

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

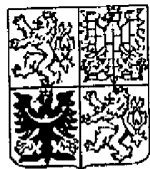
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

4210-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09. 06. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.06.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96MI/001257**

(33) Země priority: **IT**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 06. 99**
(Věstník č. 6/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/02987**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/49691**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 257/02
C 07 D 487/22

// (C 07 D 487/22,
C 07 D 235:00)

(71) Přihlášovatel:

BRACCO S. P. A., Milano, IT;

(72) Původce:

Argese Maria, Milano, IT;

Ripa Giorgio, Milano, IT;

Scala Alessandro, Milano, IT;

Valle Vittorio, Milano, IT;

(74) Zástupce:

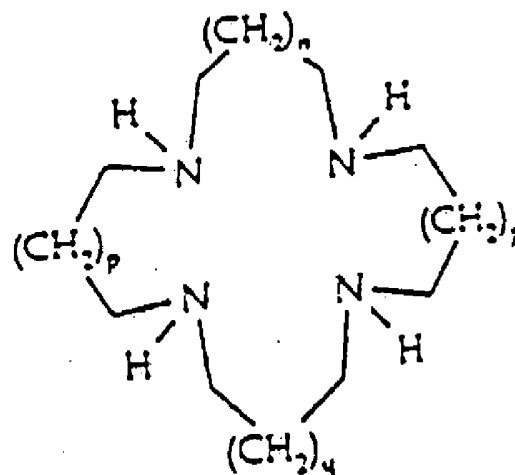
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha
1, 11196;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby tetrazamakrocyclických
sloučenin**

(57) Anotace:

Způsob výroby tetraazamakrocyclických sloučenin obecného vzorce I, v němž jednotlivé obecné symboly mají význam, uvedený v hlavním nároku, spočívá v tom, že se a/ kondenzují polyaminy s glyoxalovým derivátem, b/ výsledné látky se kondenzují s alkylačním činidlem, c/ výsledné látky se oxidují s oxidačním činidlem za vzniku produktů, které se d/ hydrolyzují v kyselém vodném roztoku za vzniku sloučenin obecného vzorce I. Výsledné látky lze použít k přípravě kontrastních prostředků pro lékařskou diagnostiku při zobrazování pomocí magnetické rezonance.



CZ 4210-98-A3

05.03.99

04.03.99

- 1 -

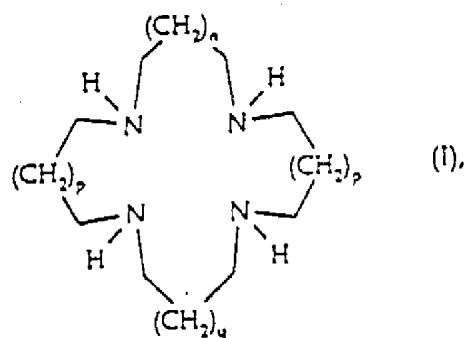
Způsob výroby tetraazamakrocyclických sloučenin

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby tetraazamakrocyclických sloučenin.

