

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 233

(13) Druh dokumentu:

B6

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1998-3667**
 (22) Přihlášeno: **12.05.1997**
 (30) Právo přednosti: **14.05.1996 IT 1996MI/968**
 (40) Zveřejněno: **16.06.1999**
 (Věstník č: 06/1999)
 (47) Uděleno: **13.01.04**
 (24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **17.03.2004**
 (Věstník č: 3/2004)
 (86) PCT číslo: **PCT/EP1997/002407**
 (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1997/043251**

(51) Int. Cl. : ⁷

C 07 C 259/10
C 07 C 259/08
C 07 C 243/38
C 07 C 243/24
A 61 K 31/16
A 61 K 31/15
A 61 P 29/00
A 61 P 37/06

(73) Majitel patentu:

ITALFARMACO S. P. A., Milano, IT

(72) Původce:

Bertolini Giorgio, Cinisello Balsamo, IT
 Biffi Mauro, Cinisello Balsamo, IT
 Leoni Flavio, Cinisello Balsamo, IT
 Mizrahi Jacques, Cinisello Balsamo, IT
 Pavich Gianfranco, Cinisello Balsamo, IT
 Mascagni Paolo, Cinisello Balsamo, IT

(74) Zástupce:

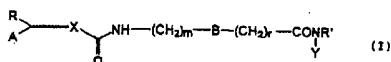
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Deriváty kyseliny hydroxamové a farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Deriváty kyseliny hydroxamové obecného vzorce I, v němž jednotlivé symboly mají význam, uvedený v hlavním nároku, jsou látky s protizánětlivým a imunosupresivním účinkem. Farmaceutický prostředek lze použít k léčení zánětlivých chorob a poruch imunitního systému.



CZ 293233 B6

Deriváty kyseliny hydroxamové a farmaceutický prostředek

Oblast techniky

5

Vynález se týká derivátů kyseliny hydroxamové s protizánětlivým a imunosupresivním účinkem a farmaceutického prostředku s obsahem těchto látek.

10 Dosavadní stav techniky

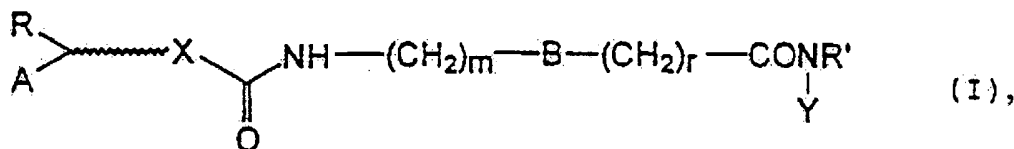
Úloha cytokinů, například IL-1beta a alfa, TNFalfa a IL-6 při vzniku zánětlivých reakcí je známá a byla popsána například v publikacích Dinarello C.A. a Wolff S. M., New Eng., J. Med., 382(2), 106113, 1993, Tracey K. J. a Cerami A., Crit. Care Ned., 21, str. 415, 1993, Melli M. a Parente L., Cytokines and lipocortins in inflammation and differentiation, Wiley-Liss., New York 1990, Dawson M. M., Lymphokines and Interleukins., CRC Press. Boca Raton, FL, 1991. Výzkum byl zaměřen také na vyhledávání látek, které by potlačovaly účinek cytokinů, a tím i projevy zánětu, CSAID, tyto látky mají zejména účinek na produkci pro zánětlivých cytokinů, jako IL-1beta a TNFalfa, jak bylo popsáno v publikacích Lee J. C. a další, Nature, 372, 739, 1994, Davidsen S.K. a Summers J. B., Exp. Opin. Ther. Patents, 5(10), 1087, 1995, v poslední době pak byly objeveny látky se širokým spektrem účinku, které je možno zařadit mezi nesteroidní protizánětlivé látky podle Chiou G. C. Y. a Liu S. X. L., Exp. Opin Ther. Patents., 6(1), 41, 1996.

V publikaci Tanaka a další, Chem. Pharm. Bull., 31(8), 2810 až 2819, 1983 se popisuje důležitost zbytku kyseliny hydroxamové pro protizánětlivý účinek. Důležitost této skupiny je vyšší než v případě dalších částí molekuly, přičemž některé jiné skupiny, jako methoxyskupina mohou protizánětlivou účinnost zvýšit, zatímco další skupiny, například acetamidoskupina mohou způsobit snížení protizánětlivé účinnosti výsledné látky.

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že na rozdíl od dříve uváděných skutečností mají deriváty kyseliny hydroxamové, obsahující amidobenzoovou skupinu význačnou protizánětlivou účinnost spolu s imunosupresivním účinkem.

35 Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří deriváty kyseliny hydroxamové obecného vzorce I



kde

40

R' znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

45

A znamená adamantyl nebo mono-, bi- nebo tricyklický zbytek, popřípadě z části nebo zcela nenasycený a popřípadě obsahující jeden nebo větší počet heteroatomů ze skupiny N, S nebo O a popřípadě substituovaný hydroxyskupinou, alkanoyloxyskupinou, primární, sekundární nebo terciární aminoskupinou, aminoalkylovou skupinou, mono- nebo dialkylaminoalkylovou skupinou, atomem halogenu, alkylovým zbytkem nebo trialkylamoniumalkylovým zbytkem, kde alkylové zbytky obsahují 1 až 4 atomy uhlíku,

~~~~~ znamená řetězec o 1 až 5 atomech uhlíku, popřípadě obsahující dvojnou vazbu nebo skupinu NR', kde R' má svrchu uvedený význam,

R znamená atom vodíku nebo fenyl,

10 X znamená atom kyslíku nebo skupinu NR', kde R' má svrchu uvedený význam, nebo chybí,  
r a m nezávisle znamenají 0, 1 nebo 2,

B znamená fenylový nebo cyklohexylenový kruh,

15 Y znamená hydroxyskupinu nebo aminoalkylový řetězec o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě přerušný atomem kyslíku

20 za předpokladu, že tricyklická skupina ve významu A je fluorenylová skupina pouze v tom případě, že X má význam, odlišný od atomu kyslíku a y má význam, odlišný od hydroxyskupiny, výjimkou je pouze fluorenylová skupina, substituovaná trialkylamoniumalkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkylové skupině.

25 Ve svrchu uvedeném významu může být alkylovou skupinou například methyl, ethyl, 2-methyl-ethyl, 1,3-propyl, 1,4-butyl, 2-ethylethyl, 3-methylpropyl, 1,5-pentyl, 2-ethylpropyl, 2-methyl-butyl a příslušné analogy. Mono-, bi- nebo tricyklickou skupinou ve svrchu uvedeném významu může být fenyl, cyklohexyl, pyridyl, piperidyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, naftyl, indenyl, anthra-nyl, fenanthryl, fluorenyl, furyl, pyranyl, benzofuryl, chromenyl, xantiny, isothiazolyl, isoxa-zolyl, fenothiazinyl, fenoxazinyl, morfolinyl, thienyl, benzothienyl a podobně. Atomem halogenu 30 může být atom chloru, bromu, nebo fluoru. Alkanoylovou skupinou může být acetyloxyskupina, propionyloxyskupina, isopropionyloxyskupina, butanoyloxyskupina a podobně.

35 Do první skupiny výchozích derivátů obecného vzorce I náleží ty látky, v nichž R' znamená atom vodíku, A znamená fenyl, 1- nebo 2-naftyl, cyklohexyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, adaman-tyl, chinoliny, isochinoliny, 1- nebo 2-indenyl, tetrahydrochinoliny nebo tetrahydroisochinoli-nyl, popřípadě substituované svrchu uvedeným způsobem,

~~~~~ znamená řetězec o 1 až 5, s výhodou 1 až 3 atomech uhlíku, jako methylenovou, ethyle-novou, propylenovou nebo propenylovou skupinu a Y znamená hydroxyskupinu a R, B, m a r mají svrchu uvedený význam.

45 Druhou skupinu výhodných derivátů podle vynálezu obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž R' znamená atom vodíku, A znamená případně substituovaný fenyl nebo 1- nebo 2-naftyl, zvláště výhodně jde o 1- nebo 2-naftyl, R znamená fenyl v případě, že A znamená fenyl nebo znamená atom vodíku v případě, že A znamená 1- nebo 2-naftyl, R, B, m a r mají svrchu uvedený význam, Y znamená hydroxyskupinu a alkylenový řetězec ve svrchu uvedeném významu má 1 až 3 atomy uhlíku jako svrchu.

50 Skupiny A jsou s výhodou substituovány alkylaminoalkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkylové části.

