



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228941

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 131/00
//A 61 K 31/19

(22) Přihlášeno 21 09 81
(21) [FV 7384-82]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 26 09 80
(P 30 36 281.3)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 15 09 83
(45) Vydáno 15 08 86

(72)
Autor vynálezu

WOLF HANS PETER dr., HIRSCHBERG — GROSSSACHSEN, HEERDT
RUTH dr., MANNHEIM, HÜBNER MANFRED dr., LUDWIGSHAFEN,
KÜHNLE HANS dr., MANNHEIM, SCHMIDT FELIX HELMUT dr.,
MANNHEIM (NSR)

(73)
Majitel patentu

BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, MANNHEIM (NSR)

(54) Způsob přípravy O-substituovaných oximů pyrohroznové kyseliny

1

Vynález se týká způsobu přípravy nových O-substituovaných oximů kyseliny pyrohroznové, jejich fyziologicky vhodných solí, esterů a amidů, které jsou vhodné pro potírání diabetes, prediabetes, adisposites a arterosklerózy.

V německé zveřejněné přihlášce vynálezu DOS číslo 27 26 210 se popisují hydrazony pyrohroznové kyseliny s hydroglykemickým působením, které obsahují fenelzin (2-fenylethylhydrazin) a podobné sloučeniny jako hydrazinovou složku. Četné přitom používané hydraziny jsou známy jako látky brzdící monoaminoxidázu. Ve vysoké dávce mohou vyvolávat hypoglykémii (Adnitt P. I.: Hypoglycemic action of monoaminoxidase inhibitors, Diabetes 17, 628 až 633, 1980). Uvedená zveřejněná přihláška DOS si kladla za úkol zesílit hypoglykemické působení těchto hydrazinů a současně odstranit nežádoucí brzdění monoaminoxidázy. Tento úkol se řeší kondenzací hydrazinu s pyrohroznovou kyselinou.

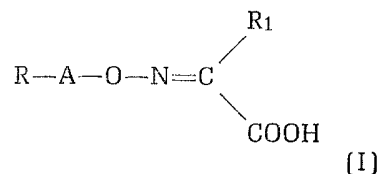
S překvapením se nyní zjistilo, že oximy pyrohroznové kyseliny a jejich deriváty, které obsahují jakožto hydroxylaminovou složku O-alkylované hydroxylaminy, mají hodnotné farmakologické vlastnosti, které nejsou známy u jejich základních hydroxylaminů. Oproti hydrazonům pyrohroznové ky-

2

seliny, známým z literatury, se vyznačují nové oximy pyrohroznové kyseliny svojí vysokou chemickou stálostí ve fyziologickém prostředí.

Sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu brzdí zvláště intestinální resorpci glukózy. Kromě toho je možné pozorovat výrazné hypoglykemické působení. Sloučeniny, připravené způsobem podle vynálezu, se proto hodí vynikajícím způsobem k ošetřování nemocných, u kterých po přijetí potravin s obsahem uhlohydrátů dochází k silné a dlouho trvající hyperglykémii. Může se jich proto používat jakožto léčiv při diabetes, prediabetes, adiposites a arteroskleróze.

Předmět vynálezu je tudíž způsob přípravy oximů pyrohroznové kyseliny obecného vzorce I



kde znamená

R atom vodíku, cykloalkylovou skupinu s

3 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cinnamylalkoxy skupinu, fenylaminoskupinu, fenyl-N-alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, fenylmerkaptoskupinu, arylovou skupinu nebo aryloxy skupinu vždy s 6 až 14 atomy uhlíku, přičemž arylová skupina nebo aryloxy skupina může mít jeden nebo dva substituenty ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, acetylaminoskupinu, nitrilovou skupinu, nitroskupinu a/nebo methylenedioxy skupinu,

A alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným nasyceným nebo nenasyceným řetězcem, která je popřípadě jednou nebo dvakrát substituována atomem halogenu nebo hydroxylovou skupinou a

R₁ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která má popřípadě jeden nebo dva substituenty ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitrilovou skupinu, fenylovou skupinu nebo karboxylovou skupinu, nebo znamená nitrilovou skupinu nebo formylovou skupinu, přičemž A—R nesmí znamenat methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, a jejich fyziologicky vhodných solí, esterů karboxylových kyselin a amidů.

