



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216901
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 103/18

(22) Přihlášeno 07 01 74
(21) (PV 95-74)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 01 73
(321590) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 30 10 81

(45) Vydáno 15 01 85

(72)
Autor vynálezu

BOYES ROBERT NICHOL, AUBURN, DUCE BENJAMIN RANDALL,
WESTBOROUGH, SMITH EMIL RICHARD, SHREWSBURY, BYRNES
EUGENE WILLIAM, HOLDEN, WORCESTER (Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentu

AKTIEBOLAGET HÄSSLE, KÄRRAGATEN, MÖLNDAL (Švédsko)

(54) Způsob výroby nových anilidů kyselin aminoalkanových

1

Vynález se týká způsobu výroby nových anilidů kyselin aminoalkanových, které se osvědčily jako účinné prostředky proti srdeční arytmii.

Je známo mnoho anilidů, které se od anilidů zde popsaných strukturně liší. Některé jsou popsány v literatuře jako terapeuticky použitelné prostředky, srov. švédské pat. spisy č. 147 308, 147 309 a 153 705, švýcarské pat. spisy č. 318 077, 336 815 a 464 882, západoněmecký pat. spis č. 967 622, francouzský pat. spis č. 1 161 363, anglické pat. spisy č. 705 460, 726 080, 754 413 a 809 286, Chem. Abstr. 42, 7871 d (1948), 47, 1055 g (1958), americký pat. spis č. 3 542 850.

Po zavedení intenzivního koronárního léčení byla věnována pozornost hlavně léčení ventrikulární extrasystoly a jiných srdečních arytmií. Žádný konvenční prostředek se pro léčení takových arytmií neosvědčil jako zcela uspokojující. Používaná léčiva, jako například chinidin, prokainamid, Inderal^R [1-siopropylamino-3-(1-naftoxypropan-2-ol)] a difenylhydantoin [(henytoin (Brit. Pharm)], však vykazují nežádoucí vedlejší účinky. Některé fenoxysteridy aminopropanu byly rovněž zkoušeny, ale jejich účinek na centrální systém je podobný Phenytoinu, srov. Proceedings of the British Pharmacological Society, sv. 39, 183 (1970).

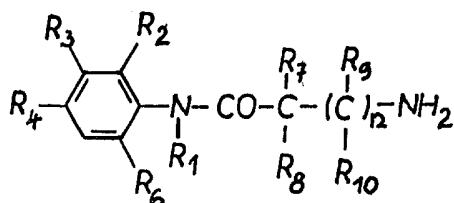
2

Dodatkem ke shora popsaným sloučeninám vykazují účinky proti arytmii také jiné farmaceutické přípravky. Například lokální anestetikum xylokain (lidokain), jehož chemický název je 2,6-xylylidid kyseliny 2-diethylaminooctové, je účinným prostředkem proti arytmii, vhodným k intravenózním nebo intramuskulárnímu použití, Parkinson P. I., a sp. Brit. Med. J., sv. 2, str. 29 až 30 (1970) a The Merck Index, 8. vydání (Merck and Company Inc., Rahway, N. J., 1968), str. 618, ale orálně není účinný, pro nepatrné množství přípravku v krvi, viz Eisinger a Hellier, Lancet, 1969, II, 1303, a Boyes a sp., Clin. Pharmacol. Therap., 12, č. 1, str. 105 až 116 (1971). Když se podává lidokain orálně, dochází ke ztratě léčiva, pravděpodobně na základě funkce jater, protože léčivo musí ihned po podání projít ze středního traktu játry.

Je tedy trvání hladiny lidokainu dosažené v krvi jenom velmi krátké, takže další ochrana je vyloučena.

Je též známo, že některé 2-aminotetraliny vykazují účinné vlastnosti proti arytmii, srov. Graeff D. M. a sp., J. Med. Chem., svazek 14, str. 60 až 62 (1971).

Vynález se tedy týká způsobu výroby nových anilidů kyselin aminoalkanových obecného vzorce I,



(1)

ve kterém značí

R₁ atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R₂ methylovou nebo ethylovou skupinu,

R₃ atom vodíku,

R₄ atom vodíku, methylovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

R₆ methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo atom chloru,

R₇ atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R₈ atom vodíku,

R₉ atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R₁₀ atom vodíku a

n buďto 0, nebo 1, přičemž

a) R₄ může být jenom ethoxylová skupina nebo propoxylová skupina, když R₁ značí atom vodíku, R₂ methylovou skupinu, R₃ atom vodíku, R₆ methylovou skupinu, R₇ a R₈ atom vodíku a *n* je rovno 0,

b) R₆ musí být ethylová skupina, když R₁ značí atom vodíku, R₂ methylovou skupinu, R₃ R₄ R₇ a R₈ atom vodíku a *n* je rovno 0,

c) R₆ musí být ethylová skupina nebo atom chloru, když R₁ značí atom vodíku, R₂ methylovou skupinu, R₃ a R₄ atom vodíku, R₇ methylovou skupinu a R₈ atom vodíku a *n* je rovno 0, ale

d) R₆ může být také methylová skupina, když je R₁, R₃, R₄ a R₈ atom vodíku, R₂ a R₇ methylová skupina a *n* je rovno 0, za toho předpokladu, že v případě d) je rezultující anilid v opticky aktivní formě, jakož i jejich terapeuticky použitelných solí.

Bylo shledáno, že sloučeniny tohoto typu jsou účinnými dlouho působícími prostředky proti srdeční arytmii, které jsou zvláště užitečné, jsou-li podávány orálně.

Je zřejmé, že při určitých kombinacích substituentů R₇, R₈, R₉, R₁₀ a *n* se sloučeniny obecného vzorce I, včetně 2,6-xylididu kyseliny 2-aminopropionové, vyskytují ve stereoizomerních formách (optických izomerech nebo antipodech). Takovéto formy mohou být děleny konvenčními způsoby, například zpracováním racemátů s kyselinou l- a d-vinnou, přičemž mohou být získány optické d- a l-izomery.

Pojem „terapeuticky použitelná sůl“, který je zde používán, označuje adiční sůl kyseliny, která je fyziologicky neškodná, je-li

podávána v takové dávce a takovém intervalu (například četnost podávání), které jsou účinné pro udávané terapeutické použití výchozí sloučeniny. Typické terapeuticky použitelné adiční soli kyselin shora uvedených sloučenin zahrnují, ale neomezuji se pouze na ně, soli minerálních kyselin, například kyseliny chlorovodíkové, fosforečné nebo sírové, a organických kyselin, jako například kyseliny jantarové a vinné, a kyselin sulfonových, například kyseliny methansulfonové.

