



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

212715
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 16 05 80
(21) [PV 3430-80]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 21 05 79
[17645/79] Velká Británie

(51) Int. Cl.³
C 07 C 103/44
C 07 C 91/16

(40) Zveřejněno 31 07 81
(45) Vydáno 15 07 84

(72)
Autor vynálezu JONES GERAINT, MACCLESFIELD (Velká Británie)

(73)
Majitel patentu IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby derivátů 1-fenyl-2-aminoethanolu

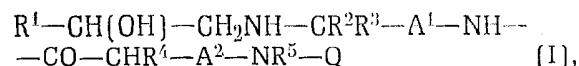
1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů 1-fenyl-2-aminoethanolu, které při místní aplikaci na místo zánětu vykazují protizánětlivé účinky.

Z naší dřívější práce (viz britský patentní spis č. 1 540 463) je známo, že určité deriváty 1-fenoxy-3-aminopropan-2-olu nesoucí na 3-aminoskupině [(N-acyl)aminoalkanoyl]aminoalkylový substituent, vykazují blokující účinky na adrenergní β -receptory. Z jiné naší dřívější práce (viz DOS č. 2 736 001) je rovněž známo, že určité estery derivátů dihydroxyfenylethanolaminu při místní aplikaci na místo zánětu vykazují protizánětlivý účinek, a že tedy mají místní protizánětlivé vlastnosti.

Nyní bylo v souladu s vynálezem zjištěno, že určité nové deriváty 1-fenyl-2-aminoethanolu nesoucí na 2-aminoskupině [(N-acyl)aminoalkanoyl]aminoalkylový substituent, v němž aminová část aminoalkanoylového zbytku je sekundární, překvapivě vykazují místní protizánětlivé vlastnosti.

V souhlase s tím popisuje vynález způsob výroby derivátů 1-fenyl-2-aminoethanolu, obecného vzorce I



2

ve kterém

R^1 znamená 3,4-bis(alkanoyloxy)fenylovou skupinu obsahující v alkanoylové části 3 až 8 atomů uhlíku, 3,5-bis(alkanoyloxy)fenylovou skupinu obsahující v alkanoylové části 3 až 8 atomů uhlíku, 3-(alkanoyloxy)methyl-4-(alkanoyloxy)fenylovou skupinu obsahující v každé alkanoylové části vždy 3 až 8 atomů uhlíku, 4-(alkanoyloxy)fenylovou skupinu obsahující v alkanoylové části 3 až 8 atomů uhlíku, 2-chlorfenylovou skupinu nebo 3,5-dichlor-4-aminofenylovou skupinu,

R^2 a R^3 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

A^1 znamená dvojkvasný alkylenový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

A^2 představuje přímou vazbu nebo dvojkvasný alkylenový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^4 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo halogenfenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a

R^5 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

R^4 a R^5 společně tvoří dvojvaznou alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku a

Q znamená alkanoylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující v alkoxylové části 3 až 6 atomů uhlíku, fenylacetylovou skupinu, fenoxycetylovou skupinu, benzoylovou skupinu nebo benzyloxykarbonylovou skupinu, v nichž mohou fenylové kruhy vždy popřípadě nést substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormethyllovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Je zřejmé, že sloučenina obecného vzorce I obsahuje alespoň jeden asymetrický atom uhlíku, a to uhlíkový atom nesoucí substituent R^1 , a v závislosti na charakteru ostatních substituentů popřípadě i další asymetrické uhlíkové atomy, a může proto existovat v racemické formě a ve formách opticky aktivních. Vynález zahrnuje jak racemickou formu nebo racemické formy sloučeniny obecného vzorce I, tak všechny opticky aktivní formy vykazující protizánětlivou účinnost s tím, že v daném oboru je dobře známo, jak je možno připravit opticky aktivní formy rozštěpením formy racemické nebo syntézou vycházející z opticky aktivních výchozích látek, a jak lze zjistit místní protizánětlivou účinnost standardními testy uvedenými níže.

Vhodnou alkanoyloxyskupinou se 3 až 8 atomy uhlíku v jednotlivých zbytcích ve významu symbolu R^1 je například 2,2-dimethylpropionyloxyskupina (pivaloyloxyskupina), isobutyryloxyskupina, n-butyryloxyskupina, n-pentanoyloxyskupina (valeryloxyskupina) nebo 3,3-dimethylbutyryloxyskupina, z nichž je výhodná skupina 2,2-dimethylpropionyloxylová.

Konkrétními, zvláště zajímavými zbytky ve významu symbolu R^1 jsou například 3,4-bis-(pivaloyloxy)fenylová skupina, 3,5-bis-(pivaloyloxy)fenylová skupina, 3,4-bis(butyryloxy)fenylová skupina, 3-(isobutyryloxymethyl)-4-(isobutyryloxy)fenylová skupina, 4-(pivaloyloxy)fenylová skupina, 2-chlorfenylová skupina a 3,5-dichlor-4-aminofenylová skupina.

Alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu R^2 nebo R^3 je například skupina methyl.

Výhodné je, známa je-li oba symboly R^2 a R^3 atomy vodíku nebo methylové skupiny, přičemž poslední zmíněná alternativa je zvláště výhodná.

Vhodným zbytkem ve významu symbolu A^1 je například dvojvazná methylenová nebo ethylenová skupina, přičemž methylenová skupina je výhodná.

Vhodnou alkylenovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu A^2 je například methylenová nebo ethylenová skupina.

S výhodou představuje A^2 přímou vazbu nebo methylenovou nebo ethylenovou skupinu.

Vhodnou alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku ve významu symbolu R^4 je například skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová nebo sek.butylová, vhodnou fenylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části je například skupina benzylová nebo fenylethylová a vhodnou halogenfenylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části je například skupina chlorbenzylová nebo (chlorfenyl)ethylová.

Vhodným zbytkem ve významu symbolu R^5 je například skupina methylová, ethylová, propylová nebo butylová.

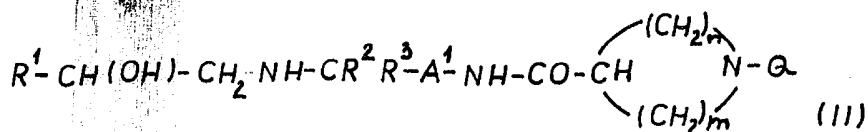
Jako konkrétní příklady dvojvazných alkylenových zbytků se 2 až 5 atomy uhlíku, tvořených společně symboly R^4 a R^5 , je možno uvést skupinu ethylenovou, trimethylenovou nebo tetramethylenovou.

Vhodnou alkanoylovou skupinou se 3 až 12 atomy uhlíku ve významu symbolu Q je například skupina isobutyrylová nebo dodekanoylová, vhodnou alkoxykarbonylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části je například skupina terc.butoxykarbonylová.

Jako konkrétní příklady substituentů fenylového kruhu, které mohou být přítomny ve zbytcích ve významu symbolu Q, se uvádějí: jako atomy halogenů atomy fluoru, chloru nebo bromu, jako alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku skupina methylová a jako alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku skupina methoxylová.

Konkrétními zvláště zajímavými zbytky ve významu symbolu Q jsou například terc.butoxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, fenylacetylová skupina, fenoxycetylová skupina, benzoylová skupina, 4-chlorfenylacetylová skupina nebo 4-chlorbenzoylová skupina.

Vhodnou, zvláště zajímavou skupinou sloučenin vyráběných způsobem podle vynálezu tvoří látky obecného vzorce II



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , A^1 a Q mají některý z výše uvedených obecných nebo vhodných významů,

n má hodnotu 0, 1 nebo 2 a

m má hodnotu 2, 3, 4 nebo 5,

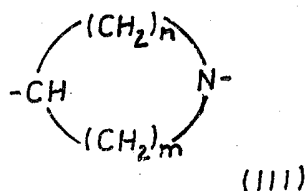
a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Další skupiny zvláště zajímavých sloučenin vyráběných způsobem podle vynálezu tvoří látky shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , A^1 a Q mají některý z výše uvedených obecných nebo vhodných významů a n a m představují některou z následujících kombinací:

- | | |
|-------|----------------|
| (i) | $n = 0, m = 2$ |
| (ii) | $n = 0, m = 3$ |
| (iii) | $n = 0, m = 4$ |
| (iv) | $n = 1, m = 2$ |
| (v) | $n = 1, m = 3$ |
| (vi) | $n = 2, m = 2$ |

a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Konkrétními dvojjaznými zbytky ve významu seskupení vzorce III



jsou například azetidin-1,2-diylová, pyrrolidin-1,2- nebo -1,3-diylová, piperidin-1,2-, -1,3- nebo -1,4-diylová skupina, z nichž jsou zvláště výhodné azetidin-1,2-diylová, pyrrolidin-1,2-diylová nebo piperidin-1,2-diylová skupina.