Pro pracovníka s oboru je samozřejmé, že v případě, kdy R znamená alkoxy skupinu nebo aryloxy skupinu, musí mít A skupinu s přímým řetězcem a alespoň 2 atomy uhlíku, kterou je skupina R spojena s atomem kyslíku. Jinak by v takových případech byly sloučeninami obecného vzorce I acetaly, které jsou za fyziologických podmínek nestálé.

V souvislosti se syntézou alfa-aminokyselin se jako meziprodukty připravují 2-ethoxyiminopropionová kyselina (obecného vzorce I, R znamená atom vodíku a A znamená skupinu vzorce —CH₂—CH₂—) a 2-benzyloxyiminopropionová kyselina (obecného vzorce I, kde R znamená fenylovou skupinu a A skupinu vzorce —CH₂—) (viz W. E. Weayer a kol. J. Org. Chem. 15, 741, 1960). 2-Methoxyiminopropionová kyselina (obecného vzorce I, kde R znamená atom vodíku, A znamená skupinu vzorce —CH₂—) se při derivatizaci pyrohroznové kyseliny připravuje pro analytické účely (Y. Ishitoya a kol. Clin. Chim. Acta 27, 233, 1970). Farmakologické působení této sloučeniny nebylo dosud popsáno, takže její použití jakožto léčiva je nové.

Dalšími známými sloučeninami jsou methylester kyanomethoxyiminoglyoxylové kyseliny, ethylester kyanomethoxyiminoglyoxylové kyseliny (Beilstein 3, I, str. 775) a 2-benzyloxyimino-3-fenylpropionová kyselina (J. Org. Chem. 15, str. 741).

Cykloalkylovými skupinami se míní karbo-cyklické skupiny s 3 až 8 atomy uhlíku, s výhodou cyklohexylová skupina.

Arylovými skupinami ve významu symbolu R se míní aromatické uhlovodíkové skupiny s 6 až 14 atomy uhlíku, obzvláště fenylová a naftylová skupina.

Substituovanými arylovými skupinami se míní aromatické uhlovodíkové skupiny s 6 až 14 atomy uhlíku, které mají v jedné poloze nebo v několika polohách substituenty ze souboru zahrnujícího hydroxylovou skupinu, atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu nebo nižší alkoxy skupinu. Obzvláště přicházejí v úvahu popřípadě shora uvedenými skupinami substituovaná fenylová skupina a naftylová skupina. Atomy halogenu se vždy míní atom fluoru, chloru, bromu a jodu, s výhodou atom fluoru, chloru a bromu.

Nižšími alkylovými skupinami se ve všech případech míní uhlovodíkové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Tato definice platí také pro alkylový podíl alkoxy skupin. S výhodou se jakožto nižších alkylových skupin používá methylové a butylové skupiny a jakožto nižších alkoxy skupin methoxy skupiny.

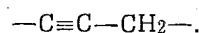
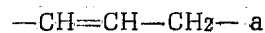
Aryloxy skupina obsahuje aromatický uhlovodíkový zbytek s 6 až 14 atomy uhlíku a zvláště znamená fenylovou skupinu.

Nerovnětveným alkylenovým řetězcem A se vždy míní:

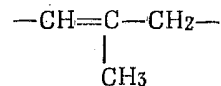


kde

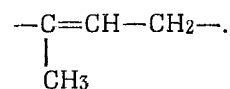
X znamená 1 až 8,



Jakožto rozvětvené skupiny A jsou zvláště výhodné tyto skupiny:



a



Jako fyziologicky nezávadné soli přicházejí v úvahu zvláště soli alkalických kovů, soli kovů alkalických zemin a amoniové soli, jakožto také popřípadě soli se biguanidy snižujícími obsah cukru v krvi, zvláště však sodné soli.

Jakožto estery karboxylových kyselin sloučenin obecného vzorce I se podle vynálezu míní obecně reakční produkty karboxylových kyselin a alkoholů. Výhodné jsou ja-

kožto alkoholové složky nižší jednomocné alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol nebo isopropanol.

