vzniku kruhu, popřípadě obsahujícího heteroatom.

třída 3: látky, v nichž G a K společně představují D nebo L formy zbytků shora uvedeného vzorce V nebo VI, kde n má shora uvedený význam, nebo G a K společně představují zbytek shora uvedeného vzorce VII;

třída 4: látky, v nichž G znamená zbytek Met, Leu nebo Nle a K představuje (alkylamino)alkylaminoskupinu nebo (dialkylamino)alkylaminoskupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku;

třída 5: látky, v nichž G znamená zbytek Met, Leu nebo Nle a K je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku;

třída 6: látky, v nichž G znamená zbytek Met, Leu nebo Nle a K představuje hydroxy-

skupinu, aminoskupinu nebo zbytek obecného vzorce  $OR^3$ , kde  $R^3$  znamená alkylovou, alkenylovou, hydroxyalkylovou nebo aminoalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkylovou skupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu;

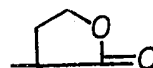
třída 7: látky, v nichž G znamená zbytek Met, Leu nebo Nle a K představuje zbytek obecného vzorce  $NHR^5$ , kde  $R^5$  představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo zbytek obecného vzorce  $NR^6R^7$ , kde buď  $R^6$  a  $R^7$  představují alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo  $R^6$  a  $R^7$  jsou spojeny za vzniku 5- nebo 6členného kruhu obsahujícího popřípadě heteroatom;

třída 8: látky, v nichž G znamená zbytek Met, Leu nebo Ile, a K představuje zbytek  $Gly-OR^8$ ,  $D-Thr-OR^8$ ,  $Thr-OR^8$ ,  $D-Ala-OR^8$  nebo  $Ala-OR^8$ , kde  $R^8$  znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

třída 9: látky, v nichž G znamená zbytek Met, Leu nebo Ile a K představuje zbytek shora uvedeného vzorce II, III nebo IV, kde  $R^4$  má shora uvedený význam.

Zvlášť vhodné látky podle vynálezu jsou uvedeny v příkladech 1 až 93 a z nich pak jsou výhodné následující sloučeniny:

H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-DL-NH



H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Pro-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Azpro-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
H-Leu-Leu-Leu-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OCH<sub>3</sub>  
H-Gly-Gly-Gly-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OCH<sub>3</sub>  
H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>  
H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-DL-Leu-CH<sub>3</sub>  
H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-



H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Pro-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
H-Lys-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-DL-NH



H-Tyr-D-Ala-Azgly-Phe-Azleu-NH<sub>2</sub>  
H-Lys-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Azleu-NH<sub>2</sub>  
H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-D-Thr-OH  
H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-OCH<sub>3</sub>

Zvlášť vhodnými farmaceuticky upotřebitelnými adičními solemi sloučenin podle vynálezu s kyselinami jsou například hydrochloridy, fosfáty, citráty, acetáty nebo trifluoracetáty.

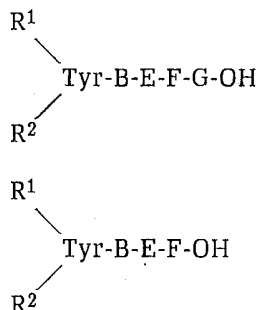
Zvlášť vhodnými farmaceuticky upotřebitelnými adičními solemi sloučenin podle vynálezu s bázemi jsou například soli amoniové nebo soli s megluminem.

Polypeptidické deriváty podle vynálezu je možno připravovat metodami známými pro

přípravu chemicky analogických sloučenin. V tomto ohledu je možno uvést následující postupy, spadající do rozsahu vynálezu, v nichž  $R^1$ ,  $R^2$ , B, E, F, G, K,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  a  $n$  mají shora uvedený význam:

(a) odštěpení jedné nebo několika běžných chránících skupin z chráněného polypeptidu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I;

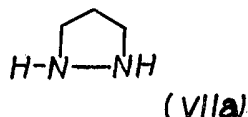
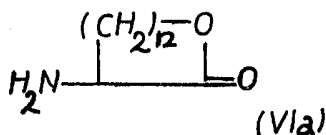
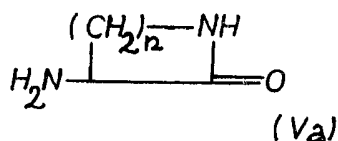
(b) k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém K má jiný význam než hydroxylová skupina nebo kde K představuje zbytek Gly-OR<sup>8</sup>, D-Thr-OR<sup>8</sup>, Thr-OR<sup>8</sup>, D-Ala-OR<sup>8</sup> nebo Ala-OR<sup>8</sup>, v nichž  $R^8$  má jiný význam než atom vodíku, nebo k přípravě sloučenin, v nichž G a K společně tvoří zbytek shora uvedeného vzorce V, VI nebo VII, reakce karboxylové kyseliny obecného vzorce X nebo XI



(X),

(XI),

nebo jejího aktivovaného derivátu s alkoholem nebo aminem obecného vzorce NH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>OH, R<sup>5</sup>NH<sub>2</sub>, R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>NH, H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, H<sub>2</sub>N-Gly-OR<sup>8</sup>, H<sub>2</sub>N-D-Thr-OR<sup>8</sup>, H<sub>2</sub>N-Thr-OR<sup>8</sup>, H<sub>2</sub>N-D-Ala-OR<sup>8</sup> nebo H<sub>2</sub>N-Ala-OR<sup>8</sup>, kde jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam s tím, že  $R^8$  neznámá atom vodíku, popřípadě s aminem obecného vzorce Va, VIa nebo VIIa



kde  $n$  má shora uvedený význam.

Při práci ve smyslu shora uvedené varianty (a) může výchozí materiál obsahovat tolik chránících skupin, kolik je v něm přítomno zbytků potřebujících chránění, například těch zbytků, které se ve výsledném pro-

duktu vyskytují jako volné hydroxylové skupiny nebo bazické iminoskupiny.

Při práci ve smyslu varianty (a) je možno jako chránící skupinu nebo skupiny používat zbytky popsané ve standardních učebnicích chemie peptidů, jako jsou například: M. Bodansky a M. A. Ondetti, „Peptide Synthesis“, Interscience, New York, 1966, kapitola IV; F. M. Finn a K. Kaufmann, „The Proteins“, sv. II, red. H. Neurath a R. L. Hill, Academic Press Inc., New York, 1976, str. 106; „Amino-acids, Peptides and Proteins“ (Specialist Periodical Reports), The Chemical Society, Londýn, sv. 1 až 8. V těchto publikacích jsou rovněž popsány různé metody odstraňování chránících skupin.

Při práci ve smyslu varianty (a) je zvláště vhodnou chránící skupinou iminoskupiny benzyloxykarbonylový zbytek a zvláště vhodnou chránící skupinou hydroxylové skupiny zbytek benzylový. Obě tyto chránící skupiny je možno snadno odštěpit hydrogenolýzou, například hydrogenolýzou v přítomnosti paládia na uhlí jako katalyzátoru, například 5 % (hmotnost/hmotnost) paládia na uhlí, v ředidlo nebo rozpouštědlo, jako ve vodě, methanolu, ethanolu, butanolu, dimethylformamidu, kyselině octové, chloroformu nebo ve směsi těchto rozpouštědel. Reakci je možno popřípadě provádět v přítomnosti kyseliny, jako chlorovodíku nebo p-toluensulfonové kyseliny a účelně za atmosférického tlaku.

Další zvláště vhodnou chránící skupinou iminoskupiny při práci podle varianty (a) je terc.butoxykarbonylový zbytek a další zvláště užitečnou chránící skupinou hydroxyskupiny je terc.butyllový zbytek. Obě tyto chránící skupiny lze snadno odštěpit působením kyseliny, jako chlorovodíku nebo trifluoroctové kyseliny. Chlorovodík je možno používat ve formě vodného roztoku o koncentraci například mezi 1 N a koncentrací odpovídající nasycenému roztoku, nebo je možno chlorovodík alternativně používat ve formě roztoku v ředidlo nebo rozpouštědlo, jako v ethylacetátu, methanolu, kyselině octové, etheru, dioxanu nebo jejich směsi. V daném případě je možno pracovat s libovolnými koncentracemi až do nasycení ředidla nebo rozpouštědla, s výhodou koncentracemi v rozmezí od 2 do 6 N. Reakce se s výhodou provádí při teplotě mezi 0°C a teplotou místnosti a může se uskutečňovat v přítomnosti pomocného činidla, jako 2-merkapt ethanolu. Trifluoroctovou kyselinu je možno používat samotnou bez ředidla nebo rozpouštědla, nebo ji lze ředit 5 až 10 % vody. Reakce se s výhodou provádí při teplotě místnosti, popřípadě v přítomnosti pomocného činidla, jako 2-merkapt ethanolu.

Při práci podle varianty (a) jsou dalšími zvláště vhodnými chránícími skupinami iminoskupiny zbytek benzyloxykarbonylový nebo terc.butoxykarbonylový a zvláště vhodnou chránící skupinou hydroxylové skupiny je zbytek terc.butyllový. Tyto chránící skupiny

lze snadno odštěpovat působením bromovodíku v kyselině octové. Výhodná koncentrace se pohybuje mezi 1 a 3 N, zvláště výhodnou koncentrací je pak koncentrace 2 N.

Při práci podle varianty (a) je zvláště vhodnou chránicí skupinou karboxylové skupiny esterový zbytek, například zbytek methylesteru či ethylesteru. Tento zbytek se účelně odštěpí bazickou hydrolýzou, například působením hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného v ředidle nebo rozpouštědle, jako ve vodném methanolu, vodném 2-ethoxyethanolu, vodném dioxanu nebo vodném dimethylformamidu. Reakce se účelně provádí při teplotě místnosti.

Vhodným aktivovaným derivátem výchozí látky při práci postupem podle odstavce (b) je například ester nebo anhydrid. V případě použití aktivovaného derivátu je možno reakci uskutečnit tak, že se aktivovaný derivát uvede do styku s příslušným alkoholem nebo aminem v přítomnosti ředidla či rozpouštědla. V těch případech, kdy se jako výchozí materiál používá volná kyselina obecného vzorce X nebo XI, provádí se reakce s příslušným alkoholem nebo aminem účelně za použití standardního kondenzačního činidla používaného při syntéze peptidů, jako N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Tato reakce je zvláště vhodná pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, v němž K znamená aminoskupinu nebo zbytek obecného vzorce NHR<sup>5</sup> nebo NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>. V takovémto případě se ester, například methylester, sloučeniny obecného vzorce X smísí s nadbytkem amoniaku nebo příslušně substituovaného aminu v rozpouštědle, jako v methanolu či dimethylformamidu, při teplotě pohybující se mezi 0 °C a teplotou místnosti. Reakční doba se pohybuje do tří dnů.

Výchozí látky pro práci způsobem podle vynálezu je možno připravovat ze známých sloučenin standardními kondenzačními reakcemi za vzniku peptidů, standardním zaváděním chránicích skupin do peptidů a standardním odštěpováním chránicích skupin z peptidů. Všechny tyto reakce jsou od-

borníkům dobře známé a jsou popsány například v příkladu 94. Zvláštní pozorností si zaslouží příprava meziprojektu č. 175, při níž se methylketon připravuje z odpovídající kyseliny Dakin-Westovou reakcí s acetanhydridem v pyridinu.

Jak již bylo uvedeno výše, vykazují sloučeniny podle vynálezu analgetickou účinnost u teplokrevných živočichů. Tuto účinnost je možno prokázat standardním testem pro důkaz analgetické aktivity, jako je test na myších na horké desce (Eddy a Leimbach, J. Pharmac. Exp. Therap., 1953, **107**, 385—393). Tento test se provádí následujícím způsobem:

Při testování každé ze sloučenin se používá skupiny vždy tří myších samic o hmotnosti 22 až 25 g. Každá myš se položí na termostaticky kontrolovanou měděnou desku zahřívanou na 56 °C a zaznamená se čas, kdy pokusné zvíře reaguje na tepelný podnět (například olizováním svých zadních tlapek). Normální reakční časy se pohybují od 3 do 5 sekund.

Každé ze tří pokusných myší se pak intravenózně podá 100 mg/kg roztoku testované sloučeniny. Po 5, 10 a 30 minutách po aplikaci se každá z myší znovu vloží na horkou desku a zaznamená se její reakční čas. Pokud myš nereaguje po 20 sekundách odstraní se z horké desky. Za těchto okolností se testovaná sloučenina považuje za maximálně účinnou v dané dávce.

Sloučenina, při jejíž aplikaci se dosáhne průměrného zvýšení reakční doby nejméně o 3 sekundy, se pokládá za účinnou. Účinná látka se pak znovu testuje v nižších dávkách.

Všechny sloučeniny, jejichž příklady jsou uvedeny v tomto textu, jsou při shora popsaném testu účinné v dávkách rovných nebo nižších než 100 mg/kg, počítáno na volnou kyselinu nebo bázi. Dávka LD<sub>50</sub> při intravenózním podání myším je u sloučenin podle vynálezu značně vyšší než nejnižší dávka vedoucí k maximální analgesii, jak vyplývá z následující tabulky:

TABULKA

| Produkt<br>z příkla-<br>du č. | S t r u k t u r a                                                                                           | Analgetická účinnost                           |                |                           |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------|---------------------------|
|                               |                                                                                                             | Zvýšení reakční<br>doby oproti<br>kontrolě (s) | Dávka<br>mg/kg | LD <sub>50</sub><br>mg/kg |
| 49                            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu  | +15                                            | 100            | 256                       |
| 52                            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Pro-NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                     | +16                                            | 20             | 245                       |
| 78                            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>3</sub>                                 | +15                                            | 10             | 90                        |
| 58                            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Met-OCH <sub>3</sub>                                                                    | +15                                            | 50             | 464                       |
| 34                            | H-Gly-Gly-Gly-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OCH <sub>3</sub>                                                        | +14                                            | 100            | 385                       |

Do rozsahu vynálezu rovněž spadají farmaceutické prostředky obsahující jako účinnou složku polypeptid podle vynálezu v kombinaci s netoxickým, farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

Farmaceutické prostředky mohou být například ve formě vhodné k parenterálnímu podání. K tomuto účelu je možno zmíněné prostředky o sobě známým způsobem upravovat na sterilní injekční vodné či olejové roztoky nebo suspenze.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou kromě polypeptidu podle vynálezu rovněž obsahovat jedno nebo několik známých léčiv vybraných ze skupiny zahrnující jiná analgetická činidla, například aspirin, paracetamol, fenacetin, kodein, pethidin, jakož i morfin, protizánětlivá činidla, například naproxen, indomethacin a ibuprofen, neuroleptická činidla, jako chlorpromazin, prochlorperazin, trifluorperazin a haloperidol, a další sedativa a trankvilantia, jako chlórdiazepoxid, fenobarbiton a amylobarbiton.

Výhodným farmaceutickým prostředkem podle vynálezu je preparát vhodný k intravenóznímu, intramuskulárnímu nebo subkutánnímu injekčnímu podání, například sterilní vodný roztok obsahující mezi 1 a 50 mg/ml účinné látky.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se při léčbě nebo prevenci bolesti normálně aplikují lidem v takové dávce, aby každý pacient obdržel při intramuskulárním nebo subkutánním podání mezi 2 a 150 mg účinné látky, nebo při intravenózním podání mezi 1 a 100 mg účinné látky.

Prostředky podle vynálezu je možno aplikovat způsobem závislejícím na biologickém poločasu polypeptidu, například v intervalech pohybujících se od 0,5 do 4násobku biologického poločasu polypeptidu, například dvakrát až šestkrát denně. Prostředky podle vynálezu se zvlášť účelně používají k zmírnění bolesti, k níž dochází během nebo krátce po chirurgickém zákroku, v kterémžto případě se normálně aplikuje během samotné operace nebo těsně po ní.

Injekční preparáty podle vynálezu je možno aplikovat ve formě nárazové dávky buď přímo do injekčního místa nebo do předem zavedené intravenózní infusní soupravy, nebo lze aplikovat pomaleji ve zředěném roztoku jako složku intravenózní infusní kapaliny.

Vynález ilustrují následující příklady 1 až 94, jimiž se rozsah vynálezu nijak neomezuje.