Konkrétními adičními solemi sloučenin obecného vzorce I nebo II s kyselinami jsou například soli odvozené od kyselin obsahujících farmaceuticky upotřebitelný kation, například od anorganických kyselin, jako od kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, fosforečné nebo sírové, nebo od organických kyselin, jako od kyseliny šťavelové, vinné, mléčné, fumarové, citrónové, octové, salicylové, benzoové, β -naftoové, methansulfonové nebo adipové.

Konkrétní sloučeniny obecného vzorce I jsou popsány níže v příkladech provedení, z nich však jsou zvláště zajímavé následující látky:

1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-fenylacetylprolyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol,

1-(2-chlorfenyl)-2-[2-[(N-benzoylpiperidin-2-karbonyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol,

1-[3,5-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-fenoxycetylprolyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol,

1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-fenoxycetyl-N-methylglycyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol,

1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-fenoxycetyl-N-methyl- β -alanyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol,

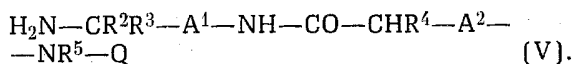
a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno vyrobit libovolným z chemických postupů, o nichž je známo, že je lze použít k výrobě chemicky analogických sloučenin, například postupy popsanými v britském patentním spisu č. 1 540 463 nebo v DOS č. 2 756 001.

Předmětem vynálezu je výhodný způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 , A^2 a Q mají shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se glyoxal obecného vzorce IV

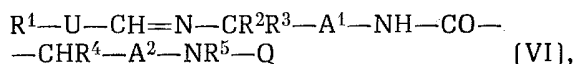


nebo jeho hydrát, nechá za redukčních podmínek reagovat s aminosloučeninou obecného vzorce V



Zvláště vhodných redukčních podmínek se dosáhne za použití například borohydridu nebo kyanborohydridu alkalického kovu, jako borohydridu nebo kyanborohydridu sodného, účelně v inertním rozpouštědle nebo ředidle, například v acetonitrilu, methanolu, ethanolu či 2-propanolu, při teplotě v rozmezí například od -20 do $30^\circ C$. Při použití kyanborohydridu sodného, kterému se dává přednost, se reakce s výhodou provádí při pH 4 nebo v okolí této hodnoty, například v přítomnosti kyseliny octové. Vhodné mohou být i jiné standardní redukční podmínky za předpokladu, že při nich nedochází k napadení substituentů přítomných ve výchozím materiálu.

Postupy shora uvedeného obecného typu jsou známy jako reduktivní alkylace a probíhají alespoň zčásti přes meziprodukt obecného vzorce VI



ve kterém U znamená dvojjaznou hydroxymethylenovou skupinu, nebo přes meziprodukt shora uvedeného obecného vzorce VI, v němž U znamená dvojjaznou karbonylovou skupinu. Je-li to žádoucí, lze při práci způsobem podle vynálezu ve dvou separát-

ních stupních nejprve připravit tento meziprodukt obecného vzorce VI, v němž U znamená hydroxymethylenovou nebo karbonylovou skupinu, a ten pak podrobit redukci.

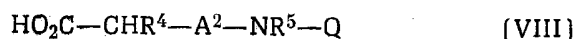
Glyoxaly shora uvedeného obecného vzorce IV je možno získat například oxidací acetofenonu obecného vzorce VII



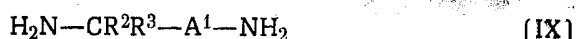
kyslíčným seleničitým ve vhodném rozpouštědle, například ve vodném dioxanu, při teplotě v rozmezí například od 50 do 150 stupňů Celsia, popřípadě následovanou tvorbou hydrátu.

Alternativně je možno glyoxaly obecného vzorce IV připravit oxidací příslušného fenacylbromidu dimethylsulfoxidem, přičemž tento fenacylbromid se získá bromací odpovídajícího acetofenonu shora uvedeného obecného vzorce VII, jak je například ilustrativně popsáno v následujících příkladech provedení.

Aminosloučeniny shora uvedeného obecného vzorce V je možno získat reakcí kyseliny obecného vzorce VIII

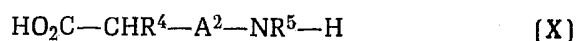


s diaminem obecného vzorce IX



Kyselina obecného vzorce VIII se s výhodou nejprve převede na svůj reaktivní derivát, jako na smíšený anhydrid s alkylhydrogenkarbonátem, v němž alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, kterýžto anhydrid je možno získat reakcí kyseliny obecného vzorce VIII s alkoxykarbonylchloridem obsahujícím v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti terciární báze, jako N-methylmorfolinu. Tento postup, který je ilustrativně popsán v níže uvedených příkladech provedení, umožňuje připravit aminosloučeniny obecného vzorce V při teplotě místnosti nebo při teplotě ještě nižší, čímž se na minimum omezí racemizace v případě použití opticky aktivní kyseliny obecného vzorce VIII (má-li R^4 jiný význam než atom vodíku).

Samotné kyseliny obecného vzorce VIII je možno získat acylací příslušné aminokyseliny obecného vzorce X



acylačním činidlem strukturně odvozeným od kyseliny obecného vzorce Q. OH, například chloridem nebo bromidem této kyseliny, za použití běžných mírných reakčních podmínek, které snižují na minimum racemizaci opticky aktivních aminokyselin obecného vzorce X, jak je například ilustrativně popsáno v níže uvedených příkladech provedení.

Aminokyseliny obecného vzorce X a diamininy obecného vzorce IX lze získat standardními metodami, dobře známými v oblasti organické chemie.

Sloučeniny obecného vzorce I ve formě volných bází je možno převádět na farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami reakcí s vhodnými kyselinami definovanými výše, za použití běžných metod, při nichž nedochází k hydrolýze kterékoli z přítomných esterových skupin. Má-li se připravit sůl s kyselinou chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou, je možno alternativně postupovat účelně tak, že se vyrobí stechiometrické množství příslušného halogenovodíku in situ katalytickou hydrogenací odpovídajícího benzyhalogenidu, s výhodou v inertním rozpouštědle nebo ředidle, například v ethanolu, při teplotě místnosti nebo v okolí této teploty.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno účelně používat ve formě farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

Opticky aktivní formy sloučeniny obecného vzorce I lze získat běžným rozštěpením odpovídající racemické formy sloučeniny obecného vzorce I.

Tak je možno racemickou formu sloučeniny obecného vzorce I podrobit reakci s opticky aktivní kyselinou, takto získanou směs diastereomerních solí frakčně krystalovat z vhodného rozpouštědla, například z ethanolu, a pak uvolnit opticky aktivní formu sloučeniny obecného vzorce I za podmínek, při nichž nedojde k napadení libovolné z případně přítomných citlivých funkčních skupin [jako esterové skupiny], například za použití chromatografie na anexu. Zvláště vhodnou opticky aktivní kyselinou je například kyselina (+)- nebo (-)-O,O-di-p-toluoylvinná nebo kyselina (-)-2,3:4,5-di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonová.

Sloučeniny obecného vzorce I, mající alespoň jeden ze svých asymetricky substituovaných uhlíkových atomů v konkrétní optické konfiguraci, je mimoto možno získat také tak, že se při shora popsaných syntézách vyjde z opticky aktivní výchozí látky, jako z příslušné opticky aktivní α -aminokyseliny.

Jak již bylo řečeno výše, vykazují sloučeniny obecného vzorce I při místní aplikaci na oblast zánětu protizánětlivou účinnost a jsou proto zejména užitečné při léčbě zánětlivých chorob nebo zánětlivých stavů kůže teplokrevných živočichů.