Amidy obecného vzorce I obsahují jakožto aminovou složku například amoniak, monoalkylaminy a dialkylaminy, jako například 2-hydroxyethylamin a 1-methylpiperazin, jakož také aminokyseliny, přičemž se příkladně uvádějí p-aminobenzoová kyselina, antranilová kyselina, fenylalanin, alfa-alanin a beta-alanin, serin, valin, glycin, arginin.

Výhodnými typy sloučenin, připravovaných způsobem podle vynálezu, jsou deriváty 2-cinnamyloxyiminopropionové kyseliny, přičemž fenylový podíl může být také substituován. Rovněž jsou výhodnými deriváty pyrohroznové kyseliny, které mají v poloze 3 propionové kyseliny, jakožto substituent atom fluoru.

Vynález se rovněž týká způsobu přípravy všech stereoisomerních forem sloučenin obecného vzorce I, které jsou možné pro asymetrický atom uhlíku nebo pro dvojnou vazbu ($C=C$, $C=N$) u mnohých těchto sloučenin.

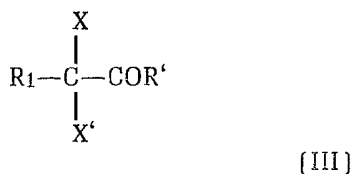
Oximy pyrohroznové kyseliny obecného vzorce I, kde R, R₁ a A mají shora uvedený význam, se způsobem podle vynálezu připravují tak, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce VI



kde

R a A mají shora uvedený význam a Y znamená reaktivní skupinu,

o sobě známým způsobem se sloučeninou obecného vzorce III,



kde

X a X' znamenají dohromady skupinu vzorce $=N-OH$ a kde

R₁ má shora uvedený význam, a

R' znamená hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo popřípadě substituovanou aminoskupinu a po provedených reakcích se popřípadě získaný derivát kyseliny převádí na volnou kyselinu obecného vzorce I, nebo se popřípadě získaná volná kyselina obecného vzorce I převádí na ester, na amid nebo na fyziologicky vhodnou sůl.

Jakožto reaktivní sloučeniny obecného vzorce IV přicházejí v úvahu zvláště sloučeniny, ve kterých znamená symbol Y anion silné kyseliny, například halogenovodíkové

kyseliny nebo sulfonové kyseliny. Výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterých znamená Y skupinu p-toluensulfonyloxyskupinu, atom chloru nebo atom bromu.

Reaktivní sloučenina obecného vzorce IV se ve vhodném polárním rozpouštědle, jako je například nižší alkohol, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, kde znamená X a X' dohromady skupinu vzorce $=N-OH$, za přísady zásaditého kondenzačního prostředku, jako je například hydroxid alkalického kovu nebo alkoholát alkalického kovu, s výhodou za tepla. Oximy pyrohroznové kyseliny se mohou popřípadě po neutralizaci nadbytečného kondenzačního prostředku extrahovat přímo z reakční směsi, například nepolárním rozpouštědlem, jako je diethylether, nebo ze zbytku reakční hmoty po odpaření, například polárním rozpouštědlem, jako jsou nižší alkoholy.

Soli karboxylové kyseliny obecného vzorce I připravují o sobě známým způsobem, například reakcí se vhodnými volnými zásadami, s uhlčitany nebo s alkoholáty.

Při shora uvedených způsobech, jakožto meziprodukty vznikající estery se mohou izolovat nebo se popřípadě mohou přímo zmýdelňovat na odpovídající karboxylové kyseliny. Naopak se mohou získané volné kyseliny obecného vzorce I o sobě známými způsoby převádět na žádané estery. Zmýdlenění esterů se s výhodou provádí v alkalickém prostředí.

Amidy obecného vzorce I, připravované způsobem podle vynálezu, se mohou o sobě známými způsoby připravovat z karboxylových kyselin nebo z jejich reaktivních derivátů reakcí s aminy.

Substituované hydroxylaminy, popřípadě jejich soli jsou zčásti novými sloučeninami. Příprava v čisté formě není obecně žádoucí, jelikož se může používat surových produktů. Mohou se připravovat o sobě známými způsoby, například reakcí sloučenin obecného vzorce IV s N-hydroxyftalimidem s následným odštěpením skupiny chránící kyselinu ftalovou, například hydrazinem nebo estery hydroxykarbamidové kyseliny a následným zmýdlením O-alkylovaných derivátů.

