



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

207579
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 101/04

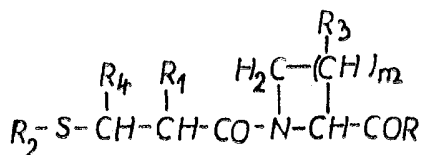
(22) Přihlášeno 11 02 77
(21) (PV 2329-79)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 02 76
(657792) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 15 09 80
(45) Vydáno 15 03 84

(72)
Autor vynálezu ONDETTI MIGUEL ANGEL, PRINCETON a CUSHMAN DAVID W.,
TRENTON, N. J. (Sp. st. a.)
(73)
Majitel patentu E. R. SQUIBB & SONS, INC., PRINCETON, N. J. (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy prolinových derivátů

1

Vynález se týká způsobu přípravy nových prolinových derivátů obecného vzorce I



(I)

kde znamená

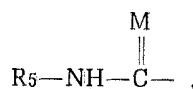
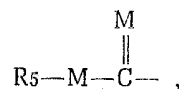
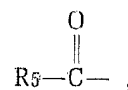
R hydroxylovou skupinu, aminoskupinu NH₂ nebo alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R₁ a R₄ každý atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

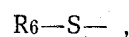
R₂ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu substituovanou popřípadě atomem halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, fenylalkylovou, difenylalkylovou nebo trifenylalkylovou skupinu vždy s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu, alkylthiomethylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém

2

podílu, fenylalkylmethylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu, alkanoylamidomethylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkanoylovém podílu, skupinu obecného vzorce



nebo



kde znamená

R₅ alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenylalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

R₆ alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu substituovanou popřípadě atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, hydroxyalkylo-

vou, amino(karboxy)alkylovou skupinu vždy s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

M atom kyslíku nebo síry,

R₃ atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, m číslo 1, 2 nebo 3, a jejich bazických solí.

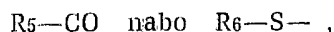
Každý atom uhlíku, který má substituent R₁, R₃ a R₄, je asymetrický, jestliže uvedeným substituentem je jiná skupina než atom vodíku.

Ze sloučenin obecného vzorce I jsou zvláště výhodné sloučeniny, ve kterých znamená

R hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R₁ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R₂ atom vodíku, skupinu obecného vzorce



R₃ a R₄ každý atom vodíku,

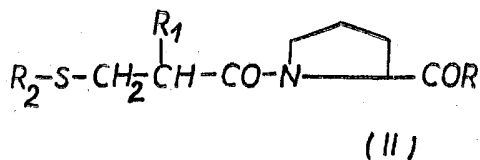
R₅ alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, zvláště methylovou nebo fenylovou skupinu,

R₆ alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, zvláště methylovou nebo ethylovou skupinu, a

m číslo 2.

Obzvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce II

vzorce II

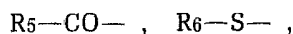


kde znamená

R hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R₁ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R₂ atom vodíku, skupinu obecného vzorce



R₅ alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, zvláště však alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, a R₆ alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku.

Ze sloučenin obecného vzorce II jsou zvláště výhodnými podskupiny, jejichž výhodnost stoupá od podskupiny a) po podskupinu q), přičemž tyto podskupiny představují obzvláště výhodné sloučeniny připravované způsobem podle vynálezu.

a) R znamená hydroxylovou skupinu,

b) R₂ znamená atomy vodíku nebo alka-

noylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

c) R₂ znamená atom vodíku,

d) R₂ znamená acetylovou skupinu,

e) R₁ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

f) R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

g) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku nebo methylovou skupinu,

h) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku nebo methylovou skupinu, R₂ atom vodíku nebo acetylovou skupinu,

i) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ a R₂ každý atom vodíku,

j) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku, R₂ acetylovou skupinu,

k) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ methylovou skupinu, R₂ acetylovou skupinu,

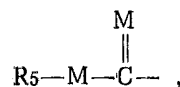
l) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ a R₂ každý atom vodíku,

m) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ methylovou skupinu, R₂ atom vodíku,

n) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku, R₂ alkylthioskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

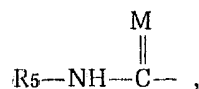
o) R znamená hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, zvláště atom vodíku nebo methylovou skupinu,

p) R₂ znamená skupinu obecného vzorce



kde M znamená atom kyslíku nebo síry,

q) R₂ znamená skupinu obecného vzorce



kde M znamená atom kyslíku nebo síry, s výhodou atom síry.