Protizánětlivé vlastnosti sloučenin obecného vzorce I je možno prokázat standardním testem spočívajícím v inhibici zánětu na uchu myši, vyvolaného krotonovým olejem. Účinnost individuálních sloučenin obecného vzorce I při tomto testu závisí na jejich chemické struktuře, obecně však sloučeniny obecného vzorce I způsobují výraznou inhibici zánětu při místní aplikaci v dávce 0,30 mg/ucho nebo při aplikaci v dávce ještě mnohem nižší.

Další standardní test, jímž je možno demonstrovat protizánětlivé vlastnosti sloučenin obecného vzorce I, spočívá v inhibici oxazolonom vyvolané kontaktní citlivosti na uchu myši. Obecně vykazují při tomto testu sloučeniny obecného vzorce I výraznou inhibiční účinnost při místní aplikaci v dávce 2,5 mg/ucho nebo v dávce ještě mnohem nižší.

Při aplikaci popsaných sloučenin obecného vzorce I nebyly v žádném z výše zmíněných testů pozorovány zřetelné známky toxicity.

Obecně je možno sloučeniny obecného vzorce I používat k léčbě zánětlivých chorob nebo zánětlivých stavů kůže analogickým způsobem, jakým se používají známá místně účinná protizánětlivá činidla, například místně účinné steroidy.

Při použití k místnímu ošetření oblasti zánětu na kůži teplokrevného živočicha, například člověka, je možno sloučeninu obecného vzorce I aplikovat místně v dávce 10 μg až 10 mg/cm^2 , nebo v ekvivalentní dávce v případě použití farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou, kterážto dávka ve výše uvedeném rozmezí se v případě potřeby opakuje, například ve čtyřhodinových až dvanáctihodinových intervalech. Je ovšem pochopitelné, že celková denní aplikovaná dávka bude záviset na rozsahu a závažnosti léčeného zánětu.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno aplikovat ve formě farmaceutických prostředků.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech

(a) pokud není uvedeno jinak, jsou všechny postupy prováděny při teplotě místnosti (v rozmezí 18 až 26 °C) a za atmosférického tlaku;

(b) všechna odpařování se provádějí na rotační odparce za sníženého tlaku;

(c) hodnoty jednotlivých signálů v NMR spektrech, pokud jsou uváděny, jsou udávány ve formě chemických posunů (hodnoty δ) pro charakteristické protony, vzhledem k tetramethylsilanu jako standardu, přičemž spektra se měří v perdeuterodimethylsulfoxidu jako rozpouštědle (pokud není uvedeno jinak) a při 100 MHz;

(d) sloučeniny obecného vzorce I obecně mají uspokojivé mikroanalýzy, v případě pochybností jsou však pro ně uvedeny charakteristické hodnoty NMR spekter;

(e) jsou uváděny teploty tání skutečně zjištěné v jednotlivých pokusech, které mají sloužit jako vodítko při opakování příkladů, neznamenají však nutně absolutní hodnoty, které by bylo možno dosáhnout u analyticky čistých, plně krystalických sloučenin;

(f) výtěžky, pokud jsou uvedeny, jsou výlučně pouze ilustrativní a v žádném pří-

padě neznamenají maximální dosažitelné výtěžky.

Příklady 1 až 4

Roztok 1,67 g 3,4-bis(pivaloyloxy)fenylglyoxalu a 1,51 g N^1 -(2-amino-2-methylpropyl)- N^2 -fenylacetyl-prolinamidu ve 4 ml kyseliny octové a 20 ml acetonitrilu se 10 minut míchá, pak se k němu přidá 0,63 g kyanborohydridu sodného a směs se 3,5 hodiny míchá. Po přidání 20 ml vody se výsledná směs extrahuje třikrát vždy 75 ml ethylacetátu, spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek o hmotnosti 3,48 g se vyčistí chromatografií na 80 g silikagelu (velikost částic 0,04 až 0,63 mm) za použití směsi 1 objemového dílu methanolu a 49 objemových dílů chloroformu jako elučního činidla. Frakce obsahující hlavní bazickou komponentu se spojí a odpaří se. Zbytek se rozpustí v 10 ml chloroformu a roztok se okyslí etherickým bromovodíkem. Roztok se odpaří a všechn zbývající nadbytek bromovodíku se odstraní opakovaným rozpuštěním produktu v chloroformu s následujícím odpařením. Získá se 0,35 g 1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-fenylacetylpropyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromidu (příklad 1) ve formě pěny.

Pro $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot \text{HBr}$

vypočteno:

6,0 % N;

nalezeno:

6,0 % N.

NMR (hodnoty δ):

8,8—7,9 (3H, široký signál, $\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$),
7,5—7,0 (8H, komplex, aromatické protony),
5,04 (1H, široký signál, CHOH),
3,7—2,7 (6H, komplex, CH_2N),
3,75 (singlet, PhCH_2),
2,2—1,8 (4H, komplex, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$),
1,27 (24H, singlet, CH_3).

Analogickým postupem se za použití vždy příslušného glyoxalu obecného vzorce IV a aminosloučeniny obecného vzorce V získají následující sloučeniny obecného vzorce I:

Příklad 2

1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-fenoxyacetylpropyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pěny. Výtěžek činí 20 %, teplota tání cca 116 stupňů Celsia.

Pro $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_8 \cdot \text{HBr} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

vypočteno:

54,3 % C, 7,1 % H, 5,4 % N;

nalezeno:

54,0 % C, 6,7 % H, 5,5 % N.

Příklad 3

1-(3-isobutyryloxymethylen-4-isobutyryloxyfenyl)-2-[2-[(N-fenylacetylprolyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pěny. Výtěžek činí 12 %.

NMR (hodnoty δ):

8,6—8,0 (4H, široký signál, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
7,6—6,6 (8H, komplex, aromatické protony),
4,95 + 4,90 (3H: singlet, $\text{i-C}_3\text{H}_7\text{—CO}_2\text{CH}_2$, široký signál, CHOH),
4,4—2,6 (komplex, $\text{H}_2\text{O} + \text{CH}_2\text{N} + (\text{CH}_3)_2\text{CH} + \text{=N—CH—CO}$),
3,65 (singlet, PhCH_2CO),
2,0—1,8 (4H, komplex, $\text{=NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),
1,1 (18H, kvartet, $(\text{CH}_3)_2\text{CH} + \text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Příklad 4

1-(3,5-dichlor-4-aminofenyl)-2-[2-[(N-fenoxyacetylprolyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pevné látky o teplotě tání 123 až 128 °C. Výtěžek činí 11 %.

NMR (hodnoty δ):

9,0—8,0 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
7,5—6,7 (7H, komplex, aromatické protony),
6,1 (široký signál, $\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$),
4,8—4,5 (3H: singlet, PhOCH_2CO , multiplet, CHOH),
4,3 (1H, komplex, =N—CH—CO),
3,8—2,8 (6H, komplex, NCH_2),
2,2—1,6 (4H, komplex, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) a
1,22 (6H, singlet, CH_3).

Potřebné výchozí materiály obecného vzorce V se připraví následujícím způsobem.

Roztok 23 g (0,2 mol) L-prolinu ve 120 ml 2 N hydroxidu sodného se ochladí na 0 až 5 °C a za intenzivního protřepávání a chlazení ledem se k němu vždy v deseti stírávých podílech přidá celkem 34,0 g (0,22 mol) fenylacetylchloridu a 120 ml 2 N hydroxidu sodného. Směs se udržuje na alkalické hodnotě pH podle potřeby přidáváním dalšího 2 N hydroxidu sodného. Po skončení přidávání reakčních složek se směs 15 minut třepe, přičemž přejde na čirý roztok, který se okyselí přikapáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové za chlazení ledem na pH cca 2. Ochlazením kyselého roztoku se získá 46,4 g pevného produktu tajícího po překrystalování z methanolu při 135 až 136 °C.

Analogickým způsobem se připraví N-fe-

noxyacetylprolin ve formě pevné látky o teplotě tání 109 až 111 °C.