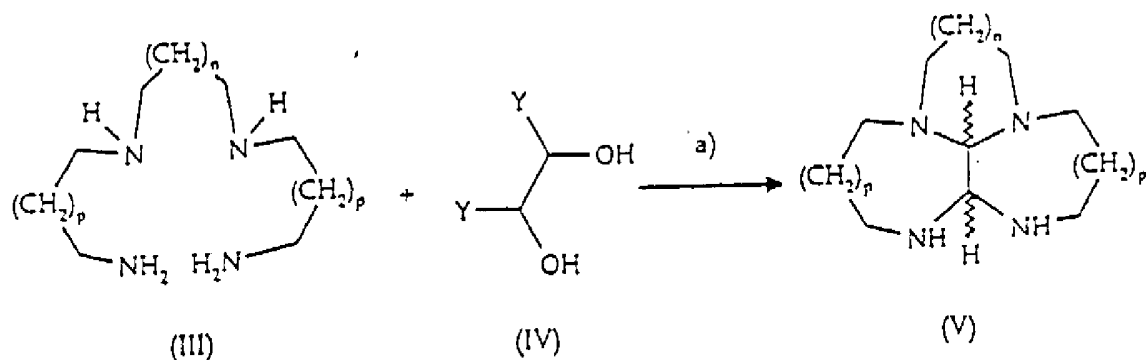
Podstata vynálezu

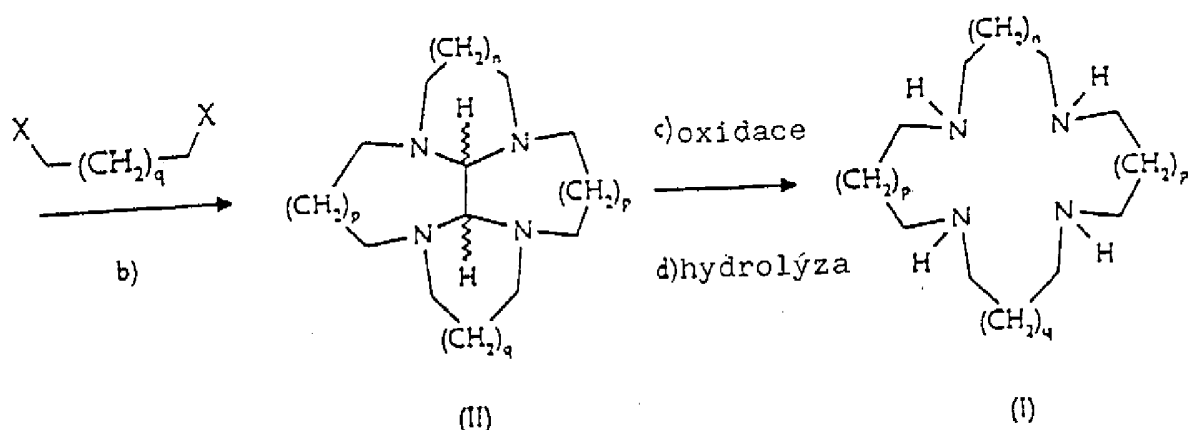
Podstatu vynálezu tvoří způsob výroby tetraazamakrocyclických sloučenin obecného vzorce I



kde n , p a q mohou nezávisle znamenat 0 nebo 1,
probíhající po jednotlivých stupních schematu 1:

S c h e m a 1





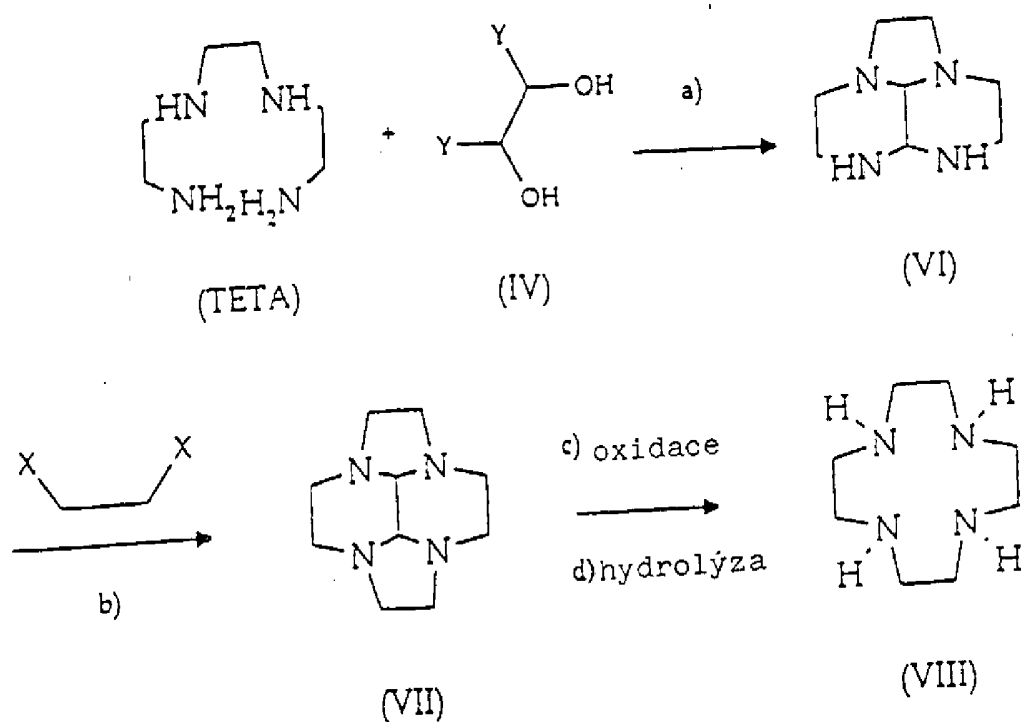
postup probíhá tak, že

- kondenzují se polyaminy vzorce III s glyoxalovým derivátem vzorce IV, v němž Y znamená $-OH$ (glyoxalhydrát) nebo skupinu $-SO_3^-Na^+$ (Bertagniniho sůl) ve vodě nebo v rozpouštědle, rozpustném ve vodě nebo ve směsi těchto látek při teplotě 0 až 50 °C v přítomnosti stechiometrického množství nebo malého přebytku hydroxidu vápenatého za vzniku sloučeniny vzorce V,
- sloučenina vzorce V se kondenzuje s alkylačním činidlem vzorce $X-CH_2-(CH_2)_q-CH_2-X$, kde q má svrchu uvedený význam a X znamená atom halogenu nebo reaktivní derivát kyseliny sulfonové, v alespoň stechiometrickém množství v přítomnosti nejméně 2 mol baze ze skupiny uhličitů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin na 1 mol sloučeniny vzorce V při teplotě 25 až 150 °C za vzniku sloučeniny vzorce II,
- sloučenina vzorce II se oxiduje působením oxidačního činidla ve vodě nebo ve dvofázovém systému, tvořeném vodou a organickým rozpouštědlem, odolným proti oxidaci při teplotě 0 až 100 °C za vzniku směsi oxidačních produktů, načež se

- d) oxidační produkty hydrolyzují v kyselém vodném roztoku při pH nižším než 2 nebo v alkalickém vodném roztoku při pH vyšším než 12 při teplotě 110 až 200 °C za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

Zvláště výhodný je způsob výroby 1,4,7,10-tetraazacyklo-dodekanu, Cyclenu vzorce VIII, který je sloučeninou obecného vzorce I, v němž n , p a q znamenají 0, postup probíhá podle následujícího schematu 2.

S c h e m a 2



1,4,7,10-tetraazacyklododekan je prekursor pro syntézu makrocyclických chelatačních činidel pro kovové ionty vzhledem k tomu, že uvedená chelatační činidla tvoří s kovovými ionty stálé komplexy.

Zvláště vhodné jsou komplexy s paramagnetickými kovovými ionty, zvláště ionty gadolinia v těchto chelátech pro použití

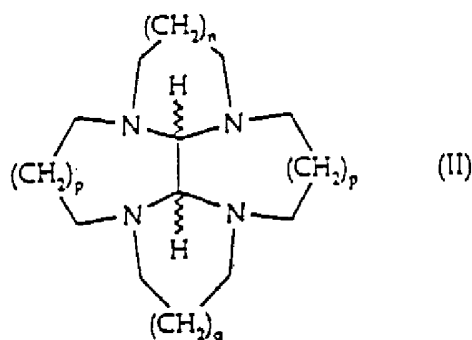
k lékařské diagnostice při zobrazování pomocí magnetické resonance MRI, jinak spojené s obtížemi vzhledem k vysoké toxicitě volného iontu. V současné době se dodávají dva kontrastní prostředky, Dotarem^R a Prohance^R, jde o dva komplexy gadolinia se strukturou na bazi Cyclenu, další prostředky jsou stále ještě ve stadiu zkoušek.

Z uvedeného důvodu je velmi důležité vypracovat vhodný syntetický postup pro tento "stavební blok", tak, aby byl hospodárný i při průmyslové výrobě.

Při provádění způsobu podle vynálezu se jako výchozí látky užívají lineární polyaminy, glyoxal, alkyldehalogenidy, všechny tyto látky jsou levné, dále se užívají vhodná oxidační činidla.

Z toho vyplývá, že způsob podle vynálezu je hospodárný a přitom vhodný z hlediska ochrany životního prostředí vzhledem k tomu, že nevyžaduje přípravu tosylderivátů aminů, které se jinak běžně užívají při známé syntéze podle publikace Richman-Atkins, J. Am. Chem. Soc., 96, 2268, 1974.