Jakožto antidiabetické přípravky přicházejí v úvahu všechny běžné orální a parenterální dávkovací formy, jako jsou například tablety, kapsle, dražé, sirupy, roztoky, suspenze, kapky, čípky atd. Za tímto účelem se účinná látka mísí s pevným nebo s kapalným nosičem a pak se převádí na žádanou formu. Jakožto pevné nosiče se uvádějí například škroby, laktóza, methylcelulóza, mastek, vysoce disperzní kyselina křemičitá, vyšemolekulární mastné kyseliny, jako kyselina stearová, želatina, agar-agar, fosforečnan vápenatý, stearát hořečnatý, živočišné a rostlinné tuky, pevné vysokomolekulární polymery, jako polyethylenglyko-

ly. Pro orální podávání vhodné přípravky mohou popřípadě obsahovat chuťové a sladící přísady.

Jakožto injekčního prostředí se používá s výhodou vody, která obsahuje pro vstřikovací roztoky obvyklé přísady, jako je stabilizační činidlo, zprostředkovač rozpouštění a/nebo pufr. Takovými přísadami jsou například acetátový nebo vlnanový pufr, ethanol, komplexotvorná látka, jako je například ethylenediamintetraoctová kyselina a její netoxické soli, nebo vysokomolekulární polymery, jako je například polyethylenoxid, k úpravě viskozity.

Pro léčení nemocí, při kterých dochází po přijetí potravin obsahujících uhlohydráty k silné a setrvávající hyperglykémii se používá farmakologicky účinných látek obecného vzorce I v jednotkových dávkách 10 až 600 a s výhodou 50 až 200 mg, přičemž se dávka podává podle potřeby jednou nebo několikrát za den.

Ze sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, jsou kromě sloučenin uvedených v příkladech výhodnými ještě zvláště následující kyseliny, popřípadě jejich soli a odpovídající estery a amidy:

2-(3,5-di-terc.butyl-4-hydroxycinnamyl-oximino)propionová kyselina,

2-(2-n-propoxycinnamyl-oximino)propionová kyselina,

2-(5-chlor-3-methylcinnamyl-oximino)-propionová kyselina.

V následujících příkladech jsou uvedeny některé z četných variant způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I. Příklady způsob podle vynálezu toliko objasňují a nijak jej neomezuji.

Příklad 1

Natrium-2-(2-methyl-oximino)propionát

Do roztoku 13,6 g (0,2 molu) natriumethylátu v 200 ml ethanolu se vnese za míchání nejdříve 10,3 g (0,1 molu) oximu pyrohroznové kyseliny. Pak se za teploty varu přikape pomalu 18,1 g (0,2 molu) beta-methylchloridu a udržuje se ještě po dobu 14 hodin na této teplotě. Pak se opět přidá 9,0 g (0,1 molu) beta-methylchloridu a 6,8 g (0,1 molu) natriumethylátu a v zahřívání se pokračuje po dobu dalších 7 hodin. Pak se za horka odsaje vzniklá sraženina a filtrát se odpaří. Zbytek po odpaření se překrystaluje z ethanolu.

Výtěžek je 7,3 g (61 % teorie), teplota tání 240 °C (za rozkladu).

Obdobným způsobem se získají z oximu pyrohroznové kyseliny a z dále uvedených sloučenin:

a) 2-methoxyethylbromid
natrium-2-(2-methoxyethoxyimino)propionát teplota tání 185 °C (za rozkladu),

b) 3-fenylpropylbromid
natrium-2-(3-fenylpropyloxyimino)propionát teplota tání 234 °C (za rozkladu) (ethanol — voda),

c) 2-fenoxyethylbromid
natrium-2-(2-fenoxyethoxyimino)propionát teplota tání 209 °C (za rozkladu) (ethanol),

d) 2-cyklohexylethylbromid
natrium-2-(2-cyklohexylethoxyimino)propionát teplota tání 234 až 235 °C (za rozkladu) (ethanol).

Příklad 2

2-(2-p-Tolyloxyimino)propionová kyselina

Nechává se reagovat 2-p-tolyloethylbromid a oxim pyrohroznové kyseliny způsobem popsaným v příkladu 1. Po uplynutí reakce se reakční směs odpaří. Zbytek se vyjme do malého množství vody, promyje se etherem a vodný roztok se okyslí. Sraženina se odfiltruje a usuší se.

