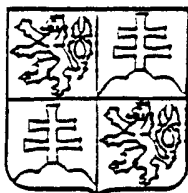


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 00036-92

(13) A3

(22) 07.01.92

(32) 14.01.91

(31) 91/00086

(33) CH

(40) 14.10.92

5(51) C 07 D 211/22,
211/40,
241/04,
265/32,
265/30,
279/12,
A 61 K 31/445,
31/495,
31/535,
31/54

(71) CIBA-GEIGY AG, Basle, CH

(72) Frei Jörg dr., Hölstein, CH
Stanek Jaroslav dr., Ariesheim, CH

(54) Heterocyklické hydroxylaminy, způsob jejich výroby, jejich použití a farmaceutické preparáty tyto látky obsahující

(57) Heterocyklické hydroxylaminy obecného vzorce I, ve kterém značí X methylenovou skupinu, iminoskupinu nebo atom síry nebo kyslíku a R značí zbytek $-(CH_2)_n-O-NH_2$ ve kterém značí n 0, 1 nebo 2, přičemž n není nula, když je substituent R vázán v poloze 2, způsob výroby uvedených sloučenin a jejich solí, jejich použití k výrobě farmaceutických preparátů tyto sloučeniny obsahujících.

Č.j.	0 0 0 7 2 1
Číslo	0 7 1 9 2
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	
Příloha	1

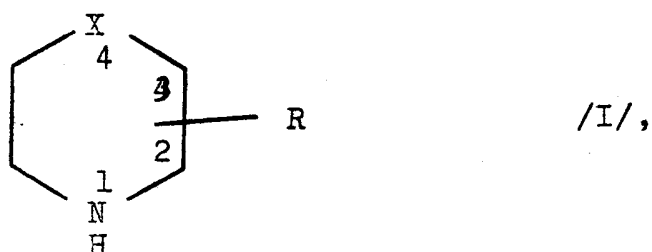
Heterocyklické hydroxylaminy, způsob jejich výroby, jejich použití a farmaceutické preparáty tyto látky obsahující

Oblast techniky

Vynález se týká nových heterocyklických hydroxylaminů, výroby těchto sloučenin a jejich solí, farmaceutických preparátů tyto sloučeniny obsahujících a použití těchto sloučenin k terapeutickému zpracování na lidech nebo zvířatech, jakož i způsobu výroby těchto farmaceutických preparátů.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou heterocyklické hydroxylaminy obecného vzorce I



ve kterém značí X methylenovou skupinu, iminoskupinu, kyslíkový atom nebo atom síry a

R skupinu $-\text{CH}_2/\text{n} - \text{O} - \text{NH}_2$, přičemž
n značí číslo 0 , 1 nebo 2 , s tím, že
n neznačí nulu, když je substituent R
vázáán v poloze 2 .

V rámci předloženého všeobecného popisu jsou atomy kruhu číslovány tak, že se vychází od dusíkového atomu, označeného číslem 1 , přičemž atom /skupina/ X je označen číslem 4 , zatímco v příkladech provedení se dodržuje číslování podle nomenklatury IUPAC .

Soli sloučenin podle předloženého vynálezu jsou v první řadě farmaceuticky přijatelné soli s kyselinami, jako jsou například anorganické kyseliny, jako kyselina chlorovodíková , kyselina sírová nebo kyselina fosforečná, nebo vhodné organické karboxylové nebo sulfonové kyseliny, například kyselina octová, kyselina oktánová, kyselina jantarová, kyselina adipová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina hydroxymaleinová, kyselina propionová, kyselina mléčná, kyselina jablečná, kyselina citronová, kyselina salicylová, kyselina p-aminosalicylová, kyselina askorbová, kyselina oxalová, kyselina benzensulfonová, kyselina 1,5-naftalendisulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina 1,2-ethandisulfonová nebo kyselina N-cyklohexylsulfaminová, nebo také například aminokyseliny, jako je kyselina glutamová nebo kyselina asparagová. Mohou se tvořit mono- až tris-soli, vždy podle počtu přítomných basických skupin.

Pro izolaci nebo čištění se mohou také použít farmaceuticky nevhodné soli, například pikráty nebo chloristany. Pro terapeutické využití je možno aplikovat pouze přijatelné soli, které jsou proto výhodné.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu, kte-

ré obsahují asymetrický uhlíkový atom, se mohou vyskytovat ve formě čistých enantiomerů nebo jako enantiomerní směsi /racemáty/ .

Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují cenné, obzvláště farmakologicky použitelné vlastnosti. Obzvláště mají silný, specifický inhibiční účinek na enzym ornithindekarboxylasu /ODC/ . Ornithindekarboxylasa hraje jako klíčový enzym důležitou roli při biosyntese polyaminů, která probíhá prakticky ve všech buňkách savců, tedy i člověka. Pomocí ornithindekarboxylasy se reguluje koncentrace polyaminů v buňkách. Inhibice ornithindekarboxylasy tedy má za následek snížení koncentrace polyaminů. Vzhledem k tomu, že snížení koncentrace polyaminů způsobuje potlačání růstu buněk, je možno aplikací látek, inhibujících ornithindekarboxylasu, potlačit růst jak eukaryotických, tak také prokaryotních, obzvláště však rychle nebo nekontrolovaně rostoucích, buněk a dokonce tyto buňky usmrtit nebo potlačit nastoupení diferenciace buněk.

Inhibice enzymu ornithindekarboxylasy se může stanovovat například pomocí metody J.E. Seelyho a A.E. Pegga , Ornithin Decarboxylase /mouse kidney/ str. 158 - 161 , H. Tabor a C. White - Tabor /Hrsg./ : Methods in Enzymology, Vol. 94 : Polyamines, Academic Press, New York 1983 . Když se v tomto testu použije ornithindekarboxylasa z krysích jater /isolace : Hayashi, S.-I. a Kameji, T., stejný díl, str. 154 - 158/, dosáhnou se hodnoty IC_{50} v mikromolární oblasti například v rozmezí 0,2 až 2 μM . Hodnota IC_{50} je koncentrace inhibitoru, při které aktivita ornithindekarboxylasy činí 50 % kontroly bez inhibitoru.

Jako inhibitor ornithindekarboxylasy mají

sloučeniny obecného vzorce I antiproliferační vlastností, které se dají například demonstrovat důkazem inhibičního účinku na růst lidských T24 karcinomových buněk. Důkaz spočívá v tom, že se tyto buňky inkubují v "Eaglově minimálním esenciálním mediu", do kterého se přidá 5 % /objem/objem/ fetálního telecího séra, ve vlhkém inkubátoru při teplotě 37 °C a za obsahu 5 % objemových oxidu uhličitého ve vzduchu. Karcinomové buňky /1000 - 1500/ se přeočkují na mikrotitrační destičku s 96 otvory a inkubují se za uvedených podmínek přes noc. Testovaná látka se v seriových zředěních přidá v prvním dnu. Destičky se inkubují za uvedených podmínek po dobu 5 dnů. Během tohoto časového období proběhnou v kontrolních kulturách alespoň čtyři dělení buněk. Po inkubaci se buňky fixují 3,3% roztokem /hmotnost/objem/ glutaraldehydu, promyjí se vodou a zbarví se 0,05% roztokem /hmotnost/objem/ vodné methylenové modři. Po promytí se barvivo eluuje 3% roztokem /hmotnost/objem/ vodné kyseliny chlorovodíkové. Potom se měří optická hustota /OD/ pro každý otvor, která je přímo úměrná počtu buněk, přičemž tato optická hustota se měří pomocí fotometru /Titertek multiskan/ při 662 nm.

Hodnoty IC_{50} se spočtou pomocí počítačového systému za využití vzorce

$$\frac{OD_{665}/\text{test/} - OD_{665}/\text{počátek/}}{OD_{665}/\text{kontr./} - OD_{665}/\text{počátek/}} \times 100$$

Hodnoty IC_{50} jsou definovány jako takové koncentrace účinné látky, při kterých počet buněk v jednom otvoru na konci doby inkubace činí pouze 50 % počtu buněk v kontrolních kulturách.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou například vhodné pro aplikaci při onemocněních, která vyžadují inhibici ornithindekarboxylasy, například při benigních a maligních nádorech. Mohou způsobit regresi nádoru a dále potlačení rozšiřování nádorových buněk, jakož i růstu mikrometastáz. Za další mohou sloužit například pro aplikaci při protozoálních infekcích, jako je například trypanosomiasis, malárie nebo zápal plic, způsobený Pneumocystis carinii.

Jako selektivní inhibitory ornithindekarboxylasy se mohou použít sloučeniny obecného vzorce I samotné nebo také v kombinaci s jinými farmakologicky účinnými látkami. V úvahu připadají například kombinace s

- a/ inhibitory jiných enzymů biosyntesy polyaminů, jako jsou například inhibitory S-adenosylmethionindekarboxylasy,
- b/ inhibitory proteinkinasy C ,
- c/ inhibitory tyrosinproteinkinasy,
- d/ cytokiny ,
- e/ negativními růstovými regulátory ,
- f/ inhibitory aromatasy ,
- g/ antiestrogeny , nebo
- h/ klasickými cytostatickými účinnými látkami.

Výhodně se předložený vynález týká sloučenin obecného vzorce I , ve kterých značí ~~xxxxx~~ X methylenovou skupinu, iminoskupinu nebo kyslíkový atom, substituent R je vázán v poloze 2 nebo 3 a n značí číslo 1 nebo 2 a sloučeniny obecného vzorce I , ve kterých značí X methylenovou skupinu, substituent R je vázán v poloze 4 a n značí číslo 0 nebo 1 , jakož i jejich solí.

Vydvihnout je třeba sloučeniny obecného

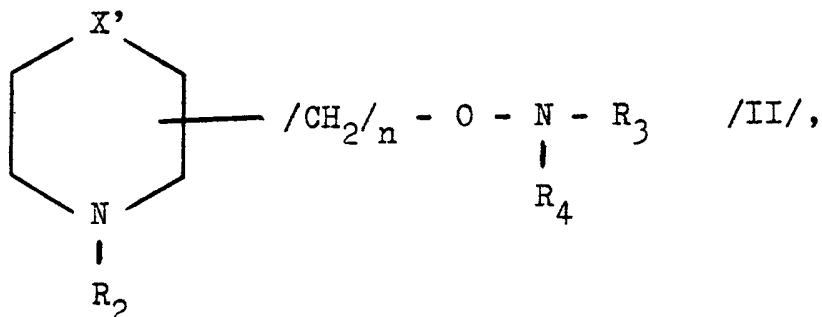
vzorce I , ve kterých značí X methylenovou skupinu nebo kyslíkový atom, substituent R je vázán v poloze 2 nebo 3 a n značí číslo 1 nebo 2 a sloučeniny obecného vzorce I , ve kterých X značí methylenovou skupinu, substituent R je vázán v poloze 4 a n značí číslo 0 nebo 1 , jakož i jejich soli.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I , ve kterých značí X methylenovou skupinu nebo kyslíkový atom, substituent je vázán v poloze 3 a n značí číslo 1 , nebo kde X značí methylenovou skupinu, substituent R je vázán v poloze 4 a n značí nulu, jakož i jejich soli.