V níže uvedených příkladech se symbol  $R_i$  vztahuje na chromatografii na tenké vrstvě silikagelu. Rozpouštědlovými systémy používanými při této chromatografii jsou systémy 1-butanol-kyselina octová-voda (4:1:5 objem/objem) ( $R_iA$ ), 1-butanol-kyselina octová-voda-pyridin (15:3:12:10 objem/objem), ( $R_iB$ ), 2-butanol — 3% (hmotnost/objem) vodný hydroxid amonný (3:1 objem/objem)

( $R_iC$ ), acetonitril-voda (3:1 objem/objem) ( $R_iD$ ), aceton-chloroform (1:1 objem/objem) ( $R_iE$ ), chloroform-ethanol (1:4 objem/objem) ( $R_iF$ ), cyklohexan-ethylacetát (1:1 objem/objem) ( $R_iG$ ), cyklohexan-ethylacetát-methanol (1:1:1 objem/objem) ( $R_iH$ ), chloroform-methanol-voda (11:8:2 objem/objem) ( $R_iK$ ), chloroform-methanol (19:1 objem/objem) ( $R_iP$ ) a chloroform-methanol (9:1 objem/objem) ( $R_iQ$ ). (Některá z těchto rozpouštědel se používají rovněž k sloupcové chromatografii na silikagelu a jsou v poznámkách označována jako rozpouštědla G, K, Q a P). Ve všech případech se chromatografické desky zkoumají v ultrafialovém světle a detekují se fluoresceminem, ninydrinem a chlor-škrob-jedovým činidlem. Pokud není uvedeno jinak, znamená uvedení symbolu  $R_i$ , že při těchto postupech byla detekována pouze jediná skvrna.

Kyselé hydrolyzáty všech produktů připravených v příkladech 1 až 93 se získávají zahřevem peptidu nebo chráněného peptidu s 6 N kyselinou chlorovodíkovou obsahující 1 % (hmotnost/objem) fenolu v zatavené evakuované ampuli na teplotu 110 °C po dobu 16 hodin. Složení aminokyselin v každém hydrolyzátu se stanovuje za pomoci analyzátoru aminokyselin (LoCarte) a ve všech případech je v souladu s očekávaným složením.

V příkladech se používají následující symboly:

- Z = benzyloxykarbonyl
- Bzl = benzyl
- OCp = 2,4,5-trichlorfenoxyskupina
- Boc = terc.butoxykarbonyl
- ONp = p-nitrofenoxyskupina
- ONSu = sukcinimidoxyskupina
- TosOH = p-toluensulfonová skyselina

#### Příklady 1 až 42

Chráněný polypeptid se podrobí reduktivnímu štěpení za použití některého z níže popsáných postupů H1 až H13. Získají se polypeptidické deriváty podle vynálezu uvedené v tabulce I. Jednotlivé postupy H1 až H13 se provádějí následovně:

H1 Výchozí materiál (uvedený v tabulce I číslem) se rozpustí v ethanolu obsahujícím do 25 % vody, v dusíkové atmosféře se přidá 150 mg/g 5% (hmotnost/hmotnost) paládia na uhlí jako katalyzátoru a do reakční směsi se při teplotě 20 až 25 °C za míchání uvádí mírný proud vodíku. K dokončení reakce je zapotřebí 5 až 6 hodin. Vodíková atmosféra se nahradí dusíkem a katalyzátor se odfiltruje přes vrstvičku křemeliny. Produkt se izoluje odpařením filtrátu ve vakuu.

H2 Pracuje se stejně jako při postupu H1 s tím, že se namísto vodného ethanolu použije vodný methanol.

H3 Pracuje se stejně jako při postupu H1 s tím, že se jako reakční prostředí použije methanol.

H4 Pracuje se stejně jako při postupu H1 za použití vodného ethanolu s přídavkem 1 ekvivalentu chlorovodíku.

H5 Pracuje se stejně jako při postupu H1 za použití vodného methanolu s přídavkem 1 ekvivalentu chlorovodíku.

H6 Pracuje se stejně jako při postupu H1 za použití dimethylformamidu s přídavkem 1 ekvivalentu p-toluensulfonové kyseliny.

H7 Pracuje se stejně jako při postupu H1 za použití methanolu s přídavkem 1 ekvivalentu chlorovodíku.

H8 Pracuje se stejně jako při postupu H1 za použití směsi dimethylformamidu a butanolu jako reakčního prostředí.

H9 Pracuje se stejně jako při postupu H1 za použití 90 nebo 95% (objem/objem) vodné kyseliny octové jako reakčního prostředí.

H10 Pracuje se stejně jako při postupu H9 s tím, že se k reakčnímu prostředí přidají 1 až 2 ekvivalenty chlorovodíku.

H11 Pracuje se stejně jako při postupu H1 za použití vodného dimethylformamidu jako reakčního prostředí.

H12 Pracuje se stejně jako při postupu H1 za použití směsi vodného ethanolu a chloroformu jako reakčního prostředí.

H13 Pracuje se stejně jako při postupu H1 za použití směsi methanolu a dimethylformamidu jako reakčního prostředí.

TABULKA I

| Příklad<br>č. | Polypeptid                                                                                        | A  | B  | C  | D  | F  | H  | K  | Q  | Výchozí<br>materiál<br>č. | Postup | Poznámky  |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|---------------------------|--------|-----------|
| 1             | H-Me-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                    |    |    |    | 50 |    | 41 | 87 | 16 | 105                       | H7     | 1, 16     |
| 2             | H-Tyr-D-Ala-Azgly-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub>                                                       | 32 |    | 55 | 55 | 20 |    | 60 |    | 132                       | H5     | 1, 10     |
| 3             | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                          |    |    | 65 |    |    |    |    |    | př. 73                    | H9     | 5, 12     |
| 4             | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHMe                                     | 30 | 69 | 77 |    |    |    |    |    | př. 74                    | H9     | 2, 13     |
| 5             | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-NH <sub>2</sub>                                                           |    |    |    | 65 |    |    |    | 10 | 133                       | H9     | 16        |
| 6             | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Nle-OMe                                                                       |    |    |    | 61 |    | 30 | 83 |    | 134                       | H9     | 4         |
| 7             | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe(6H)-Leu-OH                                                                    |    |    |    | 60 |    | 22 | 74 |    | 136                       | H9     | 12        |
| 8             | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe(6H)-Leu-OMe                                                                   |    |    |    | 61 |    | 48 |    |    | 137                       | H2     | 8         |
| 9             | H-Tyr-D-Asp-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                       |    |    |    | 57 |    |    | 90 |    | 127                       | H2     | 12, 20    |
| 10            | H-Tyr-Azala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                       |    |    |    | 66 | 52 |    | 85 |    | 128                       | H5     | 1, 8      |
| 11            | H-Tyr-D-Leu-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                       | 71 | 79 | 77 | 60 | 59 | 50 | 84 | 17 | 140                       | H9     | 1, 13     |
| 12            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Azphe-Leu-OMe                                                                     |    |    |    | 66 | 53 |    | 86 |    | 138                       | H5     | 1, 9, 21  |
| 13            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                                       | 67 | 67 | 50 | 60 | 50 | 46 | 95 |    | 113                       | H11    | 7, 11, 22 |
| 14            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OAc                                      | 67 | 71 | 65 | 67 |    | 50 | 87 |    | 114                       | H11    | 7, 8, 23  |
| 15            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOC <sub>15</sub> H <sub>31</sub>       | 59 | 68 | 62 | 59 | 49 | 44 | 89 |    | 115                       | H11    | 7, 8, 24  |
| 16            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-OCH <sub>2</sub> -<br>CHOAc                                               | 65 | 64 | 54 | 56 | 54 | 40 | 81 |    | 118                       | H11    | 7, 8, 26  |
| 17            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-OCH <sub>2</sub> -<br>CH <sub>2</sub> OAc                                 | 67 | 73 | 73 |    | 55 | 60 | 94 |    | 119                       | H11    | 7, 8      |
|               | CHOAc                                                                                             |    |    |    |    |    |    |    |    |                           |        |           |
|               | CH <sub>2</sub> OAc                                                                               |    |    |    |    |    |    |    |    |                           |        |           |
|               | CHOCOC <sub>15</sub> H <sub>31</sub>                                                              |    |    |    |    |    |    |    |    |                           |        |           |
| 18            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-OCH(CH <sub>2</sub> OAc) <sub>2</sub>                                     | 67 | 71 | 65 | 58 | 60 | 44 | 90 |    | 116                       | H11    | 7, 8, 25  |
| 19            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-<br>-OCH(CH <sub>2</sub> OCOC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ) <sub>2</sub> | 61 | 68 | 54 | 54 | 51 | 33 | 85 |    | 117                       | H11    | 1, 12     |
| 20            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-OBu                                                                       |    |    |    | 59 |    |    | 76 |    | 124                       | H1     | 4, 14     |
| 21            | H-Tyr-D-Thr-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                       |    |    |    | 59 |    | 47 | 80 | 11 | 130                       | H9     | 1, 13     |
| 22            | H-Tyr-D-Trp-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                       |    |    |    | 63 |    | 59 | 85 | 23 | 131                       | H5     | 1, 8      |
| 23            | H-Tyr-β-Ala-Gly-Phe-Nle-OMe                                                                       |    |    |    | 66 |    | 28 |    | 8  | 135                       | H9     | 8         |
| 24            | H-β-Ala-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                 | 62 |    | 63 | 62 |    |    | 82 |    | 178                       | H1     | 1, 17     |
| 25            | H-Asp-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Zeu-OMe                                                                   |    |    |    | 57 |    |    | 58 |    | 200                       | H9     | 1, 13     |

| Příklad<br>č. | Polypeptid                                                                                                                               | $R_i \times 10^2$ |    |    |    |    |    |    | Výchozí<br>materiál<br>č. | Postup | Poznámky  |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----|----|----|----|----|----|---------------------------|--------|-----------|
|               |                                                                                                                                          | A                 | B  | C  | D  | F  | H  | K  | Q                         |        |           |
| 26            | H-Lys-MeTyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                        | 29                | 66 |    |    |    |    | 49 | 209                       | H5     | 2, 16     |
| 27            | H-Lys-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-DI-NH<br>                     | 26                | 51 | 22 |    |    |    |    | 210                       | H2     | 8         |
| 28            | H-Lys(Boc)-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                     | 73                | 76 | 77 | 68 | 57 | 55 |    | 193                       | H9     | 1, 15     |
| 29            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Thr-OH                                                                                                           |                   |    |    | 51 |    | 20 |    | 218                       | H2     | 7, 8, 27  |
| 30            | H-Gly-Gly-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                      | 51                | 78 | 55 | 53 |    | 10 | 48 | 185                       | H9     | 1, 16     |
| 31            |  H-Asp-H-Lys-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                |                   |    |    | 21 | 25 |    | 57 | 191                       | H10    | 2, 12     |
| 32            | H-Lys-H-Lys-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                    |                   |    |    | 7  | 8  | 6  | 32 | 196                       | H5     | 3, 12     |
| 33            | H-Arg-Pro-Lys-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                  |                   | 58 |    |    |    |    |    | 199                       | H9     | 6, 18     |
| 34            | H-Gly-Gly-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                      | 65                | 76 | 40 | 49 | 12 | 13 | 88 | 183                       | H9     | 1, 13     |
| 35            | H-Gly-Gly-Tyr-D-Ser-Gly-Phe(6H)-<br>-Leu-OMe                                                                                             | 40                | 69 | 32 | 60 |    |    | 65 | 203                       | H9     | 4, 18     |
| 36            | H-Leu-Leu-Leu-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                  |                   |    |    | 63 |    | 60 |    | 187                       | H11    | 1, 16     |
| 37            |  H-Glu-Gly-OH-H-Lys-Tyr-D-Ala-Gly-<br>-Phe-Leu-OMe    | 36                | 60 | 27 |    |    |    | 60 | 194                       | H9     | 2, 18     |
| 38            | H-Pro-Gln-Gln-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                  |                   |    |    | 50 |    |    | 68 | 217                       | H9     | 4, 12, 28 |
| 39            | H-Asp-Gly-Gly-Tyr-D-Ala-Gly-<br>-Phe-Leu-OMe                                                                                             | 30                | 66 | 19 | 34 |    |    | 41 | 180                       | H9     | 1, 16     |
| 40            | H-Lys-Gly-Gly-Tyr-D-Ala-Gly-<br>-Phe-Leu-OMe                                                                                             | 32                | 72 | 4  |    |    |    | 9  | 188                       | H9     | 2, 16     |
| 41            |  H-Gly-Gly-Gly-H-Lys-Tyr-D-Ala-Gly-<br>-Phe-Leu-OMe | 28                | 66 | 25 | 42 |    |    |    | 195                       | H9     | 2, 16, 13 |
| 42            | H-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Tyr-D-Ala-<br>-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                 |                   |    |    |    |    |    |    | 198                       | H9     | 18, 19    |

## Poznámky:

- 1 hydrochlorid
- 2 dihydrochlorid
- 3 trihydrochlorid
- 4 acetát
- 5 diacetát
- 6 triacetát
- 7 trifluoracetát
- 8 izolováno odpařením po filtraci přes křemelinu
- 9 vysráženo přídavkem etheru
- 10 vysráženo přídavkem methanolu a etheru
- 11 vysráženo přídavkem ethylacetátu a etheru
- 12 získáno ve formě prášku po lyofilizaci z vody nebo ze směsi vody a terc.butanolu
- 13 jako u poznámky 12, v přítomnosti chlorovodíku
- 14 jako u poznámky 12, v přítomnosti kyseliny octové
- 15 vyčištěno chromatografií na silikagelu na použití 25% (objem/objem) methanolu v chloroformu
- 16 jako u poznámky 15, za použití rozpouštědlového systému K
- 17 vyčištěno na molekulárním sítu Sephadex G15 v 5% (objem/objem) vodné kyselině octové
- 18 jako u poznámky 17, za použití molekulárního síta Sephadex G25
- 19 pohyblivost 0,78 vztaženo na histidin jako standard, při elektroforéze při pH 6,5
- 20 teplota tání 143 °C
- 21 teplota tání 157 °C
- 22 teplota tání 103 °C (rozklad)
- 23 teplota tání 81 až 83 °C
- 24 teplota tání 87 °C (rozklad)
- 25 teplota tání 146 až 148 °C
- 26 teplota tání 98 °C (rozklad)
- 27 teplota tání 168 °C
- 28 teplota tání 218 až 219 °C.

## Příklady 43 až 69

Chráněný polypeptid se podrobí štěpení chlorovodíkem za použití některého z níže popsaných postupů E1 až E10. Získají se polypeptidické deriváty podle vynálezu, shrnuté do tabulky II. Jednotlivé postupy E1 až E10 se provádějí následovně:

Výchozí materiál (označený v tabulce II číslem) se rozpustí v ethylacetátu a přidá se takové množství roztoku chlorovodíku v ethylacetátu, aby se dosáhlo celkové koncentrace kyseliny 2 N až 6 N. Reakce se nechá probíhat při teplotě 20 až 25 °C po dobu 1 až 2 hodin. K maximálnímu zabránění průběhu nežádoucích vedlejších reakcí se nemá reakční doba zbytečně prodlužovat. Hydrochlorid žádaného produktu se často z roztoku vysráží a odfiltruje se. Jinak je možno produkt izolovat odpařením reakční směsi ve vakuu.

## E2

Pracuje se stejně jako u postupu E1 s tím, že se namísto ethylacetátu použije jako reakční prostředí methanol.

## E3

Pracuje se stejně jako u postupu E1 za použití chlorovodíku ve směsi methanolu a ethylacetátu.

## E4

Pracuje se stejně jako u postupu E1 s tím, že se výchozí materiál rozpustí v kyselině octové a k roztoku se pak přidává chlorovodík v ethylacetátu.

## E5

Pracuje se stejně jako u postupu E2, ale v dusíkové atmosféře a v přítomnosti akceptoru, například 2-merkaptioethanolu.

## E6

Pracuje se stejně jako u postupu E1 s tím, že se namísto ethylacetátu použije jako reakční prostředí diethylether.

## E7

Pracuje se stejně jako u postupu E1 s tím, že se namísto ethylacetátu použije jako reakční prostředí dioxan.

## E8

Pracuje se stejně jako u postupu E1 s tím, že se namísto ethylacetátu použije jako reakční prostředí kyselina octová.

## E9

Pracuje se stejně jako u postupu E1, ale v dusíkové atmosféře a v přítomnosti akceptoru (2-merkaptioethanol).

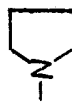
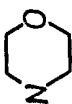
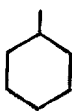
## E10

Chráněný materiál se 10 minut míchá při teplotě 0 °C s koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (cca 10 ml/g). Nadbytek kyseliny se oddestiluje ve vakuu při co nejnižší teplotě a produkt se získá lyofilizací.