V klinické praxi se podávají deriváty vyrobené podle vynálezu obvykle orálně nebo injekčně ve formě farmaceutických přípravků, které obsahují aktivní součást ve formě volné báze nebo ve formě některé terapeuticky použitelné soli, například hydrochloridu, spolu s farmaceuticky použitelným nosičem, který může být pevným, polopevným nebo tekutým zředěvadlem nebo požitelnou tobolkou. Obvykle obsahuje přípravek mezi 0,1 a 10 % hmot. účinné látky, například ve vodném roztoku ve formě její rozpustné soli s kyselinou, ačkoli v pevných přípravcích, tj. v tabletách nebo tobolkách, může koncentrace sloučenin vyrobených podle vynálezu dosáhnout až 100 % hmot. tablety nebo tobolky.

Farmaceutické přípravky ve formě jednotkových dávek pro orální použití mohou být vyráběny tak, že se buď báze, nebo sůl s kyselinou smísí s pevným práškovitým nosičem. Příkladem jsou laktóza, sacharóza, sorbitol, manitol a škroby, jako například bramborový škrob, obilný škrob nebo amylopektin, deriváty celulózy a želatina. Nosič může sestávat také z kluzných látek, jako například ze stearátu hořečnatého nebo stearátu vápenatého, z karbovosku nebo jiného polyethylenglykolového vosku, lisuje se do tablet nebo zrn, která mohou být nato buďto potažena koncentrovaným roztokem cukru, který může také obsahovat arabskou gumu, želatinu, talek nebo/a kysličník titaničitý, nebo která mohou být potahována střídavě nebo ve směsi organických rozpouštědel lakem rozpuštěným v lehké těkavém organickém rozpouštědle. K těmto potahovým látkám mohou být přidávána barviva. Tablety s depotním účinkem se získávají, použije-li se více vrstev aktivního léčiva, které jsou od sebe odděleny pomalu se rozpouštějícími potahovými látkami. Jiný způsob výroby tablet s depotním účinkem spočívá v tom, že se rozdělí dávka aktivního léčiva do granulí s potahy o různých tloušťkách a granule se spolu s nosičem lisují do tablet. Účinná látka může být také obsažena v pomalu se rozpouštějících tabletách, které se vyrábějí z tukových a voskových látek, nebo může být rovnoměrně rozptýlena v tabletě nebo v nerozpustné látce, jako například ve fyziologicky netečné umělé hmotě, která je popsána v americkém pat. spise č. 3 317 394.

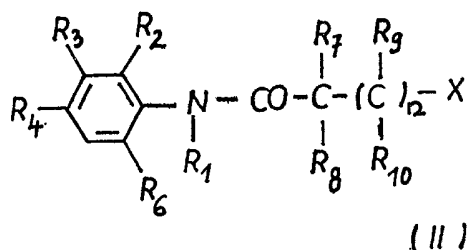
Měkké želatinové tobolky (uzavřené per-

lové tobolky) a jiné uzavřené tobolky sestávají například ze směsi želatiny a glycerinu a mohou obsahovat směsi účinné látky s rostlinným olejem. Tvrdé želatinové tobolky obsahují granuláty účinné látky s pevnými práškovitými nosiči, jako například s laktózou, sacharózou, sorbitolem, manitolem, nebo se škroby, jako například s bramborovým škrobem, obilným škrobem nebo amylopektinem, nebo s deriváty celulózy nebo želatinou, jakož i se steátem hořečnatým nebo s kyselinou stearovou.

Pro injekční parenterální použití obsahují přípravky s výhodou vodný roztok ve vodě rozpustné farmaceuticky použitelné soli účinné látky s kyselinou a popřípadě stabilizující prostředek nebo/a pufrovací látku. Roztoky mohou být izotonizovány přidávkou chloridu sodného.

Při klinickém použití musí být množství účinné látky podávané pacientům pečlivě stanoveno podle individuálních potřeb každého případu. Avšak jako příklad pro objasnění vhodných dávkovacích požadavků se uvádí pro léčení akutních případů ventrikulární arytmie intravenózní podání asi 100 miligramů až asi 1000 mg hydrochloridu 2,6-xylidinu kyseliny 3-aminomáselné člověku o hmotnosti 70 až 80 kg. Orálně podávaná denní potřeba se může pohybovat v rozsahu asi od 0,8 g asi do 8 g. Jednotková dávka sloučenin vyrobených podle vynálezu obsahuje nejméně 10 mg v případě tablet, tobolek a podobných pevných dávkovacích forem, s výhodou se pohybuje v rozmezí od 50 do 500 mg.

Sloučeniny obecného vzorce I se vyrábějí podle vynálezu tak, že se působí na anilidy kyseliny alkanové obecného vzorce II,



ve kterém

R_1 až R_4 a R_6 až R_{10} a n mají výše uvedený význam a

X značí atom chloru, bromu, jodu nebo p-toluensulfonyloxylovou skupinu,

koncentrovaným vodným amoniakem, popřípadě v přítomnosti plynného amoniaku, načež se získaný 2,6-xylidid kyseliny 2-aminopropionové, resp. ostatní získané racemáty, popřípadě rozdělí ve své optické antipody, nebo je-li to žádoucí, se převádějí získané anilidy kyselin aminoalkanových v terapeuticky použitelnou sůl.

Účinek sloučenin vyrobených podle vynálezu byl demonstrován tak, že byla pozorována ochrana, kterou poskytují proti fibrilaci vyvolané chloroformem u myší. Pokusy na myších byly prováděny podle obměny postupu popsání J. W. Lawsonem „Antiarhythmic activity of some inosquinoline derivatives determined by a rapid screening procedure in the mouse“, J. Pharm. Exp. Therap., sv. 160, str. 22 až 31 (1968). Tento postup je založen na pozorování, že vystaví-li se neanestezovaná, nepremedikovaná myš parám chloroformu, její dýchání se brzy zastaví a v tomto okamžiku vykazuje elektrokardiografické i vizuální vyšetřování, že fibrilují srdeční síně. Je-li myš vhodným způsobem premedikována prostředkem působícím proti arytmiím, není selhání dýchání doprovázeno ventrikulární fibrilací.