Vynález se týká především specifických sloučenin popsaných v příkladech provedení, jakož i jejich soli.

Nové sloučeniny obecného vzorce I se mohou o sobě známými způsoby vyrobit například tak, že se

a/ ze sloučeniny obecného vzorce I , ve které je alespoň jedna aminoskupina chráněna, například ze sloučeniny obecného vzorce II



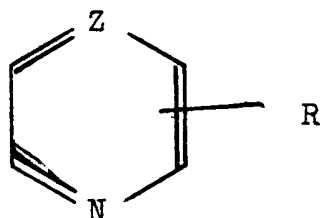
nebo její soli, ve které značí

X' methylenovou skupinu, kyslíkový atom nebo skupinu $N-R_1$ a

n číslo 0, 1 nebo 2,

s tím opatřením, že ~~když~~ n je různé od nuly, když je substituent $-CH_2/n-O-NR_3R_4$ vázán v poloze 2 a R_1, R_2, R_3 a R_4 nezávisle na sobě značí aminovou ochrannou skupinu nebo vodíkový atom, s tím opatřením, že alespoň jedna ze skupin R_1, R_2, R_3 a R_4 představuje ochranou skupinu pro aminoskupinu, nebo že R_1 a R_2 nezávisle na sobě značí ochrannou skupinu pro amin nebo vodíkový atom a R_3 společně s R_4 tvoří bivalentní ochrannou skupinu pro aminovou skupinu, odštěpí ochranná skupina, nebo skupiny, aminoskupiny, nebo aminoskupin, nebo se

b/ pro výrobu sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí, ve kterém značí X iminoskupinu nebo methylenovou skupinu, redukuje sloučenina obecného vzorce III

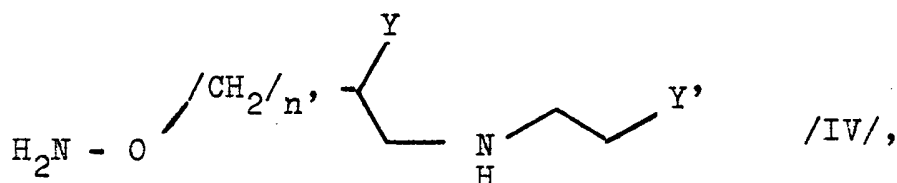


/III/,

ve kterém značí Z dusíkový atom nebo methinovou skupinu CH a

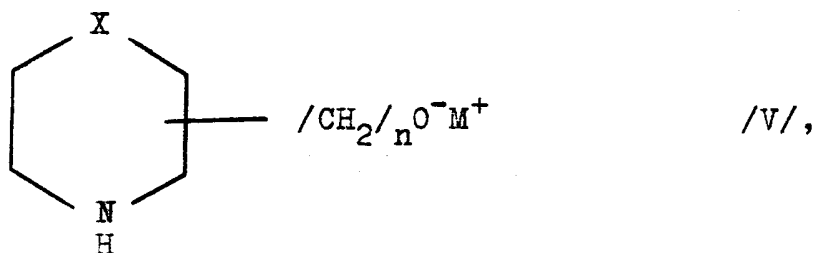
R má výše uvedený význam, nebo její sůl, nebo se

c/ pro výrobu sloučenin obecného vzorce I nebo jeho soli, ve kterém značí X iminoskupinu, kyslíkový atom nebo atom síry, substituent R je vázán v poloze 2 nebo 3 a n je číslo 1 nebo 2, cyklisuje sloučenina obecného vzorce IV

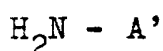


ve kterém značí n' číslo 1 nebo 2 a jeden ze zbytků Y a Y' značí hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo sulfhydrylovou skupinu, přičemž druhý značí odštěpitelnou skupinu, nebo její sůl, nebo se

d/ nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V



nebo její sůl, přičemž X a n mají výše uvedený význam, s tím opatřením, že n není nula, když je substituent $-\text{CH}_2 / n \text{O}^- \text{M}^+$ vázán v poloze 2, přičemž M^+ je kationt kovu, se sloučeninou obecného vzorce VI



/VI/,

nebo její soli, přičemž A' značí nukleofugní odštěpitelnou skupinu,

a podle požadavků se získaná sloučenina obecného vzorce I převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I, získaná enantiomerní směs se rozštěpí na jednotlivé enantiomery a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I převede na sůl, nebo se získaná sůl sloučeniny obecného vzorce I převede na volnou sloučeninu nebo jinou sůl.

Soli výchozích materiálů, které mají alespoň jedno basické centrum, například sloučeniny obecného vzorce III, jsou odpovídající adiční soli s kyselinami.

V následujícím používaný prefix "nižší" označuje v rámci předloženého vynálezu zbytek s 1 až 7 uhlíkovými atomy a obzvláště s 1 až 4 uhlíkovými atomy. Nižší alkylová skupina je tedy například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, hexylová skupina a heptylová skupina, přičemž alkylový zbytek se 3 až 7 uhlíkovými atomy může mít přímý nebo rozvětvený řetězec.

Způsob /a/ :

Výhodně monovalentní ochranné skupiny aminoskupin R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou acylové skupiny, například nižší alkanoylové skupiny, jako je formylová skupina, acetylová skupina nebo propionylová skupina, nižší halogenalkanoylová skupina, jako je 2-halogenacetylová skupina, obzvláště 2-chloracetylová skupina, 2-bromacetylová skupina, 2-jodacetylová skupina, 2,2,2-trifluoracetylová skupina nebo 2,2,2-trichloracetylová sku-

pina, benzoylová skupina, popřípadě substituovaná halogenem, nižší alkoxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou nebo nitroskupinou, jako je například benzoylová skupina, 4-chlorbenzoylová skupina, 4-methoxybenzoylová skupina, 2-methoxykarbonyl-benzoylová skupina nebo 4-nitrobenzoylová skupina, arylmethoxykarbonylová skupina s jedním nebo dvěma arylovými zbytky, které představují výhodně monosubstituovanou nebo polysubstituovanou fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována například nižší alkylovou skupinou, obzvláště nižší terc.-alkylovou skupinou, jako je terc.-butylová skupina, nižší alkoxylovou skupinou, jako je methoxy skupina, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, jako je chlor a/nebo nitroskupinou, jako je například popřípadě substituovaná benzyloxykarbonylová skupina, výhodně 4-nitrobenzyloxykarbonylová skupina, nebo substituovaná difenylmethoxykarbonylová skupina, jako je di-/4-methoxyfenyl/-methoxykarbonylová skupina, nižší 2-halogenalkoxykarbonylová skupina, například 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová skupina, 2-brommethoxykarbonylová skupina nebo 2-jodethoxykarbonylová skupina, nebo nižší alkoxykarbonylová skupina, rozvětvená v poloze 1 nižšího alkylového zbytku nebo vhodně substituovaná v poloze 1 nebo 2, obzvláště nižší terc.-alkoxykarbonylová skupina, jako je například terc.-butoxykarbonylová skupina, nebo arylmethylskupiny, jako je monoarylmethylová skupina, diarylmethylová skupina nebo obzvláště triarylmethylová skupina, přičemž arylové zbytky obzvláště představují popřípadě substituované fenylové zbytky, jako je například benzylová skupina, difenylmethylová skupina nebo trifenylmethylová skupina /trityl/.

Obzvláště výhodné monovalentní ochranné skupiny aminoskupiny R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou acylové

zbytky poloesterů kyseliny uhličitě, obzvláště terc.-butoxykarbonyl, popřípadě, jak je například výše uvedeno, substituovaná benzyloxykarbonylová skupina, například 4-nitro-benzoylkarbonylová skupina, difenylmethoxykarbonylová skupina, nebo nižší 2-halogen-alkoxykarbonylová skupina, jako 2,2,2-trichlor-ethoxykarbonylová skupina, dále tritylová skupina, formylová skupina nebo 2-methoxykarbonyl-benzoylová skupina.

Výhodné bivalentní ochranné skupiny aminoskupin, tvořené ze zbytků R_3 a R_4 , jsou monosubstituované nebo disubstituované methylenové skupiny, jako je 1-nižší alkoxy /například methoxy nebo ethoxy/-nižší alkyliden /například ethyliden nebo 1-n-butyliiden/, například $=C/CH_3//OC_2H_5/$, dále například $=C/CH_3/2$ nebo $=CH$ -fenyl, a obzvláště bisacylové zbytky, například ftalylová skupina, která společně s chráněným dusíkovým atomem tvoří 1H-isoindol-1,3/2H/-dion /ftalimid skupina/.

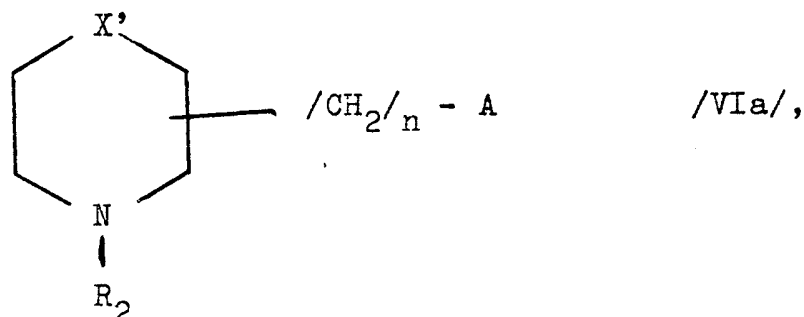
Ochranné skupiny aminoskupin, jejich zavádění a odštěpování, jsou o sobě známe a popsány například v publikaci J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York, 1973, a T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1984.