## E1

TABULKA II

| Příklad<br>č. | Polypeptid                                    | A  | B  | C  | D  | $R_t \times 10^2$ | F  | H  | K  | Q  | Výchozí<br>materiál<br>č. | Postup | Poznámky  |
|---------------|-----------------------------------------------|----|----|----|----|-------------------|----|----|----|----|---------------------------|--------|-----------|
| 43            | H-MeTyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-OMe                 | 68 | 77 | 62 | 58 |                   |    | 44 |    | 9  | 103                       | E2     | 1, 10     |
| 44            | H-MeTyr-D-Ser(But)-Gly-Phe-Leu-OMe            | 7  | 80 | 73 | 61 |                   |    | 60 |    | 28 | 103                       | E2     | 1, 10     |
| 45            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub>     | 68 | 79 | 64 | 58 |                   | 41 | 30 | 80 |    | 145                       | E8     | 1, 4, 14  |
| 46            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Dl-NH                     | 48 | 65 | 38 | 57 |                   |    |    | 67 |    | 146                       | E9     | 1, 12     |
| 47            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                   |    |    |    | 67 |                   |    | 49 |    | 21 | 162                       | E7     | 1, 5, 15  |
| 48            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-NH                    |    |    |    | 67 |                   | 58 | 45 | 87 | 10 | 172                       | E3     | 1, 8, 16  |
| 49            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu                       |    |    |    | 65 |                   | 62 | 44 |    | 96 | 173                       | E1     | 1, 8, 17  |
| 50            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu                       |    |    |    | 62 |                   |    |    | 88 |    | 174                       | E1     | 1, 11, 18 |
| 51            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Met-OMe                   | 62 | 79 | 61 | 60 |                   | 62 | 54 | 84 |    | 147                       | E8     | 1, 4, 19  |
| 52            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Pro-NHEt                  | 52 | 72 | 60 | 63 |                   |    |    | 73 |    | 176                       | E1     | 1, 12     |
| 53            | H-Tyr-D-Lys-Gly-Phe-Leu-OMe                   |    |    |    |    |                   |    | 49 | 54 | 14 | 109                       | E2     | 2, 8      |
| 54            | H-Tyr-D-Met-Gly-Phe-Leu-OMe                   |    |    |    | 59 |                   |    | 34 | 81 |    | 148                       | E5     | 1, 7      |
| 55            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub>     | 68 | 80 | 55 | 60 |                   | 50 |    |    |    | 149                       | E8     | 20        |
| 56            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-OMe                   | 63 | 76 | 68 | 65 |                   |    |    | 88 |    | 111                       | E1     | 1, 13, 9  |
| 57            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu                       | 55 | 67 | 57 | 54 |                   |    |    |    |    | 121                       | E1     | 1, 8      |
| 58            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Met-OMe                   |    |    |    |    |                   |    |    |    |    |                           |        |           |
| 59            | H-Glu-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe               | 62 | 70 | 67 | 60 |                   | 57 | 53 |    |    | 151                       | E8     | 1, 6, 21  |
| 60            | H-Lys-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub> | 58 |    |    |    |                   | 68 |    |    |    | 202                       | E1     | 1, 8      |
| 61            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe(6H)-Leu-OMe               | 34 | 65 | 21 | 54 |                   |    | 10 | 65 |    | 212                       | E8     | 1, 6, 22  |
|               |                                               |    |    |    |    |                   |    |    |    |    | 206                       | E2     | 2, 3      |



| <div>Příklad č.</div> | <div>Polypeptid</div>                                                      | <div>A</div> | <div>B</div> | <div>C</div> | <div><math>R_f \times 10^2</math></div> <div>D</div> | <div>F</div> | <div>H</div> | <div>K</div> | <div>Q</div> | <div>Výchozí materiál č.</div> | <div>Postup</div> | <div>Poznámky</div> |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------------------------|-------------------|---------------------|
| 62                    | H-Lys-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                            | 54           | 68           | 23           | 48                                                   |              |              | 72           |              | 207                            | E2                | 2, 11               |
| 63                    | H-Lys-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Met-OMe                                            | 33           | 54           | 30           |                                                      |              |              | 51           |              | 213                            | E8                | 2, 6, 23            |
| 64                    | H-Lys-Tyr-Azala-Gly-Phe-Leu-OMe                                            | 35           | 69           | 21           | 45                                                   | 14           |              | 42           |              | 214                            | E8                | 2, 4, 24            |
| 65                    | H-Lys-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub>                              | 38           | 61           | 28           | 50                                                   |              |              | 68           |              | 215                            | E8                | 2, 4                |
| 66                    | H-Lys-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Met-OMe                                            | 33           | 54           | 30           |                                                      |              |              | 55           |              | 216                            | E8                | 2, 5                |
| 67                    | <div> <div></div> <div>H-Phe- H-Lys-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe</div> </div> |              |              |              | 60                                                   |              |              |              |              | 208                            | E3                | 2, 8                |
| 68                    | H-Gly-Gly-Gly-MeTyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-OMe                                  | 37           | 73           | 25           | 48                                                   |              |              | 55           |              | 205                            | E10               | 1, 11               |
| 69                    | H-Gly-Gly-Gly-Gly-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                | 31           | 75           | 4            | 13                                                   |              |              | 41           |              | 204                            | E4                | 1, 4                |

## Poznámky:

- 1 hydrochlorid
- 2 dihydrochlorid
- 3 izolováno odpařením po filtraci přes křemelinu
- 4 izolováno vysrážením
- 5 vysráženo přidavkem etheru
- 6 vysráženo přidavkem methanolu a etheru
- 7 krystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C)
- 8 získáno v práškové formě lyofilizací z vody nebo ze směsi vody a terc.butanolu
- 9 jako u poznámky 8 v přítomnosti chlorovodíku
- 10 vyčištěno chromatografií na silikagelu za použití rozpouštědlového systému Q
- 11 jako u poznámky 10, za použití rozpouštědlového systému K
- 12 vyčištěno na molekulárním sítu Sephadex G15 v 0,01 M vodné kyselině chlorovodíkové
- 13 vyčištěno na molekulárním sítu Sephadex G25 v 5% (objem/objem) vodné kyseliny octové
- 14 teplota tání 202 až 205 °C
- 15 teplota tání 110 °C
- 16 teplota tání 179 až 180 °C
- 17 teplota tání 173 až 174 °C
- 18 teplota tání 142 až 144 °C
- 19 teplota tání 118 až 120 °C
- 20 teplota tání 138 až 140 °C

- 21 teplota tání 111 až 114 °C
- 22 teplota tání 195 až 200 °C (rozklad)
- 23 teplota tání 120 až 122 °C
- 24 teplota tání 174 až 176 °C
- 25 teplota tání 120 až 124 °C.

## Příklady 70 až 88

Chráněný polypeptid se podrobí štěpení kyselinou trifluoroctovou za použití některého z níže popsaných postupů. Získají se polypeptidické deriváty podle vynálezu, shrnuté do tabulky III. Jednotlivé postupy se provádějí následovně:

## F1

Výchozí materiál (označení v tabulce III číslem) se rozpustí v trifluoroctové kyselině (10 ml/g) a směs se nechá 1 až 2 hodiny reagovat při teplotě 20 až 25 °C. Produkt se izoluje ve formě trifluoracetátu odpařením roztoku ve vakuu. Případnou lyofilizací v přítomnosti mírného nadbytku chlorovodíku se získá hydrochlorid.

## F2

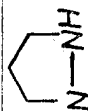
Pracuje se stejně jako při postupu F1 za použití 90% nebo 95% (objem/objem) vodné kyseliny trifluoroctové.

## F3

Pracuje se stejně jako při postupu F1, ale za použití 90% nebo 95% (objem/objem) vodné trifluoroctové kyseliny pod dusíkem v přítomnosti akceptoru, například 2-merkptoethanolu.

TABULKA III

| Příklad<br>č. | Polypeptid                                                                 | A  | B  | C  | D  | $R_f \times 10^2$ | F  | H  | K  | Q  | Výchozí<br>materiál<br>č. | Postup | Poznámky |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------|----|----|----|----|-------------------|----|----|----|----|---------------------------|--------|----------|
| 70            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe                                                        | 45 | 58 | 30 | 53 |                   |    |    | 81 |    | 92                        | F1     | 4, 5, 10 |
| 71            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OH                                                 |    |    |    | 60 |                   |    |    | 74 |    | 161                       | F2     | 3, 7     |
| 72            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                |    |    |    | 67 |                   |    |    | 98 |    | 163                       | F2     | 3, 7     |
| 73            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>   |    |    | 77 |    |                   |    |    |    |    | 164                       | F2     | 3, 7     |
| 74            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>  | 81 | 83 | 91 | 78 |                   |    |    |    | 24 | 165                       | F2     | 1, 8     |
| 75            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                |    |    |    | 63 |                   |    | 50 | 91 | 25 | 166                       | F2     | 1, 8     |
| 76            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OPh                                                |    |    |    | 70 |                   |    | 60 |    | 20 | 167                       | F2     | 1, 8     |
| 77            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH               |    |    |    | 64 |                   |    | 38 | 90 |    | 168                       | F2     | 3, 7     |
| 78            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHMe             |    |    |    | 10 |                   |    |    | 71 |    | 169                       | F2     | 4, 7     |
| 79            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> |    |    |    |    |                   |    |    |    |    | 170                       | F2     | 4, 7     |
| 80            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-NEt <sub>2</sub>                                   |    |    |    | 66 |                   |    | 53 | 90 | 25 | 171                       | F2     | 3, 7     |
| 81            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-DL-Leu-Me                                              |    |    |    | 66 |                   |    |    | 58 | 11 | 175                       | F2     | 1, 8     |
| 82            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Azpro-NH <sub>2</sub>                                  | 44 | 70 | 43 |    |                   |    |    |    |    | 150                       | F1     | 3, 5, 11 |
| 83            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub> |    |    |    | 63 |                   | 39 |    | 80 | 18 | 120                       | F2     | 3, 6     |
| 84            | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Pro-NH <sub>2</sub>                                    |    | 66 | 44 |    |                   |    |    | 59 |    | 122                       | F2     | 2, 9     |
| 85            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-D-Ala-OMe                                          |    |    |    | 67 |                   |    | 44 |    |    | 219                       | F2     | 3, 7     |
| 86            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Ala-OMe                                            |    |    |    | 63 |                   |    | 52 | 90 |    | 220                       | F2     | 3, 7     |
| 87            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Gly-OMe                                            |    |    |    | 61 |                   |    | 62 | 94 | 16 | 221                       | F2     | 3, 7     |
| 88            | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-D-Thr-OH                                           |    |    |    | 64 |                   |    |    | 77 |    | 222                       | F2     | 3, 7     |



## Poznámky:

- 1 hydrochlorid
- 2 acetát
- 3 trifluoracetát
- 4 di-trifluoracetát
- 5 izolováno vysrážením po filtraci přes křemelinu
- 6 vysráženo přidáním petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C)
- 7 izolováno v práškové formě vysrážením z vody nebo ze směsi vody a terc.butanolu
- 8 jako u poznámky 7, v přítomnosti chlorovodíku
- 9 vyčištěno na molekulárním sítu Sephadex G15 v 5% (objem/objem) vodné kyseliny octové
- 10 teplota tání 150 až 155 °C
- 11 teplota tání 166 až 168 °C.

## Příklad 89

K roztoku 235 mg ( $\mu\text{mol}$ ) H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe(6H)-Leu-OMe (výchozí materiál 110) v 5 ml methanolu se přidá 1,0 ml (3 ekvivalenty) vodného 1 N hydroxidu sodného a směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Roztok se odpaří ve vakuu, odparek se zředí vodou a okyslí se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Po vyčištění filtrací se roztok lyofilizuje, produkt se zbaví solí na sloupci molekulárního síta Sephadex G15 v 5% (objem/objem) vodné kyseliny octové a nakonec se lyofilizuje. Získá se H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe(6H)-Leu-OH o  $R_fC = 0,38$ .

## Příklad 90

Reakcí H-Me-Tyr-D-Ser-Gly-Phe(6H)-Leu-OMe (výchozí materiál 102) ve vodném roztoku se 2 ekvivalenty hydroxidu sodného a stejným zpracováním jako v příkladu 89 se získá H-MeTyr-D-Ser-Gly-Phe(6H)-Leu-OH o  $R_fC = 0,44$ .

## Příklad 91

140 mg ( $224 \mu\text{mol}$ ) Ac-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe (výchozí materiál 123) se rozpustí v 10 ml teplého dioxanu, roztok se nechá zchladnout na teplotu místnosti, načež se k němu přidají 2 ml vody a 0,75 ml (3,5 ekvivalentu) vodného 1 N hydroxidu sodného. Směs se energicky míchá 2,5 hodiny při teplotě místnosti, pak se většina dioxanu oddestiluje ve vakuu, zbylý roztok se okyslí přidávkou 1 N kyseliny chlorovodíkové a výsledná suspenze se zahustí ve vakuu. K zbytku se přidá vodný amoniak spolu s 0,05 M vodným octanem amonným, čímž vznikne čirý roztok. Nadbytek amoniaku se odpaří a zbytek se vyčistí na sloupci molekulárního síta Sephadex G25 v 0,05 M vodném octanu amonném. Lyofilizací materiálu z příslušných frakcí se získá Ac-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OH o  $R_fD = 0,56$  a  $R_fD = 0,47$ .

## Příklad 92

Roztok 100 mg ( $157 \mu\text{mol}$ ) H-MeTyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe.HCl (příklad 1 v 15 ml methanolu se ochladí na 4 °C a nasytí se suchým amoniakem. Výsledný roztok se nechá 2 dny stát při teplotě 4 °C, pak se odpaří ve vakuu a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití nejprve rozpouštědlového systému Q a pak rozpouštědlového systému K jako elučních činidel. Odpařením příslušných frakcí a lyofilizací zbytku se získá H-MeTyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-NH<sub>2</sub> a  $R_fH = 0,22$  a  $R_fK = 0,70$ .

## Příklad 93

K roztoku 100 mg H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe (příklad 47) v 1 ml dimethylformamidu se přidá 50 ekvivalentů ethylaminu a směs se 3 dny míchá při teplotě 4 °C. Rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu a zbytek se zbaví stopových množství nečistot chromatografií na sloupci silikagelu za použití rozpouštědlového systému K jako elučního činidla. Odpařením příslušných frakcí a lyofilizací zbytku se získá H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-NHEt o  $R_fD = 0,62$  a  $R_fH = 0,50$  a  $R_fK = 0,90$ .

## Příklad 94

V tomto příkladu je popsána příprava (ze známých sloučenin) všech výchozích materiálů značených v příkladech 1 až 93 čísly. Výchozí materiály jsou v tabulkách uvedeny podle počtu zbytků aminokyselin, které obsahují. V každé z tabulek jsou jednotlivé sloučeniny identifikovány definitivními čísly. Zmíněným číslem je každá sloučenina označována stále, ať už jde o její použití pro přípravu dalšího výchozího materiálu, jak je popsáno v tomto příkladu, nebo o její použití pro přípravu sloučeniny podle vynálezu, jak je popsáno v libovolném z příkladů 1 až 93.

Postupy označené v tabulkách symboly H1 až H13, E1 až E10 a F1 až F3 odpovídají postupům popsaným v příkladech 1 až 42, 43 až 69, resp. 70 až 88. Symboly používané k označení dalších postupů mají následující významy:

## Reakce za použití aktivovaných esterů

## A1

Roztok 1 mmol příslušné aminokomponenty a 1,1 mmol příslušného aktivovaného esteru v minimálním objemu dimethylformamidu se při teplotě 20 až 25 °C nechá reagovat tak dlouho, až reakční směs nedává pozitivní reakci s ninhydrinem (15 až 50 hodin). Reakční směs se pak odpaří ve vakuu do té míry, že je možno izolovat surový produkt buď vysrážením přidávkou vodného organického rozpouštědla, nebo zpracováním vodou nebo směsí vody a vodného or-

ganického rozpouštědla, například etheru. Je-li to nezbytné, provádí se další čištění postupem uvedeným v tabulkách.

## A2

Postup stejný jako u A1 s tím, že se jako reakční prostředí použije ethylacetát a pracuje se při teplotě 4 °C.

## A3

Postup stejný jako u A1 s tím, že se přidává 1-hydroxybenzotriazol (cca 0,2 mmol).

## A4

Postup stejný jako u A1 s tím, že se teplota reakční směsi udržuje na 4 °C.

## A5

Postup stejný jako u A1 s tím, že se přidá 1-hydroxybenzotriazol (cca 0,2 mmol) a reakční směs se udržuje na teplotě 4 °C.

### Reakce za použití smíšeného anhydridu

## B1

Roztok 1 mmol příslušného karboxyderivátu v cca 5 ml dimethylformamidu se ochladí na -20 až -40 °C a přidá se k němu nejprve 1,05 mmol N-methylmorpholinu a pak 1,05 mmol chlormravenčanu isobutylnatého. Směs se 5 minut míchá při teplotě od -20 do -40 °C, načež se k ní přidá roztok 1 mmol aminosloučeniny v dimethylformamidu. Používá-li se soli aminosloučeniny, přidá se rovněž 1 mmol N-methylmorpholinu. K dokončení reakce se směs míchá při teplotě 20 až 25 °C (až do 24 hodin), načež se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi zředěnou vodnou kyselinou citrónovou a vhodné nemísitelné organické rozpouštědlo, obvykle ethylacetát. Organická fáze obsahující produkt se promyje vodnou kyselinou citrónovou a pak vodným roztokem kyselého uhličitane sodného, roztok se vysuší a produkt se izoluje odpařením rozpouštědla ve vakuu. Pokud není možno nalézt vhodné rozpouštědlo, postupuje se tak, že se promývá pevný produkt, který se po posledním promytí vodou izoluje filtrací.

## B2

Postup stejný jako u B1 s tím, že se jako terciární báze použije triethylamin.