55 Vynález se rovněž týká použití derivátů obecného vzorce I jako protizánětlivých a imuno-supresivních látek, zejména jejich použití pro výrobu farmaceutických prostředků se svrchu uvedeným účinkem.

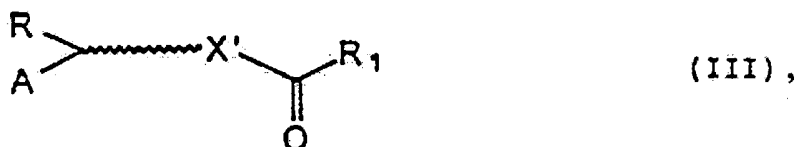
Sloučeniny podle vynálezu je možno připravovat známými postupy. Výchozími látkami pro výrobu těchto sloučenin jsou běžně dodávané látky nebo látky, které je možno snadno připravit

na základě literatury. Sloučeninu obecného vzorce I, v němž je obsažena skupina X je možno připravit tak, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce II



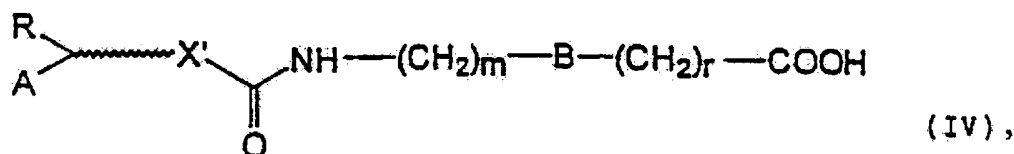
kde R a A mají svrchu uvedený význam a X' znamená atom kyslíku nebo skupinu NR', kde R' má svrchu uvedený význam. Tato látka se nechá reagovat s reaktivním derivátem kyseliny uhličitě, například s disukcinimidylkarbonátem nebo s karbonyldiimidazolem CDI v přítomnosti terciárního aminu, například triethylaminu nebo aromatického aminu, například pyridinu v inertním rozpouštědle, například acetonitrilu, tetrahydrofuranu THF, dioxanu, v chlorovaných rozpouštědlech a podobně při teplotě místnosti až teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 1 až 48 hodin.

Výsledná sloučenina obecného vzorce III



v níž R, A a X' mají svrchu uvedený význam a R₁ znamená imidazolylovou nebo hydroxysukcinimidyllovou skupinu se nechá reagovat s požadovanou aminokyselinou ve směsi vody a s vodou mísitelného organického rozpouštědla, jako tetrahydrofuranu, acetonitrilu nebo alkoholu v přítomnosti anorganické báze, jako hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu sodného nebo uhličitanu nebo hydrogenuhlíčitanu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, jako uhličitanu sodného při teplotě místnosti po dobu 1 až 48 hodin.

Výsledná kyselina obecného vzorce IV



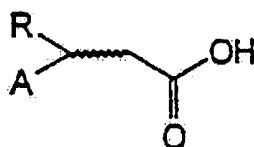
kde R, A, X', B, m a r mají svrchu uvedený význam, se aktivuje ve formě acylchloridu působením thionylchloridu v chlorovaném rozpouštědle nebo při použití thionylchloridu jako rozpouštědla při teplotě místnosti až teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 1 až 12 hodin.

Získaný acylchlorid se pak nechá reagovat s hydroxylaminhydrochloridem v případě, že je požadována sloučenina obecného vzorce I, v níž Y znamená hydroxyskupinu nebo v opačném případě s vhodným alkylendiaminem. Reakce se provádí ve směsi vody a s vodou mísitelného organického rozpouštědla, jako tetrahydrofuranu nebo acetonitrilu v přítomnosti organické báze jako svrchu a při teplotě místnosti po dobu 1 až 48 hodin, čímž se získá požadovaná sloučenina obecného vzorce I.

Je také možno postupovat tak, že se kyselina obecného vzorce IV nechá reagovat s hydroxylaminhydrochloridem nebo alkylendiaminem v přítomnosti kondenzačního činidla, například CDI a terciárního aminu, například triethylaminu v inertním rozpouštědle, jako acetonitrilu, tetra-

hydrofuranu, dioxanu, nebo ve chlorovaných rozpouštědlech při teplotě místnosti po dobu 1 až 24 hodin. Výsledné sloučeniny je možno čistit běžnými postupy, například chromatografií nebo pomocí krystalizace.

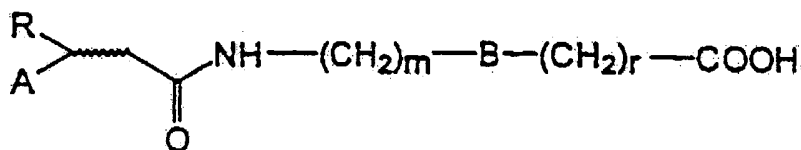
- 5 Sloučeniny obecného vzorce I, které neobsahují skupinu X, je možno připravit tak, že se vychází z odpovídající kyseliny obecného vzorce V



(V),

- kde R a A mají svrchu uvedený význam, aktivované ve formě acylchloridu, působením thionylchloridu v chlorovaných rozpouštědlech nebo při použití thionylchloridu jako rozpouštědla při teplotě místnosti až teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem po dobu 1 až 12 hodin. Acylchlorid se nechá reagovat s požadovanou aminokyselinou ve směsi vody a s vodou mísitelného organického rozpouštědla, jako THF nebo acetonitrilu v přítomnosti báze, například hydroxidu alkalického kovu nebo uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, například uhličitanu sodného při teplotě místnosti po dobu 1 až 12 ho-
15 din.

Výslednou sloučeninu obecného vzorce IV



(VI),

- v níž R, A, B, m a r mají svrchu uvedený význam, je možno převést na požadovanou sloučeninu obecného vzorce I svrchu popsáním způsobem.

- V následujících příkladech je ilustrována výroba některých reprezentativních sloučenin podle vynálezu a jsou popsány také vlastnosti těchto látek. Pokud není uvedeno jinak, byla ¹H-NMR spektra zaznamenávána v dimethylsulfoxidu DMSO při použití spektrometru VARIAN
25 GEMINI 200.

Příklady provedení vynálezu

30

Příklad 1

Kyselina 4-(5-fenylpentanamido)benzohydroxamová

- 35 A. Roztok 5 g, 28 mmol kyseliny 5-fenylpentanové ve 100 ml chloroformu se přidá k 2,5 ml, 34 mmol thionylchloridu. Reakční směs se vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem a pak se odpaří do sucha. Odparek se znovu rozpustí v chloroformu a znovu odpaří do sucha, přičemž tento postup se třikrát opakuje. Výsledný 5-fenylpentanoylchlorid se rozpustí v 50 ml THF a výsledný roztok se pomalu přidá k roztoku 3,8 g, 28 mmol kyseliny 4-aminomethylbenzoové v 56 ml 1N
40 hydroxidu sodného. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, pak se THF bez zahřívání odpaří, vodný roztok se okyslí kyselinou chlorovodíkovou. Vytvořená sraženina se odfiltruje, znovu se rozpustí v THF, vysuší se bezvodým chloridem vápenatým a rozpouštědlo se

odpaří, čímž se ve výtěžku 81 % získá 6,7 g kyseliny 4-(5-fenylpentanamido)benzoové s teplotou tání 227 až 230 °C.

¹H-NMR d: 12,5 (s, 1H, výměna s D₂O), 10,3 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,25 (m, 5H), 2,63 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 1,65 (m, 4H).

B. Roztok 6,7 g, 22 mmol sloučeniny, získané ve stupni A ve 100 ml chloroformu se přidá ke 3,3 ml, 45 mmol thionylchloridu a pak se přidají ještě tři kapky pyridinu. Reakční směs se míchá 5 hodiny při teplotě místnosti a pak se odpaří do sucha. Odparek se znovu rozpustí v chloroformu a pak znovu odpaří do sucha, postup se celkem třikrát opakuje. Výsledný 4-(5-fenylpentanamido)benzylchlorid se rozpustí ve 50 ml THF a výsledný roztok se pomalu přidá k roztoku 1,9 g, 27 mmol hydroxyaminhydrochloridu a 1,9 g, 22 mmol hydrogenuhličitanu sodného ve 27 ml, 27 mmol 1N hydroxidu sodného a 25 ml THF. Reakční směs se pak míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, pak se okyselí 1N kyselinou chlorovodíkovou a THF se odpaří bez zahřívání roztoku. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem, organická fáze se spojí a vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Výsledný surový produkt se zpracovává působením teplého ethyletheru a pak se odfiltruje, čímž se získá 4,8 g výsledné látky. Výtěžek je 69 %, teplota tání = 189 až 191 °C.

