СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1318151 A3

(51) 4 C 07 C 103/30, 103/50, C 07 D 207/16

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ВСЕСОЮЗНАЯ ... БИБЛИОТЕКА

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 2922105/23-04
(22) 20.05.80
(31) 7917645
(32) 21.05.79
(33) GB
(46) 15.06.87. Бюл. № 22
(71) Империал Кемикал Индастриз Лимитед (GB)
(72) Джерайнт Джоунс (GB)
(53) 547.298.1.07(088.8)
(56) Патент ФРГ № 2658840, кл. С 07 С 103/44, опублик. 1978.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ФЕНИЛ-2-АМИНОЭТАНОЛА ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ

(57) Изобретение касается замещенных амидов карбоновых кислот, в частности производных 1-фенил-2-аминоэтанола общей формулы $R_1CH(OH)=CH_2NH=CR^2R^3=$ $=CH_2=NH-C(O)=CHR_4=NR^5Q$, где R^1 3,4- или 3,5-бис(пивалоилокси)фенил, 4-пивалоилоксифенил, 3-изобутирилоксиметил-4-изобутирилоксифенил, 3,5-дихлор-4-аминофенил или 3,5-бис(н-бутирилокси)фенил; R^2 и R^3—H или метил; R^4-H, C_1-C_6-алкил или бензил; R^5 C_1-C_6-алкил или R^4 и R^5 образуют C_2-C_4-алкилен; A — простая связь или метилен; Q — фенилацетил, феноксиацетил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-хлорфенилацетил, трет-бутилоксикарбонил, или их фармацевтически приемлемых солей, которые обладают противовоспалительным действием и могут быть использованы в медицине. Цель — разработка доступного способа получения более активных соединений указанного класса. Их синтез ведут из соответствующего глиоксаля и амина в присутствии цианборгидрида натрия в среде органического растворителя с последующим выделением целевого продукта или переводом его в соль. Способ обеспечивает выход 13-80%. Испытания новых веществ показывают, что они обладают лучшей противовоспалительной активностью, чем известный 4″-циано-4,4′-диокси-5,5′-диметил-3,3-трифенилметандикарбоновой кислоты. 4 табл.

(19) SU (11) 1318151 A3

Изобретение относится к органической химии, а именно к способу получения новых производных 1-фенил-2-аминоэтанола общей формулы

$$R^1CH(OH)CH_2NHCR^2R^3CH_2NHCOCHR^4ANR^5Q \quad (I)$$

где R^1 – 3,4- или 3,5-бис(пивалоилокси)фенил, 4-пивалоилоксифенил, 3-изобутирилоксиметил-4-изобутирилоксифенил, 3,5-дихлор-4-аминофенил или 3,5-бис(н-бутирилокси)фенил;

R^2 и R^3 – водород или метил;

R^4 – водород, C_1–C_6-алкил, бензил;

R^5 – C_1–C_6-алкил или R^4 и R^5 образуют C_2=C_4 алкилен;

A – простая связь или метилен;

Q – фенилацетил, феноксиацетил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-хлорфенилацетил, трет-бутилоксикарбонил,

или их фармацевтически приемлемых солей, которые обладают противовоспалительными свойствами при применении в местах воспаления и могут быть использованы в медицине.

Цель изобретения – разработка доступного способа получения новых соединений формулы I, обладающих высокой противовоспалительной активностью.

Примеры 1-4. Раствор 3,4-бис(пивалоилокси)фенилглиоксаля (1,67 г) и N^1-(2-амино-2-метилпропил)-N^2-фенилацетил-пролинамида (1,51 г) в уксусной кислоте (4 мл) и ацетонитриле (20 мл) перемешивают в течение 10 мин и затем обрабатывают цианоборогидридом натрия (0,63 г) и полученную смесь перемешивают в течение 3,5 ч. Затем добавляют воду (20 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3 х 75 мл). Соединенные экстракты промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат ($MgSO_4$) и выпаривают. Остаток (3,48 г) подвергают очистке хроматографией на силикагеле (80 г, размер частиц 0,04-0,63 мм) с использованием смеси, содержащей 1 об.ч. метанола в 49 об. хлороформа, в качестве элюента. Фракции, содержащие большую часть основной компоненты, собирают и выпаривают. Остаток растворяют в хлороформе (10 мл) и раствор подкисляют эфирным бромистым водородом. Растворитель выпаривают и избыток бромистого водорода удаляют при помощи повторного растворения в хлороформе с последующим выпариванием. Таким образом получают 1-[3,4-бис-(пивалоилокси)фенил]-2-{2[(N-фенилацетил-пропил)амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат (пример 1) в виде пены (0,35 г); микроанализ, найдено: N 6,0%; для $C_{35}H_{49}N_3O_7$ HBr необходимо N 6,0%; ЯМР δ: 8,8-7,9 (3H, широкий, $NHCO+NH_2$); 7,5-7,0 (8H, сложный, ароматический H); 5,04 (1H, широкий, CHOH); 3,7-2,7 (6H, сложный, CH_2N); 3,75 (синглет, $PhCH_2$); 2,2-1,8 (4H, сложный, $-CH_2-CH_2-$); 1,27 (24H, синглет, CH_3).

Используя аналогичную процедуру, но исходя из соответствующего глиоксала и аминосоединения получают следующие соединения.

Пример 2. 1-[3,4-бис(Пивалоилокси)фенил]-2-{2-[(N-феноксиацетил-пролил)амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 20%), т.пл. $\approx$116°C; микроанализ, найдено, %: C 54,0; H 6,7; N 5,5; $C_{33}H_{49}N_3O_8$ HBr $3H_2O$; рассчитано, %: C 54,3; H 7,1; N 5,4.

Пример 3. 1-(3-Изобутирилоксиметилен-4-изобутирилоксифенил)-2-{2-[(N-фенилацетил-пролил)амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 12%); ЯМР (δ): 8,6-8,0 (4H, широкий, $NHCO+NH_2$); 7,6-6,6 (8H, сложный, ароматический H); 4,95 + 4,90 (3H; синглет, i-Pr,CO_2CH_2; широкий, CHOH); 4,4-2,6 (сложный; $H_2O + CH_2N+(CH_3)_2CH+ =N-CH-CO$); 3,65 (синглет, $Ph\ CH_2CO$); 2,0-1,8 (4H, сложный, $=N\ CH_2CH_2CH_2$); 1,1 (18H, квартет, $(CH_3)_2CH+C(CH_3)_2$.

Пример 4. 1-(3,5-Дихлор-4-аминофенил)-2-{2-[(N-феноксиацетил-пролил)амино] -1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде твердого материала (выход 11%), т.пл. 123-128°C; ЯМР (δ): 9,9-8,0 (3H, сложный, $NHCO+NH_2$); 7,5-6,7 (7H, сложный, ароматический H); 6,1 (широкий, NH_2+H_2O); 4,8-4,5 (3H: синглет, $Ph\ OCH_2CO$; мультиплет, CHOH); 4,3 (1H, сложный, =N-CH-CO); 3,8-2,8 (CH, сложный, NCH_2); 2,2-1,6 (4H, сложный, $NCH_2CH_2CH_2$); 1,22 (6H, синглет, CH_3).