## B3

Postup stejný jako u B1 s tím, že k přípravě smíšeného anhydridu se použije chlormravenčan ethylnatý.

## B4

Postup stejný jako u B1 s tím, že se připravuje smíšený anhydrid s chlormravenčanem ethylnatým v přítomnosti N-methylmorpholinu v tetrahydrofuranu.

## B5

Postup stejný jako u B1 s tím, že se připravuje smíšený anhydrid s chlormravenčano jako terciární báze.

### Reakce za použití azidů

## C1

1 mmol hydrazidu příslušného karboxyderivátu se rozpustí v cca 5 ml dimethylformamidu, roztok se ochladí na -20 °C a

hydrazid se převede na odpovídající azid přidáním nejprve 6 M roztoku chlorovodíku (5 až 6 mmol) v dioxanu a pak 1,2 mmol terc.butylnitritu. Vymizení hydrazidu z roztoku se sleduje nakápnutím roztoku na filtrační papír a postříkem chloridem železitým a ferrikyanidem draselným. Během 10 minut se směs za míchání při teplotě -10 °C neutralizuje přidáním ekvivalentního množství triethylaminu (tj. 5 až 6 mmol) a přidá se 1 mmol příslušné aminokomponenty rozpuštěné ve 3 ml dimethylformamidu. Používá-li se soli aminokomponenty, přidává se v tomto stupni rovněž potřebné množství triethylaminu (1 mmol). Reakční směs se pak 18 až 24 hodiny míchá při teplotě 0 až 4 °C, zfiltruje se, filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek, je-li to možné, se rozpustí v rozpouštědle nemísitelném s vodou, roztok se postupně promyje vodnou kyselinou citrónovou, vodným kyselým uhličitane sodným a vodou, načež se produkt izoluje odpařením nebo filtrací.

### Reakce za použití N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu

## D1

1 mmol příslušného karboxyderivátu se rozpustí v 5 ml dimethylformamidu a k roztoku se za míchání při teplotě 4 °C přidá 1,1 mmol N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a 1 mmol příslušné aminokomponenty. Směs se pak míchá při teplotě 4 °C (nebo v některých případech při teplotě 20 až 25 °C) tak dlouho, až vzorek směsi nedává pozitivní reakci s ninhydrinem (až do 18 hodin). Pokud je aminokomponenta ve formě své soli, přidá se na začátku reakce rovněž 1 mmol triethylaminu. Po zfiltrování se produkt izoluje odpařením filtrátu ve vakuu, rozpuštěním zbytku ve vhodném organickém rozpouštědle, například v ethylacetátu, postupným promytím roztoku vodnou kyselinou citrónovou, vodným hydrogenuhlíčitane sodným a vodou, a následujícím odpařením vysušeného extraktu, nebo vysrážením přídavkem vhodného činidla, například petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C).

## D2

Postup stejný jako u D1, s tím, že se k reakční směsi přidají 2 mmol 1-hydroxybenzotriazolu.

## D3

1 mmol příslušného karboxyderivátu se rozpustí ve 2 ml suchého tetrahydrofuranu a k roztoku se přidá nejprve 1 mmol N-hydroxysukcinimidu a pak 1 mmol N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu v 1 ml tetrahydrofuranu. Po 15 minutách se přidá 1 mmol aminokomponenty a směs se 15 až 25 hodin míchá při teplotě 20 až 25 °C. Po zfiltrování se produkt izoluje odpařením filtrátu ve vakuu, rozpuštěním odparku ve vhodném rozpouštědle, například v ethylacetátu, postupným promytím roztoku vodnou kyselinou citrónovou, vodným hydrogenuhlíčitane sod-

ným a vodou, a nakonec odpařením vysušeného extraktu ve vakuu.

#### Redukce

##### G1

Pro přípravu hexahydrofenylalaninových derivátů se 1 mmol příslušného meziproductu obsahujícího fenylalanin (jak je uvedeno v tabulkách) rozpustí v 80% vodné kyselině octové obsahující popřípadě malé množství kyseliny chlorovodíkové, s obvyklými bezpečnostními opatřeními se přidá 50 až 150 mg Adamsova katalyzátoru (kysličník platičitý) a redukce se provádí uváděním proudy vodíku do míchané směsi při teplotě 20 až 25 °C až do ukončení reakce (15 až 50 hodin). Katalyzátor se odstraní filtrací přes vrstvičku křemelinu a surový produkt se izoluje odpařením filtrátu ve vakuu.

#### Hydrolyzy esterů

##### J1

1 mmol esteru se rozpustí v 10 až 15 ml 75% (objem/objem) vodného acetonu obsahujícího 1,1 až 1,2 mmol hydroxidu sodného a roztok se míchá při teplotě 20 až 25 °C tak dlouho, až podle chromatografie na tenké vrstvě již neprobíhá další reakce (2 až 3 hodiny). Většina acetonu se oddestiluje ve vakuu, zbylý vodný roztok se promyje ethylacetátem, pak se okyslí, například přidáním kyseliny citrónové a produkt se buď extrahuje vhodným rozpouštědlem, například ethylacetátem nebo v případě, že extrakce není možná, izoluje se odpařením. Extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se a odpařením ve vakuu se z nich získá žádaný karboxyderivát.

##### J2

Postup stejný jako u J1, ale za použití směsi vody, methanolu a acetonu.

##### J3

Postup stejný jako u J1 s tím, že se jako reakční prostředí použije vodný methanol.

##### J4

Hydrolyza se provádí působením 1 ekvivalentu hydroxidu sodného ve vodě a produkt se izoluje odpařením ve vakuu ve formě sodné soli.

##### J5

Postup stejný jako u J1 s tím, že se jako reakční prostředí použije vodný dioxan.

#### Acylace

##### K1

K ledově chladnému roztoku 1 mmol příslušného glyceryl-monoesteru v 1 ml chloroformu, obsahujícímu 3 mmol pyridinu, se přidají 3 mmol acetylchloridu a směs se 18 hodin míchá při teplotě 20 až 25 °C. Rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu, zbytek se znovu rozpustí v ethylacetátu, roztok se postupně promyje vodou, nasyceným vod-

ným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou, vysuší se a odpaří se ve vakuu. Získá se surový produkt, který se trituruje s malým množstvím methanolu a nakonec se odfiltruje.

Glyceryl-monoester potřebný pro tuto acylaci se připraví následujícím postupem:

50 mmol příslušného chráněného isopropylidenesteru ve 300 ml 2-methoxyethanolu se 5 hodin zahřívá na parní lázni s 500 mmol kyseliny borité, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a nahradí se ethylacetátem. Po promytí vodou se roztok vysuší a odpařením ve vakuu poskytne olejovitý ester, který se dále čistí chromatografií na sloupci silikagelu.

##### K2

Postup stejný jako v K1 s tím, že se namísto acetylchloridu použije palmitoylchlorid.

##### K3

1 mmol glyceryl-monoesteru chráněného benzylidenovou skupinou a 4 mmol kyseliny borité v 5 ml trimethylborátu se 20 minut zahřívá na parní lázni. Trimethylborát se oddestiluje, zbytek se dalších 20 minut zahřívá na parní lázni, pak se rozpustí ve 30 ml ethylacetátu, roztok se promyje vodou a odpařením se z něj izoluje volný glyceryl-monoester. Acetylace se provádí za použití acetylchloridu stejný jako u K1.

##### K4

Postup stejný jako u K3 s tím, že se k finální acylaci použije hexanoylchlorid.

#### Esterifikace

##### L1

10 mmol bezvodé chráněné aminokyseliny se při teplotě 0 °C rozpustí v 10 ml suchého pyridinu a k roztoku se přidá 10 mmol benzensulfonylchloridu. Směs se 15 minut míchá při teplotě 0 °C, načež se k ní přidá 10 mmol příslušného alkoholu (jak je uvedeno v tabulce). Výsledná směs se 18 hodin míchá při teplotě 4 °C, načež se pyridin oddestiluje ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve 150 ml ethylacetátu, roztok se postupně promyje vodou, 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vodou, 2 N vodným hydrogenuhlíčitanem draselným a nakonec znovu vodou, vysuší se a ethylacetát se odpaří, čímž se získá surový produkt.

##### L2

K roztoku 5 mmol příslušné chráněné aminokyseliny v 5 ml pyridinu se při teplotě 0 °C za míchání přidá 10 mmol fenolu a 10 mmol N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se 18 hodin míchá při teplotě 4 °C, pak se zfiltruje, pyridin se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu a roztok se postupně promyje vodou, 2 N vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu draselného a znovu vodou. Odpařením vysušeného extraktu se získá surový ester.

##### L3

10 mmol příslušné chráněné aminokyseliny

ny se při teplotě 0 °C rozpustí v acetonitrilu a přidá se 10 ml příslušného alkoholu spolu s 20 mmol pyridinu a 11 mmol N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Směs se 18 hodin míchá při teplotě 4 °C, pak se zfiltruje a odpaří se ve vakuu. Zbytek se vyjme ethylacetátem a roztok se postupně promyje vodnou kyselinou citrónovou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu draselného a vodou. Odpařením vysušeného ethylacetátového extraktu se získá surový ester.

## L4

Postup stejný jako u L3 s tím, že se namísto acetonitrilu použije jako reakční prostředí aceton.

## Reakce s amoniakem

## M1

Příslušný methylester peptidu se rozpustí v minimálním množství dimethylformamidu a po 3 dny se uvádí do styku s nadbytkem koncentrovaného ethanolického roztoku amoniaku při teplotě 20 až 25 °C. Produkt se izoluje vysrážením vodou.

## Reakce s hydrazinem

## N1

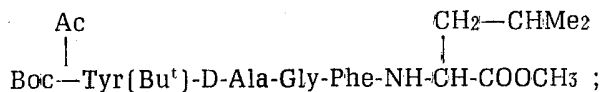
10 mmol methylesteru peptidu se rozpustí ve 25 ml dimethylformamidu a přidá se 50

mmol 60% vodného hydrazinhydrátu. Směs se 18 hodin míchá při teplotě 20 až 25 °C, načež se popřípadě zahustí ve vakuu zhruba na poloviční objem a produkt se vysráží přidáním vody.

## Další reakce

## P1

729 mg (1 mmol) Boc-Tyr-(Bu<sup>t</sup>)-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OH (výchozí materiál č. 161), 0,55 ml (7 mmol) čistého suchého pyridinu a 0,9 ml (6,7 mmol) čerstvě destilovaného acetanhydridu se smísí a směs se 10 minut míchá při teplotě 20 až 22 °C. Výsledný roztok se 6 hodin zahřívá na teplotu 90 až 92 °C, pak se ochladí a přidá se k němu 15 ml vody. Vyloučený pryskyřičnatý materiál se zbaví horní vrstvy kapaliny dekantací, dekantací se promyje pětkrát vždy 15 ml vody a rozpustí se v 50 ml ethylacetátu. Rostok se postupně promyje 4× vždy 10 ml 10% (hmotnost/objem) vodné kyseliny citrónové, jednou 5 ml vody, třikrát vždy 10 ml 10% (hmotnost/objem) vodného hydrogenuhličitanu draselného a třikrát vždy 10 ml vody, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se. Podle NMR je výsledný pevný zbytek (530 mg) směsí L, D, L, L a L, D, L, D forem sloučeniny vzorce



R<sub>D</sub> = 0,73, R<sub>H</sub> = 0,64, R<sub>P</sub> = 0,21 a  
R<sub>Q</sub> = 0,47.

## Q1

Z-Tyr(Bu<sup>t</sup>)-OH [izolovaný z 55,2 g (100 mmol) své dicyklohexylamoniové soli] se rozpustí ve 300 ml suchého tetrahydrofuranu a k roztoku se přidá 50 ml (800 mmol) methyljodidu. Po přidání 8,6 g 80% (hmotnost/hmotnost) disperze natriumhydridu v oleji (tj. 300 mmol) se směs 18 hodin zahřívá pod zpětným chladičem v lázni o teplotě 75 °C. Nadbytek natriumhydridu se pak rozloží přidáním ethylacetátu k ochlazené suspenzi a pak přidáváním vody až do vzniku téměř čirého roztoku. Tento roztok se zahustí ve vakuu, zbylý vodný roztok se dále zředí 150 ml vody a k odstranění všech zbytků přítomného methylesteru se dvakrát promyje etherem. Vodný roztok se přidáním kyseliny citrónové okyslí na pH 3 a extrahuje se nejprve 400 ml a pak dvakrát vždy 200 ml ethylacetátu. Extrakty se postupně promyjí 100 ml vody, 100 ml 10% (hmotnost/objem) vodného roztoku thiosíranu sodného a pak se promývají vodou až do neutrální reakce promývací kapaliny. Odpařením extraktu vysušeného síranem hořečnatým se získá olejovitý zbytek, který se suspenduje ve 200 ml teplého petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C). Přidáním ethyl-

acetátu se suspenze převede na čirý roztok, z něhož se po ochlazení na 4 °C vyloučí pevný Z-MeTyr(Bu<sup>t</sup>)-OH o teplotě tání 96 až 99 °C.

Tento způsob je založen na methylačním postupu, který popsali J. R. McDermott a N. L. Benoiton, Can. J. Chem., 1973, 51, 1915.

## R1

K roztoku 5,33 g (17 mmol) Phe-Azleu-NH<sub>2</sub>.HCl a 2,45 ml (17 mmol) triethylaminu v 50 ml chloroformu se přidá 3,87 g (17 mmol) Z-NHNH-CO-Cl. Směs se nechá 16 hodin reagovat při teplotě místnosti, načež se k ní přidá 400 ml ethylacetátu. Výsledný roztok se postupně promyje vodou a 20% (hmotnost/objem) vodnou kyselinou citrónovou, vysuší se síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití chloroformu, 2% (objem/objem) methanolu v chloroformu a rozpouštědlových systémů P a Q jako elučních činidel. Získá se pevný Z-Azgly-Phe-Azleu-NH<sub>2</sub> o teplotě tání 116 až 120 °C (rozklad).

## S1

Roztok 17,5 g (30 mmol) Z-Tyr(Bzl)-OCp a 4,38 g (30 mmol) Boc-NMeNH<sub>2</sub> v 50 ml dimethylformamidu se nechá 18 hodin reagovat při teplotě místnosti. Po zředění 500 ml ethylacetátu se výsledný roztok postupně promyje vodou, 20% (hmotnost/objem) vod-

nou kyselinou citrónovou a znovu vodou. Odpařením vysušeného extraktu ve vakuu se získá pevný zbytek, na který se přímo působí roztokem 100 mmol chlorovodíku v ethylacetátu po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Odpařením rozpouštědla ve vakuu se získá Z-Tyr(Bzl)-NHNHMe.HCl o teplotě tání 223 až 224 °C;  $R_D = 0,82$ ,  $R_F = 0,64$  a  $R_Q = 0,63$ .

9,4 g (20 mmol) shora uvedeného hydrochloridu se rozpustí ve 200 ml chloroformu a k roztoku se přidá nejprve 2,8 ml (20 mmol) triethylaminu a pak 2,3 g (20 mmol) methyl-isokyanatoacetátu. Směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se postupně promyje vodou, 20% (hmotnost/objem) vodnou kyselinou citrónovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a znovu vodou. Odpařením vysušeného extraktu ve vakuu se získá Z-Tyr(Bzl)-Azala-

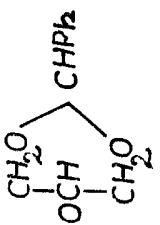
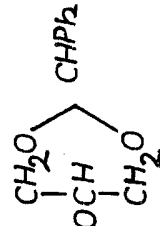
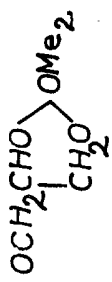
-Gly-OMe, který po krystalizaci ze směsi methanolu a etheru má teplotu tání 107 až 108 °C.

V tabulkách IV až XIX je v prvním sloupci vždy uvedeno číslo příslušného výchozího materiálu, který je v následujícím sloupci nebo v následujících dvou sloupcích popsán svou strukturou. V sloupci označeném „postup“ je uveden postup, který se v daném případě používá, a pak přehled čísel nebo struktur výchozích materiálů, s nimiž se tento postup provádí. V následujících sloupcích jsou uvedeny údaje o hodnotách  $R_i$  a v posledním sloupci jsou uvedeny poznámky vysvětlené za tabulkou XIX. Tak například výchozí materiál č. 13 v tabulce IV, jehož struktura je uvedena ve druhém a třetím sloupci, se připravuje za použití postupu H1, aplikovaného na výchozí materiál č. 24. Produkt po překrystalování ze směsi isopropanolu a etheru má teplotu tání 181 až 183° Celsia.