Skupiny 10 samiček švýcarských bílých myší (HAM/ICR), z nichž každá vážila 18 až 25 g, byly premedikovány čtyřmi různými dávkami sloučenin podle vynálezu, ve standardní době 20 minut, předtím než byly umístěny do 2000 ml kádinky obsahující 50 mililitru chloroformu a vatu. Bezprostředně po zastavení dýchání byla každá myš vyňata z kádinky, otevřen thorax a srdce bylo podrobeno vyšetření, zda došlo či nedošlo k ventrikulární fibrilaci. Druh srdečního rytmu byl nato potvrzen elektrokardiografickým záznamem. Vždy, pokud nebyla zaznamenána fibrilace, bylo srdce stimulováno dotekem pinzety. Srdce bylo považováno jako fibrilující, když se objevily na povrchu síní jemné chvějivé pohyby a trvaly nejméně 5 sekund po thorakotomii nebo po mechanické stimulaci. Jako ventrikulární fibrilace, která se nevyskytla, byl pokládán stav těch zvířat, u kterých zůstala zachována po uvedených dějích koordinovaná ventrikulární aktivita. Z těchto hodnot byla vynesena křivka dávka-reakce a takto získaná hodnota ED_{50} byla srovnána s hodnotou ED_{50} pro lidokain jako standard. Relativní účinností je ED_{50} testované sloučeniny/ ED_{50} lidokainu. Druh aplikace byl subkutánní.

Testovaná sloučenina	Relativní účinnost*)
2,6-xylidid kyseliny 2-aminopropionové [(—)forma]	0,45 (0,26 až 0,78)
2,6-xylidid kyseliny 2-aminopropionové [(+)forma]	0,11 (0,06 až 0,21)
2,6-dimethyl-4-propoxyanilid kyseliny 2-aminopropionové	0,61 (0,40 až 1,1)
4-butoxy-2,6-dimethylanilid kyseliny 2-aminopropionové	0,84 (0,48 až 1,5)
2-ethyl-6-methylanilid kyseliny 2-aminopropionové	≈ 0,7
2,4,6-mesidid kyseliny 3-aminopropionové	0,30 (0,2 až 0,6)
N-ethyl-2,6-xylidid kyseliny aminooctové	1,02 (0,5 až 2,4)
2,6-xylidid kyseliny 2-aminomáselné	0,35 (0,21 až 0,56)
N-methyl-2,6-xylidid kyseliny 2-aminopropionové	0,36 (0,24 až 0,52)
N-ethyl-2,6-xylidid kyseliny 2-aminopropionové	0,73 (0,44 až 1,0)
2-ethyl-6-methylanilid kyseliny aminooctové	0,27 (0,14 až 0,40)
2,6-diethylanilid kyseliny 2-aminopropionové	0,48 (0,27 až 0,73)
N-methyl-2,6-xylidid kyseliny aminooctové	0,51 (0,19 až 1,3)

*) Hodnota mimo závorky označuje statistickou střední hodnotu. Čísla v závorkách jsou bezpečnostními mezními hodnotami (confidence limits).

Byl testován větší počet sloučenin vyrobených podle vynálezu ke stanovení ochrany před fibrilací vyvolanou chloroformem u morčat. Morčata (250 až 350 g) byla jednotlivě umístěna do řady 4000 ml kádinek, ve kterých byla vata a 100 ml chloroformu. Po zástavě dýchání bylo zvíře vyňato z kádinky, otevřen thorax a srdce bylo vyšetřeno, zda došlo či nedošlo k ventrikulární fibrilaci. Druh srdečního rytmu byl potvrzen elektrokardiografickým záznamem; vždy,

když nebyla zřejmá fibrilace, bylo srdce stimulováno dotykem pinzety. Za fibrilaci bylo považováno, když se objevily jemné chvějivé pohyby na povrchu síní a trvaly nejméně 5 sekund po thorakotomii nebo po mechanické stimulaci. Jako fibrilace, která nastala, byl považován stav u těch zvířat, u kterých byla zachována po těchto dějích koordinovaná ventrikulární aktivita. Byla podávána jediná intraperitoneální dávka asi 1 až 5 ml každé testované sloučeniny s pomocí jehly velikosti 25, dvacet minut před tím, než byla zvířata dána do chloroformu.

Tabulka znázorňuje ochranu pozorovanou u jedné série dávkování testovaných sloučenin:

Testovaná sloučenina	dávka (mg/kg)	% chráněných zvířat
2-amino-N-methyl-2',6'-acetoxxylylidid	328	100
2-amino-N-methyl-2',6'-propionoxylidid	165	90
2-amino-2',6'-butyroxylylidid	200	87
	63	50

Pokusy za použití izolované srdeční tkáně (například Purkyňových vláken) ukazují stejně výhodné vlastnosti sloučenin připravených podle vynálezu.

Sloučeniny připravené podle vynálezu vykazují neočekávané účinky proti arytmií. Ve srovnání s lidokainem, známým anestetickým a antiarytmickým léčivem, mají slabý lokálně anestetický účinek.

Proti obecně v dosavadním stavu techniky dobře známé poučce, že antiarytmická aktivita a lokálně anestetický účinek spolu úzce souvisí a že primární aminy jako lokální anestetika jsou mnohem méně účinné než odpovídající sekundární aminy, vykazují slabá lokální anestetika vyrobená podle vynálezu silné antiarytmické vlastnosti. A,

P. Truant a B. Takman „Local Anesthetics“, Drills, Pharmacology and Medicine, J. R. DiPalma, Edition Mc-Graw-Hill Book Co., New York, (1965) a F. F. Doerge, „Local Anesthetic Agents“, Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 5. vydání od C. O. Wilsona a sp., Lippincott, Philadelphia, Pa., strany 597 až 598 (1966).

Jsou-li sloučeniny vyrobené podle vynálezu podávány savcům, nevytvářejí žádný methamoglobin v krevním oběhu zvířete. To je možno přičíst povaze substituentů, které tyto sloučeniny mají v orto-poloze benzenového kruhu.

Následující příklady provedení mají vynález blíže objasnit, aniž jej však omezují.

Příklad 1

d- a l-izomery 2,6-xylidinu kyseliny 2-aminopropionové

A. Racemát 2,6-xylididu kyseliny 2-aminopropionové

Suspenze 50 g (0,195 mol) 2,6-xylididu kyseliny 2-brompropionové ve směsi 500 ml 95% alkoholu a 400 ml koncentrovaného vodného amoniaku se nasytí při teplotě místnosti plynným amoniakem za mechanického míchání. Po 25 hodinách se směs ještě jednou nasytí plynným amoniakem. Potom se míchá při teplotě místnosti dále do celkové doby 116 hodin. Potom se odebere vzorek. Analýza plynovou chromatografií ukazuje, že je převedeno asi 95 % bromované sloučeniny na žádaný produkt. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu a odparek se vyjme do 80 ml 3 N kyseliny chlorovodíkové. Po přidání 220 ml vody se odfiltruje nerozpuštěný materiál, promyje se 100 ml vody a potom se vysuší. Tento nerozpuštěný materiál váží 9,5 g a je to v podstatě nezreagovaná bromovaná sloučenina. K filtrátu se přidá 50 ml 7 N hydroxidu sodného, třikrát se extrahuje methylenchloridem v dávkách po 50 ml a 2krát po 25 ml, vysuší se uhlíčenem draselným a potom se odpaří. Výtěžek činí 26,8 g, což odpovídá 71,4 % teorie. Tento odparek je bezbarvý tuhnoucí olej a rozpustí se ve 200 ml chloroformu a vysuší. Bod tání 246 až 247,5 °C. Analýza plynovou chromatografií vykazuje pouze jednu sloučeninu.