Odštěpování ochranné skupiny /skupin/ aminoskupin probíhá, popřípadě postupně nebo současně, vždy podle druhu ochranné skupiny /skupin/ o sobě známými způsoby, například pomocí redukce nebo solvolysy, obzvláště hydrolysy, výhodně v kyselém prostředí, alkoholysy, acidolysy nebo hydrazinolysy. Terc.-butyloxykarbonylová skupina nebo tritylový zbytek se může uvolnit například zpracováním s kyselinou, jako je minerální kyselina, na-

příklad kyselina chlorovodíková, popřípadě za přítomnosti rozpouštědel, obzvláště methylalkoholu nebo tetrahydrofuranu, nebo organická kyselina, například kyselina mravenčí, kyselina octová nebo kyselina trifluoroctová, popřípadě za přítomnosti vody nebo organického rozpouštědla, například methylenchloridu. Odštěpení popřípadě substituované benzyloxykarbonylové skupiny se provádí například reduktivně hydrogenolysou, to znamená zpracováním s vodíkem za přítomnosti vhodného katalysátoru, například palladia, nebo pomocí sodíku v kapalném amoniaku, nebo acidolysou, obzvláště pomocí bromovodíku a ledové kyseliny octové. Nižší 2-halogenalkoxykarbonylová skupina se může odštěpit například zpracováním s vhodným redukčním činidlem, jako je zinek, za přítomnosti organického rozpouštědla, jako je například methylalkohol nebo vodná kyselina octová. Odštěpení ftalylové skupiny se může provádět například pomocí hydrazinhydrátu nebo pomocí kyseliny, například minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, popřípadě za přítomnosti organického rozpouštědla, například methylalkoholu.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II jsou známe, nebo se dají pomocí o sobě známých způsobů připravit /viz například Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd X/1 /1971/ a Bd E 16a /1990// .

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II se dají například vyrobit tak, že se sloučenina obecného vzorce VIa



ve kterém mají X' , R_2 a n výše uvedený význam a A značí hydroxylovou skupinu nebo nukleofugní odštěpitelnou skupinu,

nechá reagovat s hydroxylaminem, popřípadě na dusíku chráněném.

Když ve sloučenině obecného vzorce VIa značí substituent A hydroxylovou skupinu, tak se může například provádět intermolekulární dehydratační reakce. Obzvláště zde přichází v úvahu varianta Mitsunobovy reakce /Synthesis /1976/, 682/, při které se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VIa s derivátem hydroxylaminu s chráněným dusíkovým atomem, jako je například N-hydroxyftalimid, N-hydroxy-5-morbornen-2,3-dikarboximid nebo ethylester kyseliny acethydroxamové a například trifenylfosfin a diethylester kyseliny N,N'-azodikarboxylové.

Ve sloučeninách obecného vzorce VIa je nukleofugní odštěpitelná skupina A například alifatická nebo aromatická substituovaná sulfonyloxyskupina, jako je například methansulfonyloxyskupina nebo p-toluolsulfonyloxyskupina /tosyloxyskupina/, dále také ale například atom halogenu, obzvláště chloru, bromu nebo jodu.

Odpovídající sloučeniny obecného vzorce VIa se nechají reagovat jednoduchou nukleofilní substitucí s deriváty hydroxylaminu, chráněných na dusíkovém atomu, například s výše uvedenými.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou vyrobit také tak, že se provede jeden ze způsobů /b/ , /c/ nebo /d/ s chráněnou /chráněnými/ aminoskupinou /aminoskupinami/ . Dále se mohou sloučeniny obecného vzorce II vyrobit také ze sloučenin obecného vzorce I k případným účelům čištění.

Způsob /b/ :

Sloučeniny obecného vzorce III se převedou redukcí, například pomocí kovů alkalických zemin nebo alkalických kovů, jako je například sodík, v nižším alkoholu, jako je například α ethylalkohol, pomocí elektrolytické redukce, redukcí pomocí kovových hydridů, jako je například natriumaluminiumhydrid nebo lithiumaluminiumhydrid, nebo obzvláště pomocí vodíku za přítomnosti katalysátoru na bázi přechodových kovů, na hexahydroderiváty obecného vzorce I /viz M. Hudlicky, Reductions in Organic Chemistry, Ellis Horwood Limited /1984// . Katalytická hydrogenace se provádí například za přítomnosti palladia, oxidu platiny nebo rhodia, popřípadě za přídavku uhlí, výhodně v kyselém prostředí, například v kyselině octové ledové, nebo za přítomnosti oxidu rhuteničitého, Raneyova niklu nebo chromitanu měďného. Sloučeniny obecného vzorce III jsou známy, nebo se dají pomocí osvědčených známých metod vyrobit.

Způsob /c/ :

Nukleofugní odštěpitelná skupina Y nebo Y'

je například hydroxylová skupina nebo reaktivně esterifikovaná hydroxylová skupina, jako je silnou anorganickou kyselinou nebo organickou sulfonovou kyselinou esterifikovaná hydroxylová skupina, například halogen, jako je chlor, brom nebo jod, sulfonyloxyskupina, jako je hydroxysulfonyloxyskupina, halogensulfonyloxyskupina, například fluorsulfonyloxyskupina, popřípadě halogenem substituovaná nižší alkansulfonyloxyskupina, například methansulfonyloxyskupina nebo trifluormethansulfonyloxyskupina, cykloalkansulfonyloxyskupina, například cyklohexansulfonyloxyskupina, nebo popřípadě nižším alkylem nebo halogenem substituovaná benzensulfányloxyskupina, například p-brombensensulfonyloxyskupina nebo p-tolensulfonyloxyskupina.

Výhodně značí Y hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo sulfhydrylovou skupinu a Y' nukleofugní odštěpitelnou skupinu, například skupiny výše uvedené.

Sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterých značí Y nebo Y' hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo sulfhydrylovou skupinu a druhý značí nukleofugní odštěpitelnou skupinu, například jednu z výše uvedených, se mohou například za přítomnosti kondensačního činidla, jako je vhodná base, přeměnit na sloučeniny obecného vzorce I. Jako base přicházejí v úvahu například anorganické base, jako jsou hydroxidy alkalických kovů, například hydroxid sodný, nebo obzvláště organické base, například nižší alkylaminy, jako je diethylamin nebo triethylamin, basické heterocyklické sloučeniny, například typu pyridinu, jako je například pyridin samotný, nebo alkoxidy alkalických kovů, například terc.-butylát draselný.

Při obzvláště výhodné formě provedení se například nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV, ve které značí Y hydroxylovou skupinu nebo sulfhydrylovou skupinu nebo aminoskupinu a Y' značí hydroxylovou skupinu, s alifaticky nebo aromaticky substituovaným sulfoxychloridem, jako je například methansulfonylchlorid nebo tosylchlorid /p-toluensulfochlorid/ za přítomnosti anorganické nebo organické base, jako je například pyridin, přičemž za reakčních podmínek nastává in situ další reakce na požadovaný konečný produkt obecného vzorce I, popřípadě jeho sůl.

Obzvláště při posledně jmenované reakci může být zapotřebí chránit aminoskupiny ve sloučenině obecného vzorce IV před prováděním reakce pomocí ochranných skupin, uváděných například u postupu /a/. Po reakci se chránicí skupiny aminoskupin potom o sobě známými způsoby opět odštěpí.

Sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém Y i Y' značí hydroxylové skupiny, se mohou například cyklisovat za přítomnosti silných kyselin, jako je například kyselina sírová nebo kyselina fluorovodíková, popřípadě za přítomnosti tetrafluoridu síry nebo za přítomnosti iontoměniče, na sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém značí X kyslíkový atom.

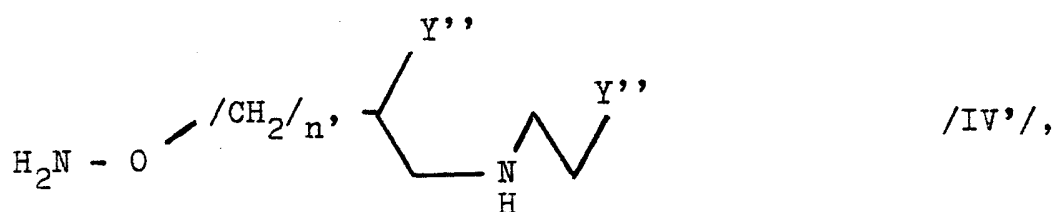
Dále je možné sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém jeden ze zbytků Y nebo Y' značí hydroxylovou skupinu nebo sulfhydrylovou skupinu a druhý hydroxylovou skupinu, například reakcí s fluoračními činidly, která jsou vhodná, například převést hydroxylovou skupinu na fluor, například pomocí fluorovodíku, tetrafluoridu síry, obzvláště směsí fluorovodíku a tetrafluoridu sí-

ry a dále také pomocí substituovaných aminotrifluoridů síry, jako je diethylaminotrifluorid síry /DAST/ nebo piperidinotrifluorid síry, cyklisovat na morfolinové nebo thiomorfolinové deriváty obecného vzorce I .

Výchozí sloučeniny obecného vzorce IV jsou známe, nebo se dají vyrobit pomocí o sobě známých způsobů.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce IV , ve kterých značí Y a/nebo Y' alifaticky nebo aromaticky substituovanou sulfonyloxyskupinu, se dají výhodně vyrobit o sobě známým způsobem ze sloučenin obecného vzorce IV , ve kterém značí Y a/nebo Y' hydroxylovou skupinu, například reakcí s nižšími alkansulfonylchloridy nebo arensulfonylchloridy.

Dále se mohou výchozí sloučeniny obecného vzorce IV , ve kterých Y nebo Y' značí aminoskupinu nebo sulfhydrylovou skupinu, vyrobit in situ tak, že se například sloučenina obecného vzorce IV'



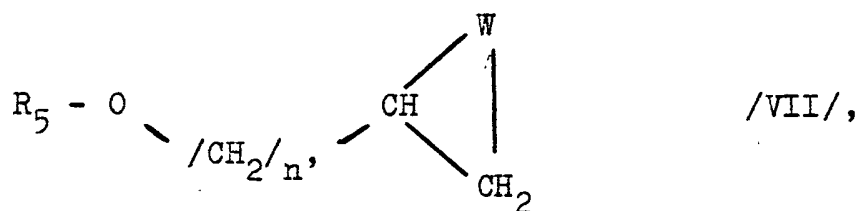
ve kterém má n' význam uvedený u obecného vzorce IV a Y'' značí nukleofugní odštěpitelnou skupinu, například jednu z výše uvedených,

nechá reagovat s amoniakem nebo se sirníkem sodným, přičemž primárně vytvořená sloučenina obecného vzorce IV

za daných reakčních podmínek stejně dále reaguje.