Připomíná se, že mezi výhodné skupiny sloučenin patří také sloučeniny s případnými kombinacemi uvedených skupin.

Obzvláště výhodnými jsou stereoisomery, ve kterých je prolin v L-formě.

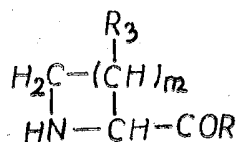
Alkylovými skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku jsou alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem od skupiny methylové po heptylovou skupinu, jako je například skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, terc.-butylová, pentylová, isopentylová a podobné skupiny. Alkoxy skupinami s 1 až 7 atomy uhlíku jsou skupiny téhož typu mající však atom kyslíku, jako je například methoxy skupina, ethoxy skupina, propoxy skupina, isopropoxy skupina, butoxy skupina, isobutoxy skupina, terc.-butoxy skupina a podobné skupiny. Z alkylových skupin a z alkoxy skupin se dává přednost skupinám s 1 až 4 atomy uhlíku a zvláště s 1 až 2 atomy uhlíku. Výhodnou fenyalkylovou skupinou je fenylmethylová skupina. Případným výra-

zem „nižší“ se vždy rozumí skupina s 1 až 7 atomy uhlíku.

Alkanoylovými skupinami jsou skupiny s acylovým zbytkem alifatické kyseliny s 2 až 7 atomy uhlíku, jako je například skupina acetylová, propionyllová, butyrylová, isobutyrylová a podobné skupiny. Dává se přednost alkanoylovým skupinám s až 4 atomy uhlíku a zvláště skupině acetylové.

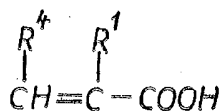
Atomem halogenu se míní atom chloru, bromu, fluoru nebo jodu, dává se však přednost atomu chloru a bromu. Substituovaná fenylová skupina má s výhodou substituent v poloze 4 kruhu. Hydroxyalkylová skupina má hydroxylovou skupinu na alkylovém popsaném řetězci, s výhodou na koncovém atomu uhlíku; jde např. o hydroxymethyllovou skupinu nebo o 2-hydroxyethyllovou skupinu. Amino(karboxy)alkylové skupiny mají jednu aminoskupinu a jednu karboxylovou skupinu na charakterizované alkylové skupině, s výhodou obě na jednom atomu uhlíku, například na koncovém atomu uhlíku; výhodná je například 2-amino-2-karboxyethyllová skupina.

Sloučeniny obecného vzorce I se připravují acylací sloučenin obecného vzorce III



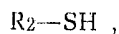
(III)

kde R, R₃, m má význam uvedený u obecného vzorce I, kyselinou obecného vzorce IV



(IV)

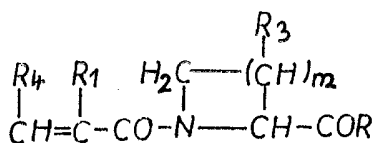
kde R₁, R₄ má význam uvedený u obecného vzorce I, a na vzniklý produkt se aduje anion thiolu nebo kyselina obecného vzorce VII



(VII)

kde R₂ má shora uvedený význam.

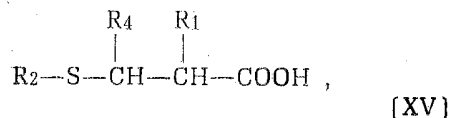
Kyselina akrylová se nejdříve převádí na formu halogenidu kyseliny, pak se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XIII



(XIII)

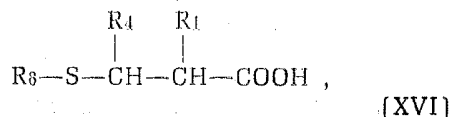
a na tento meziprodukt se aduje thiol nebo thiokyselina obecného vzorce VII.

Kyselina akrylová obecného vzorce IV se může také nechat reagovat nejdříve s thiokyselinou obecného vzorce VII, kde R₂ má shora uvedený význam, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XV,



která se převádí na svůj halogenid kyseliny, například thionylchloridem, pak se kopuluje na sloučeninu obecného vzorce III.