TABULKA V

| Výchozí<br>materiál<br>č. | Strukutra              | X                                                                    | Metoda             | D  | F  | H  | $R_f \times 10^2$<br>K | Q  | Poznámky |
|---------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------|----|----|----|------------------------|----|----------|
| 1                         | H-Gln-NHNH-Boc . TOSOH |                                                                      | H6; Z-Gln-NHNH-Boc |    |    |    |                        |    | 1,2      |
| 2                         | H-Leu-X . HCl          | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                  | E7; 26             | 60 |    |    |                        | 30 | 1        |
| 3                         | H-Leu-X . HCl          | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>                     | E1; 27             | 58 |    | 60 |                        | 54 | 1        |
| 4                         | H-Leu-X . HCl          | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>                    | E7; 28             |    |    |    |                        |    | 1        |
| 5                         | H-Leu-X . HCl          | OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                                  | E1; 29             | 67 |    | 60 |                        |    | 1        |
| 6                         | H-Leu-X . HCl          | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>                   | H4; 15             |    |    |    |                        |    | 3        |
| 7                         | H-Leu-X . HCl          | OCH(CH <sub>2</sub> OCOC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ) <sub>2</sub> | H4; 17             | 58 | 53 | 31 | 76                     |    |          |
| 8                         | H-Leu-X . HCl          | OCH(CH <sub>2</sub> OCOC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ) <sub>2</sub> | H4; 18             | 71 | 69 | 72 |                        | 74 | 1        |
| 9                         | H-Leu-X . HCl          | OCH <sub>2</sub> CHOAc                                               | H4; 21             | 55 | 59 | 49 | 91                     |    | 1        |
| 10                        | H-Leu-X . HCl          | CH <sub>2</sub> OCOC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>                    | H8; 22             |    | 74 | 84 |                        | 75 | 1        |
| 11                        | H-Leu-X . HCl          | CH <sub>2</sub> OCOC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>                    | E7; 30             |    |    |    |                        |    | 1        |
| 12                        | H-Leu-X . HCl          | OPh                                                                  | H1; 23             |    |    |    |                        |    | 1        |
| 13                        | H-Leu-X . HCl          | cyklohexylamino                                                      | H1; 24             | 61 | 61 | 51 |                        |    | 4        |
| 14                        | H-Leu-X . HCl          | pyrrolidino                                                          | H1; 25             |    |    |    |                        |    | 5        |
|                           |                        | morfolino                                                            |                    |    |    |    |                        |    |          |

TABULKA V

| Výchozí<br>materiál<br>č. | Z-Leu-X                                                                             | Metoda                                                                                            | D  | $R_f \times 10^2$<br>F | H  | Q  | Poznámky |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------|----|----|----------|
| 15                        | $O[(CH_2)_2CHMe_2]$                                                                 | L4; Z-Leu-OH + $HO[(CH_2)_2CHMe_2]$                                                               | 74 |                        |    | 60 |          |
| 16                        |  | L3; Z-Leu-OH =  |    | 67                     |    | 70 | 6        |
| 17                        | $OCH(CH_2OAc)_2$                                                                    | K3; 16                                                                                            |    |                        |    | 78 | 7        |
| 18                        | $OCH[(CH_2OCOC_3H_7)_2]$                                                            | K4; 16                                                                                            |    |                        |    |    |          |
| 19                        |  | L4; Z-Leu-OH + $HOCH_2$                                                                           |    | 65                     | 68 | 67 |          |
| 20                        | $OCH_2CHOHCH_2OH$                                                                   | K1; 19                                                                                            |    |                        |    |    | 8        |
| 21                        | $OCH_2CHOAc$                                                                        | K1; 20                                                                                            |    |                        |    | 75 | 7        |
| 22                        | $OCH_2CHOCOC_{15}H_{31}$                                                            | K2; 20                                                                                            |    |                        | 81 | 70 | 1        |
| 23                        | $CH_2OCOC_{15}H_{31}$                                                               | B4; Z-Leu-OH + cyklohexylamin                                                                     | 79 |                        |    | 73 | 9        |
| 24                        | cyklohexylamino                                                                     | B4; Z-Leu-OH + pyrrolidin                                                                         | 73 |                        |    | 71 |          |
| 25                        | pyrrolidino                                                                         | B4; Z-Leu-OH + morfolino                                                                          | 79 |                        |    | 59 |          |

202568

TABULKA VI

| Výchozí<br>materiál<br>č. | Boc-Leu-X<br>X                                    | Metoda                                                             | D  | $R_f \times 10^2$<br>F | H  | Q  | Poznámky |
|---------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----|------------------------|----|----|----------|
| 26                        | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH               | L1; Boc-Leu-OH + HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH              |    |                        |    |    |          |
| 27                        | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>  | L1; Boc-Leu-OH + HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> | 73 |                        | 74 | 70 | 10       |
| 28                        | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> | L1; Boc-Leu-OH + HOCH <sub>2</sub> CH = CH <sub>2</sub>            |    |                        |    |    | 7        |
| 29                        | OCH <sub>2</sub> CH = CH <sub>2</sub>             | L1; Boc-Leu-OH + HOCH <sub>2</sub> CH = CH <sub>2</sub>            |    |                        |    |    | 11       |
| 30                        | OPh                                               | L2; Boc-Leu-OH + fenol                                             |    |                        |    |    | 10       |

TABULKA VII

| Výchozí<br>materiál<br>č. | Struktura                                 | Metoda                                                        | D  | F  | $R_f \times 10^2$<br>H | K  | Q  | Poznámky |
|---------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----|----|------------------------|----|----|----------|
| 31                        | Z-MeTyr(Bu <sup>t</sup> )-OH              | Q1; Z-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-OH/MeI/NaH/DMF                    | 62 |    | 46                     |    | 27 | 12       |
| 32                        | H-Azphe-Leu-OMe . HCl                     | E1; Boc-Azphe-Leu-OMe                                         | 77 |    |                        |    | 72 | 1        |
| 33                        | H-Gln-Gln-NHNH-Boc                        | H11; 34                                                       | 23 |    | 50                     |    |    | 1        |
| 34                        | Z-Gln-Gln-NHNH-Boc                        | A4; Z-Gln-OCp + 1                                             | 87 |    | 49                     |    | 20 | 1        |
| 35                        | H-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub>               | F2; 38                                                        |    |    |                        |    |    | 1        |
| 36                        | H-Phe-Nle-OMe . TosOH                     | H6; 37                                                        | 63 |    | 59                     |    | 65 | 1        |
| 37                        | Z-Phe-Nle-OMe                             | B5; Z-Phe-OH + H-Nle-OMe . HCl                                | 88 |    | 77                     |    | 78 | 1        |
| 38                        | Boc-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub>             | D2; Boc-Phe-OH + H-Azleu-NH <sub>2</sub> . HCl                |    |    |                        |    |    | 1        |
| 39                        | H-Pro-Lys(Z)-OMe . HCl                    | E7; 40                                                        | 67 |    |                        |    | 30 | 13       |
| 40                        | Boc-Pro-Lys(Z)-OMe                        | B1; Boc-Pro-OH + H-Lys(Z)-OMe . HCl                           | 84 |    | 60                     |    | 77 | 1        |
| 41                        | H-D-Ala-Gly-Phe-OMe                       | H1; 42                                                        | 35 |    |                        |    | 22 |          |
| 42                        | Z-D-Ala-Gly-Phe-OMe                       | A3; Z-D-Ala-OCp + H-Gly-Phe-OMe . HCl                         | 78 | 62 | 64                     |    | 58 | 14       |
| 43                        | T-Arg(Z <sub>2</sub> )-Pro-Lys(Z)-OH      | J3; 44                                                        | 64 |    | 20                     |    | 20 | 1        |
| 44                        | Z-Arg(Z <sub>2</sub> )-Pro-Lys(Z)-OMe     | Al; Z-Arg(Z <sub>2</sub> )ONSu + 39                           | 85 |    | 78                     |    | 80 | 7        |
| 45                        | H-Azgly-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub> . HCl   | H5; 46                                                        |    | 33 | 23                     | 92 | 22 | 15       |
| 46                        | Z-Azgly-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub>         | R1; Z-Azgly-Cl + 35                                           |    | 72 | 73                     | 94 | 19 | 1        |
| 47                        | H-Gly-Azphe-Leu-OMe . HCl                 | E4; 50                                                        |    |    | 36                     | 90 |    | 1        |
| 48                        | H-Gly-Phe-Nle-OMe . TosOH                 | H6; 49                                                        | 56 |    |                        |    |    | 1        |
| 49                        | Z-Gly-Phe-Nle-OMe                         | B5; Z-Gly-OH + 36                                             | 81 |    | 79                     |    | 71 | 1        |
| 50                        | Boc-Gly-Azphe-Leu-OMe                     | D2; Boc-Gly-OH + 32                                           | 77 |    | 76                     |    |    | 16       |
| 51                        | Boc-Gly-Gly-Gly-OH                        | H2; 52                                                        | 39 |    |                        | 45 |    | 1        |
| 51A                       | Boc-Gly-Gly-Gly-ONa                       | J4; 51B                                                       | 35 |    |                        | 41 |    | 1        |
| 51E                       | Boc-Gly-Gly-Gly-OMe                       | B2; Boc-Gly-OH + H-(Gly) <sub>2</sub> -OMe . HCl              | 60 |    | 57                     |    |    |          |
| 52                        | Boc-Gly-Gly-Gly-OBzl                      | Al; Boc-Gly-OCp + H-(Gly) <sub>2</sub> -OBzl . HCl            | 68 |    | 63                     |    | 39 |          |
| 53                        | H-Gly-Phe-Leu-OMe                         | Coll.Czech.Chem.Cmn., 1964, 29, 2633                          |    | 33 | 32                     | 74 |    | 18       |
| 54                        | Z-Pro-Gln-Gln-NBNH-Boc                    | B5; Z-Pro-OH + 33                                             | 67 |    |                        | 93 | 29 | 20       |
| 55                        | H-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-OMe     | H1; 57                                                        | 56 | 44 |                        | 95 | 20 | 1        |
| 56                        | H-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe(6H)-OMe | G1; 57                                                        | 64 |    | 47                     |    | 45 | 1        |
| 57                        | Z-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-OMe     | D2; Z-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-OH + H-Gly-Phe-OMe . HCl        | 73 | 62 | 63                     |    | 40 | 21       |
| 58                        | Z-Tyr(Bzl)-Azala-Gly-OMe                  | Si; Z-Tyr(Bzl)-NHNHMe + OCNCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me | 77 | 72 | 80                     |    | 59 | 1        |
| 59                        | Z-Tyr(Bzl)-Azala-Gly-NHNH <sub>2</sub>    | N1; 58                                                        | 68 | 51 | 45                     |    | 27 |          |

TABULKA VIII

| Výchozí<br>materiál<br>č. | X-Gly-Phe-Leu-OMe<br>X    | Metoda                                | D  | H  | $R_f \times 10^2$ | K | Q  | Poznámky |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------|----|----|-------------------|---|----|----------|
| 60                        | H-D-Ala . HCl             | H10; 61                               |    |    |                   |   |    | 1        |
| 61                        | Z-D-Ala                   | A4; Z-D-Ala-OCp + 53                  | 73 | 62 | 88                |   | 48 | 1        |
| 62                        | H-D-Asp                   | H2; 63                                | 51 |    | 67                |   |    | 1        |
| 63                        | Z-D-Asp(OBzl)             | A4; Z-D-Asp(OBzl)-OCp + 53            |    |    |                   |   |    | 22       |
| 64                        | H-D-Leu-TFA               | F2; 65                                |    |    |                   |   |    | 1        |
| 65                        | Boc-D-Leu                 | B4; Boc-D-Leu-OH + 53                 | 78 | 79 |                   |   | 74 | 15       |
| 66                        | H-D-Lys(Boc)              | H2; 67                                |    |    |                   |   |    | 1        |
| 67                        | Z-D-Lys(Boc)              | B4; Z-D-Lys(Boc)-OH + 53              | 76 | 76 |                   |   | 65 |          |
| 68                        | H-D-Met . HCl             | E5; 69                                |    |    |                   |   |    |          |
| 69                        | Boc-D-Met                 | A1; Boc-D-Met-OCp + 53                |    |    |                   |   |    |          |
| 70                        | H-D-Ser(Bu <sup>t</sup> ) | H3; 71                                | 61 | 57 | 88                |   | 46 | 1        |
| 71                        | Z-D-Ser(Bu <sup>t</sup> ) | B2; Z-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-OH + 53 | 79 | 75 |                   |   | 74 | 23       |
| 72                        | H-D-Thr                   | H2; 73                                | 58 | 36 | 71                |   | 20 | 1        |
| 73                        | Z-D-Thr                   | C1; Z-D-Thr-NHNH <sub>2</sub> + 53    |    | 70 |                   |   | 63 | 10       |
| 74                        | H-D-Trp . TFA             | F3; 75                                | 61 | 55 |                   |   | 27 | 1        |
| 75                        | Boc-D-Trp                 | A2; Boc-D-Trp-OCp + 53                | 79 | 70 | 94                |   | 60 | 24       |

TABULKA IX

| Výchozí<br>materiál<br>č. | Struktura                                                         | Metoda                                | D  | F  | $R_t \times 10^2$ | H | Q  | Poznámky |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----|----|-------------------|---|----|----------|
| 76                        | H-D-Ala-Azgly-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub> · HCl                     | H5; 79                                |    | 34 | 22                |   |    | 1        |
| 77                        | H-D-Ala-Gly-Phe-Nle-OMe · TosOH                                   | H6; 80                                |    |    |                   |   |    |          |
| 78                        | H-D-Ala-Gly-Phe(6H)-Leu-OMe                                       | G1; 60                                |    |    |                   |   |    |          |
| 79                        | Z-D-Ala-Azgly-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub>                           | D2; Z-D-Ala-OH + 45                   |    | 64 | 69                |   | 31 | 1        |
| 80                        | Z-D-Ala-Gly-Phe-Nle-OMe                                           | A5; Z-D-Ala-OCp + 48                  | 76 |    | 77                |   | 56 |          |
| 81                        | H-β-Ala-Gly-Phe-Nle-OMe · HCl                                     | E7; 82                                | 60 |    |                   |   |    | 1        |
| 82                        | Boc-β-Ala-Gly-Phe-Nle-OMe                                         | A5; Boc-β-Ala-OCp + 48                | 69 |    | 69                |   | 49 | 25       |
| 83                        | Z-MeTyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe(6H)-OH  | J3; 84                                | 68 |    | 67                |   | 50 | 26       |
| 84                        | Z-MeTyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe(6H)-OMe | B1; 31 + 56                           | 78 |    | 77                |   | 70 |          |
| 85                        | H-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Azphe-Leu-OMe · HCl                 | H5; 86                                | 62 | 57 | 91                |   |    |          |
| 86                        | Z-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Azphe-Leu-OMe                       | D2; Z-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-OH + 47 | 80 | 76 |                   |   | 48 | 24       |

TABULKA X

| Výchozí<br>materiál<br>č. | Struktura                                                                                                                         | Metoda                                                                                      | D  | F  | $R_f \times 10^2$<br>H | K  | Q  | Poznámky |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|------------------------|----|----|----------|
| 87                        | Z-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-OH                                                                                                            | F2; 88                                                                                      | 56 |    |                        | 52 |    | 1        |
| 88                        | Z-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-OH                                                                        | J2; 89                                                                                      | 63 | 53 | 62                     | 85 |    | 1        |
| 89                        | Z-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-OMe                                                                       | A1; Z-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-OCp + 55                                                        |    |    |                        |    |    | 26       |
| 90                        | Boc-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-OH                                                                                                          | H1; 93                                                                                      | 62 | 54 | 55                     | 71 | 16 | 27       |
| 91                        | Boc-Tyr-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-OH                                                                                        | H1; 95                                                                                      | 63 | 59 | 55                     | 76 | 13 | 1        |
| 92                        | Boc-Tyr-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-       | H5; 97                                                                                      | 60 |    |                        |    | 41 | 1        |
| 93                        | Boc-Tyr(Bzl)-D-Ala-Gly-Phe-OH                                                                                                     | H3; 94                                                                                      | 58 | 50 | 32                     |    |    | 28       |
| 94                        | Boc-Tyr(Bzl)-D-Ala-Gly-Phe-OMe                                                                                                    | D2; Boc-Tyr(Bzl)-OH + 41                                                                    |    |    | 78                     |    | 70 | 29       |
| 95                        | Boc-Tyr(Bzl)-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-OH                                                                                   | J3; 96                                                                                      | 61 | 60 | 58                     | 72 | 11 | 30       |
| 96                        | Boc-Tyr(Bzl)-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-OMe                                                                                  | D2; Boc-Tyr(Bzl)-OH + 55                                                                    | 77 | 67 | 65                     |    | 73 | 31       |
| 97                        | Boc-Tyr(Bzl)-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-  | D2; 95 +  | 84 | 79 |                        |    | 60 | 25       |
| 98                        | Boc-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ala-Gly-Phe-OH                                                                                        | J3; 99                                                                                      | 10 | 55 | 48                     |    |    | 1        |
| 99                        | Boc-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ala-Gly-Phe-OMe                                                                                       | B4; Boc-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-OH + 41                                                       | 74 |    |                        | 98 | 57 | 1        |
| 100                       | Boc-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe(6H)-OH                                                                  | J3; 101                                                                                     | 68 |    | 67                     |    | 27 | 1        |
| 101                       | Boc-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe(6H)-OMe                                                                 | B1; Boc-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-OH + 56                                                       | 78 |    | 77                     |    | 7  | 25       |