Směs 17,4 g N-fenylacetylprolinu, 7,85 ml N-methylmorpholinu a 60 ml analytický čistého chloroformu se 5 minut míchá při teplotě místnosti, pak se ochladí na -23 °C a během 1 minuty se k ní rychle přidá 9,23 ml isobutyl-chlorformiátu. Dojde k exotermické reakci a teplota vystoupí na -15 °C. Po dalším jednominutovém míchání se rychle přidá 7,86 ml 1,2-diamino-2-methylpropanu a výsledná směs se za míchání nechá během 2 hodin ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se vylije do 50 ml vody, organická vrstva se oddělí a odloží, vodná vrstva se zalkalizuje pevným uhličitánem draselným a extrahuje se čtyřikrát vždy 100 ml chloroformu. Chloroformové extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vysokém vakuu, čímž se získá 15,5 g olejovitého N²-fenylacetylprolinamidu.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

7,7—6,7 (6H, komplex, aromatické protony + NHCO),
4,5 (1H, komplex, =N—CH—CO),
3,8—2,7 (6H, komplex, $\text{CH}_2\text{N} + \text{PhCH}_2$),
3,65 (singlet, PhCH_2),
2,4—1,6 (6H, komplex, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} + \text{NH}_2$) a
1,0 (6H, singlet, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Analogickým postupem se za použití N-fenoxyacetylprolinu jako výchozího materiálu získá olejovitý N¹-(2-amino-2-methylpropyl)-N²-fenoxyacetyl-prolinamid.

NMR (hodnoty δ):

7,7—6,7 (6H, komplex, $\text{NHCO} +$ aromatické protony),
4,6 (3H, komplex, $\text{PhOCH}_2 + \text{=N—CH—CO}$),
3,8—2,7 (4H, komplex, CH_2N),
2,5—1,5 (6H, komplex, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{NH}_2$),
1,0 (6H, singlet, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Výchozí glyoxal odpovídající obecnému vzorci IV se připraví následujícím způsobem.

(11) 3,4-bis(pivaloyloxy)fenylglyoxal

Suspenze 13,1 g (0,08 mol) 3,4-dihydroxyacetofenonu ve 320 ml chloroformu se ochladí v ledu na 0 až 5 °C a během 10 minut se k ní za míchání současně přikape roztok 19,2 ml (0,16 mol) pivaloylchloridu v 80 ml chloroformu a roztok 22,2 ml (0,16 mol) triethylaminu v 80 ml chloroformu. Reakční směs se ještě další hodinu míchá při teplotě 0 až 5 °C a pak se vylije do směsi 100 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové a 200 g ledu. Směs se extrahuje třikrát vždy 150 ml chloroformu, extrakty se postupně promyjí 100 ml vody, 100 ml 10% (hmot-

nost/objem) roztoku uhličitanu sodného, 100 ml vody a 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 23,1 g surového 3,4-bis(pivaloyloxy)acetofenonu ve formě oleje, který se používá bez čištění.

K roztoku 19,5 g (0,061 mol) 3,4-bis(pivaloyloxy)acetofenonu a 8,2 ml (0,06 mol) terc.butylacetátu ve 150 ml chloroformu, obsahujícímu katalytické množství (0,2 g) bezvodého chloridu hlinitého, se za míchání při teplotě místnosti přikape roztok 3,15 ml (0,061 mol) bromu v 50 ml chloroformu. Po skončení přidávání se reakční směs ještě 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá 75 g silikagelu pro chromatografii a výsledná směs se odpaří ve vakuu. Pevný odparek se nanese na vrchol chromatografického sloupce 1 kg suchého silikagelu pro chromatografii, předem deaktivovaného přidáním 10 % (hmotnost/hmotnost) vody a pak ekvilibrovaného s 10 % (objem/hmotnost) 5% (objem/objem) roztoku ethylacetátu v toluenu. Sloupec se vyvine elucí 1100 ml 5% (objem/objem) roztoku ethylacetátu v toluenu a pak se vymývá dvakrát vždy 500 ml ethylacetátu. Odebrané frakce se sledují chromatografií na tenké vrstvě (desky s tenkou vrstvou silikagelu, vyvíjené ve směsi stejných objemových dílů ethylacetátu a toluenu). Poslední frakce se spojí a odpaří, čímž se získá 14,2 g olejovitého 2-brom-4-bis(pivaloyloxy)acetofenonu, který rychle zkrystaluje na pevnou látku o teplotě tání 64 až 66 °C.

Roztok 2 g 2-brom-3,4-bis(pivaloyloxy)acetofenonu s 10 ml dimethylsulfoxidu se nechá 18 hodin stát při teplotě místnosti, pak se vylije do vody s ledem a extrahuje třikrát vždy 50 ml etheru.

Etherické extrakty se promyjí 50 ml vody a 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 1,8 g olejovitého 3,4-bis(pivaloyloxy)fenylglyoxalu.

IČ ($\nu_{\max}$): 1760 cm^{-1} (esterový karbonyl), 1690 cm^{-1} ($-\text{CO}-\text{CHO}$).

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ): 8,2–7,1 (komplex, aromatické protony), 1,35 (18H, singlet, $-\text{C} \cdot \text{CH}_3$).

(2) 3-isobutyryloxymethyl-4-isobutyryloxy-fenylglyoxal

Tato sloučenina se připraví ve formě oleje s uspokojivým IČ spektrem oxidací příslušného α -bromacetofenonu dimethylsulfoxidem. Výchozí α -bromacetofenon se získá následovně.

Ke 150 ml kyseliny isomáselné se za míchání během 15 minut přidá po částech 2,0 gramu natriumhydridu, pak se přidá 40 g 3-acetoxymethyl-4-acetoxyacetofenonu, směs se zahřeje na 160 °C a na této teplotě se

za míchání udržuje 15 minut. Reakční směs se zahustí oddestilováním za sníženého tlaku, při němž se udržuje teplota 160 °C. Pryskačičnatý zbytek se ochladí a rozpustí se v 500 ml etheru. Roztok se promyje třikrát vždy 250 ml 10% (hmotnost/objem) roztoku uhličitanu sodného, dvakrát vždy 500 ml vody a 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří na hnědý olejovitý zbytek, který destilací ve vysokém vakuu poskytne 3-isobutyryloxymethyl-4-isobutyryloxyacetofenon ve formě bezbarvého viskózního oleje.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

8,2–7,1 (3H, aromatické protony v polohách 1, 2, 4),
5,1 (2H, singlet, CO_2CH_2),
2,55 + 2,67 (5H, singlet, COCH_3 + dublet, CHCO_2),
1,21 + 1,15 (12H, dva dublety [$J = 8,3$ Hz], $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$).

3-Isobutyryloxymethyl-4-isobutyryloxy- α -bromacetofenon se získá bromací prováděnou postupem popsaným v DOS č. 2756 001. Získá se olejovitý produkt s uspokojivým IČ spektrem. Podle chromatografie na tenké vrstvě [silikagel, 50% (objem/objem) roztok ethylacetátu v petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C)] je produkt čistý.

(3) 4-amino-3,5-dichlorfenylglyoxal

Tato sloučenina se získá oxidací 12,0 g 4-amino-3,5-dichloracetofenonu 10,0 g kyslíčnicku seleničitého ve směsi 60 ml dioxanu a 2 ml vody při teplotě 95 °C po dobu 4 hodin, a následujícím odpařením zfiltrované reakční směsi. Produkt rezultuje ve výtěžku 58 % jako pevný hydrát o teplotě tání 95 až 98 °C.

Příklady 5 až 28

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se za použití vždy příslušného glyoxalu obecného vzorce IV a příslušné aminosloučeniny obecného vzorce V získají následující sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I.

Příklad 5

1-[3,5-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-fenylacetylprolyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanolhydrobromid ve formě pevné látky tající za rozkladu při 150 až 156 °C. Výtěžek činí 13 %.

NMR (hodnoty δ):

8,7–8,0 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
7,4–6,6 (8H, komplex, aromatické protony),

4,9 [1H, dublet ($J = 8$ Hz), CHOH],
 4,3 (multiplet, $=\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$),
 4,0–2,7 (komplex, $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$),
 2,2–1,7 (4H, komplex, $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),
 1,3 (24H, komplex, CH_3C).

Příklad 6

1-(2-chlorfenyl)-2-[2-[(N-benzoylpiperidin-2-karbonyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pěny tající zhruba při 102 °C. Výtěžek činí 25 %.

NMR (hodnoty δ):

9,3–8,6 (3H, komplex, $\text{OH} + \text{NH}_2$),
 8,2 (triplet, NHCO),
 8,0–7,2 (9H, komplex, aromatické protony),
 5,34 [1H, dublet ($J = 9$ Hz) CHOH],
 4,2 (1H, komplex, $=\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$),
 3,7–2,7 (komplex, CH_2N),
 1,8–1,0+1,3 (12H, komplex + singlet, $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{CH}_3\text{C}$).