¹H-NMR d: 11,12 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,33 – 7,13 (m, 5H), 2,61 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,65 – 1,58 (m, 4H).

Příklad 2

Kyselina 4-/2,2-(difenyl)ethoxykarbamoylmethyl/hydroxamová

A. Směs 6 g, 30 mmol 2,2-difenylethanolu, 4,9 g, 30 mmol CDI a 30 ml THF se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se přidá roztok 4,6 g, 30 mmol kyseliny 4-aminomethylbenzoové ve 30 ml 1N hydroxidu sodného. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, pak se okyselí kyselinou chlorovodíkovou, za studena se odpaří THF a pak se vodný roztok extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Výsledný surový produkt se promyje n-hexanem a odfiltruje, čímž se ve výtěžku 90 % získá 10 g kyseliny 4-/2,2-(difenyl)ethoxykarbamoyl-methyl/benzoové s teplotou tání 102 až 105 °C.

¹H-NMR d: 12,7 (s, 1H, výměna s D₂O), 7,91 (d, 2H), 7,78 (t, 1H), 7,50 – 7,20 (m, 12H), 4,61 (d, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,23 (d, 2H).

B. K roztoku 4,5 g, 12 mmol sloučeniny ze stupně A v 50 ml chloroformu se přidá 1,3 ml, 18 mmol thionylchloridu a tři kapky pyridinu. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a pak se odpaří do sucha. Odparek se znovu rozpustí v chloroformu a pak se ještě třikrát znovu odpaří do sucha. Výsledný 4-/2,2-(difenyl)ethoxykarbamoylmethyl-benzoylchlorid se rozpustí v 50 ml THF a vzniklý roztok se pomalu přidá k roztoku 1,0 g, 14,4 mmol hydroxyaminhydrochloridu a 1 g, 12 mmol hydrogenuhličitanu sodného ve 14,4 ml, 14,4 mmol 1N hydroxidu sodného a 20 ml THF. Reakční směs se nechá 3 hodiny při teplotě místnosti, pak se okyselí 1N kyselinou chlorovodíkovou a THF se za studena odpaří. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Výsledný surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs methylenchloridu a methanolu v poměru 15 : 1 a na výsledný roztok se působí teplým ethyletherem a roztok se zfiltruje, čímž se získá 1,5 g výsledné látky. Výtěžek je 32 %, teplota tání = 164 až 166 °C.

¹H-NMR d: 11,21 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,38 – 7,20 (m, 12H), 4,60 (d, 2H), 4,38 (t, 1H), 4,20 (d, 2H).

Příklad 3

Kyselina 4-/2-(adamant-1-yl)ethoxykarbamoyl/benzohydroxamová

A. Směs 2,1 g 12 mmol 2-(adamant-1-yl)ethanolu, 3,3 g, 13 mmol disukcinimidyl karbonátu a 0,86 ml, 10 mmol pyridinu v 50 ml acetonitrilu se míchá 24 hodiny při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo v chladnu odpaří a odparek se rozpustí ve 100 ml methylenchloridu. Vzniklý roztok se promyje 50 ml vody, 50 ml 1N HCl a znovu 50 ml vody. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získají 3 g, 9 mmol surového 2-(adamant-1-yl)ethylsukcinimidylkarbonátu, který se znovu rozpustí ve 30 ml THF. Výsledný roztok se přidá k roztoku 1,3 g, 9 mmol kyseliny 4-aminobenzoové a 0,98 g, 9 mmol uhličitanu sodného ve 30 ml vody, směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se okyslí kyselinou chlorovodíkovou. Tetrahydrofuran se bez zahřívání odpaří a vodný roztok se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Výsledný surový produkt se zpracuje teplým n-hexanem a směs se zfiltruje, čímž se ve výtěžku 77 % získá 3,2 g kyseliny 4-/2-(adamant-1-yl)ethoxykarbamoyl/benzoové s teplotou tání 197 až 200 °C.

¹H-NMR d: 12,6 (s, 1H, výměna s D₂O), 10,0 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,19 (t, 2H), 1,93 (m, 5H), 1,75 – 1,40 (m, 12H).

B. Roztok 3 g 8,7 mmol produktu ze stupně A v 50 ml chloroformu se smísí s 1,2 ml, 17,4 mmol thionylchloridu a třemi kapkami pyridinu. Reakční směs se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem a pak se odpaří do sucha. Odparek se znovu rozpustí v chloroformu a znovu odpaří do sucha, tento postup se třikrát opakuje. Výsledný 4-/2-(adamant-1-yl)ethoxykarbamoyl/benzoylchlorid se rozpustí v 50 ml THF a roztok se pomalu přidá k roztoku 0,7 g, 10,4 mmol hydroxylaminhydrochloridu a 0,7 g, 8,7 mmol hydrogen uhličitanu sodného v 10,4 ml, 10,4 mmol 1N hydroxidu sodného a 20 ml THF. Roztok se 8 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se okyslí 1N HCl a THF se za studena odpaří. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem, organická fáze se spojí, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Výsledný surový produkt se zpracovává působením teplého ethyletheru a pak se směs zfiltruje, čímž se ve výtěžku 48 % získá 1,5 g výsledného produktu s teplotou tání 198 až 200 °C.

¹H-NMR d: 11,08 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,73 – 1,37 (m, 14H).

Příklad 4

Kyselina 4-/(naft-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová

A. Vychází se z 5 g, 31 mmol naft-1-ylmethanolu a postupuje se způsobem podle příkladu 3A, čímž se ve výtěžku 81 % získá 7 g čisté kyseliny 4-/(naft-1-yl)methoxykarbamoyl/-benzoové.

¹H-NMR d: 12,7 (s, 1H, výměna s D₂O), 10,2 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,97 (n, 4H), 7,61 (m, 6H), 5,69 (s, 2H).

B. Vychází se ze 6 g, 19 mmol produktu ze stupně A a postupuje se způsobem podle příkladu 3B, čímž se ve výtěžku 30 % získá 1,86 g výsledného produktu s teplotou tání 192 až 194 °C.

¹H-NMR d: 11,12 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03 – 7,96 (m, 2H), 7,76 – 7,50 (m, 8H), 5,67 (s, 2H).

Příklad 5

Kyselina 4-/(1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová

- 5 A. Vychází se ze 4 g, 24 mmol (1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)methanolu a postupuje se způsobem podle příkladu 3A, čímž se ve výtěžku 67 % získá 5,2 g čisté kyseliny 4-/(1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)methoxykarbamoyl/benzoové s teplotou tání 203 až 206 °C.

10 ¹H-NMR d: 12,6 (s, 1H, výměna s D₂O), 10,1 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,1 (m, 4H), 4,14 (d, 2H), 2,88 (m, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,25 – 1,90 (m, 2H), 1,49 (m, 1H).

- B. Vychází se z 5,2 g, 16 mmol produktu ze stupně A a postupuje se způsobem podle příkladu 3B, čímž se ve výtěžku 75 % získá 4,1 g výsledného produktu s teplotou tání 184 až 186 °C.

15 ¹H-NMR d: 11,10 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,09 (s, 4H), 4,11 (d, 2H), 2,92 – 2,75 (m, 3H), 2,61 – 2,47 (m, 1H), 2,17 – 1,93 (m, 2H), 1,56 – 1,35 (m, 1H).

Příklad 6

20

Kyselina 4-/(3-fenylpropoxy)karbamoyl/benzohydroxamová

- 25 A. Vychází se z 5 g 36 mmol 3-fenylpropanolu a postupuje se způsobem podle příkladu 3A, čímž se ve výtěžku 71 % získá 7,7 g čisté kyseliny 4-/(3-fenylpropoxy)karbamoyl/benzoové s teplotou tání 171 až 173 °C.

¹H-NMR d: 12,6 (s, 1H, výměna D₂O), 10,1 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,28 (m, 5H), 4,13 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 1,98 (m, 2H).

- 30 B. Vychází se ze 7 g, 23 mmol produktu ze stupně A a postupuje se způsobem podle příkladu 3B, čímž se ve výtěžku 80 % získá 5,8 g výsledného produktu s teplotou tání 179 až 181 °C.

35 ¹H-NMR d: 11,09 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,36 – 7,15 (m, 5H), 4,10 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

Příklad 7

40

Kyselina 4-/(naft-2-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová

- A. Vychází se z 5 g, 31 mmol naft-2-yl-methanolu a postupuje se způsobem podle příkladu 3A, čímž se ve výtěžku 68 % získá 6,6 g čisté kyseliny 4-/(naft-2-yl)methoxykarbamoyl/benzoové s teplotou tání 241 až 243 °C.