Výtěžek je 41 % teorie, teplota tání 106 až 108 °C.

Obdobným způsobem se získají z oximu pyrohroznové kyseliny a z dále uvedených sloučenin:

a) 2-fenylethylbromid
2-(2-fenylethoxyimino)propionová kyselina, teplota tání 74 °C,

b) hexylbromid
2-hexyloxyiminopropionová kyselina, teplota tání 41 °C,

c) oktylbromid
2-oktyloxyiminopropionová kyselina, teplota tání 42 °C (těžký benzin),

d) 3-fenylpropargylbromid
2-(3-fenyl-2-propinyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 84 až 85 °C.

Vhodnou volbou výchozích látek se mohou stejným způsobem připravit tyto sloučeniny:

2-[3-(3-methylfenyl)propoxyimino]propionová kyselina,

2-[3-(4-methylfenyl)propoxyimino]propionová kyselina,

2-[3-(3-chlorfenyl)propoxyimino]propionová kyselina,

2-[3-(4-chlorfenyl)propoxyimino]propionová kyselina,
 2-[3-(3-methoxyfenyl)propoxyimino]propionová kyselina,
 2-[3-(4-methoxyfenyl)propoxyimino]propionová kyselina,
 2-(2-methyl-3-fenylpropoxyimino)propionová kyselina,
 2-[5-(3-chlorfenyl)pentylloxyimino]propionová kyselina,
 2-[5-(4-chlorfenyl)pentylloxyimino]propionová kyselina,
 2-[5-(4-methoxyfenyl)pentylloxyimino]propionová kyselina,
 2-(3-cyklohexyl-2-propenylloxyimino)propionová kyselina,
 2-(4-methylcinnamylloxyimino)propionová kyselina,
 2-(3-terc.butylcinnamylloxyimino)propionová kyselina,
 2-(3-bromcinnamylloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 107 až 109 °C,
 2-(3-cyanocinnamylloxyimino)propionová kyselina,
 2-(3,4-methylenedioxcinnamylloxyimino)propionová kyselina,
 2-(3-nitrocinnamylloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 131 až 132 °C,
 2-(3-aminocinnamylloxyimino)propionová kyselina,
 2-(3-acetamidocinnamylloxyimino)propionová kyselina,
 2-[3-(3-methylfenyl)-2-propinylloxyimino]propionová kyselina,
 2-[3-(4-methylfenyl)-2-propinylloxyimino]propionová kyselina,
 2-[3-(3-chlorfenyl)-2-propinylloxyimino]propionová kyselina,
 2-[3-(4-chlorfenyl)-2-propinylloxyimino]propionová kyselina,
 2-[3-(4-methoxyfenyl)-2-propinylloxyimino]propionová kyselina,
 2-(3-hydroxy-3-fenylpropoxyimino)propionová kyselina,

2-(2-hydroxy-3-fenylpropoxyimino)propionová kyselina,
 2-(2-chlor-3-fenylpropoxyimino)propionová kyselina,
 2-(beta-chlorcinnamylloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 116 až 118 °C,
 2-(3-oxo-3-fenylpropoxyimino)propionová kyselina,
 2-(2-oxo-3-fenylpropoxyimino)propionová kyselina,
 2-[2-(3-chlorfenoxy)propoxyimino]propionová kyselina,
 2-[2-(4-methoxyfenoxy)propoxyimino]propionová kyselina,
 2-[3-(3-chlorfenoxy)propoxyimino]propionová kyselina,
 2-[3-(4-chlorfenoxy)propoxyimino]propionová kyselina,
 2-[3-(4-methoxyfenoxy)propoxyimino]propionová kyselina,
 2-(2-hydroxy-3-fenylpropoxyimino)propionová kyselina,
 2-(3-anilinopropoxyimino)propionová kyselina,
 2-[3-(N-methylanilino)propoxyimino]propionová kyselina,
 2-(3-anilino-2-hydroxypropoxyimino)propionová kyselina,
 2-(3-fenylthiopropoxyimino)propionová kyselina,
 2-(2-cinnamylloxyethoxyimino)propionová kyselina,
 3-fluor-2-(2-propenylloxyimino)propionová kyselina,
 2-(2-propenylloxyimino)máselná kyselina,
 3-fluor-2-hexylloxyiminopropionová kyselina,
 2-(2-hexylloxyimino)máselná kyselina, teplota tání 236 až 137 °C (sodná sůl),
 3-hydroxy-2-(3-fenylpropoxyimino)propionová kyselina,
 3-fluor-2-(3-fenylpropoxyimino)propionová kyselina,
 2-(3-fenylpropoxyimino)máselná kyselina,

2-[3-(3-chlorfenyl)propoxyimino]-3-fluorpropionová kyselina,

2-[3-(3-chlorfenyl)propoxyimino]máselná kyselina,

3-fluor-2-[3-(3-methylfenyl)propoxyimino]propionová kyselina,

2-[3-(3-methylfenyl)propoxyimino]máselná kyselina,

3-oxo-2-cinnamyloxyiminopropionová kyselina,

2-cinnamyloxyimino-3,3-dichlorpropionová kyselina,

2-cinnamyloxyimino-3-kyano-propionová kyselina,

2-cinnamyloxyimino-4-kyanomáselná kyselina,

2-cinnamyloxyimino-3-hydroxypropionová kyselina,

2-(3-chlorcinnamyloxyimino)-3-fluorpropionová kyselina, teplota tání 92 až 94 °C,

2-(3-chlorcinnamyloxyimino)máselná kyselina, teplota tání 91 až 93 °C,

3-fluor-2-(3-methylcinnamyloxyimino)-propionová kyselina,

2-(3-methylcinnamyloxyimino)máselná kyselina,

3-hydroxy-2-(3-fenylpropin-2-yloxyimino)-propionová kyselina,

3-fluor-2-(3-fenylpropin-2-yloxyimino)-propionová kyselina,

2-(3-fenylpropin-2-yloxyimino)máselná kyselina,

2-[3-(3-chlorfenyl)propin-2-yloxyimino]-3-fluorpropionová kyselina,

2-[3-(3-chlorfenyl)propin-2-yloxyimino]máselná kyselina,

3-fluor-2-[3-(3-methylfenyl)propin-2-yloxyimino]propionová kyselina,

2-[3-(3-methylfenyl)propin-2-yloxyimino]máselná kyselina,

3-fluor-2-(2-fenoxypropoxyimino)propionová kyselina,

2-(2-fenoxypropoxyimino)máselná kyselina,

2-(gama-methylcinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 56 až 58 °C,

2-cinnamyloxyiminopropionová kyselina, teplota tání 89 až 91 °C,

2-(beta-methylcinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 139 °C,

2-(3-chlorcinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 99 až 101 °C,

2-(2-chlorcinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 88 až 90 °C (methanol — voda),

2-(4-chlorcinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 114 až 116 °C (ethylacetát — těžký benzin),

2-(allyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 38 až 39 °C,

2-(4-fluorcinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 98 až 100 °C,

2-(3-trifluormethylcinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 103 až 105 °C,

2-(3-methylcinnamyloxyimino)propionová kyselina, sodná sůl: teplota tání 240 °C (za rozkladu),

2-(4-terc.butylcinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 114 až 116 °C,

2-(3-methoxycinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 91 až 92 °C,

2-(2-methoxycinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 84 až 86 °C,

2-(5-chlor-2-methylcinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 112 °C,

2-(5-chlor-2-methoxycinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 124 až 126 stupňů Celsia,

2-[3-(1-naftyl)-2-propenyloxyimino]propionová kyselina, teplota tání 85 až 87 °C,

2-(3,5-dichlorcinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 101 až 104 °C,

2-(5-chlor-2-methoxy-beta-methylcinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 108 až 110 °C,

2-(5-brom-2-methoxycinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 118 až 120 °C,

2-(5-fluor-2-methoxycinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 114 až 116 °C,

2-(2-methoxy-5-trifluormethylcinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 120 až 123 °C,

2-(2,5-dimethoxycinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání 74 až 76 °C,

2-(2-methoxy-5-methylcinnamyloxyimino)propionová kyselina, teplota tání sodné soli 218 °C,