Příklad 7

1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-benzoylprolyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pevné látky o teplotě tání 175 až 179 °C. Výtěžek činí 8 %.

NMR (hodnoty δ):

9,2–7,8 (4H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2 + \text{OH}$),
 7,8–6,8 (8H, komplex, aromatické protony),
 5,24 [2H, dublet ($J = 8$ Hz), CHOH],
 4,68 (1H, komplex, $=\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$),
 4,0–2,7 (6H, komplex, CH_2N),
 2,7–1,7 (4H, komplex, $=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),
 1,5 + 1,36 (24H, dublet + singlet, CH_3C).

Příklad 8

Pěnovitý 1-(2-chlorfenyl)-2-[2-[(N-benzoylprolyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid tající zhruba při 89 °C. Výtěžek činí 30 %.

NMR (hodnoty δ):

9,2–8,2 (4H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2 + \text{OH}$),
 7,8–7,1 (9H, komplex, aromatické protony),
 5,35 [1H, dublet ($J = 8$ Hz), CHOH],
 4,48 (1H, komplex, $=\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$),
 3,8–2,8 (komplex, CH_2N),
 2,4–1,7 (4H, komplex, $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),
 1,3 (6H, singlet, CH_3C).

Příklad 9

1-(2-chlorfenyl)-2-[2-[(N-fenylacetylprolyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pěnovitého produktu tajícího zhruba při 78 °C. Výtěžek činí 44 %.

NMR (hodnoty δ):

9,2–8,1 (4H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2 + \text{OH}$),
 7,8–7,1 (9H, komplex, aromatické protony),
 5,3 [1H, dublet ($J = 8$ Hz), CHOH],
 4,3 (1H, komplex, $=\text{N}-\text{CH}-\text{O}$),
 3,8–2,8 (komplex, CH_2N),
 3,68 (singlet, PhCH_2CO),
 2,2–1,6 (4H, komplex, $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),
 1,27 (6H, singlet, CH_3C).

Příklad 10

1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-benzoyl-N-methylglycyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pěnovitého produktu o teplotě tání 219 až 220 °C. Výtěžek činí 10 %.

NMR (hodnoty δ):

9,0–8,0 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
 7,6–7,1 (8H, komplex, aromatické protony),
 6,2 (1H, široký signál, CHOH),
 4,93 (1H, široký signál, CHOH),
 4,2 + 3,95 (2H, dva singlety, NCH_2CO),
 3,7–2,7 (komplex, $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$),
 2,95 (3H, singlet, CH_3N),
 1,3 (24H, singlet, CH_3C).

Příklad 11

1-(2-chlorfenyl)-2-[2-[(N-benzoyl-N-methylglycyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pěnovitého produktu tajícího zhruba při 132 °C. Výtěžek činí 13 %.

NMR (hodnoty δ):

9,0–8,0 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
 7,9–7,0 (9H, komplex, aromatické protony),
 5,25 [1H, dublet ($J = 8$ Hz), CHOH],
 4,1 + 3,9 (2H, dva singlety, $\text{COCH}_2\text{NCH}_3$),
 4,0–2,7 (komplex, CH_2N),
 2,9 (3H, singlet, CH_3N),
 1,3 (6H, singlet, CH_3C).

Příklad 12

Pěnovitý 1-[3,5-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-fenoxycetylprolyl)amino]-1,1-di-

methylethylamino]ethanol-hydrobromid.
Výtěžek činí 20 %.

NMR (hodnoty δ):

8,7—8,1 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
7,4—6,7 (8H, komplex, aromatické protony),
6,3 (1H, široký signál, CHOH),
4,95 (1H, široký signál, CHOH),
4,78 (2H, singlet, PaOCH_2CO),
4,32 (1H, komplex, $=\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$),
3,7—2,7 (komplex, $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$),
2,2—1,7 (4H, komplex, $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Příklad 13

1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-fenoxyacetyl-N-methylglycyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pěnovitého produktu o teplotě tání 100 až 105 °C. Výtěžek činí 8 %.

NMR (hodnoty δ):

8,8—8,0 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
7,5—6,7 (8H, komplex, aromatické protony),
6,2 (1H, singlet, CHOH),
4,9—4,8 (3H, komplex, $\text{CHOH} + \text{PhOCH}_2$),
4,15 + 4,02 (2H, dva singlety, $\text{COCH}_2\text{NCH}_3$),
3,6 + 2,7 (komplex, $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$),
3,1 + 2,87 (dva singlety, CH_3N),
1,35 (24H, singlet, CH_3C).

Příklad 14

Pěnovitý 1-[3,5-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-benzoylpiperidin-2-ylkarbonyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid. Výtěžek činí 16 %.

NMR (hodnoty δ):

9,0—8,0 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
7,7—6,8 (8H, komplex, aromatické protony),
5,0 (1H, dublet ($J = 8 \text{ Hz}$), CHOH),
4,2—2,7 (komplex, $\text{CO}-\text{CH}-\text{N} = + \text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$),
2,0—1,0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),
1,33 (24H, singlet, CH_3C).

Příklad 15

Pěnovitý 1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-benzoylpiperidin-2-ylkarbonyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid. Výtěžek činí 5 %.

NMR (hodnoty δ):

7,9—7,6 (3H, široký signál, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
6,7—6,1 (8H, multiplet, aromatické protony),
5,3 (1H, široký singlet, CHOH),

4,2—3,8 (2H, komplex, $\text{CHOH} + =\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$),
3,0—2,8 (komplex, $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$),
1,7—1,1 (30H, komplex, $\text{CH}_3\text{C} + =\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Příklad 16

Pěnovitý 1-[3-(isobutyryloxymethyl)-4-(isobutyryloxy)fenyl]-2-[2-[(N-fenoxyacetyl-N-methylglycyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid. Výtěžek činí 16 %.

NMR (hodnoty δ):

8,7—8,0 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
7,7—6,7 (8H, komplex, aromatické protony),
5,1—4,7 (5H, multiplet, $\text{CHOH} + \text{PhOCH}_2$),
4,18 + 4,04 (2H, dva singlety, COCH_2N),
3,8—2,6 (komplex, $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$),
3,08 + 2,86 (3H, dva singlety, CH_3N),
1,3—1,05 (18H, multiplet, CH_3C).

Příklad 17

1-[3-(isobutyryloxymethyl)-4-(isobutyryloxy)fenyl]-2-[2-[(N-benzoylpiperidin-2-karbonyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě viskózního oleje. Výtěžek činí 6 %.

NMR (hodnoty δ):

8,5—7,8 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
7,6—6,9 (8H, komplex, aromatické protony),
5,2—4,7 (komplex, $\text{CH}_2\text{O} + \text{CHOH} + \text{H}_2\text{O}$),
4,5—1,4 (komplex, $\text{CH}_2\text{N} + =\text{CHCO} + =\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),
1,25—1,10 (18H, dva dublety + singlet, CH_3C).

Příklad 18

Pěnovitý 1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-benzoyl-N-methylfenylalanyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid. Výtěžek činí 22 %.

NMR (hodnoty δ):

8,9—8,1 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
7,6—6,7 (13H, komplex, aromatické protony),
4,96 (1H, dublet ($J = 8 \text{ Hz}$), CHOH),
4,55 (1H, triplet, $\text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_2\text{Ph}$),
3,47 + 3,38 (3H, dva singlety, CH_3N),
3,6—2,6 (6H, komplex, CH_2N , COCHCH_2Ph),
1,28 (24H, singlet, CH_3C).

Příklad 19

Pěnovitý 1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-fenoxyacetyl-N-methyl- β -alanyl)-

amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid. Výtěžek činí 8 %.

NMR (hodnoty δ):

- 8,7—7,7 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
- 7,5—6,7 (12H, komplex, aromatické protony),
- 4,9—4,7 (3H, komplex, $\text{CHOH} + \text{PhOCH}_2$),
- 3,9—2,7 (komplex, CH_2N),
- 3,0+2,83 (dva singlety, CH_3N),
- 1,3 (24H, singlet, CH_3C).