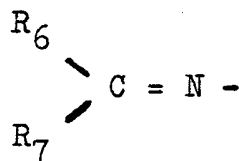
Aminoskupiny ve sloučeninách obecného vzorce IV' mohou být popřípadě chráněné před prováděním reakce ochrannými skupinami aminoskupin, například uvedenými u způsobu /a/, a mohou být uvolněny o sobě známými způsoby v libovolném stupni postupu.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém značí Y hydroxylovou skupinu nebo sulfhydrylovou skupinu a Y' značí hydroxylovou skupinu, se mohou například vyrobit tak, že se sloučenina obecného vzorce VII



ve kterém má n' význam uvedený u obecného vzorce IV, W značí atom kyslíku nebo atom síry a

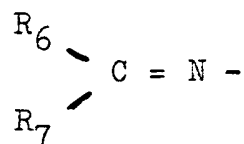
R_5 značí chráněnou aminoskupinu, například jednu z uvedených ve způsobu /a/, nebo zbytek



ve kterém například R_6 značí nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxyalkylovou skupinu, například methoxymethylovou skupinu nebo ethoxymethylovou skupinu, nebo fenylovou skupinu, R_7 značí vodíkový atom, nižší alkylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu, například n-propoxylovou skupinu, isopropoxylovou skupinu, n-butoxylovou skupinu nebo terc.-butoxylovou skupinu, výhodně methoxyskupinu a především ethoxyskupinu, nebo

R_6 a R_7 společně značí alkylenovou skupinu se 4 až 6 uhlíkovými atomy nebo benzoalkylenovou skupinu se 4 až 6 uhlíkovými atomy v alkylenové části,

nechá reagovat s ethanolaminem, načež se uvolní chráněné aminoskupiny, například pomocí výše popsanych způsobů, nebo se skupina



hydrolysuje. Pod pojmem skupina $R_6R_7C=N-$, ve které značí R_6 a R_7 společně alkylenový zbytek se 4 až 6 uhlíkovými atomy, se rozumí cykloalkylidenamínoskupina s 5 až 7 atomy kruhu, jako je například cyklopentylidenamínoskupina nebo cyklohexylidenamínoskupina.

Pod pojmem skupina $R_6R_7C=N-$, ve které značí R_6 a R_7 společně benzoalkylenovou skupinu se 4 až 6 uhlíkovými atomy v alkylenové části, se rozumí například cyklopentylidenamínoskupina nebo cyklohexylidenamínoskupina, která vždy nese anelovaný benzenový kruh.

Reakce sloučenin obecného vzorce VII s ethanolaminem se provádí bez rozpouštědla nebo za pří-

tomnosti rozpouštědla, jako je například nižší alkanol nebo ~~diethyl~~ether, výhodně isopropylalkohol nebo tetrahydrofuran. Tato reakce se popřípadě provádí za zvýšeného tlaku a probíhá selektivně na terminálním uhlíkovém atomu oxiranylového, popřípadě thiiranylového zbytku.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce VII , ve kterém značí W kyslíkový atom, se dají například získat tak, že se nechá reagovat hydroxylamin, popřípadě oxim obecného vzorce R_5-OH s například epichlorhydrinem, epibromhydrinem nebo 3-tosyloxy-1,2-epoxypropánem. Výchozí sloučeniny obecného vzorce VII , ve kterém značí W atom síry, vznikají například při reakci hydroxylaminu, popřípadě oximu vzorce R_5-OH s thioepichlorhydrinem. Tato reakce se výhodně provádí za přítomnosti base, jako je například hydroxid sodný, a bez rozpouštědla nebo za přítomnosti rozpouštědla, jako je například aceton nebo acetonitril.

Způsob /d/ :

Kovový kationt M^+ představuje například kationt alkalického kovu, například sodíku, draslíku nebo lithia, nebo představuje kationt $1/2 /M_1^{2+}/$, přičemž M_1 značí kov alkalické zeminy, jako je například hořčík, vápník nebo baryum.

Nukleofugní odštěpitelná skupina A' je například reaktivně esterifikovaná hydroxylová skupina, jako je například uvedeno u způsobu /c/ .

Při výhodné formě provedení se například nechá reagovat kovová sůl obecného vzorce V , ve kterém značí M^+ kationt sodíku, s halogenaminem, například s chloraminem, nebo se sodnou solí kyseliny hydroxylamin-

-O-sulfonové na sloučeninu obecného vzorce I .

Kovové soli obecného vzorce V vznikají například tak, že se nechají působit kovy, obzvláště kovy alkalických zemin nebo alkalické kovy, na odpovídající alkoholy za vyvíjení vodíku, nebo reakcí alkoholů s vhodnými basemi, jako je například hydrid nebo amid alkalického kovu.

Vynález se týká obzvláště sloučenin a způsobů popsaných v příkladech provedení.

Soli sloučenin obecného vzorce I se mohou vyrobit o sobě známými způsoby, například zpracováním s kyselinami, jako jsou anorganické kyseliny, například kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová, organické karboxylové kyseliny, například kyselina adipová, nebo organické sulfonové kyseliny, například kyselina benzen-sulfonová, nebo s vhodným iontoměničovým činidlem, které je například nasyceno odpovídající kyselinou. Soli je možno běžnými způsoby převést na volné ~~xx~~ sloučeniny, například zpracováním s vhodnými basickými činidly, jako jsou například hydroxidy ve volných roztocích, například hydroxidy alkalických kovů, nebo iontoměniče nasycené hydroxidy, například chromatografií nebo batch-procesem.

Také je možná přímá přeměna adiční soli s kyselinou z jedné ze sloučenin obecného vzorce I a jedné kyseliny s druhou kyselinou na adiční sůl s kyselinou ze sloučeniny obecného vzorce I a druhé, nové kyseliny. Tato přeměna může probíhat

- a/ reakcí výchozí adiční soli s kyselinou ve volném roztoku za přítomnosti vhodného množství nové kyseliny, například přebytku, nebo
- b/ na aniontoměniči, nasyceném anionty nové kyseliny.

Pro všechny reakce, které slouží k přeměně adičních solí s kyselinami a basí obecného vzorce I na jiné adiční soli s kyselinami nebo na volné sloučeniny, nebo volných basí na odpovídající kyseliny, jsou také použitelné způsoby gelové chromatografie.

Vždy podle vedení postupu, popřípadě podle reakčních podmínek, se mohou sloučeniny podle předloženého vynálezu získat se soletvornými basickými vlastnostmi ve volné formě, nebo ve formě solí.

Sloučeniny, jakož i jejich soli, se mohou získat také ve formě svých hydrátů, nebo jejich krystaly mohou například obsahovat rozpouštědlo, použité ke krystalisaci.

Směsi enantiomerů, které je možno získat podle předloženého vynálezu, se mohou pomocí o sobě známých způsobů rozdělit na jednotlivé enantiomery, například pomocí tvorby solí s opticky čistými soletvornými sloučeninami a rozdělením takto získatelných směsí diastereoisomerů, například za pomoci frakcionované krystalisace.

Výše uváděné reakce se mohou provádět za o sobě známých reakčních podmínek za nepřítomnosti nebo obvykle za přítomnosti rozpouštědel nebo zředovacích prostředků, výhodně takových, které jsou vůči používaným reagentům inertní a tyto rozpouštějí. Dále se tyto reakce mohou provádět za nepřítomnosti nebo přítomnosti katalysátorů, kondensačních činidel nebo neutralizačních prostředků, vždy podle typu reakce a/nebo účastníků reakce, za snížené, normální nebo zvýšené teploty, například v teplotním rozmezí asi -80 až asi 190°C , výhodně asi -20 až asi 150°C , například při teplotě místnosti nebo při teplotě -20 až 40°C nebo při te-

plotě varu použitého rozpouštědla, za atmosférického tlaku nebo v uzavřené nádobě, popřípadě za tlaku a/nebo v inertní atmosféře, například pod ochrannou atmosférou dusíku.

K rozpouštědlům, z nichž se může volit rozpouštědlo vhodné pro tu kterou reakci, se počítá například voda, ethery, jako jsou alifatické ethery, například diethylether, nebo také cyklické ethery, například tetrahydrofuran, kapalné aromatické uhlovodíky, jako je například benzen nebo toluen, alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, 1-propanol nebo 2-propanol, nitrily, jako je například acetonitril, halogenuhlovodíky, jako je například methylenchlorid, amidy kyselin, jako je například dimethylformamid, base, jako jsou heterocyklické dusíkaté base, například pyridin, nebo směsi těchto rozpouštědel. Jako příklad je možno uvést vodné roztoky, pokud při popise postupu není uvedeno jinak.

Při způsobech podle předloženého vynálezu se výhodně používají takové výchozí látky, které vedou ke sloučeninám, popisovaným již jako obzvláště cenné.

Předložený vynález se týká také takových forem provedení způsobu, při nichž se vychází ze sloučeniny, získatelné libovolným stupněm postupu jako meziprodukt a provádějí se zbývající pracovní kroky, nebo se postup v některém stupni přeruší, nebo při nichž se za reakčních podmínek tvoří výchozí látka nebo při nichž se používá ve formě derivátu, například ve formě soli.

Předložený vynález se týká rovněž farmaceutických preparátů, které jako účinnou látku obsahují farmakologicky účinné sloučeniny obecného vzorce I.

Obzvláště výhodné jsou preparáty pro enterální, obzvláště orální, jakož i parenterální aplikaci. Preparáty obsahují účinnou látku samotnou nebo výhodně společně s farmaceuticky použitelnými nosnými materiály. Dávkování účinné látky závisí na nemoci, při které se aplikuje, jakož i na druhu, jeho stáří, hmotnosti a individuálním stavu, a také na způsobu aplikace.

Farmaceutické preparáty obsahují účinnou látku v rozmezí asi 5 až 95 % hmotnostních, přičemž jednotlivě dávkované aplikační formy obsahují asi 20 až 90 % hmotnostních a nejednotlivě dávkované aplikační formy obsahují výhodně 5 až 20 % hmotnostních účinné látky. Jednotlivě dávkované formy, jako dražé, tablety nebo kapsle, obsahují asi 0,05 g až asi 1,0 g účinné látky.