2-(cinnamyloxyimino)-3-fluorpropionová kyselina, teplota tání 81 až 83 °C,

3-chlor-2-cinnamyloxyiminopropionová kyselina, teplota tání 95 až 98 °C,

cinnamyloxyiminooctová kyselina, teplota tání 85 až 88 °C,

2-cinnamyloxyiminomáselná kyselina, teplota tání 75 až 77 °C,

2-cinnamyloxyimino-3-methylomáselná kyselina, teplota tání sodné soli 220 °C (za rozkladu),

2-cinnamyloxyiminovalerová kyselina, teplota tání 53 až 55 °C,

2-cinnamyloxyimino-4-methylvalerová kyselina, teplota tání 60 až 62 °C

2-cinnamyloxyimino-3-methylvalerová kyselina, teplota tání 57 až 59 °C,

2-cinnamyloxyiminooctanová kyselina, teplota tání 56 až 58 °C,

2-cinnamyloxyimino-3-fenylpropionová kyselina, teplota tání 84 až 86 °C,

2-cinnamyloxyiminopyrohroznová kyselina, teplota tání 124 až 126 °C,

2-cinnamyloxyiminoglutarová kyselina, teplota tání 121 až 123 °C,

natrium-2-(4-fenylbutoxyimino)propionát, teplota tání 215 až 216 °C,

natrium-2-(5-fenylpentyoxyimino)propionát, teplota tání 209 až 212 °C

natrium-2-(2-fenoxypropoxyimino)propionát, teplota tání 204 až 206 °C,

2-(3-fenoxypropoxyimino)propionová kyselina, teplota tání 86 až 88 °C,

2-[2-(4-chlorfenoxy)propoxyimino]propionová kyselina, teplota tání 70 až 73 °C,

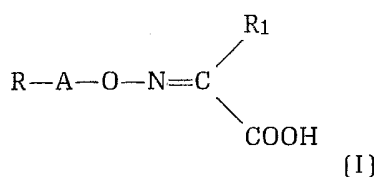
2-cinnamyloxyiminopropionová kyselina, teplota tání 89 až 91 °C,

methylester 2-cinnamyloxyiminopropionové kyseliny, teplota tání 89 až 91 °C,

2-(3-fluorcinnamyloxyimino)pyrohroznová kyselina, teplota tání 88 až 90 °C (ethylacetát a těžký benzin).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy O-substituovaných oximů pyrohroznové kyseliny obecného vzorce I



kde znamená

R atom vodíku, cykloalkylovou skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku cinnamyloxy skupinu, fenylaminoskupinu, fenyl-N-alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, fenylmerkaptoskupinu, arylovou skupinu nebo aryloxy skupinu vždy s 6 až 14 atomy uhlíku, přičemž arylová skupina nebo aryloxy skupina, může mít jeden nebo dva substituenty ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, trifluormethyllovou skupinu, aminoskupinu, acetyla-

minoskupinu, nitrilovou skupinu, nitroskupinu a/nebo methyldioxoskupinu,

A alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným nasyceným nebo nenasyceným řetězcem, která je popřípadě jednou nebo dvakrát substituována atomem halogenu nebo hydroxylovou skupinou a

R₁ atom vodíku alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která má popřípadě jeden nebo dva substituenty ze souboru zahrnujícího atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nitrilovou skupinu, fenyllovou skupinu nebo karboxylovou skupinu, nebo znamená nitrilovou skupinu nebo formylovou skupinu,

přičemž R—A nesmí znamenat methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo benzylovou skupinu, a jejich fyziologicky vhodných solí, esterů karboxylových kyselin a amidů, vyznačený tím, že sloučenina obecného vzorce IV

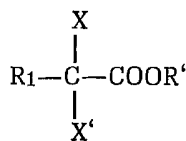


kde

R a A mají shora uvedený význam a kde znamená

Y reaktivní skupinu,

se nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III,



(III)

kde

X a X' znamenají dohromady skupinu vzorce $=\text{N}-\text{OH}$,

R₁ má shora uvedený význam, a

R' znamená hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou aminoskupinu, a popřípadě se získaný derivát kyseliny převádí na volnou kyselinu obecného vzorce I nebo popřípadě se volná kyselina převádí na ester, na amid nebo fyziologicky vhodnou sůl.