Klíčovým meziproduktem při provádění nového postupu je tetracyklický derivát obecného vzorce II



kde n , p a q mají svrchu uvedený význam,

05.03.99

04.03.99

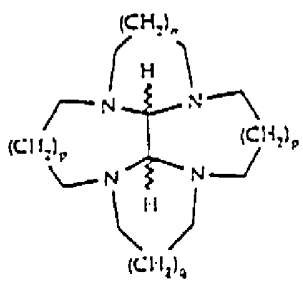
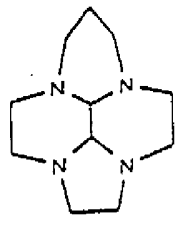
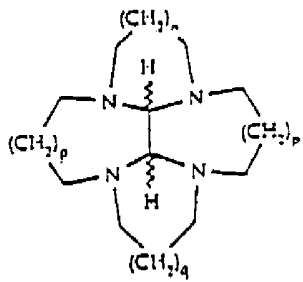
- 5 -

přičemž 2 atomy vodíku, vázané na uhlíkové atomy můstku mohou mít konfiguraci cis nebo trans v závislosti na velikosti tetracyklického derivátu.

Pro výrobu 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu je zvláště vhodný meziprodukt obecného vzorce VII.

Produkty tohoto typu již byly v literatuře popsány. Například v publikaci G. R. Weismna, S.C.H. Ho, V. Johnson, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 335 je popsána syntéza tetracyklických látek, uvedených v následující tabulce 1 bez uvedení jejich použití s cílem studia stereochemie centrální vazby těchto látek.

T a b u l k a 1

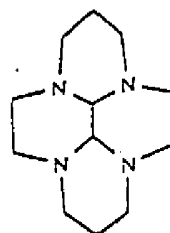
n	p	q	
0	0	0	
1	0	0	
n	p	q	

05.03.99

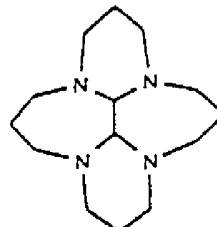
04.03.99

- 6 -

1 0 1



1 1 1



Mimoto je v literatuře možno najít další způsoby syntézy, vycházející z polyazamakrocyclických látek a lyoxalu a prováděné ve vodných roztocích nebo v dipolárních aprotických rozpouštědlech, například acetonitrilu, jde například o následující publikace: W. Choinski, R. A. Kolinski, Polský pat. spis č. 101 075 a Chemical Abstracts, 1980, 92, 94444x, a R. A. Kolinski, F. G. Riddell, Tetrahedron Lett., 1981, 22, 2217.

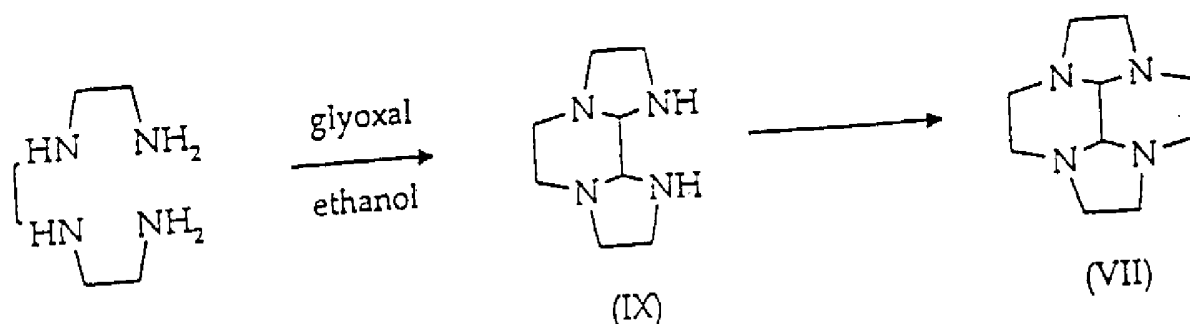
Hlavní vlastností sloučenin vzorce II, která je ve svrchu zmíněných publikacích rovněž uváděna, je výjimečná stálost za basických nebo kyselých hydrolytických podmínek a také stálost proti redukčním činidlům, která tyto látky odlišuje od necyklických aminosloučenin. Tato stálost však až dosud vylučovala použití těchto tetracyklických látek jako přímých prekursorů polyazamakrocyclických sloučenin, přičemž v některých publikacích se vyžaduje použití tetrazamakrocyclických sloučenin jako výchozích látek, například v G. R. Weisman, S.C.H. Ho, V. Johnson, Tetrahedron Lett., 1980, 21, 335.