Необходимые исходные материалы получают следующим образом.

Раствор L-пролина (23 г, 0,2 моль) в 2 н. растворе гидрата окиси натрия (120 мл) охлаждают до 0-5°С и обрабатывают результирующим раствором фенилацетилхлорида (34,0 г, 0,22 моль) и 2 н. раствором гидрата окиси натрия (120 мл) десятью равными и перемежающимися порциями при энергичном встряхивании и охлаждении льдом. Смесь поддерживают при щелочном значении pH добавлением дополнительного количества 2 н. раствора гидрата окиси натрия, если это необходимо. После того, как добавление реагентов заканчивают, смесь встряхивают в течение 15 мин в результате, чего образуется прозрачный раствор, который подкисляют до pH ~ 2 при охлаждении льдом добавлением по каплям концентрированной соляной кислоты. Кислый раствор охлаждают, в результате чего образуется N-фенилацетил-пролин в виде твердого вещества (46,4 г, т.пл. 135 - 136°С после перекристаллизации из метанола).

N-феноксиацетил-пролин получают аналогичным способом в виде твердого вещества с т.пл. 109-111°С.

Смесь N-фенилацетил-пролина (17,4 г), N-метилморфолина (7,85 мл) и хлороформа аналитического сорта (60 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 5 мин. После охлаждения до -23°С быстро в течение 1 мин добавляют изобутил хлорформиат (9,23 мл). Происходит экзотермическая реакция и температура поднимается до -15°С. Смесь еще перемешивают в течение 1 мин и затем быстро добавляют 1,2-диамино-2-метилпропан (7,86 мл); далее температуре дают возможность подняться до комнатной и перемешивание продолжают в течение 2 ч. Смесь затем сливают в воду (50 мл) и органический слой отделяют и удаляют. Водный слой подщелачивают (твердым карбонатом калия) и экстрагируют хлороформом (4 х 100 мл). Экстракты хлороформа сушат ($MgSO_4$) и выпаривают под глубоким вакуумом, в результате чего получают N^1-(2-амино-2-метилпропил)-N^2-фенилацетилпролинамид в виде масла (15,5 г); ЯМР (δ): ($CDCl_3$): 7,7-6,7 (6Н, сложный, ароматический Н + NHCO); 4,5 (1Н, сложный = N-CH-CO); 3,8-2,7 (6Н, сложный CH_2N+$PhCH_2$); 3,65 (синглет, $PhCH_2$); 2,4-1,6 (6Н, сложный, CH_2CH_2CH +NH_2); 1,0 (6Н, синглет, $C(CH_3)_2$).

Используя аналогичную процедуру, но начиная с N-феноксиацетил-пролина, получают N^1-(2-амино-2-метилпропил)-N^2-феноксиацетилпролинамид в виде масла; ЯМР (δ): 7,7-6,7 (6Н, сложный, NHCO + ароматический Н); (3Н, сложный, $PhOCH_2CO$ + =N-CH-CO); 3,8-2,7 (4Н, сложный, CH_2N); 2,5-1,5 (6Н, сложный, $NCH_2CH_2CH_2$+NH_2).

Глиоксалевые исходные материалы получают следующим образом.

3,4-бис(Пивалоилокси)фенилглиоксаль. Суспензию 3,4-диоксиацетофенона (13,1 г, 0,08 моль) в хлороформе (320 мл) охлаждают в ледяной ванне до 0,5°С. В перемешиваемую суспензию в течение 10 мин по каплям одновременно добавляют раствор пивалоилхлорида (19, 2 мл, 0,16 моль) в хлороформе (80 мл) и раствор триэтиламина (22,2 мл, 0,16 моль) в хлороформе (80 мл). Реакционную смесь перемешивают при 0-5° еще в течение 1 ч, а затем сливают в смесь 2 н. раствора соляной кислоты (100 мл) и льда (200 г). Смесь экстрагируют хлороформом (3 х 150 мл) и экстракты последовательно промывают водой (100 мл), 10% в/с раствором карбоната натрия (100 мл), водой (100 мл) и соляным раствором (100 мл). После сушки ($MgSO_4$) соединенные экстракты выпаривают, в результате чего образуется неочищенный 3,4-бис(пивалоилокси)ацетофенон в виде масла (23,1 г), который используют без очистки.

Раствор брома (3,15 мл, 0,061 моль) в хлороформе (50 мл) по каплям добавляют при комнатной температуре в перемешиваемый раствор 3,4-бис(пивалоилокси)ацетофенона (19,5 г 0,061 моль) и трет.-бутил-ацетата (8,2 мл, 0,06 моль) в хлороформе (150 мл), содержащий каталитическое количество безводного хлорида алюминия (0,2 г). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч после того, как добавление заканчивают, далее добавляют хроматографический силикагель (75 г) и смесь выпаривают под вакуумом. Остаточное твердое вещество добавляют в верхнюю часть колонны из сухого хроматографического силикагеля (1 кг, предварительно дезактивируют добавлением 10% в/в воды

и затем уравновешивают 10% в/в раствором (5% о/о) этилацетата в толуоле. Колонну элюируют 5%-ным раствором (1100 мл) этилацетата в толуоле. Затем колонну элюируют этилацетатом (2 х 500 мл) и собранные фракции исследуют при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ) (на пластинках из двуокиси кремния, которые проявляют в 50%-ной смеси этилацетата и толуола). Последние фракции соединяют и выпаривают, в результате чего образуется 2-бром-3,4-бис(пивалоилокси)ацетофенон в виде масла (14,2 г), которое быстро кристаллизуется с образованием твердого вещества с т.пл. 64-66°С.

Раствор 2-бром-3,4-бис(пивалоилокси)ацетофенона (2 г) в диметилсульфоокиси (10 мл) выдерживают в течение 18 ч при комнатной температуре, затем сливают в смесь лед-вода и экстрагируют простым эфиром (3х50 мл).

Экстракты простого эфира промывают водой (50 мл) и соляным раствором (50 мл), сушат ($MgSO_4$) и выпаривают, в результате чего образуется 3,4-бис(пивалоилокси)фенилглиоксал в виде масла (1,8 г); ИК $\nu_{макс}$: 1760 $см^{-1}$ (сложный эфир $>C=O$), 1690 $см^{-1}$ (-CO.CHO); $\delta(CDCl_3)$: 8,2-7,1 (сложный, ароматический -Н); 1-35 (18Н, синглет $-C_6CH_3$).

3-Изобутирилоксиметил-4-изобутирилоксифенил-глиоксал. Соединение образуется в виде масла, имеющего удовлетворительный ИК-спектр поглощения, в результате окисления соответствующего α-бромацетофенона диметилсульфоокисью.

α-Бромацетофенон получают следующим образом.