Farmaceutické preparáty podle předloženého vynálezu se vyrábějí o sobě známými způsoby, například pomocí konvenčních postupů mísení, granulace, dražování, rozpouštění nebo lyofilisace. Tak se mohou získat farmaceutické kompozice pro orální aplikaci tak, že se účinná látka kombinuje s jednou nebo několika pevnými nosnými látkami, získaná směs se popřípadě granuluje, načež se směs, popřípadě granulát, podle požadavků případně za přídatku dodatečných pomocných látek, se zpracuje na tablety nebo dražé.

Vhodné nosné látky jsou obzvláště plnidla, jako jsou cukry, například laktosa, sacharosa, manitol, nebo sorbitol, celulosové preparáty a/nebo fosforečnany vápenaté, jako je například fosforečnan vápenatý nebo hydrogenfosforečnan vápenatý, dále jsou to pojiva, jako jsou škroby, například kukuřičný škrob, pšeničný škrob, rýžový škrob nebo bramborový škrob, methylcelulosa, hy-

droxypropylmethylcelulosa, natriumkarboxymethylcelulosa a/nebo polyvinylpyrrolidon, a/nebo jsou to, pokud je to požadováno bubřidla, jako jsou výše uvedené škroby, dále karboxymethylované škroby, příčně zesítený polyvinylpyrrolidon, kyselina alginová nebo její sůl, jako je alginát sodný. Dodatečné pomocné látky jsou v první řadě prostředky pro regulaci tekutosti a mazací prostředky, jako je například kyselina křemičitá, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako je stearát hořečnatý nebo stearát vápenatý a/nebo polyethylenglykol nebo jeho deriváty.

Dražé se mohou opatřit vhodnými potahy, popřípadě resistantními vůči žaludečním šťávám, přičemž se mimo jiné mohou použít koncentrované cukrové roztoky, které případně obsahují arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol a/nebo oxid titaničitý, lakové roztoky ve vhodných organických rozpouštědlech nebo směsích rozpouštědel, nebo pro výrobu potahů resistantních vůči žaludečním šťávám roztoky vhodných celulosových preparátů, jako je například ftalát acetylcelulosity nebo ftalát hydroxypropylmethylcelulosity. Do potahů pro tablety nebo dražé se mohou přidávat barviva nebo pigmenty, například pro identifikaci nebo pro označení různých dávek účinné látky.

Orálně aplikovatelné farmaceutické kompozice jsou rovněž zasunovací kapsle z želatiny, jakož i měkké, uzavřené kapsle z želatiny a změkčovadla, jako je glycerol nebo sorbitol. Zasunovací kapsle mohou účinnou látku obsahovat ve formě granulátu, například ve směsi s plnidly, jako je kukuřičný škrob, pojivy a/nebo kluznými prostředky, jako je mastek nebo stearát hořečnatý, a popřípadě stabilizátory. V měkkých kapslích je účinná

látku rozpuštěna nebo suspendována ve vhodných kapalných pomocných látkách, jako jsou mastné oleje, parafinový olej nebo kapalné polyethylenglykoly, přičemž se rovněž mohou přidávat stabilisátory.

Dalšími orálními aplikačními formami jsou například běžnými způsoby připravované sirupy, obsahující účinnou látku například v suspendované formě a v koncentraci asi 5 až 20 % hmotnostních, výhodně asi 10 % hmotnostních, nebo v podobné koncentraci, která například při odměření 5 nebo 10 ml poskytuje vhodnou jednotlivou dávku. Dále přicházejí také například v úvahu práškovité nebo kapalné koncentráty pro přípravu přípravků, například pro rozmíchání v mléce. Takovéto koncentráty mohou být také baleny v množství pro jednotlivou dávku.

Jako rektálně aplikovatelné farmaceutické preparáty přicházejí v úvahu například čípky, které sestávají z kombinace účinné látky se základní čípkovou hmotou. Jako základní čípková hmota jsou vhodné například přírodní nebo syntetické triglyceridy, parafinické uhlovodíky, polyethylenglykoly nebo vyšší alkanoly.

Pro parenterální aplikaci jsou vhodné v první řadě vodné roztoky účinné látky ve formě rozpustné ve vodě, například ve vodě rozpustné soli, nebo také vodné suspence pro injekce, které obsahují látky zvyšující viskozitu, jako je například natriumkarboxymethylcelulosa, sorbitol a/nebo dextran a popřípadě také stabilisátory. Při tom se může účinná látka, popřípadě společně s pomocnými látkami, používat také ve formě lyofilisátů a před parenterální aplikací se může převést do roztoku přidavkem vhodného rozpouštědla.

Roztoky, jaké se například používají pro

parenterální aplikaci, mohou být také použity jako infusní roztoky.

Vynález se týká rovněž způsobu použití uvedených farmaceutických preparátů pro aplikaci při výše uvedených stavech onemocnění teplokrevných živočichů, to znamená lidí a zvířat, obzvláště u takových, kteří takovou aplikaci potřebují. Sloučeniny podle předloženého vynálezu se mohou aplikovat profylakticky nebo terapeuticky, přičemž se výhodně používají ve formě farmaceutických preparátů, například v dávce, účinné a vhodné pro inhibici ornithindekarboxylasy, profylakticky nebo terapeuticky proti uvedeným onemocněním, například nádorům nebo protozoálním infekcím. Při tom se při tělesné hmotnosti asi 70 kg aplikuje denní dávka asi 0,3 g až asi 15 g, výhodně asi 0,5 g až asi 5 g sloučeniny podle předloženého vynálezu. Farmaceutické preparáty jsou především takové, které jsou vhodné pro aplikaci u teplokrevných živočichů, například lidí, k terapii nebo profylaxi při některých z výše uvedených onemocnění, která odpovídají inhibici ornithindekarboxylasy, a obsahují účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli pro inhibici tohoto enzymu, popřípadě společně s alespoň jedním nosným materiálem.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady provedení ilustrují předložený vynález. Teploty jsou vždy uváděny ve °C. Následující zkratky mají tyto významy :

BOC = terc.-butyloxykarbonyl

R_f = poměr vzdálenosti produktu a rozpouštědla od startu při chromatografii na tenké vrstvě .

P ř í k l a d 1

4-aminooxy-piperidin-dihydrochlorid

Za míchání se suspenduje 16,1 g /0,04648 mol/ 2-/N-BOC-4-piperidyloxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-dionu ve 100 ml 6N kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se zahřívá po dobu 2 hodin při teplotě 100 °C , přičemž se za vývinu oxidu uhličitého nejprve vytvoří čirý roztok, ze kterého po krátké době opět vypadává krystalická sraženina /kyselina ftalová/ . Reakční směs ochlazená na teplotu 0 °C se přefiltruje, zbytek na filtru se promyje vodou a filtrát se ve vakuu odpaří. Zbytek se vyjme do ethylalkoholu a ve vakuu se odpaří do sucha. Po novém přídavku ethylalkoholu, odpaření a krystalisaci ze směsi methylalkoholu a diethyletheru se získá v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 182 °C /rozklad/ .

Výchozí sloučenina se vyrobí následujícím způsobem :

a/ 2-/N-BOC-4-piperidyloxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-dion

K roztoku 16 g /0,07947 mol/ N-BOC-hydroxy-piperidinu /viz EP č. 0278621/ , 12,97 g /0,07947 mol/ N-hydroxyftalimidu a 20,85 g /0,07947 mol/ trifenylfosfinu ve 160 ml tetrahydrofuranu se za míchání a pod ochrannou dusíkovou atmosférou přikape při teplotě v rozmezí 30 až 35 °C 14,07 ml /0,08415 mol/ diethylesteru kyseliny azodikarboxylové /93%/ . Reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, načež se ve vakuu odpaří. Pro oddělení diethylesteru kyseliny 1,2-hydrazindikarboxylové a trifenylfosfinoxidu se získaný olejovitý zbytek rozpustí v ethylesteru kyseliny

octové, ochladí se na teplotu 0°C , přefiltruje se, filtrát se odpaří a stejný postup se opakuje ještě jednou, avšak za použití diethyletheru jako rozpouštědla. Zbytek po odpaření diethyletheru se přečistí za použití chromatografie na silikagelu o zrnitosti v rozmezí 0,04 až 0,063 mm za použití směsí ethylester kyseliny octové a hexanu /1 : 2, popřípadě 2 : 3/. Po odpaření frakcí, obsahujících produkt a krystalisaci zbytku ze směsi methylenchloridu a hexanu se získá v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 119 až 121°C .

2-/N-BOC-4-piperidyloxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-dion se může vyrobit následujícím způsobem, tkdyž se vychází ze 4-hydroxy-piperidinu :

b/ Směs 5,06 g /0,05 mol/ 4-hydroxy-piperidinu v 50 ml toluenu se po kapkách smísí s roztokem 10,92 g /0,05 mol/ di-terc.-butyl-dikarbonátu ve 30 ml toluenu a získaná směs se míchá po dobu 4 dní při teplotě místnosti. K takto získanému roztoku N-BOC-4-hydroxy-piperidinu v toluenu se přidá za pokračujícího míchání a pod ochrannou dusíkovou atmosférou 8,16 g /0,05 mol/ N-hydroxyftalimidu a 13,11 g /0,05 mol/ trifenylofosfinu/. Při teplotě v rozmezí 30 až 35°C se potom přikape roztok 8,85 ml /0,0529 mol/ diethylesteru kyseliny azodikarboxylové /93%/ ve 20 ml toluenu a tato reakční směs se míchá ještě po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Získaná směs se ochladí na teplotu 5°C , odfiltruje se vyloučený diester kyseliny hydrazindikarboxylové, získaný filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za použití směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu /1 : 3, popřípadě 1 : 2/. Po odpaření frakcí obsahu-

jících produkt se získá v názvu uvedená sloučenina jako krystalický zbytek.

Teplota tání : 116 až 118 °C .

c/ 4-aminooxy-piperidin-dihydrochlorid se může také získat následujícím způsobem :

Směs 1,414 g /0,005 mol/ 2-/4-piperidyloxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-dion-hydrochloridu a 10 ml 6N kyseliny chlorovodíkové se zahřívá po dobu 2 hodin při teplotě 100 °C a potom se zpracuje analogicky, jako je uvedeno v příkladě 1 , přičemž se získá v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 182 °C /rozklad/ .

Výchozí sloučenina se vyrobí následujícím způsobem :

d/ 2-/4-piperidyloxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-dion-hydrochlorid

Do roztoku 3,46 g /0,01 mol/ 2-/N-BOC-4-piperidyloxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-dionu ve 40 ml tetrahydrofuranu se zavádí za míchání a chlazení ledovou lázní chlorovodík ve formě plynu, přičemž se již po krátké době tvoří krystalická sraženina. Krystalická suspenze se potom nechá stát po dobu 15 hodin při teplotě místnosti. Po filtraci krystalisátu a promytí zbytku na filtru tetrahydrofuranem se získá v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 242 až 243 °C .