V poslední době byl v mezinárodní patentové přihlášce WO 96/28432 popsán syntetický postup pro výrobu sloučeniny vzorce VII podle následujícího reakčního schématu.

05.03.99

04.03.99

- 7 -



Struktura meziproductu vzorce IX je odlišná od struktury meziproductu VI, jehož syntéza je součástí způsobu podle vynálezu, jak bude popsáno dále v příkladu 1B. Jde o strukturu tvořenou třemi kruhy 5, 6, 5 (čísla znamenají počet atomů, tvořících kruh tricyklického systému).

Podmínky pro syntézu sloučeniny vzorce IX, popsané ve WO 96/28432 neodpovídají podmínkám pro výrobu meziproductu vzorce VI podle vynálezu, které vyžadují použití hydroxidu vápenatého.

V přihlášce WO 96/28432 se rovněž uvádí, že meziproduct vzorce VII je možno převést na 1,4,7,10-tetraazacyklododekan vzorce VIII hydrolýzou v kyselém prostředí, například působením kyseliny bromovodíkové nebo zahříváním s hydroxylaminem v ethanolu.

Hydrolýza působením kyseliny bromovodíkové, popisovaná v příkladové části přihlášky WO 96/28432 je v rozporu s literárními údaji, popisujícími neočekávanou stálost sloučeniny vzorce II ve vodných roztocích kyselin (Weisman, Tetr. Lett., 1980, 21, 335).

Reakce s hydroxylaminem v ethanolu podle WO 96/28432 vyžaduje použití velkého přebytku hydroxylaminu ve volné

05.03.99

04.03.99

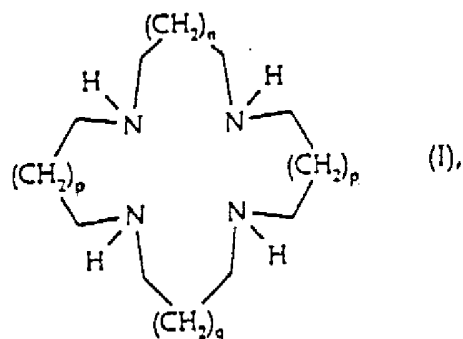
- 8 -

formě. Tyto podmínky, které lze použít v laboratorním měřítku, nejsou vhodné pro průmyslový postup vzhledem k nebezpečnosti hydroxylaminu, takže při těchto postupech je nutno dbát přísných bezpečnostních opatření včetně odstranění zbytků této látky.

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že sloučeniny vzorce II dávají po oxidaci vhodným oxidačním činidlem vznik směsi produktů, které je možno převést na tetraazamakrocyclické sloučeniny obecného vzorce I jednoduchou hydrolýzou.

Tyto podmínky jsou velmi výhodné i v průmyslovém měřítku z ekonomického i ekologického hlediska.

Podstatu vynálezu tedy tvoří nový způsob výroby tetraazamakrocyclických sloučenin obecného vzorce I