Гидрид натрия (2,0 г) добавляют порциями в перемешиваемую изомасляную кислоту (150 мл) в течение 15 мин. Затем добавляют 3-ацетоксиметил-4-ацетокси-ацетофенон (40 г) и смесь нагревают до 160°С и поддерживают при этой температуре с перемешиванием в течение 15 ч. Смесь концентрируют при помощи перегонки при пониженном давлении, при этом поддерживают температуру 160°С. Липкий остаток охлаждают и растворяют в простом эфире (500 мл). Раствор промывают 10%-ным раствором карбоната натрия (3х250 мл), водой (2 х 500 мл) и насыщенным соляным раствором (250 мл). Органическую фазу сушат ($MgSO_4$), фильтруют и выпаривают, в результате чего образуется коричневое масло, которое подвергают перегонке под глубоким вакуумом. В результате получают 3-изобутирилоксиметил-4-изобутирилокси-ацетофенон в виде бесцветной вязкой жидкости; ЯМР ($CDCl_3$): (δ) 8,2-7,1 (3Н, 1, 2, 4-ароматическая Н решетка); 5,1 (2Н, синглет CO_2CH_2); 2,55+2,67 (5Н, синглет, $COOH_3$+дуплет, $CHCO_2$); 1,21 + + 1,15 [12Н, 2 дуплета/ τ 8,3 С/S/, $(CH_3)_2CH$].

Раствор 3-изобутирилоксиметил-4-изобутирилокси-ацетофенона (8,8 г) в диметилсульфоокиси (35 мл) оставляют при комнатной температуре в течение 2 дней и затем сливают в избыточное количество смеси лед-вода. Смесь экстрагируют этилацетатом (3х100 мл). Экстракты последовательно промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл), водой (3 х 50 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл) и затем выпаривают, в результате чего образуется 3-изобутирилоксиметил-4-изобутирилокси-α-бромацетофенон в виде масла, имеющего удовлетворительный ИК-спектр, его подвергают очистке при помощи тонкослойной хроматографии (SiO_2:50% о/о EtOAc (бензин) т.кип. 60-80°С).

4-Амино-3,5-дихлорфенилглиоксаль. Соединение получают в виде твердого гидрата, т.пл. 95-98°С с 58% выходом в результате окисления 4-амино-3,5-дихлорацетофенона (12,0 г) двуокисью селена (10,0 г) в смеси диоксан (60 мл) и вода (2 мл) при 95°С в течение 4 ч и последующего выпаривания профильтрованной смеси.

Примеры 5-28. Используя процедуру, аналогичную той, что была описана в примере 1, но исходя из соответствующего глиоксала и аминосоединения, можно получить следующие соединения формулы (I).

Пример 5. 1-[3,5-бис(Пивалоилокси)фенил -2-{2-[(N-фенилацетил-пролил)амино]-1,1-диметилэтиламино}этанол бромгидрат в виде твердого вещества (13% выход), т.пл. 150-156°С (разложение); ЯМР (δ): 8,7-8,0 (3Н, сложный, $NHCO + NH_2^+$); 7,4-6,6 (8Н, сложный, ароматический Н); 4,9 [1Н, дуплет / τ=8 С/S/, CHOH]; 4,3 (мультиплет, $>N-CH-CO$); 4,0-2,7 (сложный CH_2N+H_2O); 2,2-1,7 (4Н, сложный

$>N\ CH_2CH_2CH_2$); 1,3 (24 H, сложный CH_3C).

Пример 6. 1-(2-Хлорфенил)-2--{2-[(N-бензоилпиперидин-2-карбонил) амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 25%), т.пл. ~102°С; ЯМР (δ): 9,3-8,6 (3H, сложный, OH + $\overset{+}{N}H_2$); 8,1 (триплет, NHCO); 8,0-7,2 (9H, сложный, ароматический H); 5,34 [1H, дуплет / J=9 С /S/, CHOH]; 4,2 (1H, сложный, >N--CH-CO); 3,7-2,7 (сложный, CH_2N); 1,8-1,0 + 1,3 (12H, сложный, + синглет, $>NCH_2CH_2CH_2CH_2$+ CH_3C).

Пример 7. 1-[3,4-бис(Пивалоилокси)фенил]-2-{2-[(N-бензоилпролил)амино] -1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде твердого вещества (выход 80%), т.пл. 175-179°С; ЯМР (δ): 9,2-7,8 (4H, сложный, NHCO+ +$\overset{+}{N}H_2$+ OH); 7,8-6,8 (8H, сложный, ароматический H); 5,24 [2H, дуплет / J = = 8 С /S/, CHOH]; 4,68 (1H, сложный, >N-CH-CO); 4,0-2,7 (6H, сложный, CH_2); 2,7-1,7 (4H, сложный, >N--$CH_2CH_2CH_2$); 1,5+1,36 (24 H, дуплет+ + синглет, CH_3C).

Пример 8. 1-(2-Хлорфенил-2--{2-[(N-бензоилпролил)амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 30%), т.пл. ~89°С; ЯМР (δ): 9,2-8,2 (4H, сложный, NHCO+ + $\overset{+}{N}H_2$+ OH); 7,8-7,1 (9H, сложный, ароматический H); 5,35 [1H, дуплет / J=8 С /S/ CHOH]; 4,48 (1H, сложный >N-CH-CO); 3,8-2,8 (сложный, CH_2N); 2,4-1,7 (4H, сложный, >N $CH_2CH_2CH_2$); 1,3 (6H, синглет, CH_3C).

Пример 9. 1-(2-Хлорфенил-2--{2-[(N-фенилацетилпролил)амино)-1, 1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 44%),т.пл. ~78°С; ЯМР (δ): 9,2-8,1 (4H, сложный, NHCO+$\overset{+}{N}H_2$+OH); 7,8-7,1 (9H, сложный, ароматический, H); 5,3 [1H, дуплет / J=8 С /S/, CHOH]; 4,3 (1H, сложный >N-CH-CO); 3,8-2,8 (сложный, CH_2N); 3,68 (синглет, $PhCH_2CO$); 2,2-1,6 (4H, сложный, >N $CH_2CH_2CH_2$); 1,27 (6H, синглет, CH_3C).

Пример 10. 1-[3,4-бис(Пивалоилокси)фенил]-2-{2-[(N-бензоил-N--метилглицил)амино] -1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 10%), т.пл. 219-220°С; ЯМР (δ): 9,0-8,0 (3H, сложный, NHCO+ +$\overset{+}{N}H_2$); 7,6-7,1 (8H, сложный, ароматический н); 6,2 (1H, широкий, CHOH); 4,93 (1H, широкий, CHOH); 4,2+3,95 (2H, два синглета, NCH_2CO); 3,7-2,7 (сложный, CH_2N+H_2O); 2,95 (3H, синглет, CH_3N); 1,3 (24H, синглет, CH_3C).

Пример 11. 1-(2-Хлорфенил)--2-{2-[(N-бензоил-N-метилглицил)амино] -1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (13% выход), т.пл. ~132°С; ЯМР (δ); 9,0-8,0 (3H, сложный, NHCO + $\overset{+}{N}H_2$); 7,9-7,0 (9H, сложный, ароматический H); 5,25 [1H, дуплет / J= 8 С /S/, CHOH]; 4,1+3,9 (2H, 2 синглета $COCH_2CH_3$); 4,0-2,7 (сложный, CH_2N); 2,9 (3H, синглет, CH_3N); 1,3 (6H, синглет, CH_3C).