Vypočtené hodnoty pro hydrochlorid 2,6-xylididu kyseliny 2-aminopropionové jsou:

pro $C_{11}H_{17}ClN_2O$, (mol. hmotnost 228,5):

vypočteno:

57,8 % C, 7,49 % H, 12,2 % N,
15,5 % Cl;

nalezeno:

57,7 % C, 7,69 % H, 12,2 % N,
15,5 % Cl.

Analýza infračerveným spektrem (KBr tableta, hydrochlorid) vykazuje

ν 2000 až 1850 (široký pás s inflexí NH_3^+)
1670 (amid I),
1540 (amid II),
1386, 1375 (symetrické methylové skupiny),
760 cm^{-1} (3 sousední vodíky na fenylu).

B. Racemická směs 2,6-xylididu kyseliny 2-aminopropionové podle příkladu 1 se rozdělí v d- a l-optické izomery podle následujícího postupu:

51,9 g (0,27 mol) racemátu se rozpustí v

95% ethanolu (184 ml) a přidá se horký, čirý roztok kyseliny di-p-toluoyl-d-vinné (104,3 g, 0,27 mol) v 95% ethanolu (300 ml). Vytvoří se téměř bezbarvá sraženina, která se po 48 hodinovém chlazení na teplotu 4 °C odfiltruje, promyje malým množstvím studeného 95% ethanolu a vysuší.

Sraženina se překrystalizuje z 95% ethanolu do konstantní otáčivosti ($[\alpha]_D^{23,5} = -114^\circ$). K vodnému roztoku získané soli se přidá 7 N roztok hydroxidu sodného a uvolněná báze se extrahuje methylenchloridem. Po vysušení uhlíčenem draselným se rozpouštědlo odpaří a získá se tuhnoucí olej (17 g) s $[\alpha]_D^{23,5} = -24,6^\circ$.

Hydrochlorid se připraví z roztoku báze v chloroformu a plynného chlorovodíku. Po rekrystalizaci z absolutního ethanolu a etheru (6:5) se získá 17,7 g soli, bod tání 264 až 265 °C (za rozkladu), $[\alpha]_D^{23} = -44,1^\circ$.

Matečné louhy, které byly získány při postupu a při následujících rekrystalizacích diastereomerní soli, se spojí, odpaří a smísí se 7 N roztokem hydroxidu sodného, aby se uvolnila báze. Ta se dokonale extrahuje methylenchloridem a spojené extrakty se vysuší uhlíčenem draselným. Po odpaření se získá tuhnoucí olej (30,5 g).

Báze se rozpustí v 95% ethanolu (108 ml). K tomuto roztoku se přidá kyselina di-p-toluoyl-l-vinná (61,4 g, 0,159 mol), rozpouštěná v 95% ethanolu (176,6 ml). Vytvořená sraženina se izoluje z vychlazeného roztoku a rekrystalizuje se z 95% ethanolu do konstantní otáčivosti $[\alpha]_D^{22,5} = +115^\circ$, výtěžek 34,9 g.

Z vyčištěné soli se připraví báze a hydrochlorid stejným způsobem, jak je popsáno výše pro (—)-antipody. Tímto způsobem se získá 11,0 g báze s $[\alpha]_D^{23,5} = +24,9^\circ$ a posléze 13,1 g hydrochloridu s bodem tání 264,5 °C (za rozkladu) s $[\alpha]_D^{26,5} = +43,7^\circ$.

Příklad 2

N-methyl-2,6-xylididkyseliny aminooctové

K roztoku N-methyl-2,6-xylididu kyseliny chloroactové (10,0 g, 0,0474 mol) v 95% alkoholu (20 ml) v tlakové nádobě se přidá koncentrovaný vodný amoniak (30 ml, 0,459 mol) a zahřívá se na teplotu 75 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs se odpaří ve vakuu k suchu. Zbytek se rozpustí ve vodě 50 mililitrů a upraví se 7 N roztokem hydroxidu sodného na pH 10, načež se báze extrahuje methylenchloridem. Spojené extrakty se vysuší uhlíčenem draselným a rozpouštědlo se odpaří. Ze zbytku (8,2 g, 90 % výtěžek) se připraví d-vívan rozpouštěním v absolutním etheru a přidáním ekvivalentního množství kyseliny d-vinné, rozpouštěného v absolutním ethanolu, k tomuto roztoku. Vytvořená sraženina se odfiltruje, promyje absolutním etherem a rekrystalizuje se z

95% ethanolu. Bod tání 173 až 176 °C. (za rozkladu).

Pro $C_{15}H_{22}N_2O_7$:

vypočteno:
52,6 % C, 6,48 % H, 8,18 % N;

nalezeno:
52,5 % C, 6,25 % H, 8,15 % N.

Příklad 3

N-methyl-2,6-xylylid kyseliny 2-aminopropionové

Roztok N-methyl-2,6-xylylidinu (19,4 g, 0,143 mol) v ledové kyselině octové (123 mililitrů) se ochladí na teplotu 13 °C. Přidá se bromid kyseliny 2-brompropionové (34,3 g 0,160 mol), promíchá se a ke směsi se přidá roztok trihydrátu octanu sodného (47,8 g) ve vodě (200 ml), který byl předtím ochlazen na 3 °C. Směs se třepá po dobu 30 minut. Po zředění vodou (1000 ml) se tvoří sraženina, která se odfiltruje a dobře promyje vodou a vysuší se. Výtěžek N-methyl-2,6-xylylidu kyseliny 2-aminopropionové je 10,5 g, bod tání 78,5 až 80 °C.