45 ¹H-NMR d: 12,7 (s, 1H, výměna s D₂O), 10,2 (s, 1H), 7,95 (m, 6H), 7,60 (m, 5H), 5,39 (s, 2H).

- B. Vychází se z 6 g, 18,6 mmol produktu ze stupně A a postupuje se způsobem podle příkladu 3B, čímž se ve výtěžku 72 % získá 4,5 g výsledného produktu s teplotou tání 220 až 222 °C.

50 ¹H-NMR d: 11,10 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,99 – 7,90 (m, 4H), 7,73 (m, 2H), 7,61 – 7,50 (m, 5H), 5,36 (s, 2H).

Příklad 8

Kyselina (E)-4-/(3-fenylprop-2-enyl)karbamoyl/benzohydroxamová

- 5 A. 1,75 g, 13 mmol trans-cinnamolu se rozpustí pod argonem ve 130 ml acetonitrilu, pak se přidá 5 g, 19 mmol N,N'-disukcinimidylkarbonátu a směs se zahřívá až do úplného rozpuštění, načež se zchladí na 20 °C a přidá se 0,65 ml, 1 g, 12 mmol pyridinu. Pak se reakční směs překryje hliníkem a míchá při teplotě místnosti celkem 30 hodin. Pak se rozpouštědlo za studena odpaří, odparek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se opakovaně promyje 0,1N kyselinou chlorovodíkovou a nakonec vodou. Roztok se vysuší a odpaří za studena do sucha, čímž se získá surový produkt, který se rozpustí ve 26 ml dioxanu a vzniklý roztok se přidá k roztoku 1,79 g, 13 mmol kyseliny p-aminobenzoové ve 26 ml vody s 1,38 g, 13 mmol uhličitanu sodného. Roztok se míchá 60 hodin při teplotě místnosti a pak se přidá THF a nasycený roztok chloridu sodného. Organická fáze se oddělí a promyje se dvakrát 0,1N HCl a pak znovu nasyceným roztokem chloridu sodného, načež se vysuší a odpaří do sucha. Výsledný surový produkt se rozpustí v isopropyletheru a zfiltruje, čímž se ve výtěžku 18 % získá 0,7 g kyseliny (E)-4-/(3-fenylprop-2-enyl)karbamoyl/benzoové s teplotou tání 176 až 178 °C.

20 $^1\text{H-NMR}$ d: 12,70 (s, 1H, výměna s D_2O), 10,20 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,55 – 7,25 (m, 5H), 6,78 (d, 1H), 6,46 (dt, 1H), 4,87 (d, 2H).

- 25 B. 0,7 g, 2,3 mmol produktu ze stupně A se rozpustí v 8 ml bezvodého THF a při teplotě 0 °C se přidá 0,46 g, 2,8 mmol CDI. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, pak se přidá ještě 0,2 g, 2,3 mmol hydroxylaminhydrochloridu a směs se míchá při teplotě místnosti ještě dalších 60 hodin. Vytvořená sraženina se odfiltruje a uvede se do suspenze v 1N HCl, pak se směs míchá přes noc, načež se zfiltruje a suší ve vakuu, čímž se ve výtěžku 55,6 % získá 400 mg výsledného produktu s teplotou tání 194 až 195 °C.

30 $^1\text{H-NMR}$ d: 11,14 (s, 1H, výměna s D_2O), 10,07 (s, 1H), 8,97 (s, 1H, výměna s D_2O), 7,75 (d, 2H), 7,65 – 7,25 (m, 7H), 6,79 (d, 1H), 6,48 (dt, 1H), 4,85 (d, 2H).

Příklad 9

35 Kyselina (Z)-4-/(3-fenylprop-2-enyl)karbamoyl/benzohydroxamová

- A. Vychází se z 2,82 g, 20 mmol cis-cinnamolu a postupuje se způsobem podle příkladu 8A, čímž se ve výtěžku 40 % získá 2,4 g kyseliny (Z)-4-/(3-fenylprop-2-enyl)karbamoyl/benzoové.

40 $^1\text{H-NMR}$ d: 12,72 (s, 1H, výměna s D_2O), 10,20 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,55 – 7,25 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 5,91 (dt, 1H), 4,96 (d, 2H).

- 45 B. Vychází se z 0,7 g, 2,3 mmol produktu ze stupně A a postupuje se způsobem podle příkladu 8B, čímž se ve výtěžku 55,6 % získá 400 mg produktu s teplotou tání 169 až 170 °C.

$^1\text{H-NMR}$ d: 11,13 (s, 1H, výměna s D_2O), 10,05 (s, 1H), 8,98 (s, 1H, výměna s D_2O), 7,74 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,50 – 7,25 (m, 5H), 6,7 (d, 1H), 5,90 (dt, 1H), 4,94 (d, 2H).

Příklad 10

Kyselina 4-/3,3-(difenyl)propoxykarbamoyl/benzohydroxamová

- 5 A. Vychází se z 3 g, 14 mmol 3,3-difenylpropanolu a postupuje se způsobem podle příkladu 3A, čímž se ve výtěžku 80 % získá 4,2 g kyseliny 4-/3,3-(difenyl)propoxykarbamoyl/benzoové s teplotou tání 156 až 159 °C.

10 $^1\text{H-NMR}$ d: 12,6 (s, 1H, výměna s D_2O), 10,1 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,40 – 7,15 (m, 10H), 4,17 (t, 1H), 4,03 (t, 2H), 2,46 (m, 2H).

B. Vychází se z 4,0 g, 10 mmol produktu ze stupně A a postupuje se způsobem podle příkladu 3B, čímž se ve výtěžku 26 % získá 1 g výsledného produktu s teplotou tání 196 až 197 °C.

15 $^1\text{H-NMR}$ d: 11,08 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,39 – 7,15 (m, 10H), 4,15 (t, 1H), 3,99 (t, 2H), 2,44 (q, 2H).

Příklad 11

20

N-(2-aminoethyl-4-/(fluoren-9-yl)methoxykarbamoylmethyl)benzamidhydrochlorid

25 A. Roztok 5 g, 19 mmol 9-fluorenylmethylchlormravenčanu v 50 ml THF se pomalu přidá k roztoku 2,9 g, 19 mmol kyseliny 4-aminomethylbenzoové. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, pak se okyselí 1N HCl a THF a za studena odpaří. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem, organická fáze se spojí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Výsledný surový produkt se zpracovává působením teplého ethyletheru a pak se směs zfiltruje, čímž se ve výtěžku 98 % získá 7 g kyseliny 4-/(fluoren-9-yl)methoxykarbamoylmethyl/benzoové s teplotou tání 232 až 235 °C.

30

$^1\text{H-NMR}$ d: 12,7 (s, 1H, výměna s D_2O), 7,94 (m, 5H), 7,77 (d, 2H), 7,58 – 7,30 (m, 6H), 4,42 (d, 2H), 4,30 (m, 3H).

35 B. Roztok 3,7 g, 10 mmol produktu ze stupně A ve 100 ml chloroformu se smísí s 1,46 ml, 20 mmol thionylchloridu a reakční směs se vaří 2 hodiny pod zpětným chladičem, načež se odpaří do sucha. Odparek se rozpustí v chloroformu a znovu odpaří, tento postup se třikrát opakuje. Výsledný 9-/(fluoren-9-yl)methoxykarbamoylmethyl/benzoylchlorid se rozpustí ve 30 ml THF a roztok se pomalu přidá k roztoku 1,6 g, 10 mmol 2-(terc.butyloxyimino)ethylaminu a 0,8 g, 10 mmol hydrogenuhlčitanu sodného ve 20 ml vody a 30 ml THF. Reakční směs se 12 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se THF za studena odpaří, vodná fáze se okyselí 1N HCl a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Na výsledný surový produkt se působí teplým ethyletherem a směs se pak zfiltruje, čímž se ve výtěžku 75 % získá 3,85 g N-(2-terc.butyloxykarbamoylmethyl)-4-/(fluoren-9-yl)methoxykarbamoylmethyl/benzamidu s teplotou tání 167 až 169 °C.

45

$^1\text{H-NMR}$ d: 8,45 (t, 1H), 7,94 – 7,70 (m, 7H), 7,54 – 7,25 (m, 6H), 6,96 (t, 1H), 4,42 (d, 2H), 4,27 (m, 3H), 3,32 (q, 2H), 3,13 (q, 2H), 1,41 (s, 9H).