Kyselina nebo ester obecného vzorce III se může také acylovat chráněnou formou ω-merkaptalkanové kyseliny obecného vzorce XVI



kde R₃ znamená chránicí skupinu a R₁, R₄ mají shora uvedený význam. Takovou chránicí skupinou je například atom chloru nebo bromu, jodu nebo tosyloxy skupina nebo podobné skupiny. Po acylaci se z produktů odštěpí chránicí skupina známým způsobem, jako je například zpracování horkou trifluoroctovou kyselinou, studenou trifluormethansulfonovou kyselinou, octanem rtuťnatým, sodíkem v kapalném amoniaku, zinkem a chlorovodíkovou kyselinou a podobnými způsoby.

Produkty obecného vzorce I mají jeden nebo několik asymetrických atomů. Jestliže se R₁, R₃ nebo R₄ liší od atomu vodíku, je atom uhlíku, na který jsou vázány, asymetrický.

Sloučeniny jsou proto stereoisomerní nebo jsou ve formě racemických směsí. Všechny formy sloučenin, spadají pod obecný vzorec I, se připravují způsobem podle vynálezu. Při způsobu podle vynálezu se může použít racemátu nebo jednoho enantiomeru jakožto výchozí látky. Jestliže se použije racemické výchozí látky při způsobu podle vynálezu, mohou se získané stereoisomery oddělit obvyklou chromatografií nebo frakcionovanou krystalizací. Obecně L-isomer se zřetelem na atom uhlíku aminokyseliny představuje výhodnou isomerní formu. Také D-isomer se zřetelem na α-uhlíkový atom v acylovém postranním řetězci (například atom uhlíku nesoucí R₁), je výhodný.

Sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, vytvářejí zásadité soli s různými anorganickými kyselinami nebo organickými kyselinami; tyto soli jsou rovněž ve vynálezu zahrnuty. Takové soli zahrnují amoniové soli, soli alkalických kovů jako sodíku a draslíku, které jsou vý-

hodné, soli kovů alkalických zemin jako vápenaté a hořečnaté soli, soli organických zásad, například dicyklohexylaminová sůl, benzathinová, N-methyl-D-glukaminová, hydrabaminová sůl, soli s aminokyselinami jako argininem, lysinem a podobné soli. Výhodné jsou netoxické, fyziologicky vhodné soli, jakékoliv jiné soli jsou rovněž použitelné, například při izolaci nebo čištění produktu, jak je objasněno v příkladech praktického provedení na případu dicyklohexylaminové soli.

Soli se připravují běžným způsobem reakcí produktu ve formě volné kyseliny s jedním nebo několika ekvivalenty vhodné zásady poskytující žádaný kation v rozpouštědle nebo v prostředí, ve kterém je sůl nerozpustná, nebo ve vodě a odstraněním vody vymrazovacím sušením. Zpracováním soli nerozpustnou kyselinou jako katexovou pryskyřicí ve vodíkové formě (například pryskyřicí na bázi polystyrensulfony kyseliny, jako je Dowex 50) nebo vodnou kyselinou a extrakcí organickým rozpouštědlem, například ethylacetátem, dichlormethanem nebo podobným rozpouštědlem se může získat ze soli kyselina ve volné formě a popřípadě se může připravit jiná sůl.

V připojených příkladech jsou popsány případy zvláště výhodného provedení způsobu podle vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, inhibují konverzi dekaeptidangiotensinu I na angiotensin II a jsou proto užitečné pro snížení nebo odstranění hypertenze působené angiotensinem. Působení enzymu reninu na angiotensinogen, pseudoglobulin v krevní plazmě, produkuje angiotensin I. Angiotensin I se převádí enzymem převádějícím angiotensin (ACE) na angiotensin II. Angiotensin II je aktivní, tlak snižující látkou, která se považuje za příčinu různých forem hypertenze u různých druhů savců, například u krys a psů. Sloučeniny, připravené způsobem podle vynálezu, se podílí na sledu angiotensin (renin) → angiotensin I → angiotensin II inhibicí enzymu převádějícího angiotensin a redukci nebo eliminací tvoření tlak ovlivňující látky angiotensin II.

