



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

209857
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 29 04 75
(21) (PV 6129-78)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 29 04 74
(FE-928) a od 26 03 75 (CI-1558)
Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 31 03 81

(45) Vydáno 15 06 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 103/50
C 07 C 103/52
//A 61 K 31/16
A 61 K 37/02

(72)
Autor vynálezu

FEUER LÁSZLÓ ing., FURKA ÁRPÁD ing., SEBESTYÉN FERENC ing.,
HERCSEL JOLÁN ing. a BENDEFY ERZSEBET, BUDAPEŠT
(MLR)

(73)
Majitel patentu

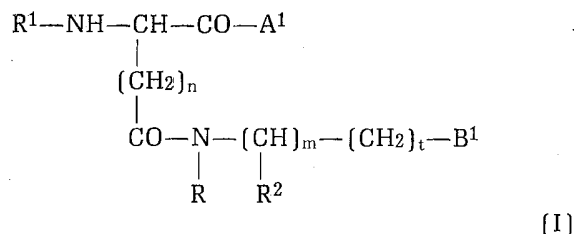
CHINOLIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.,
BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby nových derivátů aminokyselin

1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů aminokyselin, z nichž část se vyznačuje cennými farmakologickými vlastnostmi, jiné pak jsou meziprodukty pro výrobu látek s cennými biologickými, popřípadě farmakologickými účinky. Všechny sloučeniny získané způsobem podle vynálezu jsou nové.

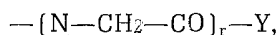
Sloučeniny, které lze připravit způsobem podle vynálezu, je možno znázornit obecným vzorcem I,



kde znamená

A¹ hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, aralkoxyskupinu se 7 až 9 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, popřípadě substituovanou nitroskupinu a/nebo halogenem a/nebo alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku na fenylovém jádru, nebo skupinu obecného vzorce

2

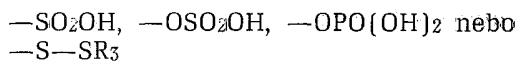


kde znamená

Y hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aralkoxyskupinu se 7 až 9 atomy uhlíku a

r celé číslo od 1 do 10,

B¹ halogen nebo skupinu vzorce



kde

R₃ znamená zbytek získaný odštěpením skupiny B¹ od sloučeniny obecného vzorce I, R vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

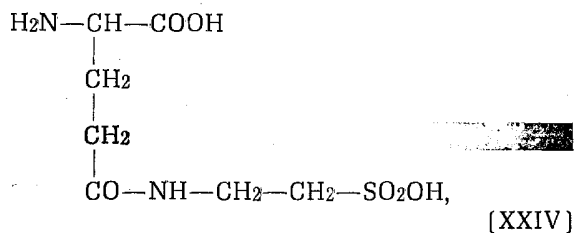
R¹ vodík, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, aralkoxykarbonylovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku v aralkoxylové části nebo fenoxycarbonylovou skupinu, popřípadě substituovanou halogenem, alkoxyskupinou 1 až 4 atomy uhlíku nebo nitroskupinou na fenylovém jádru, dále alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu,

R₂ vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlí-

ku v alkoxylové části, fenoxycarbonylovou skupinu nebo karboxamidoskupinu,
n číslo 1, 2, 3 nebo 4,
m číslo 1, 2, nebo 3 a
t číslo 1, 2 nebo 3.

Vynález zahrnuje též způsob výroby farmaceuticky nezávadných solí nebo opticky aktivních antipodů uvedených sloučenin.

Ze sloučenin, které lze připravit způsobem podle vynálezu, je vzhledem k jeho biologickým účinkům nutno uvést zejména γ -L-glutamyltaurin vzorce XXIV,



který se vyznačuje širokým spektrem terapeutické a preventivní účinnosti vůči patologickým změnám, majícím přímou nebo nepřímou příčinu v poškození aerobického genetického adaptačního systému (AGAS).

K objasnění pojmu AGAS jsou níže uvedeny nejdůležitější tkáně a orgány tvořící tento systém:

a) Všechny biologické hraniční plochy, které jsou ve styku s vnějším vzduchem jako biosférou (pokožka a pokožkové útvary, rohovka a spojivka, ústní a jícnová dutina, dýchací cesty a plíce),

b) kostra a končetiny (duté trubkové kosti a houbovitě kosti, kulové klouby, výstelka kloubní dutiny, skeletové svalstvo),

c) orgány účastnící se regulace iontového hospodářství (transepitelový dopravní systém: střevní klky, ledvinové kanálky),

d) chrup, potřebný pro rozmělnění potravy a upevněný kořeny v zubních lůžkách,

e) sluchové, čichové a hlasové orgány.

Sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu mají tedy na výše uvedené orgány, popřípadě tkáně systému AGAS příznivý biologický, popřípadě terapeutický účinek.

Sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu působí dále na níže uvedené funkce, které souvisí se systémem AGAS: ochranný účinek proti záření, účinek podporující hojení ran a obecně aktivující mezenchym, ochrana proti stále vzrůstajícímu nebezpečí infekce a znečištění pokožky a sliznic (tvorba lysozymu vlhkých sliznic, aktivace řasinkových výstřelků v dýchacích cestách atd.), zvýšená ochrana proti infekcím vyvolaným viry a houbami.

Sloučeniny získané způsobem podle vynálezu jsou účinné proti stále a ve značné míře se zvyšujícím stresovým účinkům (napří-

klad meteorologické vlivy, značné rozdíly mezi denní a noční teplotou, zvýšené nebezpečí zranění) života na pevnině tím, že stabilizují přízpůsobovací syndrom a současně odvracejí poškození periferních tkání glukokortikoidy (například poškození spojovacích tkání, poškození základní kostní hmoty atd.). Vznik imunohomoeostázy (vystupňovaná schopnost poznání těla, které buňky přináleží k tělu, a které nikoliv).

Uvedené sloučeniny působí zčásti bezprostředně, zčásti řízením metabolismu vitamínu A, vytvářením metabolitů vitamínu A silněji polárního charakteru. Tento účinek je srovnatelný s účinkem parathormonu na 25-hydroxycholecalciferol-1- α -hydroxylázový enzym ledvinových kanálků. Tímto vysvětlením se stává srozumitelným široké farmakologické, biochemické a terapeutické působení sloučenin připravených způsobem podle vynálezu. Oblasti působení těchto sloučenin jsou tyto:

A. Účinky s charakterem vitamínu A

a) Farmakologické a biochemické účinky

Radioaktivním prvkem značené sulfáty se ve zvýšené míře vpraví do kostní chrupavky krysy, popřípadě do oční čočky, jaterní a plicní tkáně kuřecího zárodku; radioaktivně značený fosfor se ve zvýšené míře vpraví do kostní chrupavky krysy; účinek zvyšující syntezu chondroitinsulfátu; příznivý účinek na hojení ran, popřípadě na hojení ran, experimentálně zhoršené podáváním kortizonu u krysy a psů; účinek potencující působení vitamínu A u experimentálně na krysách a kuřatech, vyvolaných hypovitaminóz, popřípadě hypervitaminóz; uklidňující působení na stresové účinky podmíněné vředy u krysy; příznivý účinek na degranulaci mastocytů; účinek zvyšující produkci lysozymu; působení na hospodaření se stopovými prvky (křemík, zinek, měď, mangan, fluor); příznivý účinek na tvorbu epitelu; stupňující účinek na alkalickou aktivitu fosfatázy; působení na tvorbu granulovaného váčku vyvolanou lokálním účinkem vitamínu A; velmi plochý průběh křivky dávka/účinek, popřípadě změna znaménka účinku při velkých dávkách; aktivující účinek na Golgiho ústrojí; příznivý účinek na tvorbu kalichových buněk; účinek zvyšující koncentraci vitamínu A.

b) Klinicky terapeutické účinky

Keratoconjunctivitis sicca; Sjörgrenův syndrom; rhinolaryngopharyngitis sicca; ozaena; chronická bronchitida; sinobronchitida; mukoviscidóza; konstitucionální onemocnění plic u malých dětí; paradentóza; náchylnost kůže a sliznice k nákazě viry a houbami; antagonistické působení vůči kortizonu; příznivý účinek na hojení ran kůže a sliznice při operacích; erosio colli; svědě-

ním vyvolané snížení čichového a chuťového smyslu.

B. Účinky bez charakteru vitamínu A

a) Farmakologické a biochemické účinky

Působení na hladinu cukru v krvi ve smyslu přechodného snížení; stupňující účinek na fosfaturii; snižující účinek na hladinu fosforu v séru; radioochranný účinek; účinek, snižující dobu potřebnou k dosažení cíle při pokusech s labyrintem inaktivních zvířat; tlumící účinek na experimentálně vyvolanou fluorovou a kadmiovou toxikózu; stupňující účinek na cyklické vyprazdňování ledviny, vyvolané adenosinmonofosfátem; zmírňující účinek na symptomy experimentálně vyvolaného lathyrismu; snížení citlivosti na histamin; stupňující účinek na aktivitu jaterního enzymu tyrosinaminotransferázy.

b) Terapeutické účinky

Slabá poškození zářením; místní nedostatek barviva v kůži; svalová hypotonie; psychoenergetizující účinek; příznivý účinek na involuční a gerontologické stavy, jakož i na mnesticke funkce; sklon k tvorbě jizvových fibromů; spondylitis ankylopoetica; onemocnění pohybových orgánů vyvolaná opotřebením; sklerotický fundus; amyloidóza; morphea; fibrocystická mastopathie.

Při podávání sloučenin podle vynálezu je doba léčení velmi různá. U mnohých nemocí (například u rhinolaryngopharyngitis sicca) se při orálním podávání 5 μg třikrát denně nevyskytují symptomy již po dvou týdnech, k symptomatickému uzdravení jiných nemocí (například paradentózy, Sjögrenova syndromu) je třeba jednoho až dvou měsíců, u dalších nemocí (například u spondylitis ankylopoetica) musí léčba probíhat čtvrt až půl roku.

Ze sloučenin připravených způsobem podle vynálezu je možno jednoduchým způsobem vyrobit libovolné farmaceutické, preventivní, kosmetické, popřípadě veterinárně léčebné preparáty. Tyto preparáty mohou obsahovat jedinou účinnou látku nebo kombinaci účinných látek. Dávka čisté účinné látky činí 50 až 500 μg denně, vztaženo na 1 kg tělesné hmotnosti, a podává se rozdělena ve tři jednotlivé dávky.

Jedna tableta obsahuje 2 až 30 μg , s výhodou 10 μg účinné látky a kromě toho biologicky inertní nosiče, například mléčný cukr, škrob, jakož i obvyklé pomocné tabletovací látky (granulační a kluzné látky, například polyvinylpyrrolidon, želatina, maspek, stearát hořečnatý, aerosil atd.).

Vzhledem k mimořádně malým dávkám je účelné přidat účinnou látku ke hmotě, z níž se pak lisují tablety, ještě před granulací, a to v podobě roztoku. Tímto způsobem se dosáhne rovnoměrného rozptýlení účinné

látky. Malý obsah účinné látky ostatně umožňuje vyrábět účinnou látku, i při výrobě mnoha milionů tablet ročně, pouze v laboratorním měřítku, a to za cenu, která je dostupná každému nemocnému. Účinné látky jsou stabilní, proto se tablety mohou dodávat do obchodu bez uvedení lhůty pro spotřebování. Obsah účinné látky u tablet s retardačním účinkem, popřípadě u spansulárních tobolek, může být v rozmezí 10 až 20 μg . U injekčních preparátů činí účinná dávka v jedné ampulce 5 až 10 μg a preparát se popřípadě může připravit ve formě práškové ampulky, v níž je účinná látka smíšena s netečným vodorozpustným plnivem. Parenterální aplikace se může provádět intramuskulárně, subkutánně nebo intravenózně. V uvedené koncentraci nemají účinné látky škodlivý účinek ani na tkáň ani na stěny cév. Účinné látky se mohou podávat i jako infúze. Čípky obsahují 2 až 20, s výhodou asi 10 μg účinné látky a vyrábějí se z kakaového másla nebo ze syntetických vosků nebo tuků, vhodných pro tento účel. Obsah účinné látky v kosmetických mastích nebo v mastích určených pro hojení kůže činí 0,1 až 1 $\mu\text{g/g}$. Základní hmota pro mast může být hydrofilní nebo hydrofobní a obsahuje obvyklé složky, například cholesterol, parafin, glycerin, lanolin, kakaové máslo, lněný olej atd. Účinné látky mohou být rovněž formulovány jako aerosolové preparáty, přičemž obsah účinných látek je rovněž v rozmezí 0,1 až 1 $\mu\text{g/g}$. Ve formě perlinguální tablety obsahuje tableta 10 μg účinné látky, doba rozpadu je 0,5 až 1 hodina. Polymery k prodloužení uvolňování účinné látky se mohou připravit například jako suspenze a obsahují 1 až 5 μg účinné látky na 1 g polymeru. Injekční preparáty se zpožděným účinkem se mohou formulovat buď za použití vysokomolekulárních polymerů, nebo ze solí sloučenin podle vynálezu vzniklých s vysokomolekulárními organickými zásadami (například histon, protamin), přičemž 1 ampulka obsahuje 10 až 20 μg účinné látky. Pudry pro kosmetické použití nebo pro použití k léčení pokožky se připravují s obvyklými nosiči, například s maspekem, a obsahují 0,1 až 1 μg účinné látky v 1 g pudru. Pro oční lékařství se sloučeniny podle vynálezu formulují jako kapky, popřípadě jako masti mísitelné se slzami, popřípadě nemísitelné se slzami; obsah účinné látky v těchto preparátech činí 0,1 až 1 $\mu\text{g/g}$. Dětem mají být sloučeniny podle vynálezu podávány v dávce přibližně 0,2 μg na 1 kg tělesné hmotnosti.

Sterilní preparáty se účelně vyrábějí sterilizační filtrací.

Požadovaný preventivní farmakologický, popřípadě kosmetický účinek výše popsaných preparátů je možno zvýšit a doplnit četnými kombinacemi. Jako biologicky aktivní přísady přicházející v úvahu je možno v první řadě uvést tyto látky a chránit jejich použití:

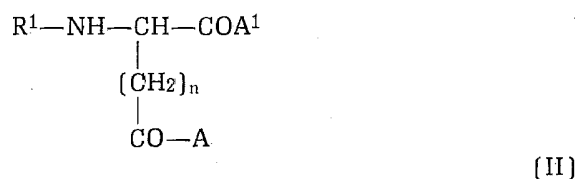
Vitaminy A, C, E a K, stopové prvky, kortizon a jeho deriváty, progesteron, hormony štítné žlázy, radiometicky a imunosupresivně účinné látky, psychoformaka, především látky s uklidňujícím účinkem, timoleptika, organické sloučeniny křemíku, gerontologické přípravky, látky snižující hladinu cholesterolu v krvi, orální antidiabetika, protizánětlivé látky, antihistaminy atd. Dávkování těchto aktivních přísad je zpravidla stejné jako obvyklá terapeutická dávka při použití těchto látek samotných.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu se mohou používat i jako přísada do nutričních, popřípadě léčivých směsí. Jednak vyvolávají přírůstek na hmotnosti, jednak snižují potřebu vitamínu A, popřípadě zlepšují jeho metabolismus. Dále se sloučeninami podle vynálezu zvyšuje resorpce stopových prvků a jejich hladina v krvi. Při použití sloučenin podle vynálezu jako přísad do krmiv činí orální dávka účelně 200 $\mu\text{g/kg}$ denně. Při smísení s krmivem tato dávka odpovídá přibližně koncentraci 1 až 2 μg , popřípadě 1 až 2 mg/t krmiva, tj. koncentraci 0,001 až 0,002 ppm. Vzhledem k těmto velmi nízkým koncentracím je použití sloučenin podle vynálezu jako přísady do krmiva mimořádně hospodárné. Výhodně se tyto sloučeniny přidávají k vitaminovým předsměsím nebo se používají v mikrotobolkách, obsahujících sloučeniny podle vynálezu spolu s jinými potřebnými přísadami do krmiv. Sloučenin podle vynálezu je dále možno používat v pitné vodě k napájení dobytka, v soli k olizování nebo popřípadě i ve formě spraye.

Ve veterinárním lékařství mají sloučeniny podle vynálezu podobné oblasti použití jako v humánním lékařství, tj. například při onemocnění pokožky, pro hojení ran, při zlomeninách kostí atd.

Společným znakem struktury všech sloučenin obecného vzorce I je, že obsahují dikarboxylovou kyselinu substituovanou v α -poloze nebo její derivát substituovaný ještě i v jiných polohách, vázaný přes svou ω -karboxylovou skupinu vazbou amidu kyselin na primární nebo sekundární alkylamin, který kromě různých substituentů na svém postranním alkylovém řetězci obsahuje v ω -poloze skupinu silně kyselého charakteru.

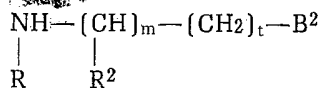
Způsob podle vynálezu k výrobě sloučenin obecného vzorce I, jejich solí a opticky aktivních antipodů se provádí tak, že se sloučenina obecného vzorce II,



kde

R^1 , A^1 a n mají výše uvedený význam a

A znamená hydroxylovou skupinu, p-nitrofenoxyskupinu, pentachlorfenoxyskupinu nebo alkoxykarbonyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III,



(III)

kde

R , R^2 , m a t mají výše uvedený význam a

B^2 znamená halogen nebo skupinu vzorce $-\text{SO}_2\text{OH}$, $-\text{OSO}_2\text{OH}$, $-\text{OPO}(\text{OH})_2$ nebo $-\text{S}-\text{S}-\text{R}^4$, kde R^4 znamená zbytek získaný odštěpením skupiny B^2 od sloučeniny obecného vzorce III,

a takto získaná sloučenina se popřípadě přemění ve svou sůl nebo se uvolní ze své soli a/nebo se tato sloučenina připraví v opticky aktivní formě použitím opticky aktivních výchozích látek, nebo se získaný racemický produkt rozštěpí ve své složky.

K přípravě solí sloučenin podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce I nechá reagovat s hydroxidem nebo uhličitánem alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo s organickou zásadou.

Při výhodném provedení způsobu podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce II, s výhodou α -benzyl- ω -p-nitrofenylester N-karbobenzilyoxyaminodikarboxylové kyseliny, nechá reagovat s cystaminem v přítomnosti vodného pyridinu, nebo se sloučenina obecného vzorce II, s výhodou α -benzylester N-karbobenzilyoxyaminodikarboxylové kyseliny, nechá reagovat ve formě svého smíšeného anhydridu s cystaminem.

Při jiné výhodné obměně způsobu podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce II, s výhodou α -benzyl- ω -p-nitrofenylester N-karbobenzilyoxyaminodikarboxylové kyseliny, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, s výhodou s taurinem, N-methyltaurinem, homotaurinem, cholaminfofátem nebo cysteinovou kyselinou v přítomnosti vodného pyridinu.

Při dalším výhodném provedení způsobu podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce II, s výhodou α -benzylester N-karbobenzilyoxyaminodikarboxylové kyseliny, nechá reagovat v podobě svého smíšeného anhydridu s hydrohalogenidem halogenalkylaminu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části.

Způsobem podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I získají vytvořením vazby amidu kyseliny. Derivát α -aminodikarboxylové kyseliny, substituovaný na aminoskupině nebo na aminoskupině a karboxylové skupině ochrannou skupinou, popřípadě několika ochrannými skupinami nebo i jinými skupinami, se kopuluje přes svou ω -karboxylovou skupinu, například s kyselinou 2-

-aminoethansulfonovou, 3-aminopropansulfonovou nebo s 2-fosfonethanolaminem. Při vytváření vazby amidu kyseliny je možno použít různých ochranných skupin. Nejvhodnějším kopulačním postupem je metoda aktivního esteru (monografie k vytvoření a selektivnímu odstranění ochranných skupin a ke kopulačnímu postupu: E. Schröder, K. Lübke: Peptidy, sv. 1: Metody syntézy peptidů, Academic Press, 1965).

Je možno postupovat též tak, že se cystamin nebo jeho substituované deriváty acylují na aminoskupině deriváty α -aminodikarboxylové kyseliny. Acylace cystaminu se může provádět různými postupy, například postupem s použitím aktivního esteru, nebo postupem s použitím smíšeného anhydridu.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn dále uvedenými příklady provedení.

Příklad 1

40,85 g (0,11 molu) α -benzylesteru kyseliny karbobenzylxy-L-glutamové (Liebigs Annalen **655**, str. 200, 1962) se rozpustí v 500 mililitrech acetonitrilu. Získaný roztok se ochladí za nepřístupu vzdušné vlhkosti na teplotu -15°C . Za míchání se k roztoku přikape nejprve 15,4 ml (0,11 molu) triethylaminu, pak 15,4 ml (0,11 molu) isobutylesteru kyseliny chlormravenčí. Reakční směs se míchá 40 minut při teplotě -15°C , načež se k ní přidá nejprve 28 ml (0,2 molu) triethylaminu, pak 11,26 (0,05 molu) hydrochloridu cystaminu a konečně 250 ml acetonitrilu. Směs se pak při teplotě -15°C míchá ještě 2 hodiny, načež při teplotě místnosti ještě další 4 hodiny.

Po skončení reakce se reakční směs odpaří při teplotě 30°C za sníženého tlaku. Zbytek se za míchání a chlazení rozpustí ve 200 ml ledové vody a směs se znovu odpaří při teplotě 35°C za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se spolu s 250 ml vody a 500 ml ethylacetátu vnese do dělicí nálevky a organická fáze se oddělí. Organická fáze se protřepe po sobě nejprve 250 ml vody, pak dvakrát vždy 250 ml 5% roztoku uhličitanu sodného, pak dvakrát vždy 250 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a konečně 250 ml vody (z vodné fáze, získané při protřepávání roztokem uhličitanu sodného, je možno okyselením kyselinou chlorovodíkovou a vytřepáním etherem získat zpět přibližně 5 g nereagovaného α -benzylesteru kyseliny karbobenzylxy-L-glutamové). Ethylacetátová fáze se vysuší bezvodým síranem sodným, načež se odpaří do sucha při teplotě 30°C za sníženého tlaku. Získá se hustý olejovitý zbytek, který brzy ztuhne na krystalickou hmotu. Tato hmota se roztře se 250 ml bezvodého etheru a krystaly se odfiltrují. Surový produkt v množství 40 až 42 g se překrystaluje ze směsi 100 ml ethylacetátu a 170 mililitru etheru, čímž se získá 29,3 g N,N'-bis-[N-karbobenzylxy- γ -(α -benzyl)-L-glu-

tamyl]cystaminu s teplotou tání v rozmezí 91 až 92°C .

Analýza pro $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_2$ ($M = 859,05$):

vypočteno:

C 61,52 %	H 5,89 %	N 6,52 %
S 7,46 %		

nalezeno:

C 60,85 %	H 5,91 %	N 6,61 %
S 7,72 %		

Příklad 2

5,42 g (11 mmolů) α -benzyl- γ -p-nitrofenylesteru kyseliny karbobenzylxy-L-glutamové (Chem. Ber. **96**, str. 204, 1963) se rozpustí v 50 ml pyridinu. Vzniklý roztok se ochladí na teplotu 0°C a během půl hodiny se za intenzivního míchání přikape roztok 1,25 g (10 mmolů) taurinu ve 20 ml vody. Pak se ke směsi přidá 3,08 ml (22 mmolů) triethylaminu a chlazení a míchání se přeruší. Reakční směs se ponechá stát po 72 hodiny při teplotě místnosti, načež se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 50 ml vody a ke žlutému roztoku se přidává 1 N kyselina chlorovodíková, tak dlouho, až se roztok odbarví. K odstranění p-nitrofenolu se roztok 10krát protřepe vždy 50 ml etheru. Vodná fáze se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 6,9 g triethylamoniové soli karbobenzylxy- γ -(α -benzyl)-L-glutamyltaurinu.

Příklad 3

0,47 g (1 mmol) methylesteru karbobenzylxy- α -L-glutamyl(γ -p-nitrofenylester)-glycinu se rozpustí v 6 ml pyridinu. Za chlazení ledem se k roztoku přidá nejprve 0,125 gramu (1 mmol) taurinu ve 2 ml vody, pak 0,28 ml (2 mmoly) triethylaminu v tak malých dávkách, že roztok zůstává stále čirý. Reakční směs se pak ponechá stát tři dny při teplotě místnosti. Po odpaření za sníženého tlaku se získá olej, který se po důkladném digerování etherem, pak petroletherem vysuší kyselinou sírovou za sníženého tlaku. Získá se methylester karbobenzylxy- α -L-glutamyl(γ -taurin)-glycinu.

Příklad 4

1,083 g (2,2 mmolu) α -benzyl- γ -p-nitrofenylesteru kyseliny karbobenzylxy-L-glutamové se rozpustí v 6 ml směsi pyridinu a vody (2:1). K získanému roztoku se nejprve přidá 278 mg (2 mmoly) homotaurinu, pak 0,59 ml (4,2 mmolu) triethylaminu. Vzniklý žlutý roztok se ponechá stát po 72 hodiny při teplotě místnosti, načež se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se rozpustí ve vodě, zneutralizuje kyselinou chlorovodíkovou a pak se v kontinuálním ex-

trakčním zařízením extrahuje 8 hodin etherem k odstranění p-nitrofenolu. Vodná fáze se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 1,68 g karbobenzyl oxy- γ -(α -benzyl)-L-glutamylhomotaurinu.

Příklad 5

1,083 g (2,2 mmolu) (α -benzyl)- γ -p-nitrofenylesteru kyseliny karbobenzyl oxy-L-glutamové se nechá reagovat se 278 miligramu (2 mmoly) N-methyltaurinu postupem popsaným v příkladu 4. Získá se 1,59 gramu karbobenzyl oxy- γ -(α -benzyl)-L-glutamyl-N-methyltaurinu.

Příklad 6

2,87 g (6,6 mmolu) (α -benzyl)- γ -p-nitrofenylesteru kyseliny karbobenzyl oxy-L-glutamové se rozpustí ve 20 ml pyridinu a k roztoku se přidá roztok 1,25 g (6 mmolů) monohydrátu kyseliny cysteinové ve směsi 17 ml vody a 17 ml pyridinu. Po přidání 2,6 mililitrů (18,6 mmolu) triethylaminu se reakční směs ponechá stát po 72 hodiny při teplotě místnosti. Pak se roztok odpaří za sníženého tlaku při teplotě 30 °C. Zbytek se rozpustí ve 20 ml vody, okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a pak se 15krát protřepe vždy 10 ml etheru. Vodná fáze se odpaří za sníženého tlaku při teplotě 35 °C. Získá se kyselina karbobenzyl oxy- γ -(α -benzyl)-L-glutamyl-L-cysteinová.

Příklad 7

1,083 g (2,2 mmolu) (α -benzyl)- γ -p-nitrofenylesteru kyseliny karbobenzyl oxy-L-glutamové se rozpustí v 6 ml směsi pyridinu a vody (2:1). K roztoku se přidá nejprve 282 miligramů (2 mmoly) cholaminfosfátu (viz patent, USA, č. 2 730 542) a pak 0,87 ml (6,2 mmolu) triethylaminu. Reakční směs se ponechá stát po 72 hodiny při teplotě místnosti, načež se odpaří za sníženého tlaku. Další zpracování se provádí postupem popsaným v souvislosti s karbobenzyl oxy- γ -(α -benzyl)-L-glutamylhomotaurinem (příklad 4). Získá se 1,25 g karbobenzyl oxy- γ -(α -benzyl)-L-glutamylcholaminfosfátu.

Příklad 8

526 mg (1,1 mmolu) (α -benzyl)- β -p-nitrofenylesteru kyseliny karbobenzyl oxy-L-asparagové (Chem. Ber. 97, str. 1789, 1964) se

rozpustí v 5 ml pyridinu. Vzniklý roztok se ochladí na teplotu 0 °C a pak se k němu v malých dávkách přidá roztok 125 mg (1 mmol) taurinu ve 2 ml vody a dále 0,28 ml (2 mmoly) triethylaminu. Reakční směs se ponechá stát při teplotě místnosti po 48 hodin, načež se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 5 ml vody a k roztoku, zpočátku žlutému, se přidává 1 N kyselina chlorovodíková až do odbarvení roztoku. K odstranění p-nitrofenolu se roztok 10krát protřepe vždy 5 ml etheru. Vodná fáze se zahustí za sníženého tlaku. Získá se 478 mg karbobenzyl oxy- β -(α -benzyl)-L-aspartyltaurinu.

Příklad 9

526 mg (1,1 mmolu) (α -benzyl)- β -p-nitrofenylesteru kyseliny karbobenzyl oxy-L-asparagové a 139 mg (1 mmol) homotaurinu se nechají reagovat způsobem popsaným v příkladu 8. Získá se karbobenzyl oxy- β -(α -benzyl)-L-aspartylhomotaurin.

Příklad 10

(α -benzyl)- β -p-nitrofenylester kyseliny karbobenzyl oxy-L-asparagové a cholaminfosfát se nechají spolu reagovat postupem popsaným v příkladu 7. Získá se karbobenzyl oxy- β -(α -benzyl)-L-aspartylcholaminfosfát.

Příklad 11

3,71 g (10 mmolů) α -benzylesteru kyseliny karbobenzyl oxy-L-glutamové se rozpustí v 60 ml acetonitrilu. Vzniklý roztok se ochladí na teplotu -15 °C a za míchání se k němu přidá nejprve 1,4 ml (10 mmolů) isobutylesteru kyseliny chlormravenčí, pak 1,4 mililitrů (10 mmolů) triethylaminu. Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě -15 °C, načež se přidá 2,05 g (10 mmolů) hydrobromidu bromethylaminu, 1,4 ml (10 mmolů) triethylaminu a 40 ml acetonitrilu ochlazeného na teplotu -15 °C. Reakční směs se míchá nejprve 2 hodiny při teplotě -15 °C, pak při teplotě místnosti po další 4 hodiny. Poté se reakční směs zfiltruje a filtrát se odpaří při teplotě 35 °C za sníženého tlaku.

Sloučeniny získané jako výsledný produkt v jednotlivých příkladech provedení lze charakterizovat hodnotami relativní pohyblivosti, vztažené na kyseliny cysteinovou, při papírové elektroforéze:

příklad č.	sloučenina	pohyblivost při pH	
		6,5	2,0
2	karbobenzyloxy- γ -(α -benzyl)-L-glutamyltaurin (triethylamoniová sůl)	0,5	
3	methylester karbobenzyloxy- γ -(L-glutamyltauringlycinu	0,51	
4	karbobenzyloxy- γ -(α -benzyl)-L-glutamylhomotaurin	0,49	
5	karbobenzyloxy- γ -(α -benzyl)-L-glutamyl-N-methyltaurin	0,49	
7	karbobenzyloxy- γ -(α -benzyl)-L-glutamylcholaminfosfát		0,9
8	karbobenzyloxy- β -(α -benzyl)-L-aspartyltaurin	0,51	
9	karbobenzyloxy- β -(α -benzyl)-L-aspartylhomotaurin	0,50	
10	karbobenzyloxy- β -(α -benzyl)-L-aspartylcholaminfosfát		0,9
	karbobenzyloxy- α -L-glutamyl-(γ -cysteamin)-glycinethylester		

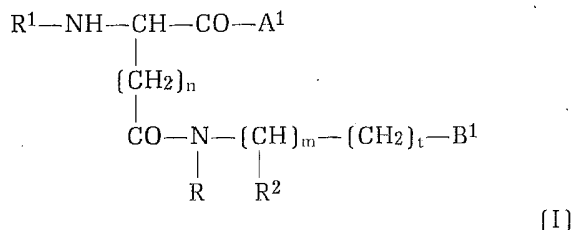
IČ spektrum vykazuje pro charakteristické skupinu tato maxima:

NH 3310 cm^{-1} ;

C = O (COOC₂H₅) 1748 cm^{-1} ;
CO = (amid) 1960 cm^{-1} C = O (amid)
1655 cm^{-1} .

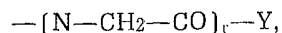
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů aminokyselin obecného vzorce I,



kde znamená

A¹ hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkoxykupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, aralkoxykupinu se 7 až 9 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, popřípadě substituovanou nitroskupinou a/nebo halogenem a/nebo alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku na fenylovém jádru, nebo skupinu obecného vzorce

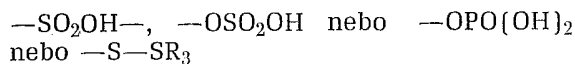


kde znamená

Y hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aralkoxykupinu se 7 až 9 atomy uhlíku a

r celé číslo od 1 do 10,

B¹ halogen nebo skupinu vzorce



kde

R₃ znamená zbytek získaný odštěpením

skupiny B¹ od sloučeniny obecného vzorce I, R vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R¹ vodík, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo aralkoxykarbonylovou skupinu se 7 až 9 atomy uhlíku v aralkoxylové části nebo fenoxycarbonylovou skupinu, popřípadě substituovanou halogenem, alkoxykupinou 1 až 4 atomy uhlíku nebo nitroskupinou na fenylovém jádru, dále alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu,

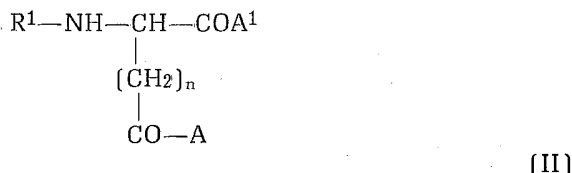
R₂ vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, fenoxycarbonylovou skupinu nebo karboxamidorskupinu,

n číslo 1, 2, 3 nebo 4,

m číslo 1, 2, nebo 3 a

t číslo 1, 2 nebo 3.

nebo jejich farmaceuticky nezávadných solí nebo jejich opticky aktivních antipodů, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II,

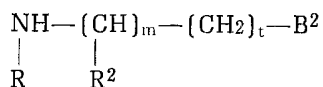


kde

R¹, A¹ a n mají výše uvedený význam a

A znamená hydroxyskupinu, p-nitrofenoxyskupinu, pentachlorfenoxyskupinu

nebo alkoxykarbonyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III,



(III)

kde

R, R², m a t mají výše uvedený význam a B² znamená halogen nebo skupinu vzorce —SO₂OH, —OSO₂OH, —OPO(OH)₂ nebo —S—S—R⁴, kde R⁴ znamená zbytek získaný odštěpením skupiny B² od sloučeniny obecného vzorce III,

a popřípadě se takto získaná sloučenina přemění ve svou sůl nebo se uvolní ze své soli a/nebo se tato sloučenina připraví v opticky aktivní formě použitím opticky aktivních výchozích látek, nebo se získaný racemický produkt rozštěpí ve své složky.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, kde R¹, A, A¹ a n mají význam uvedený v bodě 1, s výhodou α-benzyl-ω-p-nitrofenylester N-karbobenzyl oxyaminodikarboxylové kyseliny, nechá reagovat s cystaminem v přítomnosti vodného pyridinu, popřípadě se sloučenina obecného vzorce II, s výhodou α-benzylester N-karbobenzyl oxyaminodikarboxylové kyseliny, nechá reagovat v podobě svého smíšeného anhydridu s cystaminem.

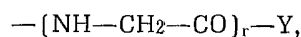
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, kde R¹, A, A¹ a n mají význam uvedený v bodě 1, s výhodou α-benzyl-ω-nitrofenylester N-karbobenzyl oxyaminodikarboxylové kyseliny, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, kde R, R², m, t a B² mají význam uvedený v bodě 1, s výhodou s taurinem, N-methyltaurinem, homotaurinem, cholaminfosfátem nebo kyselinou cysteinovou v přítomnosti vodného pyridinu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II,

kde R¹, A, A¹ a n mají význam uvedený v bodě 1, s výhodou α-benzylester N-karbobenzyl oxyaminodikarboxylové kyseliny, nechá reagovat v podobě svého smíšeného anhydridu s hydrohalogenidem halogenalkylaminu s 1 až 3 atomy uhlíku.

5. Způsob podle bodu 1 k výrobě sloučenin obecného vzorce I, kde znamená

A¹ hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aralkoxyskupinu se 7 až 9 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



kde Y znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo aralkoxyskupinu se 7 až 9 atomy uhlíku a

r celé číslo od 1 do 10,

B¹ halogen nebo skupinu vzorce —SO₂OH, —OSO₂OH, —OPO(OH)₂ nebo —S—S—R³, kde R³ znamená zbytek získaný odštěpením skupiny B¹ od sloučeniny obecného vzorce I,

R vodík nebo alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku,

R¹ vodík, karbobenzyl oxykupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu,

R² vodík, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo karboxamidoskupinu,

n číslo 1 nebo 2 a

(m + t) číslo 2 nebo 3,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, kde R¹, A¹ a n mají výše uvedený význam a A znamená p-nitrofenoxyskupinu, pentachlorfenoxyskupinu nebo alkoxykarbonyloxyskupinu s 2 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, kde R, R² a (m + t) mají výše uvedený význam a B² znamená halogen nebo skupinu vzorce —SO₂OH, —OSO₂OH, —OPO(OH)₂ nebo —S—S—R⁴, kde R⁴ znamená zbytek, který se získá odštěpením skupiny B² od sloučeniny obecného vzorce III.