



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

212331

(11) (82)

(22) Přihlášeno 14 12 79
(21) (PV 8821-79)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 91/16//
A 61 K 31/135

(40) Zveřejněno 31 07 81

(45) Vydáno 15 12 84

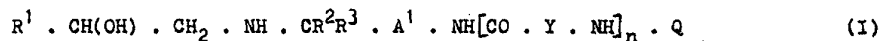
(72) Autor vynálezu JONES GERAINT, PRESTBURY (Velká Británie)
(73) Majitel patentu IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby derivátů 1-fenyl-2-[(acylamino)alkanoylamino]
alkylaminoethanolu

Vynález popisuje způsob výroby nových derivátů 1-fenyl-2-[(acylamino)alkanoylamino]-alkylaminoethanolu, které při místní aplikaci na místo zánětu vykazují protizánětlivé vlastnosti.

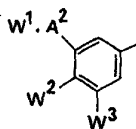
Z dřívější práce je známo, že 1-fenoxy-3-[(acylamino)alkanoylamino]alkylamino-2-olové deriváty vykazují blokující účinky na adrenergní beta-receptory (viz DOS číslo 2 745 222). V souhlase s vynálezem bylo nyní zjištěno, že určité deriváty 1-fenyl-2-aminoethanolu nesoucí na aminovém zbytku [(acylamino)alkanoylamino]alkylový substituent překvapivě vykazují místní protizánětlivou účinnost, tzn., že při místní aplikaci na místo zánětu působí protizánětlivě.

V souhlase s tím popisuje vynález způsob výroby nových derivátů 1-fenyl-2-[(acylamino)alkanoylamino]alkylaminoethanolu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 představuje zbytek vzorce II



(II)

kde

W^1 znamená alkanoyloxyskupinu se 2 až 12 atomy uhlíku,

A^2 představuje přímou vazbu nebo dvojjaznou metylovou skupinu a

jeden ze symbolů W^2 a W^3 znamená atom vodíku a druhý ze symbolů W^2 a W^3 znamená alkanoyloxyskupinu se 2 až 12 atomy uhlíku,

nebo R^1 představuje fenylovou skupinu, 2-chlorfenylovou skupinu nebo 3,5-dichlor-4-aminofenylovou skupinu,

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

A^1 představuje dvojjaznou alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

Y znamená dvojjaznou alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinou,

n je celé číslo o hodnotě 1 až 4 a

Q představuje benzoylovou, fenylacetylovou nebo fenoxycetylovou skupinu, popřípadě nesoucí na jádře substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormetylovou skupinu,

s tím, že má-li n jinou hodnotu než 1, pak symboly Y v jednotlivých dvojjazných seskupeních $[CO.Y.NH]$ mohou mít stejné nebo rozdílné významy, a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují nejméně jeden asymetrický atom uhlíku, konkrétně atom uhlíku nesoucí zbytek R^1 , a v závislosti na charakteru ostatních substituentů mohou obsahovat i další asymetrické atomy uhlíku. Zmíněné látky tedy mohou existovat v racemické formě a ve formách opticky aktivních. Vynález zahrnuje jak racemické formy sloučenin obecného vzorce I, tak i všechny opticky aktivní formy vykazující protizánětlivou účinnost. V daném oboru je přitom obecně známo, jak je možno připravovat opticky aktivní formy štěpením formy racemické nebo syntézou z opticky aktivních výchozích látek, a jak je možno stanovit místní protizánětlivou účinnost standardními testy popsány níže.

Vhodnými alkanoyloxyskupinami se 2 až 12 atomy uhlíku ve významu symbolů W^1 , W^2 a W^3 jsou například 2,2-dimetylpropionyloxyskupina (pivaloyloxyskupina), isobutyryloxyskupina, n-pentanoyloxyskupina (valeryloxyskupina) nebo 3,3-dimetylbutyryloxyskupina.

Vhodnou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolů R^2 nebo R^3 je například skupina metylová.

Výhodnými zbytky ve významu symbolů R^2 a R^3 jsou dva atomy vodíku nebo dvě metylové skupiny, přičemž poslední zmíněná eventualita je zvlášť výhodná.

Vhodným zbytkem ve významu symbolů A^1 je například dvojjazná metylenová nebo etylenová skupina, s výhodou metylenová skupina.

Výhodným zbytkem ve významu symbolu Y je například dvojjazná metylenová, etylenová nebo trimetylenová skupina a vhodným případným alkylovým substituentem s 1 až 4 atomy uhlíku je například skupina metylová nebo etylová.

Vhodným dvojjazným zbytkem vzorce $[CO.Y.NH]$ je například zbytek glycylový ($CO.CH_2NH$), alanylový $[CO.CH(CH_3).NH]$, beta-alanylový ($CO.CH_2CH_2NH_2$) nebo fenylalanylový $[CO.CH(CH_2Ph)]$.

.NH], z nichž je zvlášť výhodný dvojjazný zbytek glycylový. Symbol Ph v předchozím i následujícím textu znamená fenylovou skupinu.

Výhodným celým číslem ve významu symbolu n je číslo 1 nebo 2.

Pokud n má hodnotu 2, je výhodným dvojjazným zbytkem vzorce $[CO.Y.NH]_n$, kde n má shora uvedený význam, například zbytek glycyglycylový $(CO.CH_2NH.CO.CH_2NH)$, glycyalanylový $[CO.CH_2NH.CO.CH(CH_3).NH]$ nebo alanyglycylový $[CO.CH(CH_3).NH.CO.CH_2NH]$, z nichž je zvlášť výhodný zbytek glycyglycylový.

Zvlášť vhodným substituentem na jádře, který může být přítomen v případě, že Q představuje popřípadě substituovanou benzoylovou, fenylacetylovou nebo fenoxycetylovou skupinu, je například fluor, chlor, brom, metylóvá skupina, metoxyskupina nebo trifluormetylová skupina.

Výhodným zbytkem ve významu symbolu R^1 je 3,4-bis(alkanoyloxy)fenylóvá skupina obsahující v alkanoyloxylové části vždy 2 až 12 atomů uhlíku [jako skupina 3,4-bis(pivaloyloxy)-fenylóvá], 3,5-bis(alkanoyloxy)fenylóvá skupina obsahující v alkanoyloxylové části vždy 2 až 12 atomů uhlíku [jako skupina 3,5-bis(pivaloyloxy)fenylóvá], 3-(alkanoyloxymetyl)-4-(alkanoyloxy)fenylóvá skupina obsahující v každé alkanoyloxylové části vždy 2 až 12 atomů uhlíku (jako 3-valeryloxymetyl-4-valeryloxyfenylóvá skupina) nebo 3,5-dichlor-4-aminofenylóvá skupina. Zvlášť vhodnou skupinu sloučenin podle vynálezu tvoří ty látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 má některý z výše uvedených výhodných významů a kde každý ze symbolů R^2 , R^3 , A^1 , Y, n a Q má některý z výše uvedených významů, jakož i farmaceuticky upotřebitelné adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

Výhodnou skupinu sloučenin vyráběných způsobem podle vynálezu tvoří ty látky obecného vzorce I, ve kterém R^1 má některý z výše uvedených výhodných významů, R^2 a R^3 představují metylóvé skupiny, A^1 znamená dvojjaznou metylenovou skupinu, dvojjazným zbytkem vzorce $[CO.Y.NH]_n$ je dvojjazný glycylový, alanylový, fenylalanylový nebo glycyglycylový zbytek a Q představuje benzoylovou, fenylacetylovou nebo fenoxycetylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Další výhodnou skupinu sloučenin vyráběných způsobem podle vynálezu tvoří ty látky obecného vzorce I, ve kterém dvojjazným zbytkem vzorce $[CO.Y.NH]_n$ je zbytek glycylový nebo glycyglycylový a R^1 , R^2 , R^3 , A^1 a Q mají libovolný z výše uvedených významů, jakož i jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

Zvlášť vhodnými adičními solemi sloučenin obecného vzorce I s kyselinami jsou například soli odvozené od kyselin obsahujících farmaceuticky upotřebitelný anion, například od anorganických kyselin, jako od kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, fosforečné nebo sírové, nebo od organických kyselin, například od kyseliny šťavelové, vinné, mléčné, fumarové, citrónové, octové, salicylové, benzoové, beta-naftoové, metansulfonové nebo adipové. Tyto soli mohou obsahovat jeden nebo dva molekulové ekvivalenty kyseliny.

Konkrétní sloučeniny obecného vzorce I jsou popsány níže v příkladech provedení. Z těchto sloučenin jsou zvlášť zajímavé

- 1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-{2-[(N-benzoylglycyl)amino]-1,1-dimetyletylamino}etanol,
 - 1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-{2-[(N-fenylacetylglucyl)amino]-1,1-dimetyletylamino}etanol,
 - 1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-{2-[(N-fenylacetylglucyl)glycylamino]-1,1-dimetyletylamino}-etanol,
 - 1-(3,5-dichlor-4-aminofenyl)-2-{2-[(N-fenoxycetylglucyl)amino]-1,1-dimetyletylamino}etanol
- a
- 1-(3,5-dichlor-4-aminofenyl)-2-{2-[(N-fenylacetylglucyl)glycylamino]-1,1-dimetyletylamino}-etanol,

jakož i jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami. Sloučeniny obecného vzorce I je možno vyrábět libovolnými chemickými postupy, o nichž je známo, že je lze použít k výrobě z chemického hlediska analogických sloučenin, například postupy popsány v DOS č. 2 745 222:

Způsob výroby podle vynálezu se vyznačuje tím, že se glyoxal obecného vzorce III



se nechá za redukčních podmínek reagovat s aminosloučeninou obecného vzorce IV

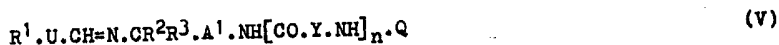


ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , A^1 , Y , n a Q mají shora uvedený význam.

Zvlášť vhodných redukčních podmínek se dosáhne například použitím kyanoborohydridu alkalického kovu, jako natriumkyanoborohydridu, účelně v inertním rozpouštědle nebo ředidle, například v acetonitrilu, metanolu, etanolu či 2-propanolu, a prací při teplotě v rozmezí například $-20^\circ C$ až $30^\circ C$. Při použití natriumkyanoborohydridu se reakce s výhodou provádí při pH 4 nebo v jeho blízkém okolí, například v přítomnosti kyseliny octové. Účelně je možno použít 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 alespoň zčásti probíhají přes meziprodukty obecného vzorce V



v němž

U znamená dvojjaznou hydroxymetylenovou skupinu, nebo/a přes meziprodukty shora uvedeného obecného vzorce V, v němž U představuje dvojjaznou karbonylovou skupinu. Je-li to žádoucí, lze při práci způsobem podle vynálezu tyto meziprodukty obecného vzorce V, ve kterém U znamená dvojjaznou hydroxymetylenovou nebo karbonylovou skupinu (nebo jejich směs), připravit a redukovat ve dvou separátních stupních.

Výchozí látky obecného vzorce III je možno získat například oxidací acetofenonu obecného vzorce VI



kyslíčnickem seleničitým ve vhodném rozpouštědle, například ve vodném dioxanu, při teplotě například v rozmezí od $50^\circ C$ do $150^\circ C$, následovanou popřípadě tvorbou hydrátu, acetalu nebo hemiacetalu, v kteréžto formě lze tyto látky rovněž používat při práci způsobem podle vynálezu.

Alternativně je možno výchozí látky obecného vzorce III účelně získat oxidací příslušného fenacylbromidu, připraveného bromací odpovídajícího acetofenonu obecného vzorce VI, dimetylsulfoxidem, jak je například popsáno dále v příkladech provedení.

Aminosloučeniny obecného vzorce IV je možno získat například reakcí příslušné kyseliny obecného vzorce VII

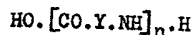


s diaminem obecného vzorce VIII



Kyselina obecného vzorce VII se s výhodou nejprve převede na reaktivní derivát, jako na smíšený anhydrid s alkylhydrogenkarbonátem obsahujícím v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, který lze připravit reakcí kyseliny obecného vzorce VII s alkoxykarbonylchloridem obsahujícím v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti terciární báze, jako N-metylmorfolinu. Tento postup, který ilustrují níže uvedené příklady provedení, umožňuje připravovat aminosloučeniny obecného vzorce IV při teplotě místnosti nebo při teplotě ještě nižší, což má za následek omezení racemizace v případě, že dvojbazný zbytek vzorce $[CO.Y.NH]_n$ obsahuje dvojbazný acylový zbytek opticky aktivní alfa-aminokyseliny, na minimum.

Kyseliny obecného vzorce VII se samy připravují acylací příslušné aminokyseliny obecného vzorce IX



(IX)

acylačním činidlem strukturně odvozeným od kyseliny obecného vzorce Q.OH, například chloridem nebo bromidem této kyseliny, za použití obvyklých reakčních podmínek, jak je například popsáno v níže uvedených příkladech provedení.

Sloučeniny obecného vzorce I ve formě volných bází je možno převádět na farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami, a to reakcí s vhodnou kyselinou definovanou výše, za použití vhodných metod, při nichž nedochází k hydrolyze žádné z přítomných esterových skupin. Sůl s kyselinou chlorovodíkovou nebo kyselinou bromovodíkovou je možno alternativně získat účelně tak, že se in situ vyrobí stechiometrické množství halogenovodíku, a to katalytickou hydrogenací příslušného benzyhalogenidu, s výhodou v inertním rozpouštědle nebo ředidle, například v etanolu, při teplotě místnosti nebo v okolí této teploty.

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

Opticky aktivní formy sloučenin obecného vzorce I je možno získat například 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 vzniklou diastereomerní směs solí frakčně krystalovat z ředidla nebo rozpouštědla, například z etanolu a pak opticky aktivní formu sloučeniny obecného vzorce I uvolnit vhodným způsobem za takových podmínek, při nichž nedochází k napadení popřípadě přítomných citlivých skupin, například za použití chromatografie na anexu. Zvláště vhodnou opticky aktivní kyselinou je například (+)- nebo (-)-0,0-di-p-toluoylvinná kyselina nebo (-)-2,3:4,5-di-0-isopropyliden-2-keto-L-gulonová kyselina.

Mimoto je možno sloučeniny obecného vzorce I, v nichž alespoň některý z jejich asymetricky substituovaných uhlíkových atomů má specifickou optickou konfiguraci, získat použitím příslušných opticky aktivních výchozích látek, jako opticky aktivních alfa-aminokyselin, při shora popsaném syntetickém postupu.

Jak bylo uvedeno výše, vykazují sloučeniny obecného vzorce I při místní aplikaci na místo zánětu protizánětlivou účinnost a jsou proto zejména užitečné při léčbě zánětlivých onemocnění nebo zánětlivých stavů kůže u teplokrevných živočichů,

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

Další standardní test, jímž je možno demonstrovat protizánětlivé vlastnosti sloučenin obecného vzorce I spočívá v inhibici oxazolonom vyvolané kontaktní citlivosti ucha myši. Obecně způsobují sloučeniny obecného vzorce I při tomto testu výraznou inhibici zánětu při

místní aplikaci v dávce 0,6 mg/ucho nebo v ještě nižší dávce. V žádném z výše zmíněných testů nebyly při aplikaci sloučenin obecného vzorce I v účinných dávkách zjištěny žádné zřetelné známky toxicity.

Obecně je možno sloučeniny obecného vzorce I používat k léčbě zánětlivých chorob nebo zánětlivých stavů kůže analogickým způsobem, jaký se používá při aplikaci známých místně účinných protizánětlivých činidel, například místně účinných steroidů.

Při použití k místnímu ošetření zanícené plochy na kůži teplokrevného živočicha, například člověka, je možno sloučeninu obecného vzorce I aplikovat místně v dávce od 100 μg do 15 mg/cm^2 nebo v ekvivalentní dávce v případě aplikace farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou, přičemž aplikační dávky ve shora uvedeném rozmezí je možno podle potřeby opakovat například ve čtyř- až dvanáctihodinových intervalech. Je pochopitelné, že celkové denní aplikované množství sloučeniny obecného vzorce I závisí na rozsahu a závažnosti léčebného zánětu.

Tak například používá-li se 1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-{2-[(N-benzoylglycyl)amino]-1,1-dimetyletylamino}etanol k místní léčbě zaníceného místa na kůži teplokrevného živočicha, například člověka, aplikuje se místně v dávce od 10 μg do 5 mg/cm^2 nebo v ekvivalentním množství v případě, že se používá ve formě farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou, přičemž tato aplikace se v případě potřeby opakuje ve čtyř- až dvanáctihodinových intervalech.

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

1. všechny postupy, pokud není uvedeno jinak, se provádějí při teplotě místnosti (18 až 26 °C) a za atmosférického tlaku;

2. uváděné údaje NMR spekter jsou udávány ve formě chemických posunů (hodnoty δ) pro charakteristické protony vzhledem k tetrametylsilanu jako standardu, přičemž spektra se měří v perdeuterodimetylsulfoxidu jako rozpouštědle (pokud není uvedeno jinak) při 100 MHz;

3. všechna odpařování se provádějí na rotační odparce za sníženého tlaku;

4. sloučeniny obecného vzorce I obecně mají uspokojivou mikroanalýzu, v případě pochybností jsou pak pro ně uváděny charakteristické údaje NMR spekter;

5. uváděné teploty tání představují skutečně získané teploty, jsou určeny k tomu, aby sloužily jako vodítko při opakování příkladů a nemusí nezbytně představovat absolutní hodnoty platné pro úplně čisté krystalické látky;

6. výtěžky, pokud jsou uvedeny, jsou čistě ilustrativní a v žádném případě nepředstavují maximálně dosažitelné výtěžky.

Příklady 1 až 3

Roztok 0,9 g 3,4-bis(pivaloyloxy)fenylglyoxalu a 0,67 g N^1 -(2-amino-2-metylpropyl)- N^2 -benzoylglycinamidu ve 2 ml kyseliny octové a 10 ml acetonitrilu se 30 minut míchá, načež se k němu přidá 0,34 g natriumcyanborohydridu. Reakční směs se přes noc míchá a pak se odpaří ve vysokém vakuu. Zbytek se rozpustí v 50 ml etylacetátu a roztok se promyje 20 ml 10% (objem/objem) vodné kyseliny octové. Vodná vrstva se extrahuje dvakrát vždy 50 ml etylacetátu, spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Odparek se rozpustí v éteru, roztok se zfiltruje a k filtrátu se přidá mírný nadbytek čerstvě připraveného éterického roztoku bromovodíku. Vyloučený

pevný produkt se oddělí a po krystalizaci ze směsi etanolu a éteru poskytne 0,3 g pevného 1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-{2-[(N-benzoyl-glycyl)amino]-1,1-dimetyletylamino}etanol-hydrobromidu (příklad 1) o teplotě tání 127 až 129 °C.

Analogickým způsobem se za použití vždy příslušného glycinamidoderivátu jako výchozího materiálu získají:

ve výtěžku 35 % 1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-{2-[(N-fenylacetyl-glycyl)amino]-1,1-dimetyletylamino}etanol-hydrobromid (příklad 2) o teplotě tání 145 až 150 °C;

Pro $C_{32}H_{45}N_3O_7 \cdot HBr$

vypočteno: 57,8 % C, 6,9 % H, 6,3 % N;
nalezeno: 57,9 % C, 6,7 % H, 6,1 % N,

ve výtěžku 22 % 1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-{2-[(N-fenoxycetyl-glycyl)amino]-1,1-dimetyletylamino}etanol-hydrobromid (příklad 3) o teplotě tání 124 až 126 °C;

Pro $C_{32}H_{43}N_3O_8 \cdot HBr$

vypočteno: 53,6 % C, 6,8 % H, 5,9 % N;
nalezeno: 53,7 % C, 7,1 % H, 6,1 % N.

Výchozí glycinamidy se připraví následujícím způsobem:

Směs 10,0 g fenylacetyl-glycinu, 5,78 ml N-metylmorfolinu a 60 ml chloroformu se 5 minut míchá, pak se ochladí na -23 °C a během 1 minuty se k ní rychle přidá 4,7 ml etyl-chlor-formiátu, přičemž teplota směsi vystoupí na -15 °C. Po jednodinutovém míchání se k reakční směsi rychle přidá 5,4 ml 1,2-diamino-2-metylpropanu a teplota se nechá vystoupit na teplotu místnosti. Po jednodinutové reakci při teplotě místnosti se výsledná směs vylíje do 50 ml vody a organická vrstva se odloží. Vodná vrstva se zalkalizuje nadbytkem uhličitanu draselného a extrahuje se čtyřikrát vždy 100 ml chloroformu. Spojené extrakty se po vysušení síranem hořečnatým odpaří. Triturací pevného zbytku s éterem a filtrací se získá 8,8 g pevného N^1 -(2-amino-2-metylpropyl)- N^2 -fenylacetyl-glycinamidu o teplotě tání 150 až 155 °C.

Analogickým způsobem se za použití N-benzoyl-glycinu (kyseliny hippurové) a N-(fenoxycetyl)-glycinu získají pevný N^1 -(2-amino-2-metylpropyl)- N^2 -benzoyl-glycinamid o teplotě tání 104 až 105 °C, resp. pevný N^1 -(2-amino-2-metylpropyl)- N^2 -(fenoxycetyl)-glycinamid o teplotě tání 80 až 84 °C.

3,4-bis(pivaloyloxy)fenylglyoxal se získá následujícím postupem:

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

ti ještě 1 hodinu, pak se k ní přidá 75 g silikagelu pro chromatografii a výsledná směs se odpaří ve vakuu. Pevný zbytek se nanese na sloupec suchého silikagelu pro chromatografii [1 kg silikagelu předem deaktivovaného přidávkou 10 % (hmotnost/hmotnost) vody a pak ekvilibrovaného s 10 % (objem/hmotnost) 5% (objem/objem) roztoku etylacetátu v toluenu]. Sloupec se nejprve vyvíjí elucí 1,1 litru 5% (objem/objem) roztoku etylacetátu v toluenu a pak se vymývá etylacetátem (2x 500 ml), přičemž odebírané frakce se sledují chromatografií na tenké vrstvě [desky se silikagelem vyvíjené v 50% (objem/objem) směsi etylacetátu a toluenu]. Poslední frakce se spojí a odpařením se z nich získá 14,2 g olejovitého 2-brom-3',4'-bis(pivaloyloxy)acetofenonu, který rychle zkrystaluje na pevný produkt o teplotě tání 64 až 66 °C.

Roztok 2 g 2-brom-3',4'-bis(pivaloyloxy)acetofenonu v 10 ml dimetylsulfoxidu se nechá 18 hodin stát při teplotě místnosti, pak se vylije do vody s ledem a extrahuje se třikrát vždy 60 ml éteru.

Éterický roztok se promyje nejprve 50 ml vody a pak 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 1,8 g olejovitého 3,4-bis(pivaloyloxy)-fenylglyoxalu.

IC ($\nu_{\max}$): 1 760 cm^{-1} (esterový $\text{C}=\text{O}$), 1 690 cm^{-1} ($-\text{CO}\cdot\text{CHO}$);

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

Příklad 4

Roztok 0,9 g 3,4-bis(pivaloyloxy)fenylglyoxalu a 0,86 g N^1 -(2-amino-2-metylpropyl)- N^2 -[N-(fenylacetyl)glycyl]glycinamidu ve 2 ml kyseliny octové a 10 ml acetonitrilu se 30 minut míchá a pak se k němu přidá 0,34 g natriumkyanborohydridu. Reakční směs se přes noc míchá a pak se odpaří ve vysokém vakuu. Zbytek se rozpustí v 60 ml etylacetátu, roztok se postupně promyje 20 ml 10% (objem/objem) roztoku kyseliny octové, 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se a odpaří. Odparek se rozpustí v éteru a postupem popsáným v příkladu 1 se zpracuje éterickým bromovodíkem.

Vyloučená surová sůl (0,6 g) se rozpustí v minimálním množství metanolu a vyčistí se preparativní chromatografií na deskách s tenkou vrstvou silikagelu za použití směsi metanolu a chloroformu (1:4 objemově) jako rozpouštědlového systému. Silikagel obsahující hlavní složku se z desek odstraní a extrahuje se metanolem. Extrakty se po filtraci odpaří, zbytek se rozpustí v éteru a k roztoku se přidá éterický bromovodík. Vzniklá sůl se krystaluje ze směsi etanolu a éteru, čímž se získá 0,1 g pevného 1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-{2-[(N-benzoylglycyl)glycylamino]-1,1-dimyletylamino}etanol-hydrobromidu (příklad 4) o teplotě tání 110 až 115 °C.

Pro $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8\cdot\text{HBr}\cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

vypočteno: 55,8 % C, 6,8 % H, 7,6 % N;
nalezeno: 55,8 % C, 7,3 % H, 7,6 % N.

Výchozí N^1 -(2-amino-2-metylpropyl)- N^2 -[N-(fenylacetyl)glycyl]glycinamid se získá v 65% výtěžku ve formě pevné látky tající po krystalizaci z etanolu při 209 až 210 °C analogickým postupem, jaký je popsán pro přípravu výchozích látek v příkladech 1 až 3, a to z [N-(fenylacetyl)glycyl]glycinu a 1,2-diamino-2-metylpropanu.

Příprava [N-(fenylacetyl)glycyl]glycinu je popsána ve francouzském patentním spisu č. 10 560 (Chemical Abstracts 51, 13 908 g).

Příklady 5 až 30

Za použití modifikovaného postupu popsaného v příkladu 1 se za použití vždy příslušného glyoxalu obecného vzorce III a aminosloučeniny obecného vzorce IV (A^1 = metylenová skupina, R^2 a R^3 = metylové skupiny) se ve výtěžcích 20 až 70 % získají následující skupiny sloučenin obecného vzorce I (A^1 = metylenová skupina, R^2 a R^3 = metylové skupiny) ve formě hydrobromidů (pokud není uvedeno jinak). Výše zmíněná modifikace se týká čištění sloučenin obecného vzorce I ve formě volných bází a zahrnuje chromatografii surové volné báze (získané po odpaření etylacetátových extraktů) na silikagelu pro chromatografii (velikost částic 0,04 až 0,063 mm; 80 až 100 hmotnostních dílů silikagelu na každý díl volné báze) za použití chloroformu obsahujícího 1 až 5 % objemových metanolu jako elučního činidla. Takto vyčištěná volná báze se rozpustí v minimálním objemu chloroformu a roztok se okyslí éterickým bromovodíkem (nebo chlorovodíkem). Výsledná směs se pak odpaří, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I ve formě hydrobromidu nebo hydrochloridu.

Skupina I

(příklady 5 až 14): R^1 = 3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl

Příklad	$[CO.Y.NH]_n$	Q	Fyzikální charakteristiky
5	$COCH_2CH_2NH$ (beta-alanyl)	CO.Ph	pěna (poznámka a)
6	beta-alanyl	CO.CH ₂ Ph	teplota tání 122 až 127 °C pro $C_{33}H_{47}N_3O_7.HBr$ vypočteno: 58,4 % C, 6,9 % H, 6,1 % N; nalezeno: 58,1 % C, 7,1 % H, 5,8 % N
7	$CO.CHCH_3.NH$	CO.Ph	teplota tání 110 až 112 °C pro $C_{32}H_{45}N_3O_7.HBr.2H_2O$ vypočteno: 53,5 % C, 7,2 % H, 5,8 % N; nalezeno: 53,2 % C, 6,5 % H, 5,7 % N
8	L-alanyl	CO.CH ₂ Ph	teplota tání 111 až 113 °C pro $C_{33}H_{47}N_3O_7.HBr.6H_2O$ vypočteno: 50,4 % C, 7,6 % H, 5,3 % N; nalezeno: 50,1 % C, 7,5 % H, 5,7 % N
9	L-alanyl	CO.CH ₂ OPh	teplota tání 95 až 98 °C pro $C_{33}H_{47}N_3O_8.HBr.3H_2O$ vypočteno: 52,9 % C, 7,2 % H, 5,6 % N; nalezeno: 52,3 % C, 7,2 % H, 5,6 % N

pokračování tabulky

Příklad	$[\text{CO.Y.NH}]_n$	Q	Fyzikální charakteristiky
10	D-alanyl	CO.Ph	teplota tání 158 až 162 °C pro $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot \text{HBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 54,7 % C, 7,1 % H, 6,4 % N; nalezeno: 55,1 % C, 7,0 % H, 6,3 % N
11	$\text{CO.CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{NH}$ (L-fenylalanyl)	CO.Ph	teplota tání 145 až 150 °C (poznámka b) pro $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot \text{HBr}$ vypočteno: 5,7 % N; nalezeno: 5,4 % N
12	$[\text{COCH}_2\text{NH}]_2$ (glycyl.glycyl)	CO.CH ₂ OPh	teplota tání 155 až 158 °C (poznámka c)
13	$\text{COCH}_2\text{NH.CO.CHCH}_3\text{.NH}$ (glycyl.L-alanyl)	CO.Ph	teplota tání 145 až 155 °C pro $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot \text{HBr}$ vypočteno: 56,6 % C, 6,8 % H, 7,7 % N; nalezeno: 52,0 % C, 6,7 % H, 7,7 % N
14	$\text{CO.CHCH}_3\text{.NH.COCH}_2\text{NH}$ (L-alanyl.glycyl)	CO.Ph	teplota tání 152 až 158 °C pro $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot 1,5\text{HBr} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 48,7 % C, 6,8 % H, 6,6 % N, 14,3 % Br; nalezeno: 48,2 % C, 6,5 % H, 6,4 % N, 14,1 % Br

Legenda:

poznámka a: NMR (hodnoty δ): 8,8 - 8,2 (2-NHCO + NH_2^+), 8,0 - 7,2 (8H, komplex, aromatické protony), 8,85 (2H, komplex, aromatický proton v ortho-poloze benzoylového zbytku), 5,0 ($\text{CH}_2\text{OH} + \text{H}_2\text{O}$), 3,8 - 2,8 (6H, komplex, CH_2NH), 2,5 (2H, komplex, CH_2CO), 1,28 [24H, singlet, $\text{C}(\text{CH}_3)_2 + 2 \text{C}(\text{CH}_3)_3$];

poznámka b: NMR (hodnoty δ): 8,80 [1H, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph}).\text{NHCO}$], 8,4 (1H, triplet, CH_2NHCO), 7,8 (2H, dva dublety, aromatický proton v ortho-poloze benzoylového zbytku), 7,6 - 7,0 (11H, komplex, aromatické protony), 6,5 (1H, široký singlet, OH), 5,03 + 4,8 [2H, komplex, $\text{CHOH} + \text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{NH}$], 3,6 - 2,8 (komplex, $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{CH}_2\text{N}$), 1,3 [24H, singlet, $\text{C}(\text{CH}_3)_2 + 2 \text{C}(\text{CH}_3)_3$];

poznámka c: NMR (hodnoty δ): 8,9 - 8,0 (4H, $\text{HNCO} + \text{NH}_2^+$), 7,5 - 6,8 (8H, komplex, aromatické protony), cca 5,0 (komplex, $\text{CHOH} + \text{H}_2\text{O}$), 4,6 (2H, singlet, CH_2OPh), 3,9 (4H, komplex, NHCH_2CO), 3,6 - 2,8 (4H, široký signál, CH_2NH), 1,3 [24H, singlet, $\text{C}(\text{CH}_3)_2 + 2 \text{C}(\text{CH}_3)_3$].

Skupina II

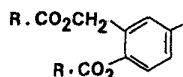
(příklady 15 až 17): $R^1 = 3,5\text{-bis(pivaloyloxy)fenyl}$

Příklad	$[\text{CO.Y.NH}]_n$	Q	Fyzikální charakteristiky
15	glycyl	CO.Ph	sklovitý produkt, teplota tání 190 až 195 °C (poznámka a)
16	L-alanyl	CO.CH ₂ OPh	teplota tání 105 až 106 °C pro $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_8 \cdot \text{HBr} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 53,6 % C, 7,2 % H, 5,7 % N; nalezeno: 53,4 % C, 7,2 % H, 6,0 % N
17	L-fenylalanyl	CO.Ph	teplota tání 110 až 111 °C pro $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot \text{HBr} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 58,8 % C, 6,9 % H, 5,4 % N; nalezeno: 58,8 % C, 6,9 % H, 5,6 % N

Legenda:

poznámka a: NMR (hodnoty δ): 8,76 (1H, triplet, NHCO), 8,50 (2H, široký singlet, NH), 8,21 (1H, triplet, NHCO), 7,9 (2H, komplex, proton v ortho-poloze benzoylového zbytku), 7,6 - 7,3 (3H, komplex, proton v meta- a para-poloze benzoylového zbytku), 7,1 [2H, dublet, H_2 a H_6 bis(pivaloyloxy)fenylového zbytku], 6,9 [1H, triplet, H_4 bis(pivaloyloxy)fenylového zbytku], 5,0 (1H, dublet, CHOH), 3,95 (2H, dublet, NHCH_2CO), 3,7 - 3,0 (komplex, CH_2N), 1,29 [24H, singlet, $\text{C}(\text{CH}_3)_2 + 2 \text{C}(\text{CH}_3)_3$].

Skupina III

(Příklady 18 až 24): $R^1 = \text{zbytek vzorce}$ 

Příklad	R	$[\text{CO.Y.NH}]_n$	Q	Fyzikální charakteristiky
18	terc.butyl	glycyl	CO.CH ₂ Ph	teplota tání 75 až 79 °C (volná báze) (poznámka a)
19	terc.butyl	beta-alanyl	CO.CH ₂ Ph	teplota tání 76 až 80 °C (hydrochlorid) pro $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot \text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 60,5 % C, 7,9 % H, 6,2 % N; nalezeno: 60,7 % C, 7,8 % H, 6,0 % N

pokračování tabulky

Příklad	R	[CO.Y.NH] _n	Q	Fyzikální charakteristiky
20	n-butyl	glycyl	CO.Ph	teplota tání 101 až 104 °C pro C ₃₂ H ₄₅ N ₃ O ₇ .HBr.2H ₂ O vypočteno: 54,3 % C, 7,1 % H, 6,0 % N; nalezeno: 54,5 % C, 7,0 % H, 6,0 % N
21	n-butyl	L-alanyl	CO.CH ₂ Ph	teplota tání 68 až 78 °C pro C ₃₄ H ₄₉ N ₃ O ₇ .HBr.H ₂ O vypočteno: 57,5 % C, 7,3 % H, 5,9 % N; nalezeno: 57,1 % C, 7,4 % H, 6,7 % N
22	n-butyl	beta-alanyl	CO.CH ₂ OPh	pěna (poznámka b)
23	isopropyl	L-alanyl	CO.Ph	teplota tání 72 až 82 °C pro C ₃₁ H ₄₃ N ₃ O ₇ .HBr vypočteno: 57,2 % C, 6,8 % H; nalezeno: 57,4 % C, 7,1 % H (poznámka c)
24	isopropyl	glycyl.glycyl	CO.CH ₂ Ph	pěna (poznámka d)

Legenda:

poznámka a: NMR (hodnoty δ): 7,7 (komplex, 1H, NHCO), 7,6 - 6,8 (8H, komplex, aromatické protony), cca 5,0 [široký singlet, CHOH + (CH₃)₃CCO₂CH₂ + H₂O], 3,9 [2H, dublet (J = 7 Hz), NHCH₂CO], 3,55 (2H, singlet, COCH₂Ph), 3,2 - 2,7 (4H, komplex, CH₂N), 1,38 [9H, singlet, (CH₃)₃CO₂.C], 1,16 [15H, singlet, (CH₃)₃CO₂CH₂ + C(CH₃)₂];

poznámka b: NMR (hodnoty δ): 8,8 - 8,0 (4H, komplex, 2 NHCO + NH₂), 7,8 - 6,8 (8H, komplex, aromatické protony), 5,05 + 4,97 [3H, singlet + dublet, CHOH + CH₃(CH₂)₃.CO₂CH₂], 3,7 - 2,8 (6H, komplex, CH₂N), 2,4 [6H, multiplet, CH₂CO (+ dimethylsulfoxid)], 1,6 - 1,0 + 1,28 [14H, komplex, CH₂ + singlet, C(CH₃)₂], 0,9 [6H, multiplet, CH₃(CH₂)₃CO];

poznámka c: NMR (hodnoty δ): 8,25 [3H, dublet (J = 7 Hz), NHCO], 8,05 [1H, triplet (J = 3 Hz), NHCO], 7,9 (2H, multiplet, proton v ortho-poloze benzoylevého zbytku), 7,5 - 6,8 (6H, komplex, aromatické protony), 5,9 (1H, široký singlet, CHOH), 4,95 + 4,85 [3H, singlet + široký singlet, (CH₃)₂CHCO₂CH₂ + CHOH], 4,42 (1H, multiplet, CHCH₃), 3,6 - 2,5 [6H, komplex, CH₂N + (CH₃)₂CHCO (+ H₂O)], 1,28 + 1,1 [21H, dublet (J = 7 Hz), CHCH₃, + kvartet, C(CH₃)₂ + (CH₃)₂ + (CH₃)₂CH];

poznámka d: NMR (hodnoty δ): 8,8 - 8,0 (5H, komplex, 3 NHCO + NH₂), 7,7 - 6,7 (8H, komplex, aromatické protony), 6,1 (1H, široký signál, CHOH), 4,98 + 4,95 [3H: singlet, (CH₃)₂CHCO₂CH₂, široký singlet, CHOH], 4,5 (2H, singlet, CH₂OPh), 3,8 (4H, multiplet, NHCH₂CO), 3,6 - 2,5 [komplex, CH₂N + (CH₃)₂CHCO (+ H₂O)], 1,1 [18H, kvartet, (CH₃)₂CH + C(CH₃)₂].

Skupina IV

(příklady 25 až 30)

Příklad	R ¹	[CO.Y.NH] _n	Q	Fyzikální charakteristiky
25	fenyl	glycyl	COCH ₂ Ph	teplota tání 130 až 140 °C pro C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₃ ·2HBr·0,5H ₂ O vypočteno: 47,7 % C, 5,8 % H, 7,6 % N; nalezeno: 47,8 % C, 6,0 % H, 8,1 % N
26	2-chlorfenyl	glycyl	COCH ₂ Ph	teplota tání 72 až 75 °C (volná báze) (poznámka a)
27	3,5-dichlor-4-aminofenyl	glycyl	COCH ₂ OPh	pěna (poznámka b) (volná báze)
28	3,5-dichlor-4-aminofenyl	L-alanyl	COCH ₂ OPh	teplota tání 120 až 125 °C pro C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₄ Cl ₂ ·2HBr·3H ₂ O vypočteno: 38,7 % C, 5,0 % H, 7,8 % N; nalezeno: 36,3 % C, 4,7 % H, 7,4 % N, 27,6 % Br (poznámka c)
29	3,5-dichlor-4-aminofenyl	beta-alanyl	COCH ₂ OPh	teplota tání 165 až 169 °C (volná báze) pro C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₄ Cl ₂ ·0,25H ₂ O vypočteno: 54,5 % C, 6,1 % H, 11,1 % N; nalezeno: 54,2 % C, 6,0 % H, 10,8 % N
30	3,5-dichlor-4-aminofenyl	glycyl.glycyl	COCH ₂ Ph	teplota tání 105 až 108 °C (volná báze) (poznámka d)

Legenda:

poznámka a: NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ): 8,8 - 8,5 (komplex, NHCO + NH), 7,4 - 6,8 (9H, komplex, aromatické protony), 5,2 (1H, dublet, CHOH), 3,9 (2H, dublet, NHCH_2CO), 3,6 (2H, singlet, COCH_2Ph), 3,36 (2H, dublet, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3,1 + 2,7 (2H, dublet + multiplet, $\text{CHOH.CH}_2\text{NH}$), 1,2 (6H, dublet, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$);

poznámka b: NMR (hodnoty δ): 8,25 (1H, komplex, NHCO), 7,4 - 6,8 (7H, komplex, aromatické protony), 5,4 (2H, singlet, NH_2 na aromatickém jádru), 4,53 (3H, singlet, $\text{COCH}_2\text{OPh} + \text{CHOH}$), 3,83 (2H, dublet, NHCH_2CO), 3,2 [2H, komplex, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}$], 3,0 - 2,7 (2H, multiplet, $\text{CHOH.CH}_2\text{NH}$), 1,1 (6H, singlet, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$);

poznámka c: NMR (hodnoty δ): 9,0 - 9,1 (komplex, $2\text{NHCO} + \text{NH}_2^+$), 7,5 - 6,8 (7H, komplex, aromatické protony), 4,86 (1H, multiplet, CHOH), 4,7 - 4,3 [3H, komplex, $\text{COCH}_2\text{OPh} + \text{CH}(\text{CH}_3)$], 3,4 [2H, komplex, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}$], 3,3 - 2,8 (2H, komplex, $\text{CHOH} \cdot \text{CH}_2\text{NH}$), 1,32 + 1,28 [9H, dublet ($J = 6 \text{ Hz}$), $\text{CH}(\text{CH}_3)$, singlet, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$];

poznámka d: NMR (hodnoty δ): 8,35 (1H, triplet, NHCO), 8,15 (1H, triplet, NHCO), 7,81 (1H, triplet, NHCO), 7,28 (7H, singlet, aromatické protony), 5,42 (2H, singlet, NH_2 na aromatickém jádru), 4,55 (1H, multiplet, CHOH), 3,77 (4H, dublet, NHCH_2CO), 3,6 - 2,6 [komplex, $\text{CHOH} \cdot \text{CH}_2\text{NH} (+ \text{H}_2\text{O})$], 3,50 (singlet, COCH_2Ph), 1,12 [6H, singlet, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$].

Obdobným postupem, jaký je popsán v příkladech 1 až 3 pro přípravu analogických výchozích látek, se z odpovídajících kyselin obecného vzorce VII a 1,2-diamino-2-methylpropanu získají následující aminosloučeniny obecného vzorce IV (A^1 = metylenová skupina, R^2 a R^3 = metylové skupiny), potřebné jako výchozí látky:

Číslo	$[\text{CO.Y.NH}]_n$	Q	Teplota tání ($^\circ\text{C}$)
1	$\text{CO.CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (beta-alanyl)	CO.Ph	92 až 94
2	beta-alanyl	$\text{CO.CH}_2\text{Ph}$	100 až 102
3	beta-alanyl	$\text{CO.CH}_2\text{OPh}$	73 až 75
4	$\text{CO.CHCH}_3\text{.NH}$ (L-alanyl)	CO.Ph	105 až 107
5	L-alanyl	$\text{CO.CH}_2\text{Ph}$	144 až 146
6	L-alanyl	$\text{CO.CH}_2\text{OPh}$	olej (poznámka a)
7	D-alanyl	CO.Ph	72 až 75 (hydrát)
8	$\text{CO.CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{NH}$ (L-fenylalanyl)	CO.Ph	146 až 148
9	$\text{CO.CH}_2\text{NH.CO.CH}_2\text{NH}$ (glycyl.glycyl)	$\text{CO.CH}_2\text{OPh}$	175 až 180
10	$\text{CO.CH}_2\text{NH.CO.CHCH}_3\text{.NH}$ (glycyl.L-alanyl)	CO.Ph	pěna (poznámka b)
11	$\text{CO.CHCH}_3\text{.NH.CO.CH}_2\text{NH}$ (L-alanyl.glycyl)	CO.Ph	olej (poznámka c)

Legenda:

poznámka a: NMR (hodnoty δ): 8,9 - 8,5 (2H, komplex, NHCO), 8,5 - 7,7 (5H, komplex, aromatické protony), 4,65 + 4,48 (3H: multiplet, CHCH_3 , singlet, COCH_2OPh), 3,5 + 3,22 [4H: singlet, NH_2 , dublet ($J = 7 \text{ Hz}$), $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}$], 1,43 (3H, dublet, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1,13 [6H, singlet, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$];

poznámka b: NMR (hodnoty δ): 8,1 - 7,1 (8H, komplex, aromatické protony + NHC=O), 4,67 (1H, triplet, CHCH_3), 3,90 (2H, komplex, NHCH_2CO), 3,10 [2H, dublet ($J = 4$ Hz), $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}$], 2,22 (2H, singlet, NH_2), 1,50 [3H, dublet ($J = 5$ Hz), CHCH_3], 1,10 [6H, singlet, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$];

poznámka c: NMR (hodnoty δ): 8,2 - 7,2 (8H, komplex, NHC=O + aromatické protony), 4,57 [1H, triplet ($J = 8$ Hz), CHCH_3], 4,18 (2H, komplex, NHCH_2CO), 3,16 [2H, dublet, $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}$], 2,5 (komplex, NH_2), 1,38 [3H, dublet ($J = 8$ Hz), CHCH_3], 1,07 [6H, singlet, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$].

Výchozí kyseliny obecného vzorce VII je možno získat acylačními postupy známými v daném oboru. Typický postup je ilustrován na příkladu N-benzoyl-L-alaninu dále:

17,8 g (0,2 mol) L-alaninu se rozpustí ve 120 ml 2N roztoku hydroxidu sodného (za chlazení na 0 až 5 °C) a k roztoku se přidá 30,0 g (0,22 mol) benzoylchloridu a 120 ml 2 N hydroxidu sodného. Přidávání těchto dvou látek se provádí ve stejných střídavých podílech za intenzivního periodického protřepávání a chlazení ledem. Směs se přitom neustále udržuje na alkalické hodnotě pH. Po skončeném přidávání se výsledná směs 15 minut třepá při teplotě místnosti. Získaný čirý roztok se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 (za chlazení ledem), čímž se ve výtěžku 27,8 g získá pevný N-benzoyl-L-alanin o teplotě tání 137 až 139 °C.

Za použití analogického postupu se získají následující kyseliny obecného vzorce VII:

Číslo	$[\text{Co.Y.NH}]_n$	Q	Fyzikální charakteristiky
1	$\text{CO.CHCH}_3.\text{NH}$ (L-alanyl)	$\text{CO.CH}_2\text{Ph}$	teplota tání 52 až 55 °C
2	L-alanyl	$\text{CO.CH}_2\text{OPh}$	teplota tání 192 až 193 °C
3	$\text{CO.CH}(\text{CH}_2\text{Ph}).\text{NH}$ (L-fenylalanyl)	CO.Ph	teplota tání 136 až 138 °C
4	D-alanyl	CO.Ph	teplota tání 120 až 125 °C (měknutí při cca 100 °C)
5	$\text{CO.CH}_2\text{NH.CO.CH}(\text{CH}_3).\text{NH}$ (glycyl-L-alanyl)	CO.Ph	teplota tání 165 až 167 °C
6	$\text{CO.CH}(\text{CH}_3).\text{NH.CO.CH}_2\text{NH}$ (L-alanyl.glycyl)	CO.Ph	teplota tání 188 až 190 °C
7	glycyl.glycyl	$\text{CO.CH}_2\text{OPh}$	teplota tání 192 až 193 °C
8	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ (beta-alanyl)	CO.Ph	teplota tání 115 až 118 °C
9	beta-alanyl	COCH_2Ph	teplota tání 106 až 107 °C
10	beta-alanyl	COCH_2OPh	teplota tání 118 až 122 °C

Poznámka: Ve shora uvedených příkladech v případě, že zbytkem $[\text{Co.Y.NH}]$ je jiný zbytek než zbytek glycylový ($\text{CO.CH}_2\text{NH}$) nebo beta-alanylový ($\text{CO.CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), se ve všech tako-

výchto případech používají jako původní výchozí látky aminokyseliny s uvedenou D- nebo L-konfigurací. Je ovšem pochopitelné, že během sledu reakcí vedoucím ke sloučeninám obecného vzorce I může dojít do jisté míry k racemizaci (zejména u těch sloučenin, v nichž Q znamená benzoxylovou skupinu), takže finální produkt nemusí nutně být zcela opticky čistý pokud jde o zbytek vzorce [CO.Y.NH].

Potřebné výchozí deriváty glyoxalu obecného vzorce III se získají běžnou oxidací odpovídajících derivátů 2-bromacetofenonu dimetylsulfoxidem. Tento postup ilustruje následující příprava 3', 5'-bis(pivaloxyloxy)fenylglyoxalu.

Roztok 8,6 g 2-brom-3', 5'-bis(pivaloxyloxy)acetofenonu ve 35 ml dimetylsulfoxidu se nechá reagovat 2 dny při teplotě místnosti a pak se vylije do nadbytku vody s ledem. Směs se extrahuje třikrát vždy 100 ml etylacetátu, extrakty se postupně promyjí 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, třikrát vždy 50 ml vody a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, načež se odpaří. Získá se 7,0 g olejovitého 3', 5'-bis(pivaloxyloxy)fenylglyoxalu.

IČ ($\nu_{\max}$): 1 760 cm^{-1} (esterový karbonyl) a 1 690 cm^{-1} (CO.CHO).

Většina výchozích derivátů glyoxalu se připravuje analogickým postupem a má obdobné vlastnosti. Všechny tyto výchozí látky se používají bez dalšího čištění.

4'-Amino-3', 5'-dichlorfenylglyoxal se získá v 58% výtěžku jako pevný hydrát tající při 95 až 98 °C oxidací 12,0 g 4'-amino-3', 5'-dichlorfenylacetofenonu 10,0 g kyslíčnicku seleničitého ve směsi 60 ml dioxanu a 2 ml vody. Oxidace se provádí při teplotě 95 °C po dobu 4 hodin, načež se reakční směs zfiltruje a filtrát se odpaří.

Odpovídající 2-bromacetofenonové deriváty se připravují známým způsobem bromací acetofenonu, jak ilustruje následující postup přípravy 3'-valeryloxymetyl-4'-valeryloxy-2-bromacetofenonu.

K roztoku 8,5 g 3'-valeryloxymetyl-4'-valeryloxyacetofenonu ve 100 ml chloroformu se za míchání a chlazení přikape roztok 4,2 g bromu ve 20 ml chloroformu. Během přidávání se teplota udržuje přidáváním malých kousků pevného kyslíčnicku uhlíčitého na 0 až 5 °C. Výsledný roztok se promyje třikrát vždy 100 ml 10% (hmotnost/objem) roztoku uhlíčitanu sodného, dvakrát vždy 100 ml vody a 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Ve výtěžku 6 g (57 %) se získá 3'-valeryloxy-metyl-4'-valeryloxy-2-bromacetofenon, který je podle IČ spektroskopie a chromatografie na tenké vrstvě [silikagel, 50% (objemově) etylacetát v petroléteru (teplota varu 60 až 80 °C)] dostatečně čistý pro další použití bez dodatečného čištění nebo charakterizace.

Acetofenon se připraví následujícím způsobem.

K 150 ml valerové kyseliny se za míchání během 15 minut po částech přidá 2,0 g natriumhydridu, pak se přidá 40 g 3'-acetyloxymetyl-4'-acetoxyacetofenonu, směs se zahřeje na 160 stupňů Celsia a při této teplotě se 15 hodin míchá. Výsledná směs se zahustí destilací za sníženého tlaku za udržování teploty na 160 °C, pryskyřičnatý zbytek se ochladí a rozpustí se v 500 ml éteru. Roztok se promyje třikrát vždy 250 ml 10% (hmotnost/objem) roztoku uhlíčitanu 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 16,0 g (30 %) 3'-valeryloxymetyl-4'-valeryloxyacetofenonu ve formě bezbarvé viskózní kapaliny.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ): 7,9 - 7,0 (3H, substituce na aromatickém jádru v polohách 1, 2, 4), 5,0 (2H, ostrý singlet, CO_2CH_2), 2,5 (3H, ostrý singlet, COCH_3), 2,55 - 2,15 (4H, komplex, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ a $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2$), 1,8 - 1,2 (8H, komplex, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{O}$), 1,1 - 0,8 (6H, překrývající se triplety, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2$).

Analogickým způsobem se získá 3'-isobutyryloxy-metyl-4'-isobutyryloxy-2-bromacetofenon ve formě oleje o uspokojivém IČ spektru, který je podle chromatografie na tenké vrstvě [silikagel, 50% (objemově) etylacetát v petroleteru (teplota varu 60 až 80 °C)] čistý. V kapalně formě se rovněž izoluje intermediární 3'-isobutyryloxy-metyl-4'-isobutyryloxyacetofenon.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ): 8,2 - 7,1 (3H, protony na aromatickém jádru 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, 2 dublety ($J = 8,3$ Hz), $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$].

Příklad 31

Analogickým postupem jako v příkladu 4 se z 0,9 g 3,4-bis(pivaloyloxy)fenylglyoxalu a 0,635 g N^1 -(2-aminoethyl)- N^2 -(fenylacetyl)glycinamidu získá ve výtěžku 0,25 g pevný 1-[3,4-bis(pivaloyloxy)fenyl]-2-{2-[(N-fenylacetyl)glycylamino]etylamin}etanol-hydrobromid o teplotě tání 146 až 148 °C.

Pro $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot \text{HBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$

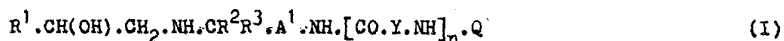
vypočteno: 55,0 % C, 6,7 % H, 6,4 % N;
nalezeno: 54,6 % C, 6,5 % H, 6,4 % N.

Posledně zmíněný výchozí materiál se připraví následovně:

Směs 35,0 g metylesteru N-(fenylacetyl)glycinu a 34 ml etylendiaminu se 2 dny zahřívá na 95 až 100 °C. Nadbytek etylendiaminu se odpaří, zbytek se rozpustí ve vodě a všechny nerozpustné materiály se odfiltrují. Vodný filtrát se odpaří k suchu, přičemž poslední stopy vody se odstraní odpařením s toluenem. Promytím zbytku éterem se ve výtěžku 37,0 g získá N^1 -(2-aminoethyl)- N^2 -(fenylacetyl)glycinamid tající po krystalizaci ze směsi etanolu a éteru při 132 až 137 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů 1-fenyl-2-[(acylamino)alkanoylamino]alkylaminoetanolu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 znamená 3,4-bis(alkanoyloxy)fenylovou skupinu se 2 až 12 atomy uhlíku v alkanoyloxylové části, 3,5-bis(alkanoyloxy)fenylovou skupinu se 2 až 12 atomy uhlíku v alkanoyloxylové části, 3-(alkanoyloxy)metyl-4-(alkanoyloxy)fenylovou skupinu obsahující v každé alkanoyloxylové části vždy 2 až 12 atomů uhlíku, fenyllovou skupinu, 3,5-dichlor-4-aminofenylovou skupinu nebo 2-chlorfenylovou skupinu,

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

A^1 představuje dvojjaznou alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

Y znamená dvojjaznou alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, popřípadě substituo-
vanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinou,

n je celé číslo o hodnotě 1 až 4 a

Q představuje benzoylovou, fenylacetylovou nebo fenoxycetylovou skupinu, popřípadě
nesoucí na jádře substituent vybraný ze skupiny zahrnující atomy halogenů, alkylové skupiny
s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a trifluormetylovou skupinu,

s tím, že má-li n jinou hodnotu než 1, pak symboly Y v jednotlivých dvojjazných seskupeních
[CO.Y.NH] mohou mít stejné nebo rozdílné významy, a jejich farmaceuticky upotřebitelných
adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se glyoxal obecného vzorce III



ve kterém

R^1 má shora uvedený význam,

nebo jeho hydrát, nechá za redukčních podmínek reagovat s aminosloučeninou obecného vzor-
ce IV



ve kterém

R^2 , R^3 , A^1 , Y , n a Q mají shora uvedený význam,

načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I ve formě volné báze podrobí obvyklým
způsobem reakci s kyselinou poskytující farmaceuticky upotřebitelný anion, za vzniku farma-
ceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti boro-
hydridu alkalického kovu.

3. Způsob podle bodů 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě
od $-20^\circ C$ do $30^\circ C$.

4. Způsob podle bodů 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítom-
nosti natriumkyanborohydridu při pH 4.

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

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

R^2 a R^3 představují atomy vodíku nebo metylové skupiny,

A^1 znamená dvojjaznou metylenovou skupinu,

dvojjazný zbytek [CO.Y.NH] $_n$ představuje dvojjazný glycylový, alanylový, fenylalanylový
nebo glycyglycylový zbytek a

Q znamená benzoylovou, fenylacetylovou nebo fenoxycetylovou skupinu.