Při podání prostředku, obsahujícího jednu sloučeninu obecného vzorce I nebo kombinaci sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky vhodné soli, se tudíž odstraní angiotensinem vyvolaná hypertenze u savců, kteří jí trpí. Ke snížení krevního tlaku je vhodná jedna dávka nebo s výhodou dvě až čtyři rozdělené denní dávky 0,1 až 100, s výhodou až 50 mg/kg denně, jak je ukázáno při pokusech na zvířatech popsaných S. L. Englem, T. R. Schaefferem, M. H. Waughem a B. Rubinem v Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 143, 483 (1973). Látka se s výhodou podává orálně, může se však použít také parenterálního způsobu jako subkutánního, intramuskulárního, intravenózního nebo intraperitoneálního.

Sloučenin připravených způsobem podle vynálezu se může použít ke snižování krevního tlaku při zpracování na tablety, kapsle nebo elixíry pro orální podání nebo na sterilní roztoky nebo suspenze pro parenterální podání. Kolem 10 až 500 mg sloučenin obecného vzorce I nebo směsi sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelných solí se zpracovává s fyziologicky přijatelnými pojidly, nosiči, excipienty, preservativy, stabilizátory, vonnými látkami atd. na jednotkové dávky, které jsou přijatelné pro farmaceutickou praxi. Množství aktivní látky v těchto přípravcích a formulacích je takové, aby se získala vhodná dávka pro indikované použití.

Jako pomocné přísady, kterých je možno použít pro tablety, kapsle a podobné formy se uvádějí: pojidla jako guma tragakant, akacia, kukuřičný škrob nebo želatina; excipienty jako dikalciumfosfát; desintegrační prostředky jako škrob obilný, škrob bramborový, kyselina alginová a podobné látky; maziva jako stearat hořečnatý; sladidla jako sacharóza, laktóza nebo sacharin; vonné látky jako pepermint, olej libavky nebo višňový extrakt. Jestliže je dávkovací formou kapsle, může obsahovat přídavně k již uvedeným látkám kapalně nosiče jako jsou mastné oleje.

Může se použít také různých dalších látek, jako jsou povlaky nebo jiné látky modifikující fyzikální formu jednotkové dávky. Například se tablety mohou povlékat šelakem, cukrem nebo jak šelakem, tak cukrem. Sirup nebo elixír může obsahovat aktivní sloučeninu, sacharózu jako sladidlo, methyl a propylparaben jako konzervační přísadu, barvivo a chuťovou přísadu jako višňovou nebo pomerančovou esenci.

Sterilní přípravky pro injekce se mohou formulovat známými způsoby z farmaceutické praxe rozpuštěním nebo suspendováním účinné látky v pojidle jako je voda pro injekce, přírodní rostlinné oleje jako sezamový olej, kokosový olej, podzemnicový olej, olej bavlníkových semen atd., nebo syntetická mastná pojidla jako je ethyloleát nebo podobné látky. Popřípadě se mohou přidávat pufrý, konzervační přísady, anti-oxidanty a podobné látky.

Způsob podle vynálezu objasňují přípojené příklady, které popisují zvláště výhodné způsoby provedení vynálezu.

Příklad 1

Metakryloylchlorid (4,16 g) se přidá do roztoku L-prolinu (3,45 g) ve směsi s vodou (100 ml) a kyselým uhličitánem sodným (12 g), ochladí se v ledové vodě za intenzivního míchání. Když je přidávání ukončeno, směs se míchá při teplotě místnosti po dobu dvou hodin a pak se extrahuje etherem. Vodná fáze se okyslí 1N-chlorovodíkovou kyselinou a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se odpaří k suchu

ve vakuu, zbytek se smíchá s thiooctovou kyselinou (3,5 g), přidá se několik krystalů azobisisobutyronitrilu a směs se zahřívá na parní lázni po dobu dvou hodin. Reakční směs se rozpustí v systému benzen-octová kyselina (75:25), a vnese se na sloupec silikagelu. Elucí stejnou směsí rozpouštědel se získá 1-(3-acetylthio-2-DL-methylpropanoyl)-L-prolin.