Příklad 20

Pěnovitý 1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-benzoyl-N-methylisoleucyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid. Výtěžek činí 24 %.

NMR (hodnoty δ):

- 9,3—8,1 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
- 7,7—7,0 (8H, komplex, aromatické protony),
- 5,0 (1H, dublet ($J = 8 \text{ Hz}$), CHOH),
- 4,5—2,7 (komplex, $\text{CH}_2\text{N} + \text{—CO—CH—N=}$),
- 2,9 (singlet, CH_3N),
- 2,0 (komplex, $\text{CH}_3\text{—CH—C}_2\text{H}_5$),
- 1,35+1,2+0,9 [32H, tři singlety, $(\text{CH}_3)_3\text{C—} + \text{CH}_3\text{—CH—C}_2\text{H}_5 + (\text{CH}_3)_2\text{C=}$].

Příklad 21

1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-benzoyl-N-methylalaninyl)amino]-1,1-dimethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pevné látky tající za rozkladu zhruba při 200 °C. Výtěžek činí 13 %.

NMR (hodnoty δ):

- 8,9—8,1 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
- 7,6—7,0 (8H, komplex, aromatické protony),
- 3,7—3,0 (4H, komplex, CH_2N),
- 2,9+2,88 (3H, dva singlety, CH_3N),
- 1,45+1,30 (27H, dva singlety, CH_3C).

Příklad 22

1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-benzoylazetidín-2-karbonyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pěnovité látky o teplotě tání 130 až 135 °C. Výtěžek činí 10 %.

NMR (hodnoty δ):

- 8,8—8,0 (2H, komplex, NH_2),
- 7,9 (1H, triplet, NHCO),
- 7,8—7,0 (8H, komplex, aromatické protony),
- 5,0 (2H, komplex, $\text{CHOH} + \text{—CO—CH—N=}$),

- 4,2 (2H, multiplet, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHCO}$),
- 3,8—2,8 (komplex, CH_2NH),
- 2,6—2,0 (komplex, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHCO}$),
- 1,3 (24H, singlet, CH_3C).

Příklad 23

1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-4-chlorbenzoylprolyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pěnovité látky o teplotě tání 120 až 124 °C. Výtěžek činí 10 %.

NMR (hodnoty δ):

- 8,4 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
- 7,7—7,1 (7H, komplex, aromatické protony),
- 4,85 (1H, dublet ($J = 8 \text{ Hz}$), CHOH),
- 4,40 (1H, singlet, $=\text{NCHCO}$),
- 3,9—2,8 (6H, komplex, CH_2N — patrně po působení perdeuterooctové kyseliny),
- 2,2—1,6 (4H, komplex, $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),
- 1,3 (24H, singlet, CH_3C).

Příklad 24

1-[4-(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-benzoylprolyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pevné látky o teplotě tání 153 až 158 °C. Výtěžek činí 13 proc.

NMR (hodnoty δ):

- 8,6—7,7 (3H, komplex + triplet, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
- 7,7—6,8 (9H, komplex, aromatické protony),
- 6,45 (1H, široký signál, CHOH),
- 4,8 (1H, dublet ($J = 8 \text{ Hz}$), CHOH),
- 4,4 (1H, komplex, $=\text{NCHCO}$),
- 3,8—2,7 (komplex, $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$),
- 2,3—1,7 (4H, komplex, $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),
- 1,3 (15H, singlet, CH_3C).

Příklad 25

1-[3,4-bis(n-butyryloxy)fenyl]-2-[2-[(N-fenoxyacetylprolyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pěnovité látky tající při 93 až 95 °C. Výtěžek činí 5 %.

NMR (hodnoty δ):

- 8,7—8,0 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
- 7,4—6,6 (8H, komplex, aromatické protony),
- 6,15 (1H, široký signál, CHOH),
- 4,85 + 4,70 (3H, dublet ($J = 8 \text{ Hz}$) + singlet, $\text{CHOH} + \text{PhOCH}_2\text{CO}$),
- 4,22 (1H, multiplet, $=\text{NCHCO}$),
- 3,9—2,7 (komplex, $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$),

2,45 (multiplet, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
2,2—1,7,
1,6 (8H, široký komplex + multiplet,
= $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
1,22 (6H, singlet, CH_3C),
0,9 (6H, triplet, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Příklad 26

1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-4-chlorfenylacetylprolyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pěnité látky o teplotě tání 109 až 111 stupňů Celsia. Výtěžek činí 14 %.

NMR (hodnoty δ):

8,7—8,0 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
7,6—7,0 (7H, komplex, aromatické protony),
6,24 (1H, široký signál, CHOH),
4,88 (1H, dublet [$J = 8 \text{ Hz}$], CHOH),
4,26 (1H, multiplet, $=\text{NCHCO}$),
3,9—2,7,
3,68 (komplex + singlet, $\text{PhCH}_2\text{CO} + \text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$),
2,3—1,5 (4H, komplex, $=\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),
1,3 (24H, singlet, CH_3C).

Příklad 27

1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-benzoyl-N-n-butylglycyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve formě pěnité látky a o teplotě tání 175 až 180 stupňů Celsia (rozklad). Výtěžek činí 18 proc.

NMR (hodnoty δ):

8,8—8,0 (3H, komplex, $\text{NHCO} + \text{NH}_2$),
7,7—7,0 (8H, komplex, aromatické protony),
4,95 (komplex, $\text{CHOH} + \text{H}_2\text{O}$),
4,1,
3,95 (2H, dva singlety, COCH_2N),
3,7—2,7 (6H, komplex, CH_2N),
2,0—1,0 (31H, komplex + singlet, $\text{CH}_3\text{C} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$).

Příklad 28

Pěnité 1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-[2-[(N-terc.butyloxykarbonyl-N-methylalanyl)amino]-1,1-dimethylethylamino]ethanol-hydrobromid ve výtěžku 10 %.

NMR (hodnoty δ):

9,3—7,7 (3H, široký signál, $\text{CONH} + \text{NH}_2$),
7,5—7,1 (3H, komplex, aromatické protony),
6,5—6,0 (1H, široký signál, CHOH),
5,1—4,8 (1H, široký dublet, CHOH),
4,7—4,3 (1H, široký kvartet, COCHNCH_3),
4,2—2,9 (široký signál, $\text{CH}_2\text{N} + \text{H}_2\text{O}$),

2,8 (3H, singlet, NCH_3),
1,6—1,0 (36H, $\text{CH}_3\text{C} + \text{CH}_3\text{CH}$).

Potřebné výchozí látky obecného vzorce V je možno získat analogickým postupem, jaký je popsán v příkladu 1 pro přípravu N^1 -(2-amino-2-methylpropyl)- N^2 -fenylacetyl-prolinamidu, a to za použití vždy příslušné kyseliny obecného vzorce VIII a 1,2-diamino-2-methylpropanu.

(1) N^1 -(2-amino-2-methylpropyl)- N^2 -benzoylpiperidin-2-karboxamid^{*)} (pro příklady 6, 14, 15 a 17)

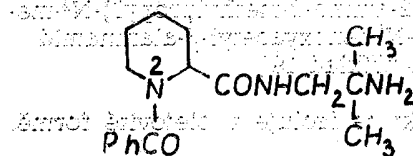
Produkt se izoluje v olejovité formě.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

7,6—7,2 (5H, komplex, aromatické protony),
5,8—5,3 (1H, široký signál, NHCO),
3,6—2,8 (5H, komplex, $=\text{NCHCO} + \text{CH}_2\text{N}$),
2,27 (2H, singlet, NH_2),
2,0—1,0 (komplex, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),
1,22 + 1,14 (6H, dva singlety, CH_3C).

^{*)} poznámka:

v tomto textu se sloučeniny obecného vzorce V pojmenovávají jako deriváty amidů nebo aminokyselin, tj. označení N^1 se týká substituentů na amidovém dusíku a N^2 se týká substituentů na aminovém dusíku. Meziproduktem (1) je tedy sloučenina vzorce



(2) N^1 -(2-amino-2-methylpropyl)- N^2 -benzoylprolinamid (pro příklady 7, 8 a 24)

Produkt se izoluje v pěnité formě.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

7,6—7,2 (6H, komplex, aromatické protony + NHCO),
4,6+4,55 (3H, široký signál + singlet, $=\text{NCHCO} + \text{NH}_2$),
3,6—2,8 (4H, komplex, CH_2N),
2,5—1,7 (4H, komplex, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),
1,05 (6H, singlet, CH_3C).

(3) N^1 -(2-amino-2-methylpropyl)- N^2 -benzoyl-N²-methylglycinamid (pro příklady 10 a 11)

Produkt se izoluje v olejovité formě.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

7,7—7,1 (6H, komplex, aromatické protony + NHCO),

4,1 (2H, singlet, NH_2),
3,3—3,0 (4H, komplex, CH_2NH),
2,05 (3H, singlet, CH_3N),
1,05 (6H, singlet, CH_3C).

- (4) N^1 -(2-amino-2-methylpropyl)- N^2 -methyl- N^2 -fenoxyacetylglycinamid (pro příklad 16)

Produkt se izoluje v olejovité formě.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
7,4—6,7 (6H, komplex, aromatické protony + NHCO),
4,73 (2H, komplex, PhOCH_2),
4,0 (2H, singlet, NH_2),
3,2—2,8 (4H, komplex, CH_2N),
2,35 (3H, singlet, CH_3N).

- (5) N^1 -(2-amino-2-methylpropyl)- N^2 -benzoyl- N^2 -methylfenylalaninamid (pro příklad 18)

Produkt se izoluje v pěnovité formě.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
8,2+7,75 (1H, dva triplet, NHCO),
7,6—6,9 (10H, komplex, aromatické protony),
5,4 (1H, široký signál, $=\text{NCHCO}$),
4,4 (2H, singlet, NH_2),
3,7—2,6 (7H, komplex, $\text{PhCH}_2 + \text{CH}_2\text{N} + \text{CH}_3\text{N}$),
1,2 (6H, singlet, CH_3C).

- (6) N^1 -(2-amino-2-methylpropyl)- N^2 -methyl- N^2 -fenoxyacetyl- β -alaninamid (pro příklad 19)

Produkt se izoluje v olejovité formě.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
7,5—6,7 (6H, komplex, aromatické protony + NHCO),
4,8+4,63 (2H, dva singlety, PhOCH_2),
3,65 (2H, triplet, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$),
3,05 (5H, komplex, $\text{CH}_3\text{N} + \text{C}-\text{CH}_2\text{N}$),
2,36 (2H, triplet, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$),
1,33 (2H, singlet, NH_2),
1,02 (6H, singlet, CH_3C).

- (7) N^1 -(2-amino-2-methylpropyl)- N^2 -benzoyl- N^2 -methylisoleucinamid (pro příklad 20)

Produkt se izoluje v olejovité formě.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
7,7—7,0 (5H, komplex, aromatické protony),
5,9 (1H, široký signál, NHCO),
4,7+4,6 (2H, dva singlety, $=\text{NCHCO}$),
3,4—2,7+2,9 (7H, komplex + singlet, $\text{CH}_2\text{NH} + \text{NH}_2 + \text{CH}_3\text{N}$),
2,1 (komplex, $\text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$),

1,7—0,8 (14H, komplex, $\text{CH}_3-\text{C} + \text{CH}_3\text{CHCH}_2\text{CH}_3$).

- (8) N^1 -(2-amino-2-methylpropyl)- N^2 -benzoyl- N -methylalaninamid (pro příklad 21)

Produkt se izoluje v olejovité formě.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
7,7—7,1 (6H, komplex, aromatické protony + NHCO),
5,2 (1H, široký signál, $=\text{NCHCO}$),
3,6—2,9 (5H, komplex + singlet, $\text{CH}_2\text{NH} + \text{CH}_3\text{N}$),
1,55+1,4+1,2+1,1 (11H, singlet + dublet ($J = 7 \text{ Hz}$) + dublet ($J = 7 \text{ Hz}$) + singlet, $\text{NH}_2 + \text{CHCH}_3 + \text{CH}_3\text{C}$).

- (9) N^1 -(2-amino-2-methylpropyl)- N^2 -benzylazetidin-2-karboxamid (pro příklad 22)

Produkt se izoluje v olejovité formě.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
8,0—7,3 (6H, komplex, aromatické protony + NHCO),
5,05 (1H, multiplet, $=\text{NCHCO}$),
4,23 (2H, multiplet, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$),
3,2 (2H, multiplet, CH_2NH),
2,5 (2H, komplex, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2$),
1,45 (2H, singlet, NH_2),
1,1 (6H, singlet, CH_3C).

- (10) N^1 -(2-amino-2-methylpropyl)- N^2 -(4-chlorbenzoyl)prolinamid (pro příklad 23)

Produkt se izoluje v olejovité formě.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
7,8—7,2 (5H, komplex, aromatické protony + NHCO),
4,7 (1H, široký signál, $=\text{NCHCO}$),
3,8—3,2 (4H, komplex, CH_2N),
2,5—1,7+2,3 (6H, komplex + singlet, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 + \text{NH}_2$),
1,15 (6H, singlet, CH_3C).

- (11) N^1 -(2-amino-2-methylpropyl)- N^2 -(4-chlorfenylacetyl)prolinamid (pro příklad 26)

Produkt se izoluje v olejovité formě.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
7,7 (1H, triplet, NHCO),
7,4—7,0 (4H, komplex, aromatické protony),
4,4 (1H, komplex, $=\text{NCHCO}$),
3,9—2,8+3,65+3,1 (8H, komplex + dva singlety, $\text{CH}_2\text{N} + \text{PhCH}_2\text{CO} + \text{NH}_2$),
2,2—1,7 (4H, komplex, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),
1,0 (6H, singlet, CH_3C).

- (12) N¹-(2-amino-2-methylpropyl)-N²-benzoyl-N²-n-butylglycinamid (pro příklad 27)

Produkt se izoluje v olejovité formě.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
 7,7—7,4 (6H, komplex, aromatické protony + NHCO),
 4,15 (2H, singlet, NCH₂CO),
 3,7—3,1 (4H, komplex, NHCH₂ + NCH₂CH₂CH₂CH₃),
 1,93 (2H, singlet, NH₂),
 1,9—0,8+1,2+1,0 (13H, komplex + dva singlety, CH₃C + NCH₂CH₂CH₂CH₃).

- (13) N¹-(2-amino-2-methylpropyl)-N²-(terc.butoxykarbonyl)-N²-methylalaninamid (pro příklad 28)

Produkt se izoluje ve formě pryskyřice.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
 7,1—6,5 (1H, CONH),
 5,0—4,3 (1H, multiplet, NCHCO),
 3,3—3,0 (1H, multiplet, NHCH₂),
 2,85 (3H, singlet, CH₃N),
 2,1 (2H, singlet, NH₂),
 1,7—1,0 (15H, komplex, CH₃C).

Potřebné kyseliny obecného vzorce VIII se získají následovně.

(a) Analogicky jako N-(fenylacetyl)prolin v příkladu 1, přičemž se vychází vždy z příslušné aminokyseliny obecného vzorce X a acylchloridu vzorce Q—Cl.

Takto připravené sloučeniny mají následující vlastnosti:

sloučenina	teplota tání (°C)	krystalizační rozpouštědlo
N-benzoylprolin	157 až 159	ethanol
N-(4-chlorbenzoyl)prolin	130 až 132	toluen
N-benzoylazetidín-2-karboxylová kyselina	112 až 114	toluen
N-benzoyl-N-methylglycin	103 až 105	benzen
N-methyl-N-(fenoxyacetyl)-glycin	145 až 147	ethylacetát
N-benzoylpiperidín-2-karboxylová kyselina	118 až 120	toluen-petrolether (teplota varu 60 až 80 °C)

(b) Postupem popsaným dále pro přípravu N-benzoyl-N-methylalaninu.

K roztoku 54,0 g N-benzoyl-L-alaninu v 700 ml tetrahydrofuranu a 70 ml dimethylformamidu se za míchání přidá nejprve 140 ml methyljodidu a pak 40,32 g natriumhydridu ve formě 50% (hmotnost/hmotnost) disperze v minerálním oleji. Výsledná směs se v atmosféře suchého argonu 24 hodiny zahřívá pod zpětným chladičem na 80 °C, pak se odpaří, k zbytku se přidá 50 ml etheru a směs se odpaří k odstranění zbývajících methyljodidu. Odparek se roztřepe mezi 250 ml ethylacetátu a 250 ml vody, vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 250 ml ethylacetátu, spojené organické fáze se promyjí 250 ml vody, pak 250 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek je tvořen dvěma čirými nemísitelnými oleji.