P ř í k l a d 2

4-aminooxy-piperidin-dihydrochlorid

Směs 1,57 g /0,005 mol/ hydrochloridu amidu kyseliny 2-methoxykarbonyl-/N-/4-piperidyloxy//-benzoové a 10 ml 2N kyseliny chlorovodíkové se zahřívá při teplotě 100 °C , načež se zpracuje analogicky jako je popsáno v příkladě 1 . Tímto způsobem se získá v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 182 °C /rozklad/ .

Výchozí sloučenina se vyrobí následujícím způsobem :

a/ Hydrochlorid amidu kyseliny 2-methoxykarbonyl-/N-/4-piperidyloxy//-benzoové

Směs 5 g /0,01443 mol/ 2-/N-BOC-4-piperidyloxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-dionu a 100 ml 1,3N roztoku chlorovodíku v methyllalkoholu se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, načež se reakční směs ve vakuu odpaří. Při frakcionované krystalisaci zbytku z ethylalkoholu vypadáva nejprve 2-/4-piperidyloxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-dion-hydrochlorid s teplotou tání 240 až 241 °C a při následujícím zahuštění matečného roztoku v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 179 až 180 °C /rozklad/ .

P ř í k l a d 3

3-aminooxymethyl-piperidin-dihydrochlorid

Když se vychází ze 6 g /0,0166 mol/ 2-/N-BOC-3-piperidylmethoxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-dionu

a 40 ml 6N kyseliny chlorovodíkové, získá se analogicky jako v příkladě 1 v názvu uvedená sloučenina s obsahem vody 1,74 % .

Teplota tání : 191 °C /rozklad/ .

Výchozí sloučenina se vyrobí následujícím způsobem :

a/ 2-/N-BOC-3-piperidylmethoxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-
-dion

Analogicky jako v příkladě 1a/ se nechá reagovat 6,46 g /0,03 mol/ N-BOC-3-hydroxymethyl-piperidinu /viz EP č. O 279 681/ , 4,90 g /0,03 mol/ N-hydroxyftalimidu , 7,87 g /0,03 mol/ trifenylfosfinu a 5,3 ml /0,0317 mol/ diethylesteru kyseliny azodikarboxylové /93%/ v 70 ml tetrahydrofuranu. Po čištění surového produktu pomocí chromatografie na silikagelu za použití směsí ethylesteru kyseliny octové a hexanu /1 : 3 , popřípadě 1 : 2/ a po odpaření frakcí obsahujících produkt, se získá v názvu uvedená sloučenina jako krystalický zbytek.

Teplota tání : 92 až 94 °C .

P ř í k l a d 4

2-/2-aminooxyethyl/-piperidin-dihydrochlorid

Nechá se reagovat směs 6 g /0,01602 mol/ 2-/N-BOC-2-piperidylethoxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-dionu a 40 ml 6N kyseliny chlorovodíkové analogicky jako je popsáno v příkladě 1 . Po dvojnásobné krystalizaci ze směsi ethylalkoholu a diethyletheru se získá v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 129 až 132 °C /rozklad/ .

Výchozí sloučenina se vyrobí následujícím způsobem :

a/ 2-/N-BOC-2-piperidylethoxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-dion

Analogicky jako v příkladě 1a/ se nechá reagovat 6,9 g /0,03 mol/ N-BOC-2-/2-hydroxyethyl/-piperidinu /viz EP č. 0 289 842/ , 4,9 g /0,03 mol/ N-hydroxyftalimidu , 7,87 g /0,03 mol/ trifenylofosfinu a 5,3 ml /0,0317 mol/ diethylesteru kyseliny azodikarboxylové /93%/ v 70 ml tetrahydrofuranu. Po oddělení vedlejších produktů /diethylester kyseliny 1,2-hydrazindikarboxylové a trifenylofosfinoxidu/ a zahuštění etherického filtrátu se získá v názvu uvedená sloučenina jako krystalický zbytek.

Teplota tání : 108 °C .

P ř í k l a d 5

4-aminooxymethyl-piperidin-dihydrochlorid

Směs 0,5 g /0,00217 mol/ N-BOC-4-aminooxymethyl-piperidinu a 10 ml 1,3N methanolické kyseliny chlorovodíkové se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, načež se ve vakuu reakční směs odpaří. Po krystalisaci zbytku ze směsi methylalkoholu a diethyletheru se získá v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 199 až 200 °C /rozklad/ .

Výchozí sloučenina se získá následujícím způsobem :

a/ N-BOC-4-aminooxymethyl-piperidin

Směs 3,5 g /0,00971 mol/ 2-/N-BOC-4-piperidylmethoxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-dionu a 20 ml hydra-

zinhydrátu se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, potom se smísí se 75 ml diethyletheru a míchá se další 2 hodiny. Organická fáze se potom oddělí a hydrazinhydrátová fáze se extrahuje dvakrát vždy 50 ml diethyletheru. Spojené etherické extrakty se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se odpaří. Získá se takto v názvu uvedená sloučenina ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

$R_f = 0,60$ /hotové destičky pro chromatografii na tenké vrstvě silikagel 60 F₂₅₄; pohyblivá fáze : methylenchlorid-methylalkohol 9 : 1 /

b/ 2-/N-BOC-4-piperidylmethoxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-dion

Analogicky jako u příkladu 1a/ , avšak za zachování doby reakce 17 hodin se v případě, že se vychází ze 6,46 g /0,03 mol/ N-BOC-4-hydroxymethyl-piperidinu /viz EP č. 0 317 997/ , 4,9 g /0,03 mol/ N-hydroxyftalimidu , 7,87 g /0,03 mol/ trifenylfosfinu , 5,3 ml /0,0317 mol/ diethylesteru kyseliny azodikarboxylové /93%/ a 120 ml tetrahydrofuranu, získá v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 109 až 110 °C .

P ř í k l a d 6

2-aminooxymethyl-piperazin-trihydrochlorid

Směs 2 g /0,00433 mol/ 2-/1,4-di-BOC-2-piperazinylmethoxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-dionu a 20 ml 6N kyseliny chlorovodíkové se zahřívá po dobu 2,5 hodin k varu pod zpětným chladičem a dále se zpracuje analogicky jako je uvedeno v příkladě 1 . Po dvojnásobné krys-

talísací ze směsi methylalkoholu, vody a diethyletheru se získá v názvu uvedená sloučenina s obsahem vody 5,82 % .
Teplota tání : 130 až 135 °C /rozklad/ .

Výchozí sloučeniny se vyrobí následujícím způsobem :

a/ 2-/1,4-di-BOC-2-piperazinylmethoxy/-1H-isoindol-1,3-
/2H/-dion

Analogicky jako v příkladě 4b/ se získá v případě, že se vychází z 15,82 g /0,05 mol/ 1,4-di-BOC-2-hydroxymethyl-piperazinu , ~~IX~~ 8,16 g /0,05 mol/ N-hydroxyftalimidu , 13,11 g /0,05 mol/ trifenyolfosfinu , 8,85 ml /0,0529 mol/ diethylesteru kyseliny 1,2-azodikarboxylové /93%/ a 100 ml tetrahydrofuranu, v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 154 až 155 °C .

b/ 1,4-di-BOC-2-hydroxymethyl-piperazin

Směs 8,71 g /0,075 mol/ 2-hydroxymethyl-piperazinu /viz J. Med. Chem. 33, 142-146 /1990// , 100 ml acetonitrilu a 50 ml vody se při teplotě v rozmezí 5 až 10 °C za míchání smísí po kapkách s roztokem 34,4 g /0,1576 mol/ di-terc.-butyl-dikarbonátu ve 100 ml acetonitrilu. Reakční směs se míchá ještě po dobu 15 hodin při teplotě místnosti, načež se ve vakuu odpaří. Po krystalisaci zbytku ze směsi ethylesteru kyseliny octové a hexanu se získá v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 120 až 121 °C .

P ř í k l a d 7

2-aminooxymethyl-morfolin-dihydrochlorid

Roztok 0,9 g /2,7 mmol/ N,N'-di-BOC-2-aminooxymethyl-morfolinu v 10 ml ethylalkoholu se smísí s 10 ml 2,2N ethanolické kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se míchá po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Vykrystalisovaná v názvu uvedená sloučenina se od-saje, promyje se malým množstvím ethylalkoholu a diethyl-etheru a vysuší se.

Teplota tání : 185 °C /rozklad/ .

Výchozí sloučeniny se vyrobí následujícím způsobem :

a/ N-2-hydroxyethyl-3-/1-ethoxyethylidenaminoxy/-2-hydroxy-propylamin

Roztok 6,4 g /49,6 mmol/ ethylesteru kyseliny 0-2,3-epoxypropyl-acethydroxamové v 30 ml isopropylalkoholu se smísí s 8 ml /131 mmol/ ethanolaminu a reakční směs se míchá po dobu 16 hodin při teplotě 60 °C. Reakční směs se potom odpaří a zbytek se čistí chromatograficky na 250 g silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methylalkoholu 10 : 1 a potom směsí methylenchloridu, methylalkoholu a koncentrovaného amoniaku 300 : 50 : 1 . Získá se takto výchozí produkt a ve formě žluté olejovité kapaliny .

$R_f = 0,12$ /silikagel/methylenchlorid : methylalkohol :
: koncentrovaný amoniak 300 : 50 : 1/ .

b/ N,N'-BOC-N-2-hydroxyethyl-3-aminoxy-2-hydroxy-propylamin

Roztok 5,2 g /23,6 mmol/ výchozího produktu a se vaří ve 100 ml 2N kyseliny chlorovodíkové po dobu 4 hodin pod zpětným chladičem. Po ochlazení se postupně přidá 100 ml 2N hydroxidu sodného, 200 ml te-

tetrahydrofuranu, 2 g uhličitanu sodného a roztok 11 g di-terc.-butyldikarbonátu ve 100 ml tetrahydrofuranu a tato reakční směs se ponechá reagovat po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Dvoufázová reakční směs se potom zředí 500 ml diethyletheru. Organická fáze se oddělí, promyje se vodou, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltruje se a odpaří. Zbylá olejovitá kapalina se chromatograficky čistí za použití 250 g silikagelu a směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové 1 : 1 a získá se výchozí sloučenina b ve formě žluté olejovité kapaliny.