50 C. 3,6 g, 7 mmol produktu ze stupně B se po malých podílech při teplotě 0 °C přidá ke 25 ml kyseliny trifluoroctové. Směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se kyselina odpaří, odparek se smísí s teplým ethyletherem a směs se zfiltruje, čímž se získá produkt, který se rozpustí ve směsi THF a methanolu a přidá se etherový roztok chlorovodíku. Rozpouštědlo se odpaří a postup se čtyřikrát opakuje. Surový produkt se smísí s vodou při teplotě 0 °C směs se zfiltruje, čímž se ve výtěžku 65 % získá 2 g produktu s teplotou tání 182 až 184 °C.

55

¹H-NMR d: 8,79 (t, 1H), 8,17 (s, 3H), 7,96 – 7,86 (m, 5H), 7,72 (m, 2H), 7,48 – 7,29 (m, 6H), 4,38 (m, 2H), 4,25 (m, 3H), 3,55 (q, 2H), 3,00 (t, 2H).

5 Příklad 12

Hydrochlorid kyseliny 4-/6-(diethylaminomethyl)naft-2-ylmethyloxykarbamoyl/benzohydroxamové

- 10 A. 22,2 g, 115 mmol 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridu, EDCI se přidá k roztoku 25 g, 115 mmol kyseliny 2,6-naftalendikarboxylové a 15,6 g, 115 mmol hydroxybenzotriazolu v 1800 ml dimethylformamidu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Pak se přidá 34,3 ml, 345 mmol diethylaminu a roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a na surový produkt se působí směsí 500 ml 1N HCl a 500 ml ethylacetátu, nerozpustný podíl se odfiltruje a fáze se oddělí. Organická fáze se extrahuje 3 x 200 ml 5% uhličitanu sodného, vodné roztoky se spojí, okyslí koncentrovanou HCl a extrahují 3 x 200 ml ethylacetátu. Organický roztok se pak promyje 6 x 100 ml 1N HCl, vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 60 % získá 18,5 g čisté kyseliny 6-(diethylaminokarbonyl)-2-naftalenkarboxylové s teplotou tání 122 až 124 °C.

¹H-NMR d: 8,67 (s, 1H), 8,25 – 8,00 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 3,60 – 3,20 (m, 4H), 1,30 – 1,00 (m, 6H).

- 25 B. Roztok 18 g, 66 mmol kyseliny 6-(diethylaminokarbonyl)-2-naftalenkarboxylové ve 200 ml THF se pomalu přidá k suspenzi 7,5 g, 199 mmol lithiualuminiumhydridu v 500 ml THF, suspenze se v průběhu přidávání vaří pod zpětným chladičem. Pak se směs vaří ještě 1 hodinu pod zpětným chladičem, načež se zchladí na teplotu místnosti, přidá se směs 25 ml THF, 3,5 ml vody, 8,5 ml 20% hydroxidu sodného a pak ještě 33 ml vody. Vzniklý bílý pevný podíl se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se rozpustí ve 200 ml diethyletheru a roztok se extrahuje 3 x 100 ml 1N HCl. Vodný roztok se zpracovává působením 32% hydroxidu sodného a pak se extrahuje 3 x 100 ml diethyletheru. Organický roztok se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 79 % získá 12,7 g čistého 6-(diethylaminomethyl)-2-naftalenmethanolu ve formě hustého oleje.

¹H-NMR d: 7,90 – 7,74 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 5,32 (t, 1H, výměna s D₂O), 4,68 (d, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,52 (q, 4H), 1,01 (t, 6H).

- 40 C. Roztok 12,5 g, 51 mmol 6-(diethylaminomethyl)-2-naftalenmethanolu a 13,2 g, 51 mmol N,N'-disukcinimidylkarbonátu ve 250 ml acetonitrilu se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, pak se rozpouštědlo odpaří a surový produkt se rozpustí ve 110 ml THF. Vzniklý roztok se přidá k roztoku 7,1 g, 51 mmol kyseliny 4-aminobenzoové a 5,5 g, 51 mmol uhličitanu sodného ve směsi 200 ml vody a 100 ml THF. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, pak se THF odpaří za sníženého tlaku a k roztoku se přidá 102 ml 102 mmol 1N HCl. Vzniklá sraženina se odfiltruje, usuší za sníženého tlaku, rozetře s etherem a roztok se zfiltruje, čímž se ve výtěžku 64 % získá 13,2 g čisté kyseliny 4-/6-(diethylaminomethyl)naft-2-ylmethyloxykarbamoyl/benzoové s teplotou tání 201 až 205 °C za rozkladu.

- 50 ¹H-NMR d: 10,26 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 – 7,75 (m, 6H), 7,63 (m, 3H), 5,40 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,98 (q, 4H), 1,24 (t, 6H).

- 55 D. Roztok 13,1 g, 32 mmol kyseliny 4-/6-(diethylaminomethyl)naft-2-ylmethyloxykarbamoyl/benzoové a 7 ml, 96 mmol thionylchloridu ve 300 ml chloroformu se vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem a pak se rozpouštědlo a thionylchlorid odpaří. Surový produkt se rozpustí ve

100 ml chloroformu a roztok se odpaří do sucha, postup se třikrát opakuje. Surový produkt se pak přidá jako pevná látka k roztoku 2,7 g, 39 mmol hydroxylaminhydrochloridu, 5,4 g 64 mmol hydrogenuhlíčitanu sodného a 39 ml, 39 mmol 1N hydroxidu sodného ve směsi 150 ml vody a 50 ml THF. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, pak se THF odpaří za sníženého tlaku a vodná fáze se extrahuje 3 x 100 ml ethylacetátu. Organická fáze se spojí, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se rozpustí v THF a přidá se 1,5N etherový roztok HCl. Pevný produkt se odfiltruje a usuší, čímž se ve výtěžku 41 % získá 6 g čistého hydrochloridu kyseliny 4-/6-(diethylaminomethyl)naft-2-ylmethyloxykarbamoyl/benzohydroxamové ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 162 až 165 °C za rozkladu.

¹H-NMR d: 11,24 (s, 1H, výměna s D₂O), 10,88 (s, 1H, výměna s D₂O), 10,16 (s, 1H), 8,98 (bs, 1H, výměna s D₂O), 8,21 (s, 1H), 8,10 – 7,97 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 7,80 – 7,55 (m, 5H), 5,39 (s, 2H), 4,48 (d, 2H), 3,09 (m, 4H), 1,30 (t, 6H).

Příklad 13

Hydrochlorid kyseliny 4-/6-(dipropylaminomethyl)naft-2-yl-methyloxykarbamoyl/benzohydroxamové

Vychází se z 5 g kyseliny 2,6-naftalendikarboxylové a 9,6 ml dipropylaminu a postupuje se způsobem podle příkladu 12, čímž se získá 1 g čistého hydrochloridu kyseliny 4-/6-(dipropylaminomethyl)naft-2-ylmethyloxykarbamoyl/benzohydroxamové ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 140 až 142 °C za rozkladu.

¹H-NMR d: 11,15 (s, 1H, výměna s D₂O), 10,95 (s, 1H, výměna s D₂O), 10,16 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 – 7,97 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 7,80 – 7,55 (m, 5H), 5,40 (s, 2H), 4,50 (d, 2H), 2,98 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 0,88 (t, 6H).

Příklad 14

Hydrochlorid kyseliny 4-/6-(dibutylaminomethyl)naft-2-yl-methyloxykarbamoyl/benzohydroxamové

Vychází se z 5 g kyseliny 2,6-naftalendikarboxylové a 11,8 ml dibutylaminu a postupuje se způsobem podle příkladu 12, čímž se získá 1,2 g čistého hydrochloridu kyseliny 4-/6-(dibutylaminomethyl)naft-2-ylmethyloxykarbamoyl/benzohydroxamové ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 137 až 141 °C za rozkladu.

¹H-NMR d: 11,19 (s, 1H, výměna s D₂O), 10,91 (s, 1H, výměna s D₂O), 10,16 (s, 1H), 8,96, bs, 1H, výměna s D₂O), 8,21 (s, 1H), 8,10 – 7,98 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 7,80 – 7,55 (m, 5H), 5,38 (s, 2H), 4,52 (d, 2H), 3,02 (m, 4H), 1,77 (m, 4H), 1,30 (m, 4H), 0,89 (t, 6H).

Příklad 15

Hydrochlorid kyseliny 4-/4-(diethylaminomethyl)naft-1-ylmethyl-oxykarbamoyl/-benzohydroxamové

Vychází se z 5 g kyseliny 1,4-naftalendikarboxylové a 7,3 ml diethylaminu a postupuje se způsobem podle příkladu 12, čímž se získá 1,1 g čistého hydrochloridu kyseliny 4-/4-(diethylaminomethyl)naft-1-ylmethyloxykarbamoyl/benzohydroxamové ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 162 až 165 °C za rozkladu.