Takto připravený N-methyl-2,6-xylylid kyseliny 2-aminopropionové (10,0 g, 0,037 mol) se suspenduje v alkoholu (50 ml) a přidá se koncentrovaný vodný amoniak (40 ml). Směs se nasatí při teplotě 25 °C amoniakem a potom při teplotě 50 °C se zahřívá pod tlakem. Během tohoto postupu se sleduje plynovou chromatografií vymizení výchozí látky. Potom co zreaguje veškerý výchozí materiál, odpaří se rozpouštědla ve vakuu. Odparek se rozpustí ve vodě (25 ml) a současně se roztok okyslí přidávkou 1 N kyseliny chlorovodíkové. Kyselý roztok se extrahuje třikrát etherem. Ether se odstraní a kyselý roztok se zalkalizuje 7 N roztokem hydroxidu sodného a nasatí se uhličitánem draselným. Uvolněná báze se extrahuje methylenchloridem, spojené extrakty se vysuší uhličitánem draselným, zfiltrují se a nasatí plyným chlorovodíkem. Roztok se odpařením zahustí na objem asi 45 ml a přidá se ether (50 ml). Vytvoří se krystalická sraženina, která se odfiltruje. Výtěžek 8,68 g (97 %), bod tání 212 až 214 °C (za rozkladu).

Pro $C_{12}H_{19}ClN_2O$:

vypočteno:
59,4 % C, 7,89 % H, 14,6 % Cl,
11,5 % N;

nalezeno:
59,2 % C, 7,73 % H, 14,5 % Cl,
11,5 % N.

Příklad 4

4-n-butoxy-2,6-dimethylanilid kyseliny 2-aminopropionové

A. 4-n-butoxy-2,6-dimethylazobenzen

K roztoku sodíku (2,0 g, 0,09 mol) v absolutním ethanolu (119 ml) se přidá 2,6-dimethyl-4-hydroxyazobenzen (18,3 g, 0,08 mol), připravený podle B. C. Saunderse a G. H. R. Watsona, Biochem. J., 46, 629 až 233 (1950). K takto získanému oranžově červenému roztoku se pomalu přidá dělicí nálevkou 1-brombutan (22,3 g, 0,162 mol) a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Po ochlazení se vyloučený bromid sodný odfiltruje a filtrát se odpaří k suchu. Zbytek se vyjme etherem a etherový roztok se extrahuje nejprve 0,5 N hydroxidem sodným a potom jednou vodou. Etherová fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří k suchu. Výtěžek činí přes 90 %. Po rekrystalizování z 95% ethanolu je bod tání 47 až 47,5 °C.

Pro $C_{18}H_{22}N_2O$:

vypočteno:
76,6 % C, 7,85 % H, 9,92 % N₁

nalezeno:
76,7 % C, 7,84 % H, 9,86 % N.

B. 4-n-butoxy-2,6-dimethylanilin

Do baňky opatřené zpětným chladičem a míchadlem, obsahující 4-n-butoxy-2,6-dimethylazobenzen (53,4 g, 0,189 mol), se přidá 50% vodný ethanol (480 ml). Směs se za míchání zahřívá téměř k varu a přidává se po malých dávkách dithioničitan sodný ($Na_2S_2O_4$, 121,4 g, 0,697 mol) po dobu 30 minut. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 75 minut. Většina alkoholu se oddestiluje a olejovitá vrstva aminu, která se během postupu utvoří, se vyjme etherem. Vodná fáze se zalkalizuje hydroxidem sodným a extrahuje se etherem. Spojené etherové extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují a všechny nízkovroucí podíly se odpaří za sníženého tlaku (rozpuštědlo a anilin), načež se zbytek frakcionuje ve vakuu. Frakce o bodu varu 105 až 108 °C (13,3 Pa) se jímá. Výtěžek 63 %, $n_D^{25} = 1,5337$. [viz E. Honkannen, Ann. Acad. Sci. Fennicae, ser. A II, 99, (1960)].

C. 4-n-butoxy-2,6-dimethylanilid kyseliny 2-brompropionové

Ve dvoulitrové baňce se smísí 4-n-butoxy-2,6-dimethylanilin (50,7 g, 0,263 mol) a ledová kyselina octová (224 ml) a směs se ochladí asi na 10 °C. K tomu se přidá 2-

-brompropionylbromid (62,4 g, 0,289 mol) a rychle se smísí, bezprostředně potom následuje předchladený roztok 5 °C trihydrátu octanu sodného (87,2 g) ve vodě (362 ml). Vše se silně protřepe, aby se zajistilo dokonalé promíchání všech součástí. Po 30 minutách mechanického třepání se odfiltruje sraženina a promyje se pečlivě vodou. Potom se vysuší. Výtěžek je 68,9 g (72 %). Po rekrystalizaci z 95 % ethanolu má bod tání 135,5 až 136 °C.

Pro $C_{15}H_{22}BrNO_2$:

vypočteno:

54,9 % C, 6,75 % H, 24,3 % Br;

nalezeno:

55,1 % C, 6,22 % H, 24,7 % Br.

D. 4-n-butoxy-2,6-dimethylanilid kyseliny 2-aminopropionové

Směs 4-n-butoxy-2,6-dimethylanilidu kyseliny 2-brompropionové (14,0 g, 0,0426 mol), 95% ethanolu (109 ml) a koncentrovaného vodného amoniaku (87 ml) se nasatí za stálého míchání při teplotě místnosti plynným amoniakem. Vymizení výchozí sloučeniny se sleduje plynovou chromatografií. Po ukončení reakce se rozpouštědla odpaří a zbytek se po dobu 2 hodin míchá při teplotě místnosti ve směsi 3 N kyseliny chlorovodíkové (50 ml) a vody (400 ml). Nerozpuštěný materiál se odfiltruje a filtrát se extrahuje etherem. Ether se odstraní a vodný roztok se zalkalizuje na pH 11 7N hydroxidem sodným a úplně se vyextrahuje methylenchloridem. Spojené extrakty se vysuší uhlíčitánem draselným, zfiltrují a rozpouštědlo se odpaří, přičemž se získá jantarově zbarvený olej (9,3 g, 82 %). Ten se převede plynným chlorovodíkem v etheru v hydrochlorid. Po rekrystalizování ze směsi alkoholu a etheru (1:1) je bod tání 225 až 226 °C. Sušením ve vakuu při zvýšené teplotě (266,60 Pa 100 °C) dojde k úbytku hmotnosti získaného monohydrátu hydrochloridu. Pro monohydrát hydrochloridu.

$C_{15}H_{27}ClN_2O_3 \cdot H_2O$:

vypočteno:

H_2O 5,65 %,

nalezeno:

H_2O 5,90 %.

Pro bezvodý hydrochlorid $C_{15}H_{25}ClN_2O_2$:

vypočteno:

59,9 % C, 8,38 % H, 11,8 % Cl,
9,31 % N;

nalezeno:

59,7 % C, 8,48 % H, 11,8 % Cl,
9,52 % N.