TABULKA XI

| Východní<br>materiál<br>, č. | Struktura                                                                  | Metoda                                  | D  | H  | $R_f \times 10^2$ | K  | Q  | Poznámky |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----|----|-------------------|----|----|----------|
| 102                          | H-MeTyr-D-Ser-Gly-Phe(6H)-Leu-OMe                                          | F2; 104                                 | 62 | 43 |                   |    |    |          |
| 103                          | H-MeTyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Leu-OMe          | H3; 107                                 |    |    |                   |    |    | 1        |
| 104                          | H-MeTyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe(6H)-<br>-Leu-OMe | H2; 108                                 | 66 | 63 |                   |    | 50 | 1        |
| 105                          | Z-MeTyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                              | F2; 106                                 | 64 | 62 |                   | 94 | 51 | 1        |
| 106                          | Z-MeTyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                            | B1; Z-MeTyr(Bu <sup>t</sup> )-OH + 60   | 50 | 76 |                   | 95 | 67 | 1        |
| 107                          | Z-MeTyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Leu-OMe          | D3; Z-MeTyr(Bu <sup>t</sup> )-ONSu + 70 | 80 | 77 |                   |    | 82 | 1        |
| 108                          | Z-MeTyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe(6H)-<br>-Leu-OMe | B1; 83 + H-Leu-OMe . HCl                | 87 | 77 |                   |    | 75 | 25       |
| 109                          | H-Tyr-D-Lys(Boc)-Gly-Phe-Leu-OMe . HCl                                     | H9; 129                                 | 60 | 49 |                   |    | 14 | 1,32     |
| 110                          | H-Tyr-D-Ser-Gly-Phe(6H)-Leu-OMe                                            | F2; 177                                 | 65 |    |                   |    |    | 1        |
| 111                          | H-Tyr-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Leu-OMe                              | H1; 141                                 | 66 |    |                   | 97 | 25 | 33       |
| 112                          | H-Tyr(Bzl)-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe . HCl                                     | E1; 152                                 | 66 | 54 |                   | 98 | 31 | 1        |

TABULKA XII

| Výchozí<br>materiál<br>č. | H-Tyr(Bzl)-D-Ser-Gly-Phe-Leu-X<br>X                                                                                   | Metoda  | A  | B  | C  | D  | $R_f \times 10^2$<br>F | H  | K  | Q | Poznámky |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----|----|----|----|------------------------|----|----|---|----------|
| 113                       | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH-TFA                                                                               | F2; 154 | 65 | 68 | 66 | 60 | 51                     | 52 | 90 |   | 1        |
| 114                       | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OAc-TFA                                                                              | F2; 155 | 78 | 88 | 77 | 62 | 52                     | 62 | 90 |   | 1        |
| 115                       | OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCOC <sub>15</sub> H <sub>31</sub> -TFA                                              | F2; 156 | 73 | 79 | 72 | 68 | 56                     | 59 | 95 |   | 1        |
| 116                       | OCH(CH <sub>2</sub> OAc) <sub>2</sub> -TFA                                                                            | F1; 157 | 62 | 68 | 61 | 63 | 54                     | 50 | 83 |   | 1        |
| 117                       | OCH(CH <sub>2</sub> OCOC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ) <sub>2</sub> -HCl                                             | F1; 158 | 59 | 67 | 60 | 66 | 52                     |    |    |   | 1        |
| 118                       | OCH <sub>2</sub> CHOAc-TFA<br> <br>CH <sub>2</sub> OAc                                                                | F2; 159 | 64 | 60 | 54 | 56 |                        | 46 | 86 |   | 1        |
| 119                       | OCH <sub>2</sub> CHOCOC <sub>15</sub> H <sub>31</sub> -TFA<br> <br>CH <sub>2</sub> OCOC <sub>15</sub> H <sub>31</sub> | F2; 160 | 66 | 68 | 58 | 56 | 55                     | 58 | 90 |   |          |

TABULKA XIII

| Výchozí<br>materiál<br>č. | Struktura                                                                                                                                                | Metoda                                 | D  | H  | $R_f \times 10^2$ | K | Q  | Poznámky |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----|----|-------------------|---|----|----------|
| 120                       | H-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Leu-<br>-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>                                      | H1; 142                                | 58 |    | 98                |   | 49 | 1        |
| 121                       | H-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Leu-<br>-N    | H1; 143                                | 60 |    | 98                |   | 28 | 1        |
| 122                       | H-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Pro-NHET                                                                                         | H1; 144                                | 57 |    | 84                |   | 29 | 34       |
| 123                       | Ac-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                                             | H12; 125                               | 63 |    | 98                |   |    |          |
| 124                       | Z-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-OBu <sup>t</sup>                                                                                                                 | D2; 87 + H-Leu-OBu <sup>t</sup>        | 66 |    | 86                |   | 40 | 15       |
| 125                       | Ac-Tyr(Bzl)-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                                        | A4; Ac-OCp + 112                       | 72 |    | 98                |   |    | 1        |
| 126                       | Z-Tyr(Bzl)-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                                         | A1; Z-Tyr(Bzl)-OCp + 60                | 85 | 81 |                   |   | 72 | 1        |
| 127                       | Z-Tyr(Bzl)-D-Asp-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                                         | A1; Z-Tyr(Bzl)-OCp + 62                |    |    |                   |   | 28 | 24       |
| 128                       | Z-Tyr(Bzl)-Azala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                                         | C1; 59 + H-Phe-Leu-OMe . HCl           |    |    |                   |   | 61 | 35       |
| 129                       | Z-Tyr(Bzl)-D-Lys(Boc)-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                                    | A2; Z-Tyr(Bzl)-OCp + 66                |    | 78 |                   |   | 70 |          |
| 130                       | Z-Tyr(Bzl)-D-Thr-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                                         | A2; Z-Tyr(Bzl)-OCp + 72                | 81 | 75 |                   |   | 70 | 1        |
| 131                       | Z-Tyr(Bzl)-D-Trp-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                                         | A4; Z-Tyr(Bzl)-OCp + 74                | 82 | 71 |                   |   | 70 | 36       |
| 132                       | Z-Tyr(Bzl)-D-Ala-Azgly-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub>                                                                                                         | A1; Z-Tyr(Bzl)-OCp + 76                | 69 | 60 |                   |   | 23 | 1        |
| 133                       | Z-Tyr(Bzl)-D-Ala-Gly-Phe-Leu-NH <sub>2</sub>                                                                                                             | M1; 126                                | 79 | 75 |                   |   | 75 | 1        |
| 134                       | Z-Tyr(Bzl)-D-Ala-Gly-Phe-Nle-OMe                                                                                                                         | A4; Z-Tyr(Bzl)-OCp + 77                |    |    |                   |   | 70 | 1        |
| 135                       | Z-Tyr(Bzl)-β-Ala-Gly-Phe-Nle-OMe                                                                                                                         | A4; Z-Tyr(Bzl)-OCp + 81                | 87 | 72 |                   |   | 68 | 1        |
| 136                       | Z-Tyr(Bzl)-D-Ala-Gly-Phe(6H)-Leu-OH                                                                                                                      | A1;                                    | 70 | 50 | 90                |   |    | 37, 38   |
| 137                       | Z-Tyr(Bzl)-D-Ala-Gly-Phe(6H)-Leu-OMe                                                                                                                     | A1; Z-Tyr(Bzl)-OCp + 78                | 71 | 70 | 60                |   |    | 25       |
| 138                       | Z-Tyr(Bzl)-D-Ser-Gly-Azphe-Leu-OMe                                                                                                                       | E8; 139                                | 85 | 24 |                   |   | 57 | 25       |
| 139                       | Z-Tyr(Bzl)-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Azphe-Leu-OMe                                                                                                     | A1; Z-Tyr(Bzl)-OCp + 85                | 78 | 79 |                   |   | 77 |          |
| 140                       | Z-Tyr(Z)-D-Leu-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                                           | A4; Z-Tyr(Z)-ONp + 64                  | 80 | 76 |                   |   | 73 | 24       |
| 141                       | Z-Tyr(Z)-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                                         | A2; Z-Tyr(Z)-ONp + 70                  | 76 |    |                   |   | 75 |          |
| 142                       | Z-Tyr(Z)-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Leu-<br>-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>                                                     | D2; 88 + 6                             | 73 |    |                   |   | 72 | 1        |
| 143                       | Z-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Leu-<br>-N  | D2; 88 + 13                            | 72 |    |                   |   | 66 | 1        |
| 144                       | Z-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Pro-NHET                                                                                         | D2; 88 + H-Pro-NHET . HCl              | 68 |    |                   |   | 67 | 1        |
| 145                       | Boc-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub>                                                                                                              | D2; 90 + H-Azleu-NH <sub>2</sub> . HCl | 74 | 73 |                   |   |    | 39       |

| Výchozí<br>materiál<br>č. | Struktura                                                            | Metoda                                                                              | D                                      | H  | $R_f \times 10^2$ | K  | Q  | Poznámky |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----|-------------------|----|----|----------|
| 146                       | Boc-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Dl-NH                                          |  | D1; 90 + D1-H <sub>2</sub> N           |    |                   |    | 41 | 1        |
| 147                       | Boc-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Met-OMe                                        |                                                                                     | D2; 90 + H-Met-OMe . HCl               | 76 |                   |    | 36 | 40       |
| 148                       | Boc-Tyr-D-Met-Gly-Phe-Leu-OMe                                        |                                                                                     | A4; Boc-Tyr-OCp + 68                   | 71 |                   | 86 | 55 | 41       |
| 149                       | Boc-Tyr-D-Ser (Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub>       |                                                                                     | D2; 91 + H-Azleu-NH <sub>2</sub> . HCl | 80 |                   |    | 15 | 42       |
| 150                       | Boc-Tyr-D-Ser (Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Azpro-NH <sub>2</sub>       |                                                                                     | H <sub>2</sub> ; 153                   |    |                   |    | 63 | 1        |
| 151                       | Boc-Tyr-D-Ser (Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Met-OMe                     |                                                                                     | D2; 91 + H-Met-OMe . HCl               | 81 |                   |    | 53 | 43       |
| 152                       | Boc-Tyr (Bzl)-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                  |                                                                                     | B1; Boc-Tyr (Bzl)-OH + 60              | 64 |                   | 97 | 65 |          |
| 153                       | Boc-Tyr (Bzl)-D-Ser (Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Azpro-NH <sub>2</sub> |                                                                                     | D2; 95 + H-Azpro-NH <sub>2</sub>       | 56 |                   |    | 53 | 25       |

TABULKA XIV

Boc-Tyr(Bzl)-D-Ser(Bu<sup>t</sup>)-Gly-Phe-Leu-X

| Výchozí<br>materiál<br>č. | Boc-Tyr (Bzl)-D-Ser (Bu')-Gly-Phe-Leu-X<br>X                                                                                       | Metoda      | D  | F  | R <sub>f</sub> × 10 <sup>2</sup> | H  | Q  | Poznámky |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----|----|----------------------------------|----|----|----------|
| 154                       | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                                                                                                | B3; 95 + 2  | 86 | 54 | 73                               | 58 | 24 |          |
| 155                       | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OAc                                                                                               | K1; 154     | 78 |    | 73                               | 64 | 25 |          |
| 156                       | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCOC <sub>15</sub> H <sub>31</sub>                                                                | K2; 154     | 77 |    | 76                               | 67 | 25 |          |
| 157                       | OCH(CH <sub>2</sub> OAc) <sub>2</sub>                                                                                              | D2; 95 + 7  | 69 | 68 | 72                               | 71 | 1  |          |
| 158                       | OCH(CH <sub>2</sub> OCOC <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ) <sub>2</sub>                                                               | D2; 95 + 8  | 82 | 75 | 76                               | 72 | 1  |          |
| 159                       | OCH <sub>2</sub> CHOAc                                                                                                             | D2; 95 + 9  | 74 |    | 73                               | 64 | 44 |          |
| 160                       | CH <sub>2</sub> OAc<br>OCH <sub>2</sub> CHOCOC <sub>15</sub> H <sub>31</sub><br>CH <sub>2</sub> OCOC <sub>15</sub> H <sub>31</sub> | D2; 95 + 10 |    |    | 88                               | 81 | 44 |          |

TABULKA XV

| Výchozí<br>materiál č. | Boc-Tyr(Bu <sup>t</sup> )D-Ala-Gly-Phe-<br>-Leu-X<br>X | Metoda                                                                     | D  | F  | $R_f \times 10^2$<br>H | K  | Q  | Poznámky |
|------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----|----|------------------------|----|----|----------|
| 161                    | OH                                                     | J5; 162                                                                    | 55 |    |                        | 93 |    | 1        |
| 162                    | OMe                                                    | B2; Boc-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-OH + 60                                      | 78 |    | 76                     |    | 69 | 7        |
| 163                    | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                    | B1; 98 + 2                                                                 | 88 |    | 66                     |    | 60 | 24       |
| 164                    | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>       | B1; 98 + 3                                                                 | 74 |    | 68                     |    | 56 | 24       |
| 165                    | O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>      | B1; 98 + 4                                                                 |    |    |                        |    |    | 24       |
| 166                    | OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>                    | B1; 98 + 5                                                                 | 83 |    | 64                     |    | 66 | 1        |
| 167                    | OPh                                                    | B1; 98 + 11                                                                |    |    |                        |    |    | 24, 45   |
| 168                    | NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH                   | B1; 161 + NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH               | 72 |    | 67                     |    | 48 | 24       |
| 169                    | NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHMe                 | B1; 161 + NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHMe             | 10 |    |                        | 96 |    | 46       |
| 170                    | NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>     | B1; 161 + NH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> | 23 |    | 30                     | 99 |    | 38       |
| 171                    | NEt <sub>2</sub>                                       | B1; 161 + NH <sub>2</sub> Et <sub>2</sub>                                  | 66 |    | 63                     |    | 30 | 24       |
| 172                    | cyklohexylamino                                        | D2; 98 + 12                                                                |    | 60 |                        |    | 65 | 1        |
| 173                    | pyrrolidino                                            | D2; 98 + 13                                                                | 72 | 71 | 75                     |    | 55 | 1        |
| 174                    | morfolino                                              | D2; 98 + 14                                                                | 72 | 71 | 75                     |    | 55 | 24       |

TABULKA XVI

| Výchozí<br>materiál č. | Struktura                                                                                                                                                                                     | Metoda                    | D  | R <sub>f</sub> × 10 <sup>2</sup> |    | Q  | Poznámky |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----|----------------------------------|----|----|----------|
|                        |                                                                                                                                                                                               |                           |    | H                                | K  |    |          |
| 175                    | Ac<br> <br>Boc-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ala-Gly-Phe-DL-Leu-Me<br>Boc-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ala-Gly-Phe-Pro-NHET<br>Boc-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe(6H)-Leu-<br>OMe | P1; 161                   | 73 | 64                               |    | 47 |          |
| 176                    |                                                                                                                                                                                               | D2; 98 + H-Pro-NHET       | 65 |                                  | 98 | 45 | 24       |
| 177                    |                                                                                                                                                                                               | B1; 100 + H-Leu-OME . HCl | 87 | 77                               |    | 76 | 44       |