¹H-NMR d: 11,24 (s, 1H, výměna s D₂O), 10,48 (s, 1H, výměna s D₂O), 10,13 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 5H), 7,58 (d, 2H), 5,73 (s, 2H), 4,84 (d, 2H), 3,17 (m, 4H), 1,32 (t, 6H).

Příklad 16

Hydrochlorid kyseliny 4-/6-(diethylaminomethyl)naft-2-yl-methylaminokarbamoyl/benzo-hydroxamové

A. Roztok 14 g, 52 mmol kyseliny 6-(diethylaminokarbonyl)-2-naftalenkarboxylové, připravené podle příkladu 12 a 3,8 ml, 52 mmol thionylchloridu ve 200 ml chloroformu se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem a pak se rozpouštědlo a thionylchlorid odpaří. Surový produkt se rozpustí ve 100 ml chloroformu a roztok se odpaří do sucha, tento postup se třikrát opakuje. Surový produkt se rozpustí v 50 ml THF a roztok se při teplotě 0 °C přidá k roztoku 10 ml 32% hydroxidu amonného ve směsi 50 ml vody a 50 ml THF. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, pak se THF odpaří za sníženého tlaku a pevný podíl se odfiltruje a usuší, čímž se ve výtěžku 81 % získá 11,6 g 6-(diethylaminokarbonyl)-2-naftalenkarboxamidu, který se použije v následujícím stupni bez dalšího čištění.

B. Roztok 11,6 g, 42 mmol, 6-(diethylaminokarbonyl)-2-naftalenkarboxamidu ve 100 ml THF se pomalu přidá k suspenzi 4,9 g, 128 mmol lithiualuminiumhydridu ve 100 ml THF, udržované na teplotě varu pod zpětným chladičem. Směs se ještě 2 hodiny vaří pod zpětným chladičem, pak se zchladí na teplotu místnosti a přidá se 16 ml THF, 2,2 ml vody, 5,5 ml 20% hydroxidu sodného a pak ještě 22 ml vody. Bílý pevný podíl se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu, jako rozpouštědlo a užije směs chloroformu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 15 : 1 : 0,1, čímž se ve výtěžku 80 % získá 8,1 g čistého 6-(diethylaminomethyl)-2-naftylmethylaminu ve formě voskovité látky.

¹H-NMR d: 7,78 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,50 (q, 4H), 1,00 (t, 6H).

C. Roztok 6 g, 24 mmol 6-(diethylaminomethyl)-2-naftylmethylaminu a 6,3 g, 24 mmol N,N'-disukcinimidylkarbonátu ve 200 ml acetonitrilu se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a pak se směs přidá k roztoku 3,4 g, 24 mmol kyseliny 4-aminobenzoové a 2,6 g, 24 mmol uhličitanu sodného ve směsi 100 ml vody a 100 ml THF. Směs se míchá 48 hodin při teplotě místnosti, pak se přidá 48 ml, 48 mmol 1N HCl a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs chloroformu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 7 : 3 : 0,5, čímž se ve výtěžku 36 % získá 3,5 g čisté kyseliny 4-/6-(diethylaminomethyl)naft-2-ylmethylaminokarbamoyl/benzoové s teplotou tání 179 až 183 °C za rozkladu.

¹H-NMR d: 9,58 (s, 1H), 7,95 – 7,78 (m, 6H), 7,65 – 7,45 (m, 4H), 7,29 (t, 1H), 4,51 (d, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,62 (q, 4H), 1,07 (t, 6H).

D. Roztok 3,1 g, 7,6 mmol kyseliny 4-/6-(diethylaminomethyl)naft-2-ylmethylaminokarbamoyl/benzoové a 1,1 ml 15,2 mmol thionylchloridu ve 30 ml dimethylformamidu se míchá přes noc při teplotě místnosti, pak se suspenze zředí diethyletherem a pevný podíl se odfiltruje a usuší, čímž se získá 3,2 g surového 4-/6-(diethylaminomethyl)naft-2-ylmethylaminokarbamoyl/-benzoylchloridu. Tato látka se v pevném stavu přidá k roztoku 0,6 g, 8,5 mmol hydroxylaminhydrochloridu a 1,2 g, 14 mmol hydrogenuhličitanu sodného a 8,5 ml, 7,5 mmol 1N hydroxidu sodného ve směsi 30 ml vody a 40 ml THF. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, pak se směs nasatí chloridem sodným, organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje THF. Organická fáze se spojí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se rozpustí ve 150 ml horkého THF a nerozpustný materiál se odfiltruje. Roztok

se zchladí na teplotu místnosti a přidá se 1,5 N etherový roztok chlorovodíku. Vzniklý pevný podíl se odfiltruje a usuší, čímž se ve výtěžku 38 % získá 1,2 g čistého hydrochloridu kyseliny 4-/6-diethylaminomethyl)-naft-2-ylmethylaminokarbamoyl/benzohydroxamové ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 167 až 168 °C za rozkladu.

5

¹H-NMR d: 11,07 (s, 1H, výměna s D₂O), 10,49 (bs, 1H, výměna s D₂O), 8,15 (s, 1H), 8,05 – 7,87 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,65 – 7,50 (m, 3H), 7,27 (t, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,11 (m, 4H), 1,30 (t, 6H).

10

Příklad 17

Hydrochlorid kyseliny 4-/N-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-3-yl)methyloxykarbamoyl-methyl/benzohydroxamové

15

A. Roztok 9 g, 42 mmol kyseliny 1,2,3,4-tetrahydro-3-isochinolinkarboxylové, 8 ml, 84 mmol 2-brompropanolu a 168 mmol 1N NaOH ve 170 ml ethanolu se vaří 5 hodin pod zpětným chladičem, pak se přidá 8 ml, 84 mmol 2-brompropanu a 168 ml, 168 mmol 1N NaOH a směs se ještě 5 hodin vaří pod zpětným chladičem. Pak se ethanol odpaří a k vodnému roztoku se přidá 6N roztok kyseliny chlorovodíkové do pH 7. Nezreagovaný výchozí materiál se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se rozpustí v ethanolu, anorganické soli se odfiltrují a organický roztok se odpaří za sníženého tlaku. Tento postup se třikrát opakuje, čímž se ve výtěžku 87 % získá 8,1 g čisté kyseliny N-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-isochinolinkarboxylové, která se užije v následujícím stupni bez dalšího čištění.

25

¹H-NMR d: 7,13 (m, 4H), 4,16 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,58 (t, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 1,19 (d, 3H), 1,11 (d, 3H).

30

B. Suspenze 8,0 g, 36 mmol kyseliny N-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-isochinolinkarboxylové ve 100 ml tetrahydrofuranu se pomalu přidá k suspenzi 2,1 g, 54 mmol lithiualuminiumhydridu ve 100 ml tetrahydrofuranu, udržované na teplotě varu pod zpětným chladičem. Směs se ještě 2 hodiny vaří pod zpětným chladičem, pak se zchladí na teplotu místnosti a přidá se 7 ml tetrahydrofuranu, 0,9 ml vody. Pevný bílý podíl se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 68 % získá 5,0 g čistého N-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-ylmethanolu ve formě hustého oleje.

35

¹H-NMR d: 7,12 (m, 4H), 4,54 (bs, 1H, výměna s D₂O), 3,68 (s, 2H), 3,55 – 3,35 (m, 2H), 3,20 – 2,90 (m, 2H), 2,79 (d, 2H), 1,10 (d, 3H), 1,01 (d, 3H).

40

C. Roztok 4,6 g, 22,4 mmol N-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-3-ylmethanolu a 3,63 g, 22,4 mmol 1,1'-karbonyldiimidazolu v 50 ml tetrahydrofuranu se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Pak se tento roztok přidá k roztoku 3,38 g, 22,4 mmol kyseliny 4-amino-methylbenzoové a 22,4 ml, 22,4 mmol 1N hydroxidu sodného ve 20 ml vody. Roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se přidá 22,4 ml, 22,4 mmol 1N kyseliny chlorovodíkové a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs chloroformu, methanolu a hydroxidu amonného v poměru 8 : 2 : 0,5, čímž se ve výtěžku 35 % získá 3,1 g čisté kyseliny 4-/(N-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-3-yl)methyloxykarbamoyl/benzoové ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 93 až 95 °C za rozkladu.

50

¹H-NMR d: 7,92 (d, 2H), 7,68 (t, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,14 (m, 4H), 4,26 (d, 2H), 4,07 (dd, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,68 (dd, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 1,10 (d, 3H), 1,04 (d, 3H).