Příklad 5

2,6-xylylid kyseliny 2-aminomáselné

Směs 35,0 g 2,6-xylylidu kyseliny 2-bromomáselné, 300 ml 95 % alkoholu a 300 ml koncentrovaného amoniaku se nasatí plynným amoniakem, předloží se do tlakové nádoby a zahřívá po dobu 24 hodin na teplotu 60 až 65 °C. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí ve 200 ml 1,5 N kyseliny chlorovodíkové. Po filtraci se roztok zalkalizuje na pH 11 7 N hydroxidem sodným a třikrát se extrahuje etherem. Spojené etherové extrakty se vysuší uhlíčitánem draselným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Výtěžek činí 21,5 g (80 %). Zbytek se rozpustí ve směsi etheru a chloroformu (2:1) a přidavkem etherického roztoku chlorovodíku se připraví hydrochlorid. Po rekrystalizování z ethanol-butanonu (1:1) je bod tání 213,5 až 214,5 °C.

Pro $C_{12}H_{19}ClN_2O$:

vypočteno:

59,4 % C, 7,89 % H, 14,6 % Cl,
11,5 % N;

nalezeno:

59,3 % C, 7,83 % H, 14,5 % Cl,
11,4 % N.

Příklad 6

2,6-dimethyl-4-n-propoxyanilid kyseliny 2-aminopropionové

A. 2,6-dimethyl-4-n-propoxyazobenzen

K roztoku sodíku (2,0 g) v absolutním alkoholu (120 ml) se přidá 2,6-dimethyl-4-hydroxyazobenzen (18,3 g) a 1-brompropan (20 g). Směs se vaří po dobu 3 hodin pod zpětným chladičem a ponechá se stát při teplotě místnosti přes noc. Vyloučený bromid sodný se odfiltruje, promyje se trochou chladného absolutního ethanolu a odstraní se. Alkohol se odstraní z filtrátu destilací, zbytek se rozpustí v etheru (200 ml) a extrahuje se 2% roztokem hydroxidu sodného (4 X po 50 ml) a jednou vodou. Po vysušení síranem sodným a filtrací se etherový roztok odpaří k suchu, přičemž zůstane jako zbytek olejovitá látka (20,2 g), která je dostatečně čistá pro další reakční stupeň.

B. 2,6-dimethyl-4-n-propoxyanilin

2,6-dimethyl-4-n-propoxyazobenzen (20,2 gramu) ze stupně A se rozpustí v 95 % alkoholu (175 ml). Přidá se voda (160 ml) a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Ke vroucímu roztoku se přidává po malých částech dithioničtan sodný ($Na_2S_2O_4$, 44,8 g). Po ukončení tohoto při-

dávání se pokračuje ve varu pod zpětným chladičem ještě po dobu 30 až 60 minut. Alkohol se odstraní destilací za sníženého tlaku. Zbývající heterogenní zbytek se zalkalizuje a extrahuje se etherem. Etherový extrakt se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a odpaří. Olejovitý zbytek se fracionuje destilací ve vakuu. Po přední frakci anilinu destiluje žádaný produkt při 101 °C (93,3 Pa); $n_D^{25} = 1,5393$. Výtěžek 2,6-dimethyl-4-n-propoxyanilinu činí 6,86 g (51 %).

Pro $C_{11}H_{17}NO$:

vypočteno:

73,7 % C, 9,56 % H, 8,93 % O;

nalezeno:

73,3 % C, 9,82 % H, 8,76 % O.

C. 2,6-dimethyl-4-propoxyanilid kyseliny 2-brompropionové

Tato sloučenina se připraví obdobně jako odpovídající p-n-butoxyhomolog podle příkladu 4C. Dosáhne se výtěžku 88 % surové sloučeniny. Po rekrystalizování z methanolu má bod tání 147,5 až 148 °C.

Pro $C_{14}H_{20}BrNO_2$:

vypočteno:

53,5 % C, 6,41 % H, 25,4 % Br;

nalezeno:

53,6 % C, 6,32 % H, 25,4 % Br.

D. 2,6-dimethyl-4-n-propoxyanilid kyseliny 2-aminopropionové

Tato sloučenina se připraví stejným způsobem jako 4-n-butoxy-2,6-dimethylanilid kyseliny 2-aminopropionové podle příkladu 4D. Výtěžek surové báze činí 94 %, ta se převede na hydrochlorid a rekrystalizuje ze směsi absolutního alkoholu a etheru, bod tání je 226 až 277 °C.

Pro $C_{14}H_{23}ClN_2O_2$:

vypočteno:

58,6 % C, 8,08 % H, 11,2 % O;

nalezeno:

58,5 % C, 8,08 % H, 11,2 % O.

Příklad 7

2-ethyl-6-methylanilid kyseliny 2-aminopropionové

A. 2-ethyl-6-methylanilid kyseliny 2-brompropionové

K dvoufázovému systému, složenému z vodného roztoku hydroxidu sodného (20 g hydroxidu sodného ve 200 ml vody) a směsi

13,5 g 2-ethyl-6-methylanilinu a 75 ml toluenu, ochlazenému na teplotu 8 °C, se přikape za míchání 25 g 2-brompropionylbromidu. Po tomto přidání se pokračuje v míchání po dobu 15 minut a utvořené krystaly se odfiltrují. (Přidáním petroletheru k filtrátu se vysráží další produkt, který je možno přidat k prvnímu podílu). Celkový výtěžek je 22,8 g (84 %). Po rekrystalizování ze směsi etheru a petroletheru je bod tání 181 až 182 °C.

B. 2-ethyl-6-methylanilid kyseliny 2-aminopropionové

Suspenze z 20,9 g 2-ethyl-6-methylanilidu kyseliny 2-brompropionové, 125 ml 95% alkoholu a 75 ml koncentrovaného amoniaku se nasatí plynným amoniakem a zahřívá se v tlakové nádobě po dobu 30 hodin na teplotu 55 °C. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve 2 N kyselině chlorovodíkové a extrahuje se octanem ethylnatým. Kyselá fáze se zalkalizuje na pH 9 a extrahuje se methylenchloridem, tak se získá 15,5 g krystalizujícího oleje. Po rekrystalizování ze směsi etheru a petroletheru má 2-ethyl-6-methylanilid kyseliny 2-aminopropionové bod tání 68,5 až 70 °C.

Pro $C_{12}H_{18}N_2O$:

vypočteno:

69,8 % C, 8,79 % H, 13,6 % N;

nalezeno:

69,7 % C, 8,72 % H, 13,5 % N.