Пример 12. 1-[3,5-бис(Пивалоилокси)фенил]-2-{2-[(N-феноксиацетилпролил)амино] -1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 20%); ЯМР (δ): 8,7-8,1 (3H, сложный, NHCO+$\overset{+}{N}H_2$); 7,4-6,7 (8H,сложный, ароматический H); 6,3 (1H, широкий, CHOH); 4,95 (1H, широкий, CHOH); 4,78 (2H, синглет, $PhOCH_2CO$); 4,32 (1H, сложный, >N-CH-CO); 3,7-2,7 (сложный, CH_2N+H_2O); 2,2-1,7 (4H, сложный, >N $CH_2CH_2CH_2$).

Пример 13. 1-[3,4-бис(Пивалоилокси)фенил]-2-{2-[(N -феноксиацетил-N-метилглицил)амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 8%), т.пл. 100-105°С; ЯМР (δ): 8,8-8,0 (3H, сложный, NHCO+$\overset{+}{N}H_2$); 7,5-6,7 (8H, сложный, ароматический H); 6,2 (1H, синглет, CHOH); 4,9-4,8 (3H, сложный, CHOH + $PhOCH_2CO$); 4,15+ + 4,02 (2H, 2 синглета, $COCH_2NCH_3$); 3,6 + 2,7 (сложный, CH_2N + H_2O); 3,1+ + 2,87 (2 синглета, CH_3N); 1,35 (24H, синглет, CH_3C).

Пример 14. 1-[3,5-бис(Пивалоилокси)фенил]-2-{2 [(N-бензоилпиперидин-2-илкарбонил)амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 16%); ЯМР (δ): 9,0 - 8,0 (3H, сложный, NHCO + $\overset{+}{N}H_2$); 7,7-6,8 (8H, сложный, ароматический H); 5,0 [1H, дуплет / J= 8 С /S/, CHOH]; 4,7 - 2,7 (сложный, CO.OH. N< + CH_2N+H_2O); 2,0-1,0 (6H, сложный, <N $CH_2CH_2CH_2CH_2$); 1,33 (24H, синглет, CH_3C).

Пример 15. 1-[3,4-бис(Пивалоилокси)фенил]-2-{2-[(N-бензоилпиперидин-2-карбонил)амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 5%); ЯМР (δ): 7,9 - 7,6 (3H, широкий, NHCO + $\overset{+}{N}H_2$); 6,7 - 6,1

(8Н, мультиплет, ароматический); 5,3 (1Н, широкий, синглет, CHOH); 4,2 - 3,8 (2Н, сложный, CHOH+ $>$N-CH-CO); 3,0-2,8 (сложный CH_2N+H_2O); 1,7-1,1 (30Н, сложный, $CH_3C+>NCH_2CH_2CH_2CH_2$).

Пример 16. 1-[3-(Изобутирилоксиметил)-4-(изобутирилокси)фенил]-2-{2-[(N-феноксиацетил-N-метилглицил)-амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 16%); ЯМР (δ): 8,7 - 8,0 (3Н, сложный, NHCO + NH_2); 7,7 - 6,7 (8Н, сложный, ароматический Н); 5,1 - 4,7 (5Н, мультиплет, CHOH + $PhOCH_2$); 4,18 - 1,04 (2Н, 2 синглета, $COCH_2N$); 3,8 - 2,6 (сложный, CH_2N+H_2O); 3,08+1,86 (3Н, 2 синглета, CH_3N); 1,3 - 1,05 (18 Н, мультиплет, CH_3C).

Пример 17. 1-[3-(Изобутирилоксиметил)-4-(изобутирилокси)фенил]-2-{2-[(N-бензоилпиперидин-2-карбонил)амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде вязкого масла (выход 6%); ЯМР (δ): 8,5 - 7,8 (3Н, сложный, NHCO + NH_2); 7,6 - 6,9 (8Н, сложный, ароматический Н); 5,2 - 4,7 (сложный, CH_2O + CHOH + H_2O); 4,5 - 1,4 (сложный, CH_2 + $>$CHCO + $>N CH_2CH_2CH_2CH_2$); 1,25 - 1,10 (18Н, 2 дуплета + синглет, CH_3C).

Пример 18. 1-[3,4-бис(Пивалоилокси)фенил]-2-[2-[(N-бензоил-N-метилфенилаланил)амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 22%); ЯМР (δ): 8,9 - 8,1 (3Н, сложный, NHCO + NH_2); 7,6 - 6,7 (13Н, сложный, ароматический Н); 4,96 [1Н, дуплет / J= 8 С/S/, CHOH]; 4,55 (1Н, триплет, CO.CH.CH_2Ph); 3,47 + + 3,38 (3Н, 2 синглета, CH_3N); 3,6 - 2,6 (6Н, сложный, CH_2N, $COCHCH_2Ph$); 1,28 (24Н, синглет, CH_3C).

Пример 19. 1-[3,4-бис(Пивалоилокси)фенил]-2-{2[(N-феноксиацетил-N-метил-β-аланил)амино]-1,1-диметил-этиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 8%); ЯМР (δ): 8,7 - 7,7 (3Н, сложный, NHCO + NH_2); 7,5 - 6,7 (12Н, сложный ароматический Н); 4,9 - 4,7 (3Н, сложный, CHOH+$PhOCH_2$); 3,9 - 2,7 (сложный, CH_2N); 3,0+2,83 (2 синглета, CH_3N); 1,3 (24Н, синглет, CH_3C).

Пример 20. 1-[3,4-бис(Пивалоилокси)фенил-2-{2[(N-бензоил=N-метил-изолеуцил)амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 24%); ЯМР (δ): 9,3 - 8,1 (3Н, сложный, NHCO + NH_2); 7,7 - 7,0 (8Н, сложный, ароматический Н); 5,0 [1Н, дуплет / J= 8 С/S/, CHOH]; 4,5 - 2,7 (сложный, CH_2N +-CO.CH.N$<$); 2,9 (синглет, CH_3N); 2,0 (сложный, CH_3CHEt); 1,35 + 1,2 + 0,9 (32Н, 3 синглета, $(CH_3)_3C$- + CH_3CH Et + $(CH_3)_2C<$.

Пример 21. 1-[3,4-бис(Пивалоилокси)фенил]-2-{2-[(N-бензоил-N-метил-аланил)амино] -1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде твердого вещества (выход 13%); т.пл. ~ ~200°С (разложение); ЯМР (δ): 8,9 - 8,1 (3Н, сложный, NHCO + NH_2); 7,6 - 7,0 (8Н, сложный, ароматический Н); 3,7 - 3,0 (4Н, сложный, CH_2N); 2,9 + + 2,88 (3Н, 2 синглета, CH_3N); 1,45+ + +,30 (27Н, 2 синглета, CH_3C).

Пример 22. 1-[3,4-бис(Пивалоилокси)фенил]-2-{2-[(N-бензоил--ацетидин-2-карбонил)-амино}-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 10%), т.пл. 130 - 135°С; ЯМР (δ): 8,8 - 8,0 (2Н, сложный, NH_2); 7,9 (1Н, триплет, NHCO); 7,8-7,0 (8Н, сложный, ароматический Н); 5,0 (2Н, сложный, CHOH+-CO.CH.N$<$); 4,2 (2Н, мультиплет, N CH_2CH_2CHCO); 3,8 - 2,8 (сложный, CH_2NH); 2,6-2,0 (сложный, N CH_2CH_2CHCO).

Пример 23. 1-[3,4-бис(Пивалоилокси)фенил]-2-{2-[(N-4-хлорбензоил--пролил)амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 10%), т.п. 120-124°С; ЯМР (δ): 8,4 (3Н, сложный, NHCO + NH_2); 7,7 - 7,1 (7Н, сложный, ароматический Н); 4,85 [1Н, дуплет / J= 8 С/S/ CHOH]; 4,40 (1Н, синглет, $>$NCHCO); 3,9 - 2,8 (6Н, сложный, CH_2N - наблюдаем после обработки при помощи d_4- AcOH); 2,2 - 1,6 (4Н, сложный, $>NCH_2CH_2CH_2$); 1,3 (24Н, синглет, CH_3C).

Пример 24. 1-[4-(Пивалоилокси)фенил]-2-[2-[(N-бензоилпролил)--амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде твердого вещества (выход 13%), т.пл. 153-158°С; ЯМР (δ): 8,6 - 7,7 (3Н, сложный + триплет, NHCO + NH_2); 7,7 - 6,8 (9Н, сложный, ароматический Н); 6,45 (1Н, широкий, CHOH); 4,8 [1Н, дуплет / J= = 8 С /S/, CHOH]; 4,4 (1Н, сложный, $>$NCHCO); 3,8 - 2,7 (сложный, CH_2N + +H_2O); 2,3-1,7 (4Н, сложный, $>NCH_2CH_2CH_2$); 1,3 (15Н, синглет, CH_3C).

Пример 25. 1-[3,4-бис(норм.--Бутирилокси)фенил]-2-[2-[(N-феноксиа-

ацетил-пролил)амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 5%), т.пл. 93-95°С; ЯМР (δ): 8,7 - 8,0 (3Н, сложный, NHCO + NH_2); 7,4 - 6,6 (8Н, сложный, ароматический Н); 6,15 (1Н, широкий, CHOH); 4,85 + 4,70 [3Н, дуплет / J =8 С/S/ + синглет, CHOH + $PhOCH_2CO$]; 4,22 (1Н, мультиплет, >NCHCO); 3,9 - 2,7 (сложный, CH_2N + H_2O); 2,45 (мультиплет, $COCH_2CH_2CH_3$); 2,2 - 1,7. 1,6 (8Н, широкий, сложный + мультиплет >$NCH_2CH_2CH_2$ + + CO $CH_2CH_2CH_3$); 1,22 (6Н, синглет, CH_3C); 0,9 (6Н, триплет, $COCH_2CH_2CH_3$).

Пример 26. 1-[3,4-бис(Пивалоилокси)фенил]-2-{2[(N-4-хлорфенилацетил-пролил)амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 14%); т.пл. 109-111°С; ЯМР (δ): 8,7 - 8,0 (3Н, сложный, NHCO+NH_2); 7,6 - 7,0 (7Н, сложный, ароматический Н); 6,24 (1Н, широкий, CHOH); 4,88 [1Н, дуплет/, J= 8 С/S/, CHOH]; 4,26 (1Н, мультиплет, >NCHCO); 3,9-2,7, 3,68 (сложный, + синглет, $PhCH_2CO$ + + CH_2N + H_2O); 2,3 - 1,5 (4Н, сложный, >N $CH_2CH_2CH_2$); 1,3 (24Н, синглет, CH_3C).

Пример 27. 1-[3,4-бис(Пивалоилокси)фенил]-2-{2-[(N-бензоил-N--норм.-бутилглицил)амино]-1,1-диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 18%), т.пл. 175-180°С (разложение); ЯМР (δ): 8,8 - 8,0 (3Н, сложный, NHCO + NH_2); 7,7 - 7,0 (8Н, сложный, ароматический Н); 4,95 (сложный, CHOH + H_2O); 4,1 3,95 (2Н, 2 синглета, $COCH_2N$<); 3,7 - 2,7 (6Н, сложный, CH_2N); 2,0 - 1,0 (31Н, сложный, + синглет, CH_3C + $CH_3CH_2CH_2N$).

Пример 28. 1-[3,4-бис(Пивалоилокси)фенил]-2-{2-[(N-трет.-бутилоксикарбонил-N-метил-аланил)амино]-1,1--диметилэтиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 10%); ЯМР (δ): 9,3 - 7,7 (3Н, широкий, CONH + NH_2); 7,5 - 7,1 (3Н, сложный, ароматический Н); 6,5 - 6,0 (1Н, широкий, CHOH); 4,7 - 4,3 (1Н, широкий квартет, $COCHNCH_3$); 4,2 - 2,9 (широкий, CH_2N+ + H_2O); 2,8 (3Н, синглет, NCH_3); 1,6-1,0 (36Н, CH_3C + CH_3CH).

Необходимые исходные материалы можно получить, используя ту же процедуру, что была описана в примере 1 для получения N-(2-амино-2-метил-пропил)-N-фенилацетил-пролинамида, используя подходящую кислоту и 1,2-диамино-2-метилпропан:

N' -(2-амино-2-метилпропил)-N^2--бензоилпиперидин-2-карбоксамид (для примеров 6, 14, 15, и 17) выделяют в виде масла; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,6 - 7,2 (5Н, сложный, ароматический Н); 5,8 - 5,3 (1Н, широкий, NHCO); 3,6 - 2,3 (5Н, сложный, >NCHCO + CH_2); 2,27 (синглет, NH_2); 2,0 - 1,0 (сложный, N $CH_2CH_2CH_2CH_2$); 1,22 + 1,14 (6Н, 2 синглета, CH_3C);

N'-(2-амино-2-метилпропил)-N^2-бензоилпролинамид (для примеров 7,8 и 24) выделяют в виде пены; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,6 - 7,2 (6Н, сложный, ароматический Н + NHCO); 4,6 + 4,55 (3Н, широкий + синглет, >NCHCO + NH_2); 3,6-2,8 (4Н, сложный, CH_2N); 2,5 - 1,7 (4Н, сложный, N $CH_2CH_2CH_2$); 1,05 (6Н, синглет, CH_3C);

N'-(2-амино-2-метилпропил)-N^2-бензоил-N^2 -метилглицинамид (для примеров 10 и 11) выделяют в виде масла; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,7 - 7,1 (6Н, сложный, ароматический Н+NHCO); 4,1 (2Н, синглет, NH_2); 3,3 - 3,0 (4Н, сложный CH_2NH); 2,05 (3Н, синглет,CH_3N); 1,05 (6Н, синглет, CH_3C).

N'-(2-амино-2-метилпропил)-N^2-метил-N^2-феноксиацетилглицинамид (для примера 16) выделяют в виде масла; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,4 - 6,7 (6Н, сложный, ароматический Н + NHCO); 4,73 (2Н, сложный, $PhOCH_2$); 4,0 (2Н, синглет, NH_2); 3,2 - 2,8 (4Н, сложный, CH_2N); 2,35 (3Н, синглет, CH_3N).

N'-(2-амино-2-метилпропил)-N^2-бензоил-N^2-метилфенилаланинамид (для примера 18) выделяют в виде пены; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,2 + 7,75 (1Н, 2 триплета, NHCO); 7,6 - 6,9 (10Н,сложный, ароматический Н); 5,4 (1Н, широкий >NCHCO); 4,4 (2Н, синглет, NH_2); 3,7 - 2,6 (7Н, сложный, $PhCH_2$+ +CH_2N + CH_3N); 1,2 (6Н, синглет, CH_3C);

N'-(2-амино-2-метилпропил)-N^2-метил-N^2-феноксиацетил-β-аланинамид (для примера 19) выделяют в виде масла; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,5 - 6,7 (6Н, сложный, ароматический Н + NHCO); 4,8 + 4,63 (2Н, 2 синглета, $PhOCH_2$); 3,65 (2Н, триплет, $COCH_2CH_2N$); 3,05 (5Н, сложный, CH_3N + C.CH_2N); 2,36 (2Н, триплет, $COCH_2CH_2N$); 1,33 (2Н, синглет, NH_2); 1,02 (6Н, синглет, CH_3C);

N^1-(2-амино-2-метилпропил)-N^2-бензоил-N^2-метилизолеуцинамид (для примера 20) выделяют в виде масла; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,7 - 7,0 (5H, сложный, ароматический H); 5,9 (1H, широкий, NHCO); 4,7 + 4,6 (2H, 2 синглета, > NCHCO); 3,4 - 2,7 + 2,9 (7H, сложный + синглет, $CH_2NH + NH_2 + CH_3N$); 2,1 (сложный, $CH_3CHCH_2CH_3$); 1,7+0,8 (14H, сложный, $CH_3.C + CH_3CHCH_2CH_3$);

N^1-(2-амино-2-метилпропил)-N^2-бензоил-N-метилаланинамид (для примера 21) выделяют в виде масла, ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,7 - 7,1 (6H, сложный, ароматический H + NHCO); 5,2 [1H, широкий, > NCHCO); 3,6 - 2,9 + 2,95 [5H, сложный, + синглет/ J= 7 C/S/ + дуплет/ J = 7 C/S/ + синглет, NH_2+$CHCH_3$+ + CH_3C];

N^1-(2-амино-2-метилпропил)-N^2-бензоилацетидин-2-карбоксамид (для примера 22) выделяют в виде масла; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,0 - 7,3 (6H, сложный, ароматический H + NHCO); 5,05 (1H, мультиплет, > NCHCO); 4,23 (2H, мультиплет, N $CHCH_2CH_2$); 3,2 (2H, мультиплет, CH_2NH); 2,5 (2H, сложный, N $CHCH_2CH_2$); 1,45 (2H, синглет, NH_2); 1,1 (6H, синглет, CH_3C);

N^1-(2-амино-2-метилпропил)-N^2-(4-хлорбензоил)-пролинамид (для примера 23) выделяют в виде масла; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,8 - 7,2 (5H, сложный, ароматический H + NHCO); 4,7 (1H, широкий, > N CHCO); 3,8 - 3,2 (4H, сложный, CH_2N); 2,5 - 1,7 + 2,3 (6H, сложный + синглет, N $CH_2CH_2CH_2 + NH_2$); 1,15 (6H, синглет, CH_3C);

N^1-(2-амино-2-метилпропил)-N^2-(4-хлорфенил-ацетил)-пролинамид (для примера 26) выделяют в виде масла; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,7 (1H, триплет, NHCO); 7,4 - 7,0 (4H, сложный, ароматический H); 4,4 (1H, сложный > NCHCO); 3,9 - 2,8 + 3,65 + 3,1 (8H, сложный + 2 синглета, $CH_2N+PhCH_2CO$ + + NH_2); 2,2 - 1,7 (4H, сложный, N $CH_2CH_2CH_2$); 1,0 (6H, синглет, CH_3C);

N^1-(2-амино-2-метилпропил)-N^2-бензоил-N^2-норм.-бутилглицинамид (для примера 27) выделяют в виде масла; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,7 - 7,4 (6H, сложный, ароматический H + NHCO); 4,15 (2H, синглет, N CH_2CO); 3,7 - 3,1 (4H, сложный, $NHCH_2$+N $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 1,93 (2H, синглет, NH_2); 1,9 - 0,8 + + 1,2 + 1,0 (13H, сложный + 2 синглета, CH_3C + N $CH_2CH_2CH_2CH_3$);

N^1-(2-амино-2-метилпропил)-N^2-трет.-бутоксикарбонил)=N^2-метилаланинамид (для примера 28) выделяют в виде смолы; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,1 - 6,5 (1H, CONH); 5,0 - 4,3, (1H, мультиплет, NCHCO); 3,3 - 3,0 (1H, мультиплет, $NHCH_2$); 2,85 (3H, синглет, CH_3N); 2,1 (синглет, NH_2); 1,7 - 1,0 (15H, сложный, CH_3C).

Необходимые кислоты получают по аналогии с N-фенилацетил-пролином в примере 1, но начиная с подходящей аминокислоты и ацилхлорида (в табл.1 указаны также некоторые их свойства.

Таблица 1

Соединение	Т.пл., °С	Растворитель для перекристаллизации
N-Бензоилпролин	157-159	EtOH
N-(4-Хлорбензоил)пролин	130-132	Толуол
N-Бензоилазетидин-2-карбоновая кислота	112-114	Толуол
N-Бензоил-N-метилглицил	103-105	Бензол
N-Метил-N-(феноксиацетил) глицин	145-147	EtOAc
N-Бензоилпиперидин-2-карбоновая кислота	118-120	Толуол/ пертрол. эфир (60-80°С).

Получение N-бензоил-N-метилаланина.

Метилйодид (140 мл), затем гидрид натрия (40,32 г, 50% в/в дисперсия в минеральном масле) добавляют в перемешиваемый раствор N-бензоил-N-аланина (54,0 г) в тетрагидрофуране (700 мл) и диметилформамиде (70 мл). Смесь нагревают до температуры дефлегмирования 80°С в атмосфере сухого аргона и выдерживают в этих условиях в те-

чение 24 ч, а затем выпаривают. В остаток добавляют простой эфир (50 мл) и смесь выпаривают с целью удаления остаточного метилйодида. Полученный остаток разделяют между этилацетатом (250 мл) и водой (250 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (2 х х 250 мл) и соединенные органические фазы промывают водой (250 мл), затем насыщенным раствором хлорида натрия (250 мл) и далее сушат ($MgSO_4$) и выпаривают. Остаток содержит два вида прозрачных несмешивающихся масел.

Нижнее масло (N-бензоил-N-метилаланин метиловый сложный эфир, 40,0 г) отделяют и перемешивают в течение 16 ч со смесью водного раствора гидрата окиси натрия (1М, 800 мл) и тетрагидрофурана (800 мл). Затем тетрагидрофуран удаляют выпариванием. Водный остаток экстрагируют простым эфиром (2 х 250 мл), охлаждают до 0°С и подкисляют до значения pH 2 при помощи 4М раствора соляной кислоты. Смесь экстрагируют этилацетатом (3х250 мл). Эти экстракты соединяют, сушат ($MgSO_4$) и выпаривают, в результате чего получают N-бензоил-N-метилаланин в виде твердого вещества (38,0 г, т.пл.126-127°С после перекристаллизации из воды).

Используя аналогичную процедуру, но начиная с соответствующей аминокислоты формулы (R^5=H) и метилйодида или норм.-бутилйодида, получают соединения, приведенные в табл. 2.

Таблица 2

Соединение	Т.пл., °С	Растворители для перекристаллизации
N-Бензоил-N-(метил)фенилаланин	137-140	EtOAc
N-Метил-N-(феноксиацетил)-β-аланин	121-123	EtOAc (бензин (60-80°С)
N-Бензоил-N-метилизолеуцин	112-114	EtOAc (бензин) (60-80°С)
N-трет.-Бутилоксикарбонил-N-метилаланин	92-94	Метилен хлорид
N-Бензоил-N-(норм.-бутил)глицин	90-92	Толуол

Некоторые из аминокислотных исходных материалов (R^5=H) получают при помощи ацилирования подходящей аминокислоты (R^5=H) и ацилхлорида, используя ту же процедуру, что была описана для N-фенилацетилпролина в примере 1, которые обладают следующими свойствами:

Соединение	Т.пл. °С
N-Бензоилизолеуцин	117-119 (перекристаллиз.из воды)
N-(Бензоил)фенилаланин	142-143
N-(Феноксиацетил)-β-аланин	118-122
N-Бензоилаланин	129-140

Глиоксаловые исходные материалы получают тем же способом, что 3,4-бис(пивалоилокси)фенил-глиоксал в примере 1, при помощи окисления диметилсульфоокисью соответствующего 2-бромацетофенона (который получают при помощи бромирования соответствующего ацетофенона); они обладают следующими свойствами:

3',4'-бис(норм.-бутирилокси)фенилглиоксал выделяют в виде маслянистого гидрата; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,0 (2H, мультиплет, ароматический H); 7,3 (1H, мультиплет, ароматический H); 6,27 (1H, широкий, CHOH); 4,0 - 5,0 (2H, широкий, CHOH); 2,52 (4H, триплет, $COCH_2CH_2CH_3$); 1,76 (4H, секстет, $COCH_2CH_2CH_3$); 1,02 (6H, триплет, $COCH_2CH_2CH_3$);

4'-пивалоилоксифенилглиоксал выделяют в виде его маслянистого гидрата; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,15 - 7,2 (4H, мультиплет, ароматический H); 7,5 - 6,5 (3H, широкий, CHOH); 1,36 (9H, синглет, CH_3C);

3',5'-бис(пивалоилокси)фенилглиоксал выделяют в виде его стекловидного гидрата; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,9 - 7,6 (2H, мультиплет, ароматический H); 7,4 - 7,1 (1H, мультиплет, аромати-

ческий H); 6,5; 5,8 (1H, сложный CHOH); 5,2 (2H, широкий синглет, CHOH); 1,5 (18H, синглет, CH_3C);

2'-хлорфенилглиоксал выделяют в виде его стекловидного гидрата; ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,8 - 7,1 (4H, сложный, ароматический H); 6,2 - 5,85 (1H, мультиплет, CHOH); 3,8 (2H, широкий синглет, CHOH).

Пример 29. Используя процедуру, описанную в примере 1, но применяя в качестве исходного продукта 3, 4-бис(пивалоилокси)фенилглиоксаль и 2-[(N-фенилацетил-пролил)амино]этиламин, получают 1-[3,4-бис(пивалоилокси)фенил]-2-[2-[(N-фенилацетил-пролил)амино]этиламино} этанол бромгидрат в виде пены (выход 15-20%); ЯМР (δ): 8,7 - 8,2 (3H, комплекс NHCO и $\overset{+}{N}H_2$); 7,4 - 7,0 (9H, сложный, ароматический H + OH); 4,9 (1H, широкий, CHOH); 4,25 (1H, мультиплет, >NCHCO); 3,8 - 2,8 (10H, сложный, CH_2N+$PhCH_2$); 2,2 - 1,7 (4H, сложный, N $CH_2CH_2CH_2$); 1,25 (18H, синглет, CH_3C).

Необходимый исходный материал получают следующим образом.

N-Фенилацетил-пролин (53,0 г) добавляют порциями в перемешиваемый раствор тионилхлорида (18,0 мл) в метаноле (96 мл), который поддерживают при температуре - 5°C. После того, как добавление закончено, реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 3 дней и затем выпаривают. Остаток суспендируют в воду (24 мл), нейтрализуют добавлением твердого карбоната калия и экстрагируют простым эфиром (3 х 200 мл). Экстракты промывают водой (200 мл), сушат ($MgSO_4$) и выпаривают, в результате чего получают N-фенил-ацетат-пролин метиловый сложный эфир в виде твердого вещества (51,1 г) (т.пл. 71-72°C после перекристаллизации из циклогексана).

Смесь метилового сложного эфира (49,1 г) и 1,2-диамино-этана (35,76 г) нагревают до 95-100°C, которую поддерживают в течение 24 ч. Избыток диамина удаляют выпариванием и остаток смешивают с водой. Смесь разделяют фильтрацией и водную фазу выпаривают. Остающиеся следы воды удаляют при помощи совместного выпаривания с толуолом, в результате чего получают 2-[(N-фенилацетил-пролил)амино] этиламин в виде твердого вещества (58,9 г), которое используется без последующей очистки.

Конечные продукты примеров 1-29, полученные по предлагаемому способу, были охарактеризованы на основе их спектра ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и идентичности исходным материалам. В некоторых случаях микроанализ элементарного азота также использовался для подтверждения эмпирической формулы конечного продукта.

Результаты микроанализа показаны в табл. 3.

Таблица 3

Пример	Эмпирическая формула	Содержание №, %	
		Рассчитано	Найдено
1	$C_{35}H_{49}N_3O_7 \cdot HBr$	6,0	6,0
2	$C_{35}H_{49}N_3O_8 \cdot HBr \cdot 3H_2O$	5,4	5,5
3	$C_{34}H_{47}N_3O_7 \cdot HBr$	6,1	5,7
4	$C_{25}H_{32}N_4O_4Cl_2 \cdot HBr$	9,2	9,2
6	$C_{25}H_{32}N_3O_3Cl \cdot HBr$	7,8	7,7
7	$C_{34}H_{47}N_3O_7 \cdot HBr$	7,0	6,9
8	$C_{24}H_{30}N_3O_3Cl \cdot HBr$	8,0	7,8

Продолжение табл.3

Пример	Эмпирическая формула	Содержание N, %	
		Рассчитано	Найдено
9	$C_{25}H_{32}N_3O_3Cl \cdot HBr$	7,8	7,2
10	$C_{32}H_{45}N_3O_7 \cdot HBr$	6,3	6,7
11	$C_{22}H_{28}N_3O_3Cl \cdot HBr \cdot H_2O$	8,1	7,9
13	$C_{33}H_{47}N_3O_8 \cdot HBr \cdot H_2O$	7,2	6,9
20	$C_{36}H_{53}N_3O_7 \cdot HBr \cdot 1,5H_2O$	5,6	5,7
21	$C_{33}H_{47}N_3O_7 \cdot HBr \cdot 4H_2O$	5,6	5,8
22	$C_{33}H_{45}N_3O_7 \cdot HBr \cdot H_2O$	6,1	6,3
24	$C_{29}H_{39}N_3O_5 \cdot HBr \cdot 1,5H_2O$	6,8	6,8
25	$C_{33}H_{45}N_3O_8 \cdot HBr \cdot 0,25H_2O$	6,0	6,3

Испытания на биологическую активность.

Активность соединений формулы I в качестве местных противовоспалительных агентов может быть продемонстрирована следующим образом.

Был приготовлен 4%-ный раствор (объем/объем) кротонового масла в ацетоне. Часть (10 мл) этого раствора вводили в правое ухо мыши - альбиносу (Alderley fark st-rain, свободный от специфического патогена). Затем немедленно вводили часть (10 мл) раствора испытуемого соединения в этаноле в это же ухо. Процедуру повторяли на десяти мышах. После 4 ч мыши были умерщвлены, оба уха удалены и взвешены. Определялось увеличение веса правого уха по сравнению с левым для каждой мыши и получали средний результат для всей группы в целом. Полученный результат затем сравнивали с увеличением в весе правого уха по сравнению с левым ухом для контрольной группы из 10 мышей, которые получали кротоновое масло и этанол без испытуемого соединения.

Процент ингибирования, воспаления, вызываемого кротоновым маслом, был подсчитан для испытуемого соединения.

Указанную процедуру повторяли с использованием различных концентраций испытуемого соединения для определения количества испытуемого соединения на ухо, ингибирующего воспаление на 50% (LD_{50}).

Используя процедуру были получены результаты с соединением формулы I испытуемого в виде его бромистоводородной соли (см. табл. 4).

Таблица 4

Пример	A	$-CO.CHR^4.A^2.NR^5$	Q	LD_{50}, мг/ухо
1	2	3	4	5
1	3,4-Пивалоилокси	Пролил-L	$PhCH_2CO$	1
2	3,4-Пивалоилокси	Пролил-L	$PhOCH_2CO$	13
3	(3-$IPrCO_2CH_2$ (4-$IPrCO_2$	Пролил-L	$PhCH_2CO$	4

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5
4	3,5Cl_2-4NH_2-	Пролил-L	$PhOCH_2CO$	0,1
5	3,5-Пивалоилокси	Пролил-L	$PhCH_2CO$	2,2
6	2-Хлор	Пипеколинил	PhCO	55
7	3,4-Пивалоилокси	Пролил-L	PhCO	1,0
8	2-Хлор	Пролил-L	PhCO	39
9	2-Хлор	Пролил-L	$PhCH_2CO$	0,1
10	3,4-Пивалоилокси	$COCH_2NMe$	PhCO	1,4
11	2-Хлор	$COCH_2NMe$	PhCO	16
12	3,5-Пивалоилокси	Пролил-L	$PhOCH_2CO$	16
13	3,4-Пивалоилокси	$COCH_2NMe$	$PhOCH_2CO$	8
14	3,5-Пивалоилокси	Пипеколинил	PhCO	129
15	3,4-Пивалоилокси	Пипеколинил	PhCO	1,2
16	(3-$iPrCO_2CH_2$) (4-$iPrCO_2$)	$CO.CH_2NMe$	$PhOCH_2CO$	9
17	(3-$iPrCO_2CH_2$) (4-$iPrCO_2$)	Пипеколинил	PhCO	1
18	3,4-Пивалоилокси	$CO.CH(CH_2Ph)NMe$	PhCO	5
19	- " -	$COCH_2CH_2NMe$	$PhOCH_2CO$	83
20	- " -	COCH(sec. Bu)NMe	PhCO	3,7
21	- " -	CO.CH Me.NMe	PhCO	2,6
22	- " -	Азетидинил	PhCO	7,4
23	- " -	Пролил-L	4-Cl-PhCO	2,2
24	- " -	Пролил-L	PhCO	85
25	3,4-н-бутирил	Пролил-L	$PhOCH_2CO$	1,8
26	3,4-пивалоилокси	Пролил-L	4-Cl-$PhCH_2CO$	1,9
27	- " -	Пролил-L	PhCO	10
28	- " -	$COCH_2NBu$	t-BuO.CO	2,4
29	- " -	Пролил-L	$PhCH_2CO$	3,3

Примечание. для примеров 1-28 $R^2 = R^3 = CH_3$ и для примера 29 $R^2 = R^3 = H$.

Используя ту же самую процедуру испытания, определили, что соединения 4'-циано-4,4'-диокси-5,5'-диметил-3,3'-трифенилметандикарбоновой кислоты, которые известны, как обладающие местными противовоспалительными свойствами, имеют LD_{50} 230 мг/ /ухо, т.е. значительно уступают по своей эффективности предлагаемым соединениям.

Формула изобретения

Способ получения производных 1-фенил-2-аминоэтанола общей формулы

$R^1CH(OH)CH_2NHCR^2R^3CH_2NHCOCHR^4A\ NR^5Q$,

где R^1 – 3,4- или 3,5-бис(пивалоилокси)фенил, 4-пивалоилоксифенил, 3-изобутирилоксиметил--4-изобутирилоксифенил, 3, 5-дихлор-4-аминофенил или 3,5-бис(н-бутирилокси)фенил;

R^2 и R^3 – водород или метил;

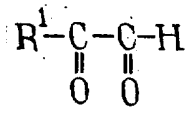
R^4 – водород, C_1-C_6-алкил, бензил;

R^5 – C_1-C_6-алкил или R^4 и R^5 образуют C_2-C_4-алкилен,

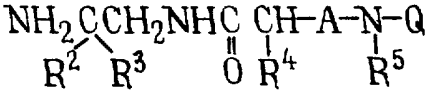
A – простая связь или метилен;

Q – фенилацетил, феноксиацетил, бензоил, 4-хлорбензоил, 4-хлорфенилацетил, трет-бутилоксикарбонил,

или их фармацевтически приемлемых солей, отличающийся тем, что, глиоксаль общей формулы



где R^1 имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с амином формулы



где R^2, R^3, R^4, R^5, A и Q имеют указанные значения, в присутствии цианборгидрида натрия в среде органического растворителя с последующим выделением целевого продукта или переводом его в фармацевтически приемлемую соль.

Составитель В. Мякушева
Редактор Н. Киштулинец Техред Н.Глущенко Корректор М. Шароши

Заказ 2439/57 Тираж 372 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г.Ужгород, ул.Проектная, 4