D. Roztok 3,0 g, 7,8 mmol kyseliny 4-/(N-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-3-yl)methoxykarbamoyl/benzoové a 1,7 ml, 23 mmol thionylchloridu ve 100 ml chloroformu se 3 hodiny vaří pod zpětným chladičem a pak se rozpouštědlo a thionylchlorid odpaří. Surový produkt se rozpustí ve 100 ml chloroformu a odpaří dosucha, postup se třikrát opakuje. Surový produkt se rozpustí v 50 ml tetrahydrofuranu a přidá se k roztoku 0,65 g, 9,4 mmol hydroxylaminhydrochloridu a 1,3 g, 15,7 mmol hydrogenuhlčitanu sodného a 9,4 ml, 9,4 mmol 1N hydroxidu sodného ve směsi 30 ml vody a 20 ml tetrahydrofuranu. Směs se nechá 1 hodinu stát při teplotě místnosti a pak se tetrahydrofuran odpaří za sníženého tlaku a vodná fáze se extrahuje 3 x 100 ml ethylacetátu. Organická fáze se spojí, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Surový produkt se rozpustí v tetrahydrofuranu a zpracovává působením 1,5 N etherového roztoku kyseliny chlorovodíkové. Pevný produkt se odfiltruje a suší, čímž se ve výtěžku 62 % získá 2,1 g čistého hydrochloridu kyseliny 4-/(N-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-3-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamové ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 15 až 157 °C za rozkladu.

¹H-NMR d: 11,24 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 9,07 (bs, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,32 (m, 4H), 4,38 (d, 2H), 4,26 (m, 4H), 4,02 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,15 (d, 2H), 1,42 (d, 3H), 1,30 (d, 3H).

Analogickými postupy jako svrchu je možno připravit také následující sloučeniny:

- kyselina 4-/(4-dimethylaminomethylnaft-2-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(4-diethylaminoethylnaft-2-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(4-dimethylaminoethylnaft-2-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(6-dimethylaminomethylnaft-2-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(6-di-iso-propylaminomethylnaft-2-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(4-dimethylaminomethylnaft-2-yl)methoxykarbamoyl/methylbenzohydroxamová,
- kyselina 4-/(4-dimethylaminomethylnaft-2-yl)ethoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(5,6,7,8-tetrahydronaft-2-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/N-(1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)glycinamido/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(4-diethylaminomethylnaft-2-yl)ethoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(6-dimethylaminomethylnaft-2-yl)ethoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(6-diethylaminomethylnaft-2-yl)ethoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(1,2,3,4-tetrahydronaft-2-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(4-dimethylaminomethylnaft-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(4-dimethylaminoethylnaft-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(5-dimethylaminomethylnaft-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(5-diethylaminomethylnaft-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,

- kyselina 4-/(5-di-*n*-propylaminomethyl-naft-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 kyselina 4-/(5-di-*iso*-propylaminomethyl-naft-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 5 kyselina 4-/(5-di-*n*-butylaminomethyl-naft-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 kyselina 4-/(6-dimethylaminomethyl-naft-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 kyselina 4-/(6-diethylaminomethyl-naft-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 10 kyselina 4-/(6-di-*n*-propylaminomethyl-naft-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 kyselina 4-/(6-di-*iso*-propylaminomethyl-naft-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 15 kyselina 4-/(6-di-*n*-butylaminomethyl-naft-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 kyselina 4-/(4-dimethylaminomethyl-1-yl)methoxykarbamoyl/methylbenzohydroxamová,
 kyselina 4-/(4-dimethylaminomethyl-naft-1-yl)ethoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 20 kyselina 4-/(4-diethylaminomethyl-naft-1-yl)ethoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 kyselina 4-/(5-dimethylaminomethyl-naft-1-yl)ethoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 25 kyselina 4-/(5-diethylaminomethyl-naft-1-yl)ethoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 kyselina 4-/(6-dimethylaminomethyl-naft-1-yl)ethoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 kyselina 4-/(6-diethylaminomethyl-naft-1-yl)ethoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 30 kyselina 4-/N-(naft-1-yl-methyl)glycinamido/benzohydroxamová,
 kyselina 4-/N-(naft-2-yl-methyl)glycinamido/benzohydroxamová,
 35 kyselina 4-/(N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-5-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 kyselina 4-/(N-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-5-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 40 kyselina 4-/(isochinol-5-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 kyselina 4-/(N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-6-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 45 kyselina 4-/(N-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-6-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 kyselina 4-/(isochinol-6-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 50 kyselina 4-/(N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 kyselina 4-/(N-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
 55 kyselina 4-/(isochinol-1-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,

- kyselina 4-/(N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-3-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- 5 kyselina 4-/(N-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-3-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(isochinol-3-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- 10 kyselina 4-/(N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-4-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(N-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinol-4-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- 15 kyselina 4-/(isochinol-4-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/3-/1,2,3,4-tetrahydroisochinol-2-yl)propionamido/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(benzothiofen-4-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- 20 kyselina 4-/(benzothiofen-5-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- kyselina 4-/(benzofuran-4-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- 25 kyselina 4-/(benzofuran-5-yl)methoxykarbamoyl/benzohydroxamová,
- hydrochlorid kyselina 4-/4-(diethylaminopropyl)naft-1-yl-methoxykarbamoyl/benzohydroxamové,
- 30 hydrochlorid kyseliny 4-/4-(diethylaminomethyl)naft-1-yl-methoxykarbamoyl/benzohydroxamové,
- hydrochlorid kyseliny 4-/3-(diethylaminoethyl)naft-1-yl-methoxykarbamoyl/benzohydroxamové,
- 35 hydrochlorid kyseliny 4-/3-(diethylaminopropyl)naft-1-yl-methoxykarbamoyl/benzohydroxamové,
- hydrochlorid kyseliny 4-/4-(diethylaminopropyl)naft-1-yl-methylaminokarbamoyl/benzohydroxamové,
- 40 hydrochlorid kyseliny 4-/3-(diethylaminomethyl)naft-1-yl-methoxykarbamoyl/benzohydroxamové,
- 45 hydrochlorid kyseliny 4-/3-(diethylaminoethyl)naft-1-yl-methylaminokarbamoyl/benzohydroxamové,
- hydrochlorid kyseliny 4-/3-(diethylaminopropyl)naft-1-yl-methylaminokarbamoyl/benzohydroxamové,
- 50 hydrochlorid kyseliny 4-/6-(dipropylaminomethyl)naft-2-yl-methylaminokarbamoyl/benzohydroxamové,
- 55 hydrochlorid kyseliny 4-/6-(dibutylaminomethyl)naft-2-yl-methylaminokarbamoyl/benzohydroxamové,

hydrochlorid kyseliny 4-/4-(diethylaminomethyl)naft-1-yl-methylaminokarbamoyl/benzo-hydroxamové,

- 5 hydrochlorid kyseliny 4-/4-(dipropylaminomethyl)naft-1-yl-methylaminokarbamoyl/benzo-hydroxamové,

hydrochlorid kyseliny 4-/4-(diethylaminoethyl)naft-1-yl-methylaminokarbamoyl/benzo-hydroxamové.

10

Farmakologická účinnost

Protizánětlivé a imunosupresivní účinnost sloučenin podle vynálezu byla zkoumána in vitro a in vivo.