Příklad 2

Metakryloyl-L-prolin

L-prolin (23,0 g, 0,2 mol) se rozpustí v 100 ml vody a míchá se v ledové lázni. Metakryloylchlorid (19,6 ml, 0,2 mol) v 25 ml methylisobutylketonu se přidává po kapkách v průběhu tří hodin. 2N roztok hydroxidu sodného se přidává současně k udržování hodnoty pH reakční směsi na 7,0. V přidávání zásady se pokračuje po dobu čtyř hodin po dokončení přidání chloridu kyseliny. Hodnota pH reakční směsi se nastaví na 5, koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem. Vodná vrstva se pak okyslí na hodnotu pH 2,5 a extrahuje se dokonale ethylacetátem. Kyselé extrakty se promyjí solankou a vysuší se (síranem hořečnatým). Ethylacetátový roztok se zpracovává dicyklohexylaminem (40 ml) a ochladí se přes noc. Vzniklá bílá sraženina se odfiltruje a suší, čímž se získá 29 g (39 %) bílé pevné látky o teplotě tání 202 až 210 °C. Pevná látka se překrystaluje z 1,5 litru systému 3:1 acetonitril/isopropanol, čímž se získá 19,7 g metakryloyl-L-prolinu ve formě dicyklohexylaminové soli ve formě jemných bílých jehliček o teplotě tání 202 až 210 °C.

Sůl se rozpustí v systému voda/ethylacetát a směs se okyslí koncentrovanou chlo-

rovodíkovou kyselinou. Vzniklá suspenze se filtruje k odstranění jemné bílé sraženiny, která se dobře promyje ethylacetátem. Filtrát se nasýtí chloridem sodným a extrahuje se důkladně ethylacetátem. Extrakty se promyjí solankou, vysuší se (síranem hořečnatým) a odpaří se na čirý olej, který ztuhne. Krystalizací ze systému ethylacetát/hexan se získá 7,5 g (83 %) metakryloyl-L-prolinu ve formě krystalické pevné látky o teplotě tání 89 až 93 °C. Analytický vzorek se získá překrystalováním a má teplotu tání 95 až 98 °C.

Příklad 3

1-(3-Acetylthio-2-D-methylpropanoyl)-L-prolin

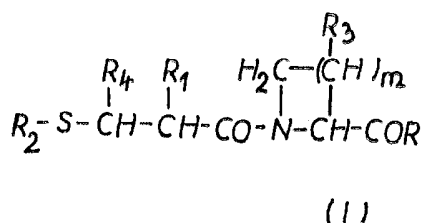
Metakryloyl-L-prolin (183 mg, 0,001 mol) se rozpustí v thiooctové kyselině (0,5 ml) a nechá se stát při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Roztok se odpaří ve vakuu za vzniku žlutého zbytku. Preparativní chromatografie v tenké vrstvě (silikagel, systém dichlormethan/methanol/octová kyselina 90:5:5) umožňuje izolaci čirého oleje (240 miligramů) jakožto hlavní frakce. Chromatografie v tenké vrstvě (systém dichlormethan/methanol/octová kyselina 90:5:5) potvrzuje, že materiál je 1-(3-acetylthio-2-DL-methylpropanoyl)-L-prolin.

$R_f = 0,35$; (systém benzen/octová kyselina 75:25) $R_f = 0,38$.

Olej se rozpustí v 3 ml acetonitrilu, zpracovává se dicyklohexylaminem až do zásadité reakce a ochladí se. Shromažďuje se bílá, krystalická sraženina (106 mg) o teplotě tání 175 až 181 °C. Krystalizací z isopropanolu se získá 1-(3-acetylthio-2-D-methylpropanoyl)-L-prolin ve formě dicyklohexylaminové soli, o teplotě tání 187 až 188 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob pro přípravu prolinových derivátů obecného vzorce I

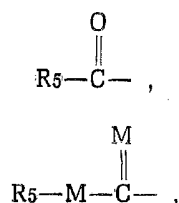


kde znamená

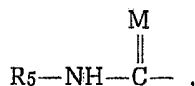
R hydroxyskupinu, aminoskupinu NH₂ nebo alkoxyskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

R₁ a R₄ každý atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

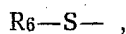
R₂ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou atomem halogenu, alkylovou skupinou nebo alkoxyskupinou vždy s 1 až 7 atomy uhlíku, dále znamená fenyalkylovou, difenyalkylovou nebo trifenyalkylovou skupinu vždy s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu, alkythiomethylovou skupinu, fenylalkylmethylovou skupinu vždy s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu, alkanoylamidomethylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkanoylovém podílu, skupinu obecného vzorce



11



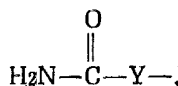
nebo



kde znamená

R₅ alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

R₆ alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu substituovanou popřípadě atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 7 atomy uhlíku, dále znamená hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, amino-(karboxy)alkylovou skupinu obecného vzorce