Spodní olejová vrstva o hmotnosti 40,0, tvořená methylesterem N-benzoyl-N-methylalaninu, se oddělí a 16 hodin se míchá se směsí 800 ml 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného a 800 ml tetrahydrofuranu, a tetrahydrofuran se odpaří. Vodný zbytek se extrahuje dvakrát vždy 250 ml etheru, ochladí se na 0 °C a okyselí se na pH 2 přidáním 4 M kyseliny chlorovodíkové. Směs se extrahuje třikrát vždy 250 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 38,0 g N-benzoyl-N-methylalaninu ve formě pevné látky tající po překrystalování z vody při 126 až 127 °C.

Analogickým způsobem se za použití vždy příslušné aminokyseliny obecného vzorce VIII (R⁵ = vodík) a methyljodidu nebo butyljodidu jako výchozích látek získají následující sloučeniny:

sloučenina	teplota tání [°C]	krystalizační rozpouštědlo
N-benzoyl-N-(methyl)fenylalanin	137 až 140	ethylacetát
N-methyl-N-(fenoxyacetyl)- β -alanin	121 až 123	ethylacetát-petrolether (t. v. 60 až 80 °C)
N-benzoyl-N-methylisoleucin	112 až 114	ethylacetát-petrolether (t. v. 60 až 80 °C)
N-benzoyl-N-(n-butyl)-glycin	90 až 92	toluen
N-terc.butyloxykarbonyl-N-methylalanin	92 až 94	methylenchlorid

Některé výchozí aminokyseliny obecného vzorce VIII (R^5 = vodík) nejsou známy. Tyto látky se připravují acylací příslušné aminokyseliny obecného vzorce X (R^5 = vo-

dík) acylchloridem obecného vzorce Q—Cl za použití analogického postupu, jaký byl popsán v příkladu 1 pro N-fenylacetylprolin, a mají následující vlastnosti:

sloučenina	teplota tání [°C]
N-benzoylisoleucin	117 až 119 (po krystalizaci z vody)
N-(benzoyl)fenylalanin	142 až 143
N-(fenoxyacetyl)- β -alanin	118 až 122
N-benzoylalanin	129 až 140

Další výchozí deriváty glyoxalu obecného vzorce IV se získají analogickým způsobem jako je popsáno pro 3,4-bis(pivaloyloxy)fenylglyoxal v příkladu 1, a to oxidací příslušného bromacetofenonu, (který se připraví bromací odpovídajícího acetofenonu) dimethylsulfoxidem, a mají následující vlastnosti:

- (1) 3',4'-bis(n-butyryloxy)fenylglyoxal, izolovaný jako olejovitý hydrát.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
 8,0 (2H, multiplet, aromatické protony),
 7,3 (1H, multiplet, aromatický proton),
 6,27 (1H, široký signál, CHOH),
 4,0—5,0 (2H, široký signál, CHOH),
 2,52 (4H, triplet, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
 1,76 (4H, sextet, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
 1,02 (6H, triplet, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

- (2) 4'-pivaloyloxyfenylglyoxal izolovaný jako olejovitý hydrát.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

8,15—7,2 (4H, multiplet, aromatické protony),
 7,5—6,5 (3H, široký signál, CHOH),
 1,36 (9H, singlet, CH_3C).

- (3) 3',5'-bis(pivaloyloxy)fenylglyoxal izolovaný ve formě sklovitého hydrátu.

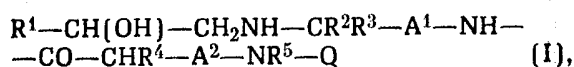
NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
 7,9—7,6 (2H, multiplet, aromatické protony),
 7,4—7,1 (1H, multiplet, aromatický proton),
 6,5, 5,8 (1H, komplex, CHOH),
 5,2 (2H, široký singlet, CHOH),
 1,5 (18H, singlet, CH_3C).

- (4) 2'-chlorfenylglyoxal izolovaný jako sklovitý hydrát.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):
 7,8—7,1 (4H, komplex, aromatické protony),
 6,2—5,85 (1H, multiplet, CHOH),
 3,8 (2H, široký singlet, CHOH).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 1-fenyl-2-aminoethanolu, obecného vzorce I



ve kterém

R^1 znamená 3,4-bis[alkanoyloxy]fenylovou skupinu obsahující v alkanoylové části 3 až 8 atomů uhlíku, 3,5-bis[alkanoyloxy]fenylovou skupinu obsahující v alkanoylové části 3 až 8 atomů uhlíku, 3-[alkanoyloxy]-methyl-4-[alkanoyloxy]fenylovou skupinu obsahující v každé alkanoylové části vždy 3 až 8 atomů uhlíku, 4-[alkanoyloxy]fenylovou skupinu obsahující v alkanoylové části 3 až 8 atomů uhlíku, 2-chlorfenylovou skupinu nebo 3,5-dichlor-4-aminofenylovou skupinu,

R^2 a R^3 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

A^1 znamená dvojbazný alkylenový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

A^2 představuje přímou vazbu nebo dvojbazný alkylenový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^4 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo halogenfenylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a

R^5 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

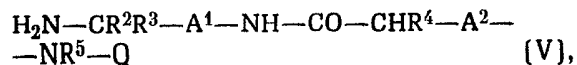
R^4 a R^5 společně tvoří dvojbaznou alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, a

Q znamená alkanoylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující v alkoxylové části 3 až 6 atomů uhlíku, fenylacetylovou skupinu, fenoxycetylovou skupinu, benzoylovou skupinu nebo benzyloxykarbonylovou skupinu, v nichž mohou fenylvé kruhy vždy popřípadě nést substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se glyoxal obecného vzorce IV



ve kterém

R^1 má shora uvedený význam, nebo jeho hydrát, nechá reagovat s aminosloučeninou obecného vzorce V



ve kterém

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 , A^2 a Q mají shora uvedený význam, za redukčních podmínek, načež se získaná sloučenina obecného vzorce I ve formě volné báze popřípadě převede reakcí s kyselinou poskytující farmaceuticky upotřebitelný anion na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

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

R^1 , R^2 , R^3 , A^1 a A^2 mají význam jako v bodu 1,

R^4 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

R^5 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo

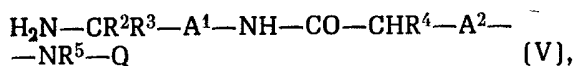
R^4 a R^5 společně tvoří dvojbaznou alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, a

Q znamená alkanoylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, fenylacetylovou skupinu, fenoxycetylovou skupinu nebo benzoylovou skupinu, v nichž mohou fenylvé kruhy vždy popřípadě nést substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se glyoxal obecného vzorce IV



ve kterém

R^1 má shora uvedený význam, nebo jeho hydrát, nechá reagovat s aminosloučeninou obecného vzorce V



ve kterém

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 , A^2 a Q mají shora uvedený význam, za redukčních podmínek, načež se získaná sloučenina obecného vzorce I ve formě volné báze popřípadě převede reakcí s kyselinou poskytující farmaceuticky upotřebitelný anion na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti borohydridu nebo kyanborohydridu alkalického kovu, při teplotě od -20°C do 30°C .

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti kyanborohydridu alkalického kovu v inertním rozpouštědle nebo ředidle při pH 4.

5. Způsob podle některého z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se použijí výchozí látky shora uvedených obecných vzorců IV a V, v nichž

R^1 znamená 3,4-bis(pivaloyloxy)fenylovou skupinu, 3,5-bis(pivaloyloxy)fenylovou skupinu nebo 2-chlorfenylovou skupinu,

R^2 a R^3 představují vždy atom vodíku nebo methylovou skupinu,

A^1 znamená methylenovou skupinu, sesku-

pení $-\text{CO}-\text{CHR}^4-\text{A}^2-\text{NR}^5-$ představuje dvojvazný prolylaminový, piperidin-2-karbonylaminový, N-methylglycylaminový nebo N-methyl- β -alanylaminový zbytek a Q znamená fenylacetylovou, fenoxycetylovou nebo benzoylovou skupinu, v nichž může být fenylový kruh popřípadě substituován chlorem, methylovou, methoxylovou nebo trifluormethylovou skupinou.