15

1. Zkouška in vivo na produkci cytokinů

Sloučeniny podle vynálezu byly zkoumány zejména na produkci lidského IL-lbeta. Mononukleární buňky PBMC byly připraveny z periferní krve zdravých dárců odstředěním při použití hustotního gradientu Ficoll-Hypaque (Biochem KG., Berlin, SRN). Buňky v množství $2,5 \times 10^6$ na ml byly pěstovány při 37 °C ve vlhké atmosféře s obsahem 5 % oxidu uhličitého ve vyhloubených ploten s 96 vyhloubeními (Nunc) v konečném objemu 200 mikrolitrů. Jako živné prostředí bylo užito prostředí RPMI 1640 s N-acetyl-L-alanyl-L-glutaminem a s nízkým obsahem endotoxinů (Biochrom KG), doplněné 1 % fetálního séra skotu (Hyclone Laboratories Inc., Logan, UT) 100 jednotek/ml penicilinu a 100 mikrogramů/ml streptomycinu. Produkce cytokinů byla vyvolána stimulací buněk přidáním 10 ng/ml lipopolysacharinu LPS z E. coli, serotyp 055:B5 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO). Buňky byly předběžně ošetřeny roztokem sloučeniny podle vynálezu z DMSO v konečné koncentraci 0,05 % po dobu 60 minut. Účinné látky a LPS byly přítomny v průběhu celých 20 hodin pěstování. Jako negativní kontrola byly užity nestimulované buňky. Na konci zkoušky byly odebrány supernatanty a byla provedena analýza na IL-lbeta specifickou zkoušku ELISA (R a D Systém, Minneapolis, MN), všechny zkoušky byly uskutečněny ve dvojím provedení. K povlečení mikrotitračních ploten s 96 vyhloubeními (Nunc) bylo užito kozí polyklonální sérum specifické pro lidský IL-lbeta, čištěné afinitou. Po promytí byla vyhloubení inkubována 2 hodiny s 3% sérovým albuminem skotu BSA ve fyziologickém roztoku chloridu sodného s obsahem pufru. K získání standardní křivky pro každou zkoušku byl použit rekombinantní lidský IL-lbeta, vzorky supernatantu byly ředěny k poměru 1 : 20 a 1 : 80 při použití PBS + 0,01 % BSA. Pak byly plotny inkubovány přes noc při teplotě 4 °C. Po promytí byla přidána sekundární protilátka, to znamená myší monoklonální protilátka proti lidskému IL-lbeta. Po inkubaci a promytí byla přidána kozí polyklonální protilátka proti myším Ig-G, konjugovaná s perioxidázou (Zymed) a pak ještě chromogenní substrát tetramethylbenzidindichlorid (Sigma). Reakce byla zastavena přidáním 4N kyseliny sírové a byla měřena absorbance při 450 nm automatickým spektrofotometrem (Perkin-Elmer). Inkubační účinnost sloučenin podle vynálezu byla vyjádřena jako IC₅₀, to znamená ta koncentrace produktu, která vyvolá 50% inhibici redukce IL-lbeta ve srovnání s kontrolní kulturou.

45

Tabulka 1

| Sloučenina z příkladu | IC ₅₀ (nM) |
|-----------------------|-----------------------|
| 1 | 305 |
| 2 | 163 |
| 3 | 531 |
| 4 | 28 |
| 5 | 137 |
| 6 | 43 |
| 7 | 12 |
| 8 | 29 |
| 9 | 72 |
| 10 | 101 |
| 12 | 96 |
| 13 | 166 |
| 14 | 382 |
| 15 | 14 |
| 16 | 10 |
| 17 | 21 |
| Dexamethason | 575 |

2. Produkce TNFalfa, vyvolaná LPS in vivo

Myši samci BALB/c s hmotností 18 až 20 g, byly získány od Harlan-Nossan, Correzzana, Itálie), dále byl použit lipopolysacharid LPS z *S. enteritidis*, kód L-6011 (Sigma, st. 10uis, MO) a Dexamethason, dodávaný pod názvem Soldesam (Laboratorio Farmacologico Milanese, Caronno P., Itálie).

Myším byl i.p. podán LPS ze *S. enteritidis* v dávce 7,5 mg/kg. Dexamethanon byl podán i.p. 30 minut před LPS. Účinné látky byly podány perorálně 90 minut před LPS. Dvě hodiny po podání LPS byla zvířata v anestezii usmrcena a krev byla odebrána srdeční punkcí a nechala se vytvořit sraženina. Množství TNFalfa v krevním séru bylo měřeno zkouškou ELISA při použití zkušebních balíčků „Mouse Reagent Sets“ (Genzyme, Cambridge, MA) podle návodu výrobce a při použití myšího rekombinantního TNFalfa jako standardu.

Tabulka 2

Vliv sloučeniny z příkladu 12 na produkci TNFalfa v séru, vyvolanou podáním LPS

| ošetření | TNFalfa (pg/ml) | inhibice (%) |
|--------------------------------|-----------------|--------------|
| fyziologický roztok (kontrola) | < 0,1 LPS | |
| LPS | 1140 | |
| slouč. z příkl. 12 (0,5 mg/kg) | 514 | 55,0 |
| slouč. z příkl. 12 (5,0 mg/kg) | 407 | 64,3 |
| Dexamethason (30 mg/kg) | 112 | 90,2 |

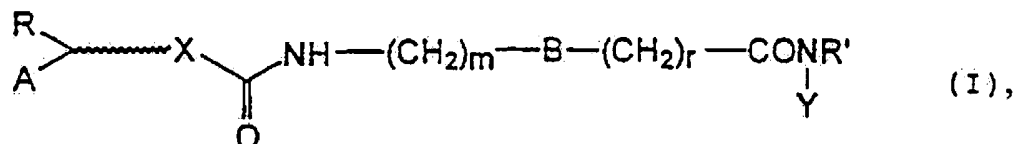
Získané výsledky prokazují, že zkoumané látky účinně potlačují produkci IL-1beta a TNFalfa, přičemž jsou stejně účinné nebo účinnější než dexamethason, který je dobře známou protizánětlivou látkou a byl užit pro srovnání.

Z toho, co bylo již uvedeno svrchu vyplývá, že sloučeniny obecného vzorce I je možno použít jako protizánětlivé a imunosupresivní látky, zejména pro výrobu farmaceutických prostředků s uvedeným účinkem. Jako příklady vhodných farmaceutických prostředků s obsahem uvedených látek je možno uvést tabulky, pilulky, opatřené povlakem cukru, krémy, mazání a podobně, tyto farmaceutické prostředky mohou být použity pro perorální podání a v případě roztoků, uložených do lékovek i pro nitrosvalové nebo nitrožilní podání. Tyto prostředky mohou obsahovat účinnou složku bez dalších přísad nebo ve směsi s běžnými farmaceutickými nosiči a dalšími pomocnými látkami.

Dávky účinných látek se mohou měnit ve velmi širokém rozmezí v závislosti na použitém typu sloučeniny a je možno je podávat jednou denně nebo rozděleně ve větším počtu dílčích dávek podle potřeby.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty kyseliny hydroxamové obecného vzorce I



kde

R' znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

A znamená adamantyl nebo mono-, bi- nebo tricyklický zbytek, popřípadě z části nebo zcela nenasycený a popřípadě obsahující jeden nebo větší počet heteroatomů ze skupiny N, S nebo O a popřípadě substituovaný hydroxyskupinou, alkanoyloxyskupinou, primární, sekundární nebo terciární aminoskupinou, aminoalkylovou skupinou, mono- nebo dialkylaminoalkylovou skupinou, atomem halogenu, alkylovým zbytkem nebo trialkylamoniumalkylovým zbytkem, kde alkylové zbytky obsahují 1 až 4 atomy uhlíku,

~~~~~ znamená řetězec o 1 až 5 atomech uhlíku, popřípadě obsahující dvojnou vazbu nebo skupinu NR', kde R' má svrchu uvedený význam,

R znamená atom vodíku nebo fenyl,

X znamená atom kyslíku nebo skupinu NR', kde R' má svrchu uvedený význam, nebo chybí,

r a m nezávisle znamenají 0, 1 nebo 2,

B znamená fenylový nebo cyklohexylenový kruh,

Y znamená hydroxyskupinu nebo aminoalkylový řetězec o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě přerušovaný atomem kyslíku

za předpokladu, že tricyklická skupina ve významu A je fluorenylová skupina pouze v tom případě, že X má význam, odlišný od atomu kyslíku a Y má význam, odlišný od hydroxyskupiny,

výjimkou je pouze fluorenylová skupina, substituovaná trialkylamoniumalkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkylové skupině.

5 2. Deriváty kyseliny hydroxamové podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž R' znamená atom vodíku,

A znamená fenyl, 1- nebo 2-naftyl, cyklohexyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, adamantyl, chinoliny, isochinoliny, 1- nebo 2-indenyl, tetrahydrochinoliny nebo tetrahydroisochinoliny, popřípadě substituovaný způsobem, uvedeným v nároku 1,

~~~~~ znamená řetězec o 1 až 5 atomech uhlíku,

Y znamená hydroxyskupinu a

R, B m a r mají význam, uvedený v nároku 1.

20 3. Deriváty kyseliny hydroxamové podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž R' znamená atom vodíku,

A znamená fenyl nebo 1- nebo 2-naftyl, popřípadě substituovaný,

25 R znamená fenyl v případě, že A znamená fenyl nebo znamená atom vodíku v případě, že A znamená 1- nebo 2-naftyl,

Y znamená hydroxyskupinu,

30 R, B, m a r mají význam, uvedený v hlavním nároku a

alkylenový řetězec obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku jako v nároku 2.

35 4. Použití derivátu kyseliny hydroxamové podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku s protizánětlivým účinkem.

5. Použití derivátu kyseliny hydroxamové podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku s imunosupresivním účinkem.

40 6. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako svou účinnou složku obsahuje nejméně jeden derivát kyseliny hydroxamové podle nároku 1 spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo pomocnou látkou.

45

Konec dokumentu