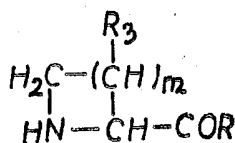
kde znamená Y alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

M atom kyslíku nebo síry,

R₃ atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku,

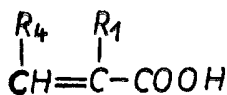
m číslo 1, 2 nebo 3,

a jejich bazických solí, vyznačený tím, že se acyluje sloučenina obecného vzorce III



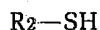
(III)

kde R, R₃ a m mají shora uvedený význam, kyselinou obecného vzorce IV



(IV)

kde R₁ a R₄ mají shora uvedený význam, a na vzniklý produkt se aduje anion thiolu nebo thiokyselina obecného vzorce VII

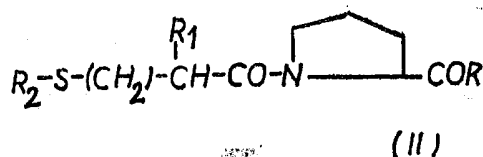


(VII),

kde R₂ má shora uvedený význam.

2. Způsob podle bodu 1 pro přípravu sloučenin obecného vzorce II

12

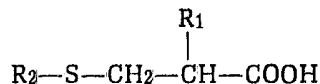


kde znamená R hydroxyskupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, R₁ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku, R₂ atom vodíku nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a jejich fyziologicky vhodných solí, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V



(V)

s kyselinou obecného vzorce VI



(VI),

kde R, R₁ a R₂ mají uvedený význam.

3. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V s kyselinou obecného vzorce VI, kde R znamená hydroxylovou skupinu a R₁, R₂ mají význam uvedený v bodu 2.

4. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V s kyselinou obecného vzorce VI, kde znamená R₂ atom vodíku nebo alkanoylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a R a R₁ mají význam uvedený v bodu 2.

5. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V s kyselinou obecného vzorce VI, kde znamená R₂ atom vodíku a R a R₁ mají význam uvedený v bodu 2.

6. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V s kyselinou obecného vzorce VI, kde znamená R₂ acetylovou skupinu a R a R₁ mají význam uvedený v bodu 2.

7. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V s kyselinou obecného vzorce VI, kde znamená R₁ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 7 atomy uhlíku a R a R₂ mají význam uvedený v bodu 2.

8. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V s kyselinou obecného vzorce VI, kde znamená R₁ atom vodíku nebo methylovou skupinu a R a R₂ mají význam uvedený v bodu 2.

9. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V s kyselinou obecného vzorce VI, kde znamená R hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku nebo methylovou skupinu a R₂ má význam uvedený v bodu 2.

10. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V s kyselinou obecného vzorce VI, kde znamená R hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku nebo methylovou skupinu, R₂ atom vodíku nebo acetylovou skupinu.

11. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V s kyselinou obecného vzorce VI, kde znamená R hydroxylovou skupinu, R₁ a R₂ každý atom vodíku.

12. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V s kyselinou obecného vzorce VI, kde znamená R hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku a R₂ acetylovou skupinu.

13. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V s kyselinou obecného vzorce VI, kde znamená R hydroxylovou skupinu, R₁ methylovou skupinu a R₂ acetylovou skupinu.

14. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V s kyselinou obecného vzorce VI, kde znamená R hydroxylovou skupinu, R₁ a R₂ znamená atom vodíku.

15. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V s kyselinou obecného vzorce VI, kde znamená R hydroxylovou skupinu, R₁ methylovou skupinu a R₂ atom vodíku.

16. Způsob podle bodu 2 vyznačený tím, že se nechá reagovat kyselina obecného vzorce VI, kde R₁ a R₂ mají význam uvedený v bodu 2 v L-formě.

17. Způsob podle bodu 15 vyznačený tím, že se nechá reagovat prolin v L-formě.

18. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce IV, kde znamená R hydroxylovou skupinu, R₁ atom vodíku, R₂ alkylthioskupinu s 1 až 7 atomy uhlíku.

19. Způsob podle bodu 14 vyznačený tím, že prolin je v L-formě.

20. Způsob podle bodu 13 vyznačený tím, že prolin je v L-formě.