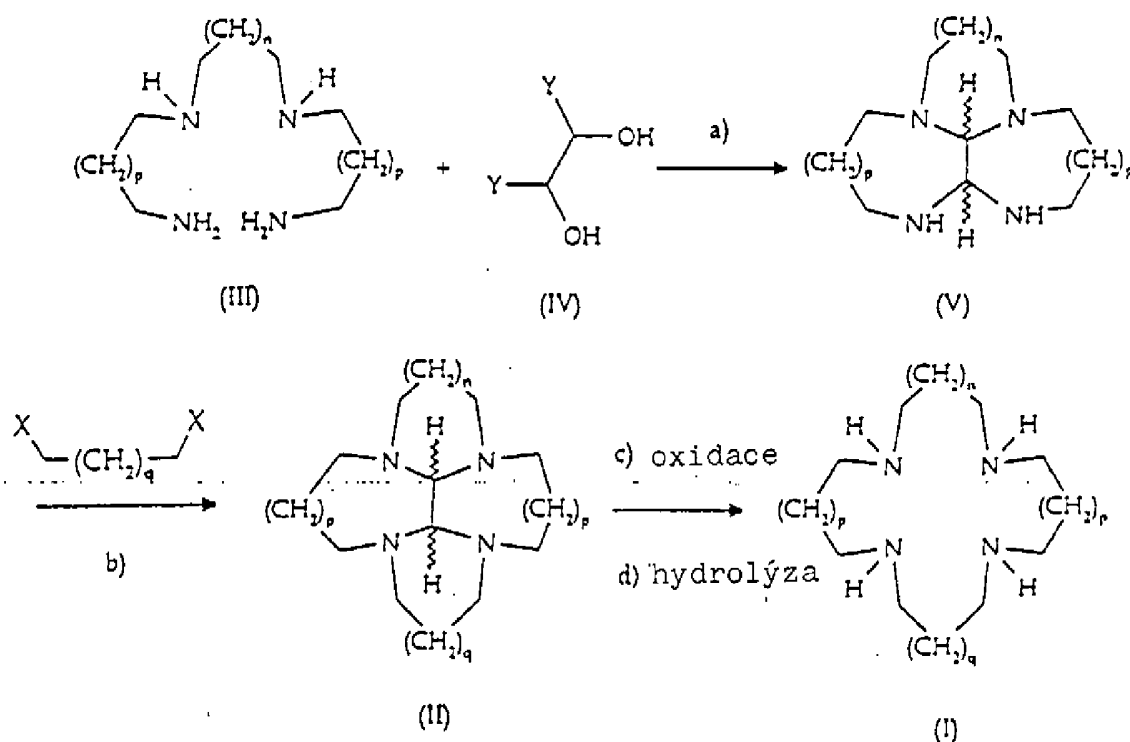
kde n , p a q nezávisle znamenají 0 nebo 1,

postup probíhá podle následujícího schématu 1:

05.03.99

04.03.99

- 9 -



postup probíhá tak, že se

- a) polyaminy obecného vzorce III kondenzují s glyoxylovým derivátem obecného vzorce IV, v němž Y znamená -OH (glyoxalhydrát) nebo $-SO_3^-Na^+$ (Bertagniniho sůl) ve vodě nebo v rozpouštědle, rozpustném ve vodě nebo ve směsi těchto látek při teplotě 0 až 50 °C v přítomnosti stechiometrického množství nebo malého přebytku hydroxidu vápenatého za vzniku sloučeniny obecného vzorce V,
- b) sloučenina vzorce V se kondenzuje s alkylačním činidlem vzorce $X-CH_2-(CH_2)_q-CH_2-X$, kde q má svrchu uvedený význam a X znamená atom halogenu nebo reaktivní derivát kyseliny sulfonové, v alespoň stechiometrickém množství v přítomnosti nejméně 2 mol baze ze skupiny uhličitů alkalických kovů nebo kovů alkalických zemí na 1 mol sloučeniny vzorce V při teplotě 25 až 150 °C za vzniku sloučeniny vzorce II,

- c) sloučenina vzorce II se oxidaže působením oxidačního činidla ve vodě nebo ve dvoufázovém systému, tvořeném vodou a organickým rozpouštědlem, odolným proti oxidaci při teplotě 0 až 100 °C za vzniku směsi oxidačních produktů, načež se
- d) oxidační produkty hydrolyzují v kyselém vodném roztoku při pH nižším než 2 nebo v alkalickém vodném roztoku při pH vyšším než 12 při teplotě 110 až 200 °C za vznikem sloučeniny obecného vzorce I.

Výhodné je použití způsobu podle vynálezu pro výrobu následujících látek:

1,4,7,10-tetraazacyklotridekan, jde o sloučeninu vzorce I, v němž $n = 1$ a p a q znamenají 0,

1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan, jde o sloučeninu vzorce I, v němž $n = 0$, $p = 1$ a $q = 0$,

1,4,8,12-tetraazacyklopentadekan, jde o sloučeninu vzorce I, v němž $n = 1$, $p = 1$ a $q = 0$.