TABULKA XVII

| Výchozí<br>materiál č. | X-Tyr(Bzl)-D-Ala-Gly-Phe-<br>-Leu-OMe<br>X | Metoda                                    | D  | F  | $R_f \times 10^2$<br>H | K  | Q  | Poznámky |
|------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|----|----|------------------------|----|----|----------|
| 178                    | H-β-Ala-HCl                                | E1; 179                                   | 61 |    | 41                     | 78 |    | 1        |
| 179                    | Boc-β-Ala                                  | A1; Boc-β-Ala-OCp + 112                   | 82 |    | 70                     | 98 | 65 | 1        |
| 180                    | Z-Asp(OBzl)-Gly-Gly-Gly                    | A4; Z-Asp(OBzl)-OCp + 182                 | 62 |    | 68                     |    | 36 | 1        |
| 181                    | Z-Glu(OBu <sup>t</sup> )                   | A1; Z-Glu(OBu <sup>t</sup> )-OCp + 112    | 84 | 75 | 79                     |    | 28 |          |
| 182                    | H-Gly-Gly-Gly · HCl                        | E2; 184                                   | 55 | 7  |                        | 73 |    | 38       |
| 183                    | Z-Gly-Gly-Gly                              | C1; Z-Gly-Gly-Gly-NHNH <sub>2</sub> + 112 | 70 | 57 | 60                     |    | 26 | 26       |
| 184                    | Boc-Gly-Gly-Gly                            | B2; Boc-Gly-Gly-Gly-OH + 112              | 78 |    | 55                     |    | 21 | 1        |
| 185                    | H-Gly-Gly · HCl                            | E2; 186                                   | 58 |    | 16                     | 68 |    | 1        |
| 186                    | Boc-Gly-Gly                                | B2; Boc-Gly-Gly-OH + 112                  | 60 |    | 61                     | 90 | 38 | 1        |
| 187                    | Z-Leu-Leu-Leu                              | B1; Z-Leu-Leu-Leu-OH + 112                | 71 |    | 76                     | 96 | 61 | 47       |
| 188                    | Z-Lys-Gly-Gly-Gly                          | E4; 189                                   | 61 |    |                        |    |    |          |
| 189                    | Z-Lys(Boc)-Gly-Gly-Gly                     | A4; Z-Lys(Boc)-OCp + 182                  | 64 | 66 | 56                     |    | 31 | 1        |
| 190                    | Z-Lys · HCl                                | E4; 193                                   |    | 54 |                        | 87 | 15 | 1        |
| 191                    | Z-Asp(OMzl)- Z-Lys                         |                                           |    |    |                        |    |    |          |
| 192                    | Z-D-Lys(Boc)                               | A1; 2-Asp(OBzl)-OCp + 190                 | 85 |    | 80                     | 95 | 64 |          |
| 193                    | Z-Lys(Boc)                                 | B1; Z-D-Lys(Boc)-OH + 112                 | 80 |    | 80                     | 97 | 67 | 1        |
|                        |                                            | A1; Z-Lys(Boc)-OCp + 112                  | 76 | 74 | 79                     | 66 | 71 | 24       |
| 194                    | Z-Glu-Gly-OBzl Z-Lys                       | B2; Z-Glu-Gly-OBzl + 190                  | 82 | 72 | 71                     |    | 69 | 1        |
| 195                    | Z-Gly-Gly-Gly- Z-Lys                       | C1; Z-Gly-Gly-Gly-NHNH <sub>2</sub> + 190 | 68 | 68 | 68                     |    | 39 | 1        |
| 196                    | Z-Lys(Z)- Z-Lys                            | B1; Z-Lys(Z)- Z-Lys-OH + 112              | 82 |    | 66                     | 98 | 60 | 1        |
| 197                    | Boc-Phe- Z-Lys                             | D2; Boc-Phe- Z-Lys-OH + 112               | 82 | 74 | 90                     | 96 | 75 | 1        |

TABULKA XVIII

| Výchozí materiál č. | Struktura                                                                                                                     | Metoda                                            | D  | F  | $R_t \times 10^2$<br>H K Q |    |    | Poznámky |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----|----|----------------------------|----|----|----------|
| 198                 | Z-Arg(Z <sub>2</sub> )-Pro-Lys(Z)-Pro-Gln-Gln-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                       | D2; 43 + Ex 38                                    |    |    |                            |    |    |          |
| 199                 | Z-Arg(Z <sub>2</sub> )-Pro-Lys(Z)-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                   | D2; 43 + 112                                      |    | 49 | 62                         |    |    | 48       |
| 200                 | Z-Asp-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe . TFA                                                                                         | F2; 201                                           | 60 |    | 30                         |    |    | 1        |
| 201                 | Z-Asp(OBu <sup>t</sup> )-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                            | A2; Z-Asp(OBu <sup>t</sup> )ONSu + 112            | 73 |    | 70                         |    | 40 | 24       |
| 202                 | H-Glu(OBu <sup>t</sup> )-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                            | H1; 181                                           | 69 | 63 |                            | 56 | 46 |          |
| 203                 | Z-Gly-Gly-Tyr-D-Ser-Gly-Phe(6H)-Leu-OMe                                                                                       | C1; Z-(Gly) <sub>3</sub> -NHNH <sub>2</sub> + 110 |    |    |                            |    |    | 48       |
| 204                 | Boc-Gly-Gly-Gly-Gly-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                 | B2; 51 + Ex 69                                    | 52 |    | 75                         |    |    | 1        |
| 205                 | Boc-Gly-Gly-Gly-MeTyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Leu-OMe                                               | B2; 51A + 103                                     | 70 |    | 71                         |    | 44 | 1        |
| 206                 | H-D-Lys(Boc)-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                        | H3; 192                                           | 65 |    | 40                         | 96 | 18 | 1        |
| 207                 | H-Lys(Boc)-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                          | H9; 193                                           | 68 | 57 | 55                         |    | 20 | 1        |
| 208                 | Boc-Phe-  -H-Lys-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe | H1; 197                                           | 65 | 72 | 60                         | 98 | 25 | 1        |
| 209                 | Z-Lys-MeTyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                             | F2; 211                                           | 59 |    | 65                         |    | 42 | 46       |
| 210                 | Z-Lys(Z)-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-DL-NH                                                                                              | D2; Z-Lys(Z)-OH + Ex 46                           | 69 | 66 | 67                         | 89 |    |          |
| 211                 | Z-Lys(Boc)-MeTyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ser(Bu <sup>t</sup> )-Gly-Phe-Leu-OMe                                                    | B2; Z-Lys(Boc)-OH + 103                           | 84 |    | 78                         |    | 77 | 24       |
| 212                 | Boc-Lys(Boc)-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub>                                                                          | D2; Boc-Lys(Boc)-OH + Ex 45                       | 63 |    | 64                         |    | 31 | 49       |
| 213                 | Boc-Lys(Boc)-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Met-OMe                                                                                        | D2; Boc-Lys(Boc)-OH + Ex 51                       |    | 70 | 63                         |    | 46 | 50       |
| 214                 | Boc-Lys(Boc)-Tyr-Azala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                        | D2; Boc-Lys(Boc)-OH + Ex 10                       | 73 |    | 78                         |    | 51 | 51       |
| 215                 | Boc-Lys(Boc)-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Azleu-NH <sub>2</sub>                                                                          | D2; Boc-Lys(Boc)-OH + Ex 55                       | 74 | 73 | 68                         |    |    | 15       |
| 216                 | Boc-Lys(Boc)-Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Met-OMe                                                                                        | D2; Boc-Lys(Boc)-OH + Ex 58                       |    | 70 | 60                         |    | 48 | 25       |
| 217                 | Z-Pro-Gln-Gln-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OMe                                                                                       | C1; 54 + Ex 47                                    | 67 |    |                            |    | 13 | 48       |
| 218                 | H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Thr(Bzl)-OBzl . TFA                                                                                   | F2; 223                                           | 68 |    | 49                         |    | 24 | 1        |

TABULKA XIX

| Výchozí materiál<br>č. | Boc-Tyr(Bu <sup>t</sup> )-D-Ala-Gly-Phe-<br>-Leu-X<br>X | Metoda                             | D  | $R_f \times 10^2$<br>H | Q  | Poznámky |
|------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------|----|------------------------|----|----------|
| 219                    | D-Ala-OMe                                               | B1; 161 + H-D-Ala-OMe . HCl        | 80 | 84                     | 55 | 25       |
| 220                    | Ala-OMe                                                 | B1; 161 + H-Ala-OMe . HCl          | 72 | 78                     | 54 | 1        |
| 221                    | Gly-OMe                                                 | B1; 161 + H-Gly-OMe-HCl            | 87 | 75                     | 61 | 25       |
| 222                    | D-Thr-OBu <sup>t</sup>                                  | B1; 161 + H-D-Thr-OBu <sup>t</sup> | 82 |                        | 49 | 25       |
| 223                    | Thr(Bzl)-OBzl                                           | B1; 161 + H-Thr(Bzl)-OBzl . HCl    | 85 | 66                     | 64 | 44       |

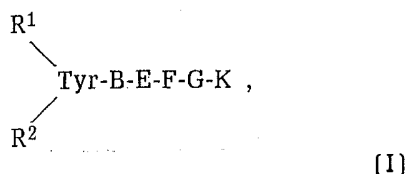
## Poznámky (tabulky IV až XIX)

- 1 vyčištěno vysrážením
- 2 teplota tání 160 až 161 °C (rozklad)
- 3 překrystalováno z petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C)
- 4 překrystalováno ze směsi isopropanolu a etheru; teplota tání 181 až 183 °C
- 5 překrystalováno z isopropanolu; teplota tání 193 až 194 °C
- 6 chromatografováno na sloupci silikage-lu za použití chloroformu a 2% (objem/objem) methanolu v chloroformu jako elučních činidel
- 7 chromatografováno na sloupci silikage-lu za použití chloroformu jako elučního činidla
- 8 chromatografováno na sloupci silikage-lu za použití chloroformu a rozpouštědlového systému P jako elučních činidel
- 9 překrystalováno z ethylacetátu; teplota tání 128 až 130 °C
- 10 chromatografováno na sloupci silikage-lu za použití 25% (objem/objem) ethylacetátu v cyklohexanu
- 11 chromatografováno na sloupci silikage-lu za použití rozpouštědlového systému G jako elučního činidla
- 12 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 96 až 99 °C
- 13 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 202 až 203 °C
- 14 překrystalováno z ethylacetátu; teplota tání 122 až 123 °C
- 15 chromatografováno na sloupci silikage-lu za použití rozpouštědlových systémů P a Q jako elučních činidel
- 16 překrystalováno z ethylacetátu; teplota tání 177 až 179 °C
- 17 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 122 až 123 °C
- 18 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 108,5 až 110 °C
- 20 překrystalováno z methanolu; teplota tání 219 až 220 °C
- 21 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 121 až 122 °C
- 22 překrystalováno ze směsi toluenu a ben-zenu
- 23 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 133 až 135 °C
- 24 chromatografováno na sloupci silikage-lu za použití rozpouštědlového systému P jako elučního činidla
- 25 chromatografováno na sloupci silikage-lu za použití 3% (objem/objem) methanolu v chloroformu jako elučního činidla
- 26 chromatografováno na sloupci silikage-lu za použití rozpouštědlového systému Q jako elučního činidla

- 27 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 122 až 124 °C
- 28 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 115 až 118 °C
- 29 překrystalováno z vodného methanolu; teplota tání 162 až 163 °C
- 30 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 130 až 132 °C
- 31 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 156 až 157 °C
- 32 lyofilizováno v přítomnosti chlorovodíku
- 33 lyofilizováno
- 34 chromatografováno na sloupci silikage-lu za použití rozpouštědlových systémů P, Q a K jako elučních činidel
- 35 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a cyklohexanu; teplota tání 163 až 164° Celsia
- 36 překrystalováno ze směsi methanolu a etheru; teplota tání 130 až 131 °C
- 37 během zpracování dojde k hydrolýze esteru; viz výchozí materiál č. 137
- 38 chromatografováno na sloupci silikage-lu za použití rozpouštědlového systému K jako elučního činidla
- 39 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 172 až 174 °C
- 40 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 140 až 141 °C
- 41 chromatografováno na sloupci silikage-lu za použití směsi ethylacetátu a methanolu jako elučního činidla
- 42 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 162 až 165 °C (rozklad)
- 43 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 111 až 113 °C
- 44 chromatografováno na sloupci silikage-lu za použití 1% (objem/objem) methanolu v chloroformu jako elučního činidla
- 45 teplota tání 121 až 122 °C
- 46 chromatografováno na sloupci silikage-lu za použití rozpouštědlových systémů Q a K jako elučních činidel
- 47 překrystalováno z ethylacetátu; teplota tání 248 až 250 °C
- 48 vyčištěno na molekulárním sítu Sephadex LH20 v dimethylformamidu
- 49 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 152 až 155 °C
- 50 překrystalováno ze směsi ethylacetátu a petroletheru (teplota varu 60 až 80° Celsia); teplota tání 164 až 168 °C
- 51 chromatografováno na sloupci silikage-lu za použití 5% (objem/objem) methanolu v ethylacetátu.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

## 1. Způsob výroby polypeptidů obecného vzorce I



ve kterém

$R^1$  znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

$R^2$  představuje atom vodíku nebo zbytek vybraný ze skupiny zahrnující alkanoylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxykarbo-nylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku a zbytky aminokyselin Arg, Gly, Glu, Asp, Phe,  $\beta$ -Ala nebo Lys či D-Lys, z nichž oba posled-ně jmenované mohou být popřípadě substi-tuovány na  $\epsilon$ -aminoskupině alkoxykarbo-nylovým zbytkem se 2 až 6 atomy uhlíku, ne-bo  $R^2$  představuje dva až šest zbytků  $\alpha$ -ami-nokyselin spojených dohromady normálními peptidickými vazbami, kteréžto zbytky ami-nokyselin jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující Gly, Lys, D-Lys, Pro, Phe, Gln, Glu, Leu, Arg a Asp, přičemž zbytky Lys, D-Lys a Arg mohou být popřípadě al-ternativně napojeny přes své  $\epsilon$ -amino-, resp. guanidinoskupiny a zbytky Asp a Glu mohou být popřípadě alternativně napojeny přes své  $\beta$ -, resp.  $\gamma$ -karboxyskupiny,

B znamená zbytek D-Ser nebo D-Thr, oba popřípadě substituované na  $\beta$ -hydroxylové skupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo B znamená zbytek D-Ala, D-Leu, D-Asp, D-Lys, D-Trp, D-Met,  $\beta$ -Ala nebo Aza-la,

E představuje zbytek Gly,  $\beta$ -Ala nebo Az-gly,

F znamená zbytek Phe, hexahydroPhe, Azphe nebo hexahydroAzphe, které mohou být popřípadě substituované na  $\alpha$ -amino-skupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

G představuje zbytek Leu, D-Leu, Met, D-Met, Nle, D-Nle, Ile nebo D-Ile, které mo-hou být popřípadě substituované na  $\alpha$ -ami-noskupině alkylovou skupinou s 1 až 6 ato-my uhlíku, nebo G znamená zbytek Pro, Az-leu nebo Azpro a

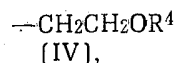
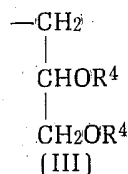
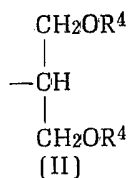
K znamená hydroxyskupinu, aminoskupi-nu, zbytek obecného vzorce



kde

$R^3$  představuje alkylovou, alkenylovou ne-bo hydroxyalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku nebo alkylaminoal-kylovou skupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku,

přičemž v obou posledně zmíněných skupi-nách je dusíkový atom popřípadě substitu-ován benzyloxykarbonylovou skupinou, nebo  $R^3$  představuje fenylový zbytek nebo zbytek obecného vzorce II, III nebo IV



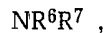
kde

$R^4$  znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, nebo K představuje zbytek obecného vzorce



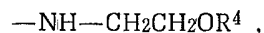
kde

$R^5$  znamená alkylovou nebo cykloalkylo-vou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, zbytek obecného vzorce



v němž

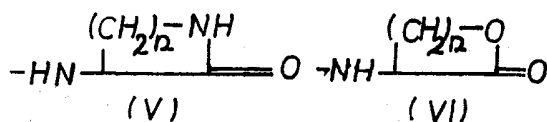
$R^6$  a  $R^7$  buď znamenají alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo jsou  $R^6$  a  $R^7$  spo-jeny za vzniku pětičlenného nebo šestičlen-ného kruhu, který popřípadě obsahuje he-teroatom, zbytek obecného vzorce



kde

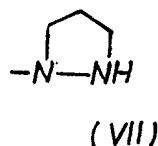
$R^4$  má shora uvedený význam, dále hydroxyalkylaminoskupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, [alkylamino]alkylaminosku-pinu nebo [dialkylamino]alkylaminoskupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku, nebo K předsta-vuje zbytek Gly-OR<sup>8</sup>, D-Thr-OR<sup>8</sup>, Thr-OR<sup>8</sup>, D-Ala-OR<sup>8</sup> nebo Ala-OR<sup>8</sup>, v nichž  $R^8$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 ato-my uhlíku nebo zbytek shora uvedeného obecného vzorce II, III nebo IV, v nichž  $R^4$  má shora uvedený význam, nebo K předsta-vuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlí-ku, nebo

G a K společně představují D- nebo L-for-my zbytku obecného vzorce V nebo VI

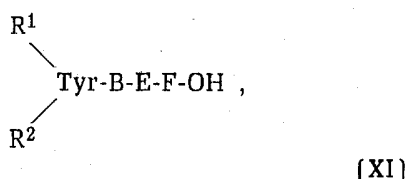
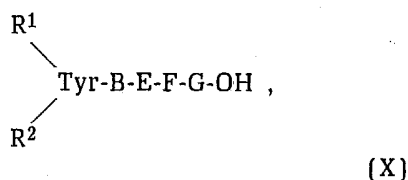


kde

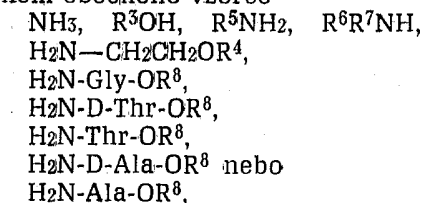
$n$  je celé číslo o hodnotě 1 až 4, nebo zbytek vzorce VII



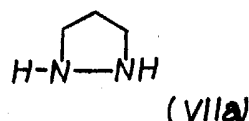
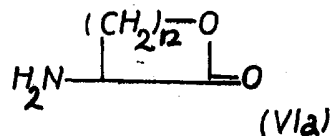
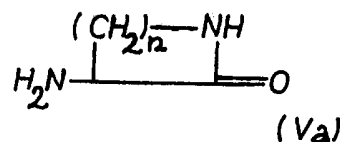
a farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami těchto polypeptidů shora uvedeného obecného vzorce I, které obsahují bazické funkce, a farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s bázemi těchto polypeptidů shora uvedeného obecného vzorce I, které obsahují kyselé funkce, vyznačující se tím, že se z chráněného polypeptidu odštěpí jedna nebo několik chránicích skupin peptidů za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, popřípadě se k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém K má jiný význam než hydroxylová skupina nebo kde K představuje zbytek Gly-OR<sup>8</sup>, D-Thr-OR<sup>8</sup>, Thr-OR<sup>8</sup>, D-Ala-OR<sup>8</sup> nebo Ala-OR<sup>8</sup>, v nichž R<sup>8</sup> má jiný význam než atom vodíku, nebo kde G a K společně tvoří zbytek shora uvedeného vzorce V, VI nebo VII, karboxylová kyselina obecného vzorce X nebo XI



kde jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam, nebo její aktivovaný derivát, nechá reagovat s alkoholem nebo aminem obecného vzorce



kde jednotlivé obecné symboly mají shora uvedený význam s tím, že R<sup>8</sup> neznámá atom vodíku, popřípadě s aminem obecného vzorce Va, Via nebo VIIa



kde  $n$  má shora uvedený význam.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

R<sup>1</sup> znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R<sup>2</sup> představuje atom vodíku nebo v případě, že R<sup>1</sup> znamená atom vodíku, představuje R<sup>2</sup> alkanoylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo zbytek aminokyseliny Arg, Gly, Glu, Asp, Phe,  $\beta$ -Ala nebo Lys či D-Lys, nebo R<sup>2</sup> představuje dva až šest zbytků  $\alpha$ -aminokyselin spojených dohromady normálními peptidickými vazbami, kteréžto zbytky aminokyselin jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující Gly, Lys, D-Lys, Pro, Phe, Gln, Glu, Leu, Arg a Asp, přičemž zbytky Lys, D-Lys a Arg mohou být popřípadě alternativně napojeny přes své  $\epsilon$ -amino-, resp. guanidinoskupiny a zbytky Asp a Glu mohou být popřípadě alternativně napojeny přes své  $\beta$ -, resp.  $\gamma$ -karboxyskupiny,

B znamená zbytek D-Ser nebo D-Thr, oba popřípadě substituované na  $\beta$ -hydroxylové skupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo B znamená zbytek D-Ala, D-Asp, D-Lys, D-Trp, D-Met nebo Azala,

E představuje zbytek Gly nebo Azgly,

F znamená zbytek Phe, popřípadě substituovaný na  $\alpha$ -aminoskupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo znamená zbytek hexahydroPhe, Azphe nebo hexahydroAzphe,

G představuje zbytek Leu, D-Leu, Met, D-Met, Nle, D-Nle, Ile nebo D-Ile, které mohou být popřípadě substituované na  $\alpha$ -aminoskupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo G znamená zbytek Pro, Azleu nebo Azpro a

K znamená hydroxyskupinu, aminoskupinu, zbytek obecného vzorce



kde

$R^3$  představuje alkylovou, alkenylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkylovou skupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku, fenylový zbytek nebo zbytek shora uvedeného obecného vzorce II, III nebo IV, kde  $R^4$  znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, nebo K představuje zbytek obecného vzorce



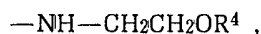
kde

$R^5$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, zbytek obecného vzorce



v němž

$R^6$  a  $R^7$  buď znamenají alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo jsou  $R^6$  a  $R^7$  spojeny za vzniku pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který popřípadě obsahuje heteroatom, zbytek obecného vzorce



kde

$R^4$  má shora uvedený význam, nebo G a K společně představují D- nebo L-formy zbytku shora uvedeného obecného vzorce V nebo VI, kde n je celé číslo o hodnotě 1 až 4, nebo představují zbytek shora uvedeného vzorce VII,

s tím, že alespoň jeden ze symbolů B, E, F a G představuje zbytek  $\alpha$ -aza-aminokyseliny, vyznačující se tím, že se z odpovídajícího chráněného polypeptidu odštěpí jedna nebo několik chráněných skupin peptidů za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jednotlivé obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam, popřípadě se k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém K má jiný význam než hydroxylová skupina nebo kde G a K společně tvoří zbytek shora uvedeného obecného vzorce V, VI nebo VII, karboxylová kyselina shora uvedeného obecného vzorce X nebo XI, kde jednotlivé obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam, nebo její aktivovaný derivát, nechá reagovat s alkoholem nebo aminem vzorce  $NH_3$ ,  $R^3OH$ ,  $R^5NH_2$ ,  $R^6R^7NH$ , nebo  $H_2N-CH_2CH_2OR^4$ , kde jednotlivé obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam, popřípadě s aminem shora uvedeného obecného vzorce Va, VIa nebo VIIa, v nichž n má v tomto bodu uvedený význam.

3. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

$R^1$  znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

$R^2$  představuje atom vodíku nebo v případě, že  $R^1$  znamená atom vodíku, představu-

je  $R^2$  alkanoylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo zbytek aminokyseliny Arg, Gly, Glu, Asp, Phe,  $\beta$ -Ala nebo Lys či D-Lys, nebo  $R^2$  představuje dva až šest zbytků  $\alpha$ -aminokyselin spojených dohromady normálními peptidickými vazbami, kteréžto zbytky aminokyselin jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující Gly, Lys, D-Lys, Pro, Phe, Gln, Glu, Leu, Arg a Asp, přičemž zbytky Lys, D-Lys a Arg mohou být popřípadě alternativně napojeny přes své  $\epsilon$ -amino-, resp. guanidinoskupiny a zbytky Asp a Glu mohou být popřípadě alternativně napojeny přes své  $\beta$ -, resp.  $\gamma$ -karboxyskupiny,

B znamená zbytek D-Ser nebo D-Thr, oba popřípadě substituované na  $\beta$ -hydroxylové skupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo B znamená zbytek D-Ala, D-Asp, D-Lys, D-Trp nebo D-Met,

E představuje zbytek Gly,

F znamená zbytek Phe, popřípadě substituovaný na  $\alpha$ -aminoskupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo znamená zbytek hexahydroPhe,

G představuje zbytek Leu, D-Leu, Met, D-Met, Nle, D-Nle, Ile nebo D-Ile, které mohou být popřípadě substituované na  $\alpha$ -aminoskupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo G znamená zbytek Pro a

K znamená hydroxyskupinu, aminoskupinu, zbytek obecného vzorce



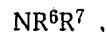
kde

$R^3$  představuje alkylovou, alkenylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkylovou skupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku, fenylový zbytek nebo zbytek shora uvedeného obecného vzorce II, III nebo IV, kde  $R^4$  znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, nebo K představuje zbytek obecného vzorce



kde

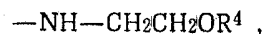
$R^5$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, zbytek obecného vzorce



v němž

$R^6$  a  $R^7$  buď znamenají alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo jsou  $R^6$  a  $R^7$  spojeny za vzniku pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který popřípadě obsahuje heteroatom,

zbytek obecného vzorce



kde

$R^4$  má shora uvedený význam,

nebo G a K společně představují D- nebo L-formy zbytku shora uvedeného obecného vzorce V nebo VI, kde  $n$  je celé číslo o hodnotě 1 až 4, nebo představují zbytek shora uvedeného vzorce VII,

vyznačující se tím, že se z odpovídajícího chráněného polypeptidu odštěpí jedna nebo několik chránících skupin peptidů za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jednotlivé obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam, popřípadě se k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém K má jiný význam než hydroxylová skupina nebo kde G a K společně tvoří zbytek shora uvedeného obecného vzorce V, VI nebo VII, karboxylová kyselina shora uvedeného obecného vzorce X nebo XI, kde jednotlivé obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam, nebo její aktivovaný derivát, nechá reagovat s alkoholem nebo aminem vzorce  $\text{NH}_3$ ,  $\text{R}^3\text{OH}$ ,  $\text{R}^5\text{NH}_2$ ,  $\text{R}^6\text{R}^7\text{NH}$  nebo  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_4$ , kde jednotlivé obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam, popřípadě s aminem shora uvedeného obecného vzorce Va, VIa nebo VIIa, v nichž  $n$  má v tomto bodu uvedený význam.

4. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

$\text{R}^1$  znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

$\text{R}^2$  představuje atom vodíku nebo v případě, že  $\text{R}^1$  znamená atom vodíku, představuje  $\text{R}^2$  alkanoylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo zbytek aminokyseliny Arg, Gly, Glu, Asp, Phe,  $\beta$ -Ala nebo Lys či D-Lys, z nichž oba posledně jmenované mohou být popřípadě substituovány na  $\epsilon$ -aminoskupině

zbytkem H-Glu-Gly-OH, H-Phe-, H-Gly-Gly-Gly-, H-Asp- nebo H-Lys-,

B znamená zbytek D-Ser nebo D-Thr, oba popřípadě substituované na  $\beta$ -hydroxylové skupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo B znamená zbytek D-Ala nebo Azala,

E představuje zbytek Gly nebo Azgly,

F znamená zbytek Phe, popřípadě substituovaný na  $\alpha$ -aminoskupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo znamená zbytek Azphe,

G představuje zbytek Leu, Met, Nle nebo Ile, které mohou být popřípadě substituované na  $\alpha$ -aminoskupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo G znamená zbytek Azleu nebo Azpro a

K znamená hydroxyskupinu, aminoskupinu, zbytek obecného vzorce



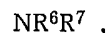
kde

$\text{R}^3$  představuje alkylovou, alkenylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkylovou skupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek, zbytek obecného vzorce

$\text{NHR}^5$ ,

kde

$\text{R}^5$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo zbytek obecného vzorce



v němž

$\text{R}^6$  a  $\text{R}^7$  buď znamenají alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo jsou  $\text{R}^6$  a  $\text{R}^7$  spojeny za vzniku pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který popřípadě obsahuje heteroatom, s tím, že alespoň jeden ze symbolů B, E, F a G představuje zbytek  $\alpha$ -azaaminokyseliny, vyznačující se tím, že se z odpovídajícího chráněného polypeptidu odštěpí jedna nebo několik chránících skupin peptidů za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jednotlivé obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam, popřípadě se, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém K má jiný význam než hydroxylová skupina, karboxylová kyselina shora uvedeného obecného vzorce X nebo XI, kde jednotlivé obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam, nebo její aktivovaný derivát, nechá reagovat s alkoholem nebo aminem vzorce  $\text{NH}_3$ ,  $\text{R}^3\text{OH}$ ,  $\text{R}^5\text{NH}_2$  nebo  $\text{R}^6\text{R}^7\text{NH}$ , kde jednotlivé obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam.

5. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

$\text{R}^1$  znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

$\text{R}^2$  představuje atom vodíku nebo v případě, že  $\text{R}^1$  znamená atom vodíku, představuje  $\text{R}^2$  alkanoylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo zbytek aminokyseliny Arg, Gly, Glu, Asp, Phe,  $\beta$ -Ala nebo Lys či D-Lys, z nichž oba posledně jmenované mohou být popřípadě substituovány na  $\epsilon$ -aminoskupině

zbytkem H-Glu-Gly-OH, H-Phe-, H-Gly-Gly-Gly-, H-Asp- nebo H-Lys,

B znamená zbytek D-Ser nebo D-Thr, oba popřípadě substituované na  $\beta$ -hydroxylové skupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo B znamená zbytek D-Ala,

E představuje zbytek Gly,

F znamená zbytek Phe, popřípadě substituovaný na  $\alpha$ -aminoskupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

G představuje zbytek Leu, Met, Nle nebo Ile, které mohou být popřípadě substituované na  $\alpha$ -aminoskupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku a

K znamená hydroxyskupinu, aminoskupinu, zbytek obecného vzorce



kde

$\text{R}^3$  představuje alkylovou, alkenylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s nej-

výše 6 atomů uhlíku, alkylaminoalkylovou skupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek,  
zbytek obecného vzorce

$$\text{NHR}^5,$$

kde

$\text{R}^5$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo zbytek obecného vzorce

$$\text{NR}^6\text{R}^7,$$

v němž

$\text{R}^6$  a  $\text{R}^7$  buď znamenají alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo jsou  $\text{R}^6$  a  $\text{R}^7$  spojeny za vzniku pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který popřípadě obsahuje heteroatom, vyznačující se tím, že se z odpovídajícího chráněného polypeptidu odštěpí jedna nebo několik chráněných skupin peptidů za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jednotlivé obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam, popřípadě se k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém K má jiný význam než hydroxylová skupina, karboxylová kyselina shora uvedeného obecného vzorce X nebo XI, kde jednotlivé obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam, nebo její aktivovaný derivát, nechá reagovat s alkoholem nebo aminem vzorce  $\text{NH}_3$ ,  $\text{R}^3\text{OH}$ ,  $\text{R}^5\text{NH}_2$  nebo  $\text{R}^6\text{R}^7\text{NH}$ , kde jednotlivé obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam.

6. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

$\text{R}^1$  znamená atom vodíku,

$\text{R}^2$  představuje atom vodíku nebo zbytek aminokyseliny Arg, Gly, Glu, Asp, Phe,  $\beta$ -Ala nebo Lys či D-Lys, z nichž oba posledně jmenované mohou být popřípadě substituovány

na  $\epsilon$ -aminoskupině zbytkem H-Glu-Gly-OH, H-Phe-, H-Gly-Gly-Gly-, H-Asp nebo H-Lys,

B znamená zbytek D-Ser nebo D-Thr, oba popřípadě substituované na  $\beta$ -hydroxylové skupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo B znamená zbytek D-Ala nebo Azala,

E představuje zbytek Gly nebo Azgly,

F znamená zbytek Phe, popřípadě substituovaný na  $\alpha$ -aminoskupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo znamená zbytek Azphe,

G představuje zbytek Leu, Met, Nla, nebo Ile, které mohou být popřípadě substituované na  $\alpha$ -aminoskupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo G znamená zbytek Azleu nebo Azpro a

K znamená hydroxyskupinu, aminoskupinu, zbytek obecného vzorce  $\text{OR}^3$

kde

$\text{R}^3$  představuje alkylovou, alkenylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s

nejvýše 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkylovou skupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek,  
zbytek obecného vzorce

$$\text{NHR}^5,$$

kde

$\text{R}^5$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo zbytek obecného vzorce

$$\text{NR}^6\text{R}^7,$$

v němž

$\text{R}^6$  a  $\text{R}^7$  buď znamenají alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo jsou  $\text{R}^6$  a  $\text{R}^7$  spojeny za vzniku pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který popřípadě obsahuje heteroatom, s tím, že alespoň jeden ze symbolů B, E, F a G představuje zbytek  $\alpha$ -aza-aminokyseliny, vyznačující se tím, že se z odpovídajícího chráněného polypeptidu odštěpí jedna nebo několik chráněných skupin peptidů za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém jednotlivé obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam, popřípadě se k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém K má jiný význam než hydroxylová skupina, karboxylová kyselina shora uvedeného obecného vzorce X nebo XI, kde jednotlivé obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam, nebo její aktivovaný derivát, nechá reagovat s alkoholem nebo aminem vzorce  $\text{NH}_3$ ,  $\text{R}^3\text{OH}$ ,  $\text{R}^5\text{NH}_2$  nebo  $\text{R}^6\text{R}^7\text{NH}$ , kde jednotlivé obecné symboly mají v tomto bodu uvedený význam.

7. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

$\text{R}^1$  znamená atom vodíku,

$\text{R}^2$  představuje atom vodíku nebo zbytek aminokyseliny Arg, Gly, Glu, Asp, Phe,  $\beta$ -Ala nebo Lys či D-Lys, z nichž oba posledně jmenované mohou být popřípadě substituovány

na  $\epsilon$ -aminoskupině zbytkem H-Glu-Gly-OH, H-Phe-, H-Gly-Gly-Gly-, H-Asp nebo H-Lys,

B znamená zbytek D-Ser nebo D-Thr, oba popřípadě substituované na  $\beta$ -hydroxylové skupině alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo B znamená zbytek D-Ala,

E představuje zbytek Gly,

F znamená zbytek Phe,

G představuje zbytek Leu, Met, Nle nebo Ile a

K znamená hydroxyskupinu, aminoskupinu, zbytek obecného vzorce

$$\text{OR}^3,$$

kde

$\text{R}^3$  představuje alkylovou, alkenylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinu s nejvýše 6 atomy uhlíku, alkylaminoalkylovou skupinu s nejvýše 10 atomy uhlíku nebo fenylový zbytek,

zbytek obecného vzorce