Příklad 8

N-ethyl-2,6-xylylid kyseliny aminooctové

Směs 34,6 g surového N-ethyl-2,6-xylylidu kyseliny chlorooctové (připraveného) obdobně jako v příkladu 7 A z chloracetylchloridu a N-ethyl-2,6-xylylidinu), 450 ml ethanolu a 650 ml koncentrovaného vodného amoniaku se zpracuje obdobně, jak je popsáno v příkladu 7 B. Hydrochlorid se připraví z etherového roztoku získané surové, nažloutlé, olejovité báze a chlorovodíku. Vzniklá sůl se překrystalizuje ze směsi methylenchloridu a octanu ethylnatého, bod tání 173,5 až 176 °C. Výtěžek čistého N-ethyl-2,6-xylylidu kyseliny aminooctové je 29,2 g.

Pro hydrochlorid $C_{12}H_{19}ClN_2O$:

vypočteno:

59,3 % C, 7,88 % H, 11,6 % N;

nalezeno:

59,5 % C, 8,03 % H, 11,5 % N.

Příklad 9

2-ethyl-6-methylanilid kyseliny aminooctové

Obdobně jako v příkladu 7B s použitím 2-ethyl-6-methylanilidu kyseliny chloroctové jako výchozí látky se získá hydrochlorid ve výtěžku 68 %. Po rekrystalizaci z alkohol-etheru taje sůl při 248 až 250 °C.

Pro $C_{11}H_{17}ClN_2O$:

vypočteno:

57,8 % C, 7,49 % H, 12,3 % N,
15,5 % Cl;

nalezeno:

57,5 % C, 7,58 % H, 12,1 % N,
15,7 % Cl.

Příklad 10

N-ethyl-2,6-xylidid kyseliny 2-aminopropionové

A. N-ethyl-2,6-xylidid kyseliny 2-brompropionové

Dvoufázový systém, složený z roztoku N-ethylxylidinu (20,9 g, 0,14 mol) v toluenu (100 ml) a z roztoku uhličitanu draselného (40 g, 0,29 mol) ve vodě (200 ml) se silně míchá a během 15 minut se přikape 2-brompropionylbromid (53,0 g, 0,245 mol), přičemž se udržuje reakční teplota na 20 °C. Pak se míchá po dobu 40 minut při teplotě místnosti a produkt se oddělí extrakcí octanem ethylnatým. Po odpaření rozpouštědla se získá téměř v kvantitativním výtěžku tuhnutí olej, který se může rekrystalizovat z petroletheru, bod tání 64 až 66 °C.

B. N-ethyl-2,6-xylidid kyseliny 2-aminopropionové

Z výše popsané bromované sloučeniny se získá hydrochlorid žádané sloučeniny obdobně jako v příkladu 7B ve výtěžku 81 %. Po překrystalizaci ze směsi ethanolu a octanu ethylnatého taje při 195 až 196 °C.

Pro $C_{13}H_{21}ClN_2O$:

vypočteno:

60,8 % C, 8,24 % H, 10,9 % N,
13,8 % Cl;

nalezeno:

60,6 % C, 8,30 % H, 10,8 % N,
14,0 % Cl.

Příklad 11

2,4,6-mesidid kyseliny 3-aminopropionové se připraví obdobně. Bod tání je 275,5 až 273,5 °C, pK_a^{23} 8,7 až 8,8.

Příklad 12

Syntéza 3-amino-2'-chlor-6'-methylbutyranilidu

A. Příprava chloridu kyseliny 3-brommásečné

101,5 g (0,6078 mol) kyseliny 3-brommásečné a 144,6 g (1,715 mol) čerstvě destilovaného thionylchloridu se zahřívají k varu pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Nadbytečný thionylchlorid se oddestiluje za vakua při teplotě místnosti a chlorid kyseliny 3-brommásečné se získá destilací při 45 až 65 °C na vodní vývěvě.

(V tomto pokuse nebyl hodnocen výtěžek).

B. Příprava 3-brom-2'-chlor-6'-methylbutyranilidu

28,3 g (0,200 mol) čerstvě destilovaného 2-chlor-6-methylanilinu ve 200 ml toluenu a 65,6 g (0,78 mol) kyselého uhličitanu sodného v 500 ml vody se smísí a ochladí na teplotu nižší než 20 °C. 72,4 g (0,400 mol) chloridu kyseliny 3-brommásečné (získaný v prvním stupni) se přikape během doby 30 minut za bouřlivého míchání, přičemž teplota se udržuje na teplotu nižší 20 °C. Po skončeném přidání chloridu kyseliny 3-brommásečné se ke směsi přidá 200 ml petroletheru (teplota varu 60 až 110 °C) a směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 30 minut. Takto získaná žlutá pevná látka se odfiltruje a promyje třikrát 500 ml vody, potom dvakrát 500 ml petroletheru (teplota varu 60 až 100 °C). Promytá sraženina se rozpustí v ethylacetátu a zfiltruje. K horkému filtrátu se přidá hexan a směs se ochladí. Takto získaný 3-brom-2'-chlor-6'-methylbutyranilid se odfiltruje, čímž se získá 20,5 g (35,3 %).

C. 3-amino-2'-chlor-6'-methylbutyranilid

15,9 g (0,0547 mol) 3-brom-2'-chlor-6'-methylbutyranilid se nasuspenduje do 150 ml 95% ethylalkoholu a 115 ml 27 % hydroxydu amonného. Do směsi se uvádí bezvodý amoniak a směs se potom uzavře do autoklávu a zahřívá na teplotu 67 °C po dobu 45 hodin. Po ochlazení se autokláv otevře a rozpouštědlo se odpaří za vakua, čímž se získá bílý pevný zbytek. Zbytek se rozpustí ve 2N HCl a promyje dvakrát 100 ml etheru. Hodnota vodného roztoku se potom upraví na pH 11 7M NaOH a extrahuje třikrát 200 mililitrů diethyletheru. Spojené etherové extrakty se suší nad bezvodým síranem sodným.

Zpracování suchého 3-amino-2'-chlor-6'-methylbutyranilidu bezvodým chlorovodíkem poskytne olej, který postupně ztuhne. Hydrochlorid se překrystaluje ze směsi bezvodý ethanolether. Získá se 8,2 g produk-

tu s následujícími fyzikálními a spektrálními vlastnostmi:

Teplota tání: 209 až 211,5 °C.

Pásky infračerveného spektra:

3230, 2980—2920 (široký),
2570, 2480, 1950 (široký),
1650, 1594, 1534, 1460, 1410,
1390, 1320, 1262, 1244, 1190,
1180, 1112, 1087, 1010, 960,
914, 872, 788, 704 cm⁻¹.