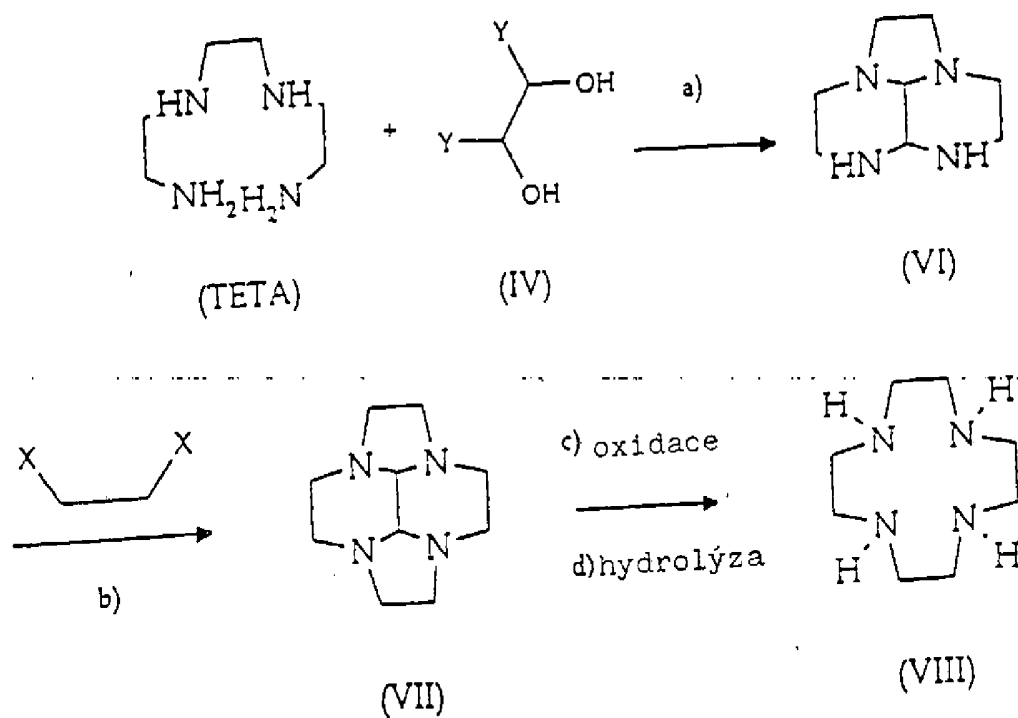
Zvláště výhodné je využití způsobu podle vynálezu pro výrobu 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu, známého jako Cyclen, vzorce VIII, jde o sloučeninu vzorce I, v němž n , p i q znamenají 0. Postup probíhá podle následujícího reakčního schématu přes přípravu meziproduktů, 3H,6H-2a,5,6,8a-oktahydro-tetraazacenaftylenu vzorce VI, vychází se z triethylentetraaminu TETA, odpovídajícího sloučenině vzorce III, v němž n i $p = 0$ a s následnou přípravou dalšího meziproduktu, 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylenu vzorce VII