$R_f = 0,06$ /silikagel/hexan : ethylester kyseliny octové 1 : 2/.

c/ N,N'-di-BOC-2-aminooxymethyl-morfolin

Roztok 1,2 g /3,4 mmol/ výchozího produktu b v 10 ml pyridinu se za míchání a za zamezení přístupu vlhkosti při teplotě 0 °C po kapkách smísí s roztokem 0,67 g /3,5 mmol/ tosylchloridu v 10 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny v ledové lázni a potom 16 hodin při teplotě místnosti, potom se přidá 1 ml vody a reakční směs se odpaří do sucha. Zbytek se rozdělí mezi 100 ml diethyletheru a 50 ml vody. Organická fáze se oddělí a promyje se vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a opět vodou, načež se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltruje se a odpaří. Zbytek se chromatograficky čistí na 400 g silikagelu za pomoci směsi hexanu a ethylesteru kyseliny octové 2 : 1 a získá se výchozí produkt c ve formě bílých krystalů.

$R_f = 0,16$ /silikagel/hexan : ethylester kyseliny octové 2 : 1/,

teplota tání : 106 až 108 °C ,

$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / : delta = 1,46 /s, 18H/ ; 2,62-2,81 /t, 1H/ ;
2,82-3,05 /t, 1H/ ; 3,46-3,61
/m, 1H/ ; 3,64-3,77 /m, 1H/ ;
3,80-4,00 /m, 5H/ ; 7,3 /s, 1H/.

d/ N,N'-di-BOC-2-aminooxymethyl-morfolin se může také
vyrobiť následujícím způsobem :

2,2 g /14 mmol/ N-2-hydroxyethyl-3-aminooxy-
-2-hydroxy-propylamin-dihydrochloridu se v teflonovém
reaktoru rozpustí při teplotě -78°C ve 25 ml suché-
ho fluorovodíku. Do tohoto roztoku se zavede 5,4 g
/50 mmol/ tetrafluoridu síry, reaktor se uzavře a reak-
ční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě 0°C .
Potom se reaktor odplynuje a zbytek se rozpustí ve 20 ml
2N kyseliny chlorovodíkové. Získaný roztok se přefiltru-
je a postupně se zředí 100 ml tetrahydrofuranu, zneutra-
lisuje se pevným hydrogenuhličitanem sodným a po kapkách
se smísí s roztokem 7,6 g di-terc.-butyldikarbonátu ve
100 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá po dobu
16 hodin při teplotě místnosti, načež se zředí 100 ml
diethyletheru. Organická fáze se oddělí, promyje se vo-
dou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a opět
vodou, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého, pře-
filtruje se a odpaří. Zbytek se chromatografuje na 400 g
silikagelu za použití směsi hexanu a ethylesteru kyseli-
ny octové 2 : 1 a získá se výchozí produkt c ve formě
bílých krystalů.

R_f = 0,16 /silikagel/hexan : ethylester kyseliny octové
2 : 1/ ,

teplota tání : 106 až 108°C ,

$^1\text{H-NMR}$ / CDCl_3 / : delta = 1,46 /s, 18H/ ; 2,62-2,81 /t, 1H/ ;
2,82-3,05 /t, 1H/ ; 3,46-3,61
/m, 1H/ ; 3,64-3,77 /m, 1H/ ;

3,80-4,00 /m, 5H/ ; 7,3 /s, 1H/.

P ř í k l a d 8

2-aminooxymethyl-morfolin-dihydrochlorid

3,2 g /14 mmol/ N-2-hydroxyethyl-3-amino-oxy-2-hydroxy-propylamin-dihydrochloridu se v teflonovém reaktoru rozpustí při teplotě -78°C ve 25 ml suchého fluorovodíku. Do tohoto roztoku se zavede 5,4 g /50 mmol/ tetrafluoridu síry, reaktor se uzavře a míchá se po dobu 24 hodin při teplotě 0°C . Potom se reaktor odplynuje a zbytek se rozpustí ve 20 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Získaný roztok se přefiltruje a odpaří se do sucha. Olejovitý zbytek se vyjme do malého množství vody a chromatografuje se přes 200 ml Dowex 1 / Cl^- -forma/. Frakce obsahující sloučeninu uvedenou v názvu se spojí a odpaří. Zbytek se překrystalisuje z ethylalkoholu a diethyletheru.

Teplota tání : 185°C .

P ř í k l a d 9

2-aminooxymethyl-morfolin-dihydrochlorid

Roztok 2,5 g /20 mmol/ sodné soli ethylesteru kyseliny acethydroxamové a 10,8 g /21 mmol/ 4-trifenylmethyl-2-/p-toluolsulfonyloxymethyl/-morfolinu /Chem. Pharm. Bull. 33, 3766 /1985// v 50 ml N,N-dimethylformamidu se míchá po dobu 16 hodin při teplotě 100°C . Po ochlazení se reakční směs vlije do 400 ml vody. Vysrážený produkt se odsaje, promyje se vodou a vyjme se do 100 ml ethylalkoholu. Tento roztok se smísí

se 100 ml 2N kyseliny chlorovodíkové, tato směs se vaří po dobu 4 hodin pod zpětným chladičem, ochladí se, přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se krystalisuje z ethylalkoholu a diethyletheru, čímž se získá v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 185 °C .

P ř í k l a d 10

2-aminooxymethyl-piperazin-hydrochlorid

Směs 0,45 g /1,35 mmol/ 2-/N-BOC-aminooxymethyl/-4-N-BOC-piperazinu v 10 ml ethylalkoholu se smísí s 10 ml 2,2N ethanolické kyseliny chlorovodíkové, načež se tato reakční směs míchá po dobu 16 hodin při teplotě místnosti a potom se ve vakuu odpaří. Po krystalisaci zbytku z methylalkoholu, vody a diethyletheru se získá v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 130 až 135 °C /rozklad/ .

Výchozí sloučeniny se vyrobí následujícím způsobem :

a/ N,N'-di-BOC-N-2-tosyl~~oxy~~oxyethyl-3-aminooxy-2-tosyloxy-propylamin

Roztok 1,2 g /3,4 mmol/ N,N'-di-BOC-N-2-hydroxyethyl-3-aminooxy-2-hydroxy-propylaminu v 10 ml pyridinu se za míchání a za vyloučení přístupu vlhkosti smísí při teplotě 0 °C s roztokem 1,34 g /7,0 mmol/ tosylchloridu v 10 ml methylenchloridu, přičemž toto smísení probíhá po kapkách. Reakční směs se potom míchá po dobu 16 hodin v ledové lázni, vlije se do ledové vody a extrahuje se diethyletherem. Etherová fáze se promyje

vodou, zředěnou ledem ochlazenou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a opět vodou, načež se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltruje a odpaří. Získá se takto výchozí sloučenina a .

b/ 2-/N-BOC-aminooxymethyl/-4-N-BOC-piperazin .

Směs N,N'-di-BOC-N-2-tosyloxyethyl-3-aminooxy-2-tosyloxy-propylaminu ve 12% ethanolickém roztoku amoniaku se zahřívá v autoklávu po dobu 5 hodin na teplotu 100 °C . Potom se reakční směs přefiltruje, odpaří se a zbytek se vyjme do diethyletheru, Etherový roztok se promyje zředěným hydroxidem sodným a vodou, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se odpaří. Získá se takto výchozí sloučenina b /viz Archiv der Pharmazie 291, 3 /1958// .

P ř í k l a d 11

2-aminooxymethyl-thiomorfolin-dihydrochlorid

Analogicky jako v příkladě 10 se zpracuje 2-/N-BOC-aminooxymethyl/-4-N-BOC-thiomorfolin s ethanolickou kyselinou chlorovodíkovou, přičemž se získá v názvu uvedená sloučenina.

Výchozí sloučenina se vyrobí následujícím způsobem :

a/ 2-/N-BOC-aminooxymethyl/-4-N-BOC-thiomorfolin

Směs N,N'-di-BOC-N-2-tosyloxyethyl-3-aminooxy-2-tosyloxy-propylaminu a hydrátu sirníku sodného v ethylalkoholu se vaří po dobu 4 hodin pod zpětným chladičem. Reakční směs se přefiltruje, odpaří se a zbytek

se vyjme do diethyletheru. Etherový roztok se promyje vodou, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí. Získá se takto výchozí sloučenina a /viz Austral. J. Chem. 9,397 /1956// .

P ř í k l a d 12

4-aminooxy-piperidin-dihydrochlorid

Směs 1,08 g /0,005 mol/ N-BOC-4-aminooxy-piperidinu a 25 ml 1,3N methanolické kyseliny chlorovodíkové se míchá po dobu 8 hodin při teplotě místnosti a potom se ve vakuu odpaří. Po krystalisaci zbytku z methylalkoholu a diethyletheru se získá v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 182 °C /rozklad/ .

Výchozí sloučenina se získá následujícím způsobem :

a/ N-BOC-4-aminooxy-piperidin

Směs 3 g /0,00866 mol/ 2-/N-BOC-4-piperidyloxy/-1H-isoindol-1,3/2H/-dionu /příklad 1a// a 17 ml hydrazinhydrátu se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Potom se reakční směs smísí s 15 ml vody a 70 ml diethyletheru a dále se míchá po dobu 1,5 hodiny. Po analogickém zpracování, jaké je uvedeno v příkladě 5a/ se získá v názvu uvedená sloučenina ve formě krystalického zbytku.

Teplota tání : 51 až 52 °C .

P ř í k l a d 13

4-aminooxy-piperidin-sulfát

Roztok 2,32 g /0,02 mol/ 4-aminooxypiperi-

dinu v 50 ml ethylalkoholu se při teplotě místnosti a za míchání smísí se 20 ml 2N kyseliny sírové /0,02 mol/ a reakční směs se potom ochladí na teplotu 5 °C . Po filtraci a promytí sraženiny ethylalkoholem a diethyletherem se získá v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 245 až 247 °C /rozklad/ .

Výchozí sloučenina se vyrobí následujícím způsobem :

a/ 4-aminooxy-piperidin

Roztok 16 g /0,0846 mol/ 4-aminooxy-piperidin-dihydrochloridu /příklad 1, 2, 12/ v 10 ml vody se nanese na sloupec naplněný Amberlitem^R IRA-400 /aniontoměnič v hydroxylovém cyklu/ a eluuje se vodou. Po odpaření frakcí, obsahujících produkt, za vakua a při teplotě 40 °C se získá v názvu uvedená sloučenina ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

R_f = 0,11 /chromatografie na silikagelu na tenké vrstvě, pohyblivá fáze methylenchlorid : methylalkohol : koncentrovaný amoniak 40 : 10 : 1 /v/v// .

P ř í k l a d 14

4-aminooxy~~ja~~-piperidin-benzensulfonát

K roztoku 2,32 g /0,02 mol/ 4-aminooxy-piperidinu ve 20 ml ethylalkoholu se přidá roztok 3,16 g /0,02 mol/ kyseliny benzensulfonové ve 30 ml ethylalkoholu. Po zahuštění na objem asi 25 ml se za míchání přikape 30 ml diethyletheru. Vytvoří se krystalická sraženina, která se odfiltruje a promyje se diethyletherem, čímž se získá v názvu uvedená sloučenina.

Teplota tání : 110 až 112 °C .

P ř í k l a d 15

4-aminooxy-piperidin-adipát

Ke 35 °C teplému roztoku 2,32 g /0,02 mol/ 4-aminooxy-piperidinu a 2,92 g /0,02 mol/ kyseliny adipové v 70 ml ethylalkoholu se za míchání přidá 50 ml diethyletheru. Po ochlazení na teplotu místnosti, odfiltrování vytvořené krystalické sraženiny a jejím promytí diethyletherem se získá v názvu uvedená sloučenina. Teplota tání : 97 až 98 °C .

P ř í k l a d 16

Kapsle, obsahující 0,25 g účinné látky, například jedné ze sloučenin podle příkladů 1 až 15

Složení /pro 5000 kapslí/

účinná látka	1250 g
mastek	180 g
pšeničný škrob	120 g
stearát hořečnatý	80 g
laktosa	20 g

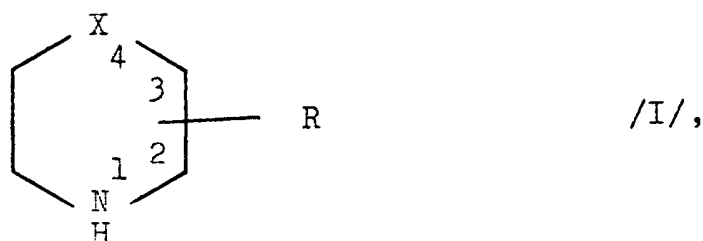
Práškovité substance se prosejí na síť o velikosti ok 0,6 mm a navzájem se smísí. Jedna dávka činí 0,33 g směsi a tato se naplní pomocí plničky do želatinových kapslí.

- 45 -

PRIL.	PRŮVODNÍ A OBJEVY	URAD	000721	07.1.92
-------	----------------------	------	--------	---------

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Heterocyklické hydroxylaminy obecného vzorce I



ve kterém značí X methylenovou skupinu, iminoskupinu,
kyslíkový atom nebo atom síry a

R skupinu $-\text{CH}_2/\text{n}-\text{O}-\text{NH}_2$, ve které
n značí číslo 0 , 1 nebo 2 ,
příčemž n neznačí 0 , když
zbytek R je vázán v poloze 2,

jakož i jejich soli .

2. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku
1 , v nichž X značí methylenovou skupinu, iminoskupinu
nebo kyslíkový atom, R je vázán v poloze 2 nebo 3
a n je 1 nebo 2 , jakož i jejich soli.

3. Sloučeniny obecného vzorce I podle náro-
ku 1 , v nichž X značí methylenovou skupinu nebo kys-
líkový atom, substituent R je vázán v poloze 2 nebo

3 a n je 1 nebo 2 , jakož i jejich soli.

4. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 , v nichž X značí methylenovou skupinu nebo kyslíkový atom , substituent R je vázán v poloze 3 a n je 1 , jakož i jejich soli.

5. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 , ve kterých značí X methylenovou skupinu, substituent R je vázán v poloze 4 a n je 0 nebo 1, jakož i jejich soli.

6. Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 5 .

7. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 , ve které značí X methylenovou ~~skupinu~~ skupinu a ve zbytku R značí n 0 , přičemž substituent R je vázán v poloze 4 kruhu o názvu 4-aminooxy-piperidin, jakož i její farmaceuticky přijatelné soli.

8. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 , ve které značí X kyslíkový atom a ve zbytku R značí n 1 , přičemž substituent R je vázán v poloze 3 kruhu, o názvu 2-aminooxymethyl-morfolin, jakož i její farmaceuticky přijatelné soli.

9. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 , ve které značí X methylenovou skupinu a ve zbytku R značí n 1 , přičemž substituent R je vázán v poloze 3 kruhu, o názvu 3-aminooxymethyl-piperidin, jakož i její farmaceuticky přijatelné soli.

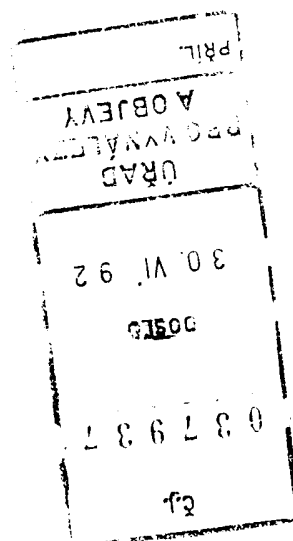
10. Farmaceutický preparát obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl podle nároku 1 a alespoň jeden farmaceuticky použitelný nosný materiál.

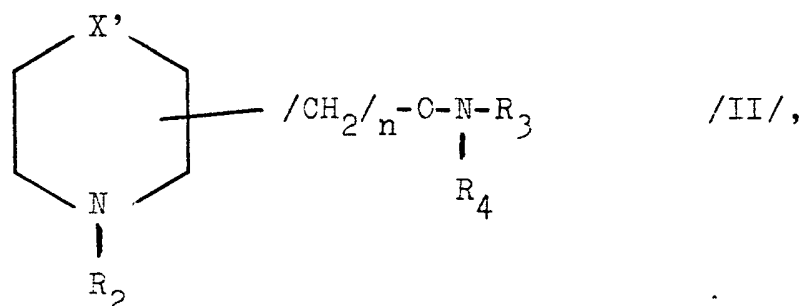
11. Farmaceutický preparát obsahující sloučeninu podle jednoho z nároků 1 až 5 a 7 až 9 nebo její farmaceuticky použitelnou sůl, společně s alespoň jedním farmaceuticky přijatelným nosným materiálem.

12. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli podle nároku 1 pro výrobu farmaceutických preparátů.

13. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

a/ ze sloučeniny obecného vzorce I, ve které je alespoň jedna aminoskupina chráněna, tedy ze sloučeniny obecného vzorce II





nebo její soli, ve kterém značí

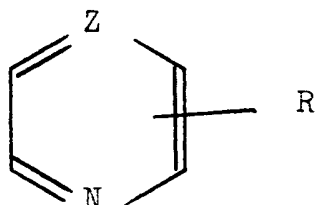
X' methylenovou skupinu, kyslíkový atom nebo skupinu N-R₁ a

n číslo 0, 1 nebo 2,

s tím opatřením, že n je různé od nuly, když je substituent $-\text{CH}_2/\text{n}-\text{O}-\text{NR}_3\text{R}_4$ vázán v poloze 2 a R₁, R₂, R₃ a R₄ nezávisle na sobě značí ochrannou skupinu aminoskupiny nebo vodíkový atom, s tím opatřením, že alespoň jedna ze skupin R₁, R₂, R₃ a R₄ představuje ochrannou skupinu pro aminoskupinu, nebo že R₁ a R₂ nezávisle na sobě značí ochrannou skupinu aminoskupiny nebo vodíkový atom a R₃ společně s R₄ tvoří bivalentní ochrannou skupinu aminoskupiny,

odštěpí ochranná skupina nebo skupiny aminoskupiny nebo aminoskupin, nebo se

b/ pro výrobu sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí, ve kterém značí X iminoskupinu nebo methylenovou skupinu, redukuje sloučenina obecného vzorce III



/III/,

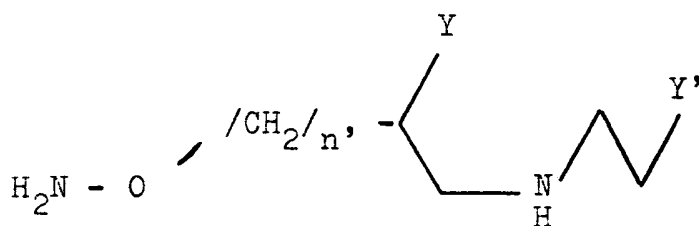
ve kterém značí Z dusíkový atom nebo methinovou skupinu CH a

R má výše uvedený význam,

nebo její sůl, nebo se

c/ pro výrobu sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí, ve kterém značí X iminoskupinu, kyslíkový atom nebo atom síry, substituent R je vázán v poloze 2 nebo 3 a n je číslo 1 nebo 2 ,

cyklisuje sloučenina obecného vzorce IV

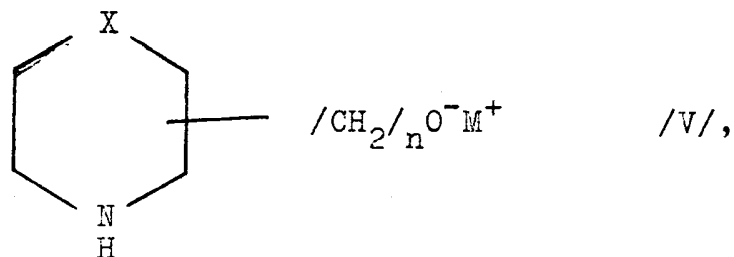


/IV/,

ve kterém značí n' číslo 1 nebo 2 a jeden ze zbytků Y a Y' značí hydroxylovou skupinu, aminoskupinu nebo sulfhydrylovou skupinu, přičemž druhý značí odštěpitelnou skupinu,

nebo její sůl, nebo se

d/ nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V



nebo její sůl, přičemž X a n mají výše uvedený význam, s tím opatřením, že n není nula, když je substituent $-/\text{CH}_2/n\text{O}^-\text{M}^+$ vázán v poloze 2, přičemž M^+ je kationt kovu,

se sloučeninou obecného vzorce VI



nebo její soli, přičemž A' značí nukleofugní odštěpitelnou skupinu,

a podle požadavků se získaná sloučenina obecného vzorce I převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I, získaná enantiomerní směs se rozštěpí na jednotlivé enantiomery a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I převede na sůl, nebo se získaná sůl sloučeniny obecného vzorce I převede na volnou sloučeninu nebo jinou sůl.