Příklad 13

Syntéza 2-amino-2',6'-diethylpropionanilidu

A. Příprava 2-brom-2',6'-diethylpropionanilidu

Tato sloučenina se připraví reakcí 2,6-diethylanilinu a 2-brompropionylbromidu analogicky, jako je popsáno v příkladu 2, první odstavce.

Výtěžek: 80 %.

Po překrystalování z absolutního methanolu má sloučenina bod tání 197 až 199 °C. Analýza:

vypočteno:
54,9 % C, 6,38 % H, 4,93 % N,
28,1 % Br;

nalezeno:

54,8 % C, 6,19 % H, 5,02 % N,
27,9 % Br.

B. Příprava 2-amino-2',6'-diethylpropionanilidu

Z bromované sloučeniny popsané výše se způsobem, který je uveden v příkladu 7B, získá žádaná sloučenina ve formě monohydrátu hydrochloridu s výtěžkem asi 85 %. Při zahřívání na 100 °C ve vysokém vakuu dochází ke hmotnostnímu úbytku, odpovídajícímu na jeden mol monohydrátu hydrochloridu úbytku jednoho molu vody.

Analýza pro C₁₃H₂₃ClN₂O₂

vypočteno:

H₂O 6,56 %;

nalezeno:

H₂O 6,83 %.

Analýza pro bezvodý hydrochlorid:

C₁₃H₂₁Cl₂O

vypočteno:

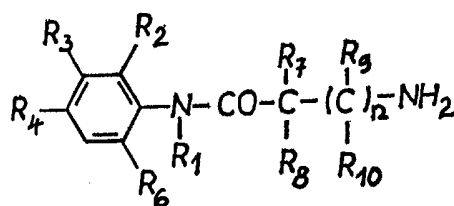
60,8 % C, 8,24 % H, 10,9 % N;

nalezeno:

60,7 % C, 8,22 % H, 10,9 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových anilidů kyselin aminoalkanových obecného vzorce I,



(I)

ve kterém značí

R₁ atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R₂ methylovou nebo ethylovou skupinu,

R₃ atom vodíku,

R₄ atom vodíku, methylovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,

R₆ methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo atom chloru,

R₇ atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R₈ atom vodíku,

R₉ atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

R₁₀ atom vodíku a

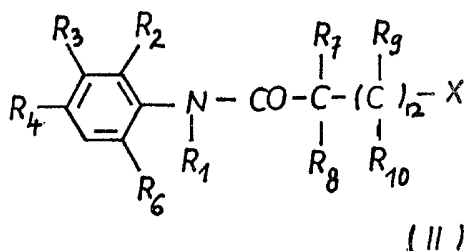
n buďto 0, nebo 1, přičemž

a) R₄ může být jenom ethoxylová skupina nebo propoxylová skupina, když R₁ značí atom vodíku, R₂ methylovou skupinu, R₃ atom vodíku, R₆ methylovou skupinu, R₇ a R₈ atom vodíku a **n** je rovno 0,

b) R₆ musí být ethylová skupina, značí-li R₁ atom vodíku, R₂ methylovou skupinu, R₃, R₄, R₇ a R₈ atom vodíku a je-li **n** rovno 0,

c) R₆ musí být ethylová skupina nebo atom chloru, značí-li R₁ atom vodíku, R₂ methylovou skupinu, R₃ a R₄ atom vodíku, R₇ methylovou skupinu a R₈ atom vodíku a je-li **n** rovno 0, ale

d) R₆ může být také methylová skupina, jestliže je R₁, R₃, R₄ a R₈ atom vodíku, R₂ a R₇ methylová skupina a **n** je rovno 0, za předpokladu, že v případě d) je rezultující anilid v opticky aktivní formě, jakož i jejich terapeuticky použitelných solí, vyznačující se tím, že se působí na anilid kyseliny alkanové obecného vzorce II,

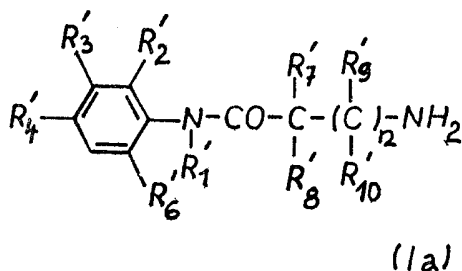


ve kterém

R_1 až R_4 a R_6 až R_{10} a n mají výše uvedený význam a

X značí atom chloru, bromu, jodu nebo p-toluensulfonyloxylovou skupinu, koncentrovaným vodným amoniakem, popřípadě v přítomnosti plynného amoniaku, načež se získaný 2,6-xylidid kyseliny 2-aminopropionové rozdělí v optické antipody, resp. ostatní získané racemáty se rozdělí popřípadě ve své optické antipody, nebo je-li to žádoucí, se převádějí získané anilidy kyseliny aminoalkanových v terapeuticky použitelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě nových anilidů kyselin aminoalkanových obecného vzorce Ia,

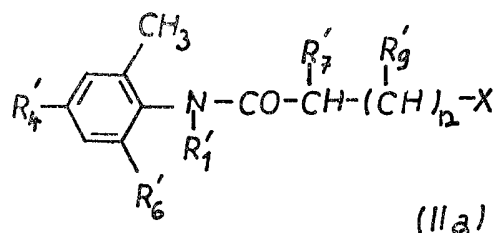


ve kterém značí

R'_1 atom vodíku, methylovou, ethylovou skupinu,

R'_2 methylovou skupinu,
 R'_3 atom vodíku,
 R'_4 atom vodíku, methylovou, propoxylovou nebo butoxylovou skupinu,
 R'_6 methylovou nebo ethylovou skupinu,
 R'_7 atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,
 R'_8 atom vodíku,
 R'_9 atom vodíku nebo methylovou skupinu,
 R'_{10} atom vodíku a

n 0 nebo 1, s tou podmínkou, že když R'_6 značí methylovou skupinu, R'_1 a R'_7 značí atom vodíku a n je rovno 0, představuje R'_4 propoxylovou skupinu, vyznačující se tím, že se působí na anilid alkanové kyseliny obecného vzorce IIa,



ve kterém

R'_1 , R'_4 , R'_6 , R'_7 , R'_9 a n mají výše uvedený význam a

X značí atom chloru, bromu, jodu nebo p-toluensulfonyloxylovou skupinu, koncentrovaným amoniakem, popřípadě v přítomnosti plynného amoniaku, načež se získaný anilid kyseliny aminoalkanové, popřípadě rozdělí v optické antipody, nebo, je-li to žádoucí, se převádějí získané anilidy kyselin aminoalkanových v terapeuticky použitelnou sůl.