05.03.99

04.03.99

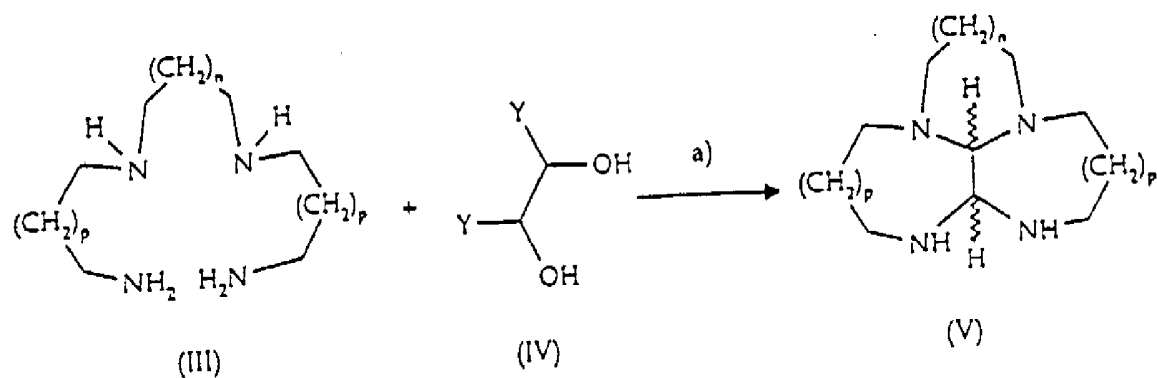
- 11 -

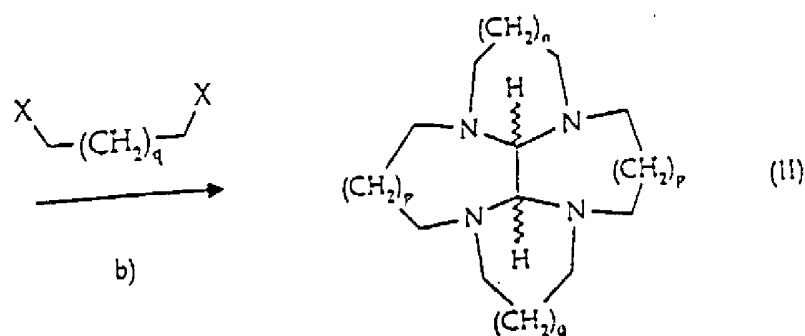
S c h e m a 2



Součástí podstaty vynálezu tvoří také syntetický postup pro výrobu tetracyklických sloučenin vzorce II, který zahrnuje pouze stupně a) a b) schematu 1, postup je znázorněn v následujícím schematu 3

S c h e m a 3





Výhodné je využití tohoto postupu pro výrobu sloučenin z následující skupiny:

2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylen, v němž n, p a q ve sloučenině vzorce II znamenají 0,

7H-2a,4a,6a,9a-dekahydrotetraazacyklohept/jkl/-as-indacen, jde o sloučeninu vzorce II, v němž n = 1, p a q = 0,

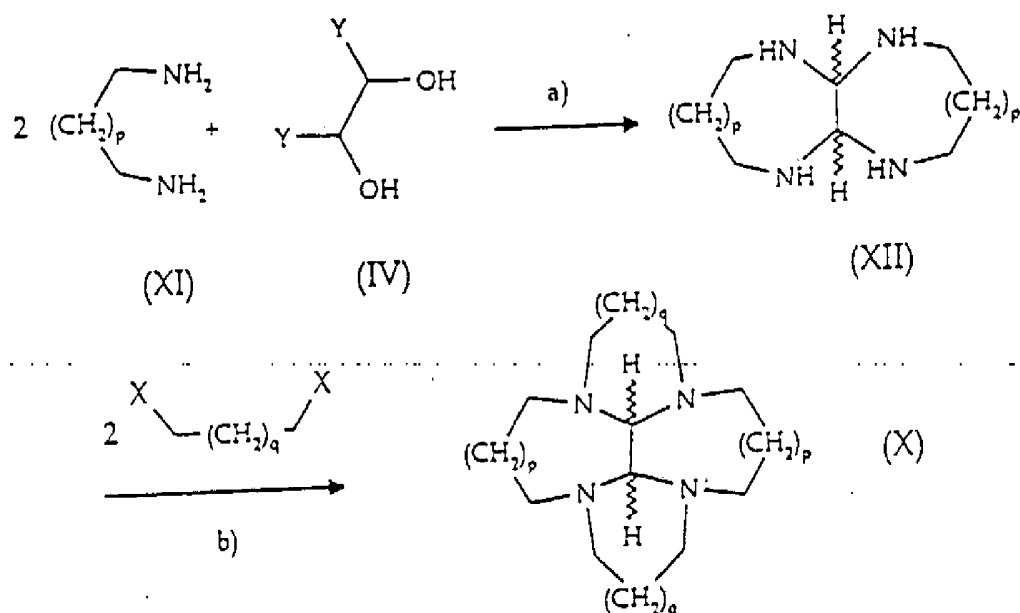
1H,6H-3a,5a,8a,10a-dekahydrotetraazapyren, jde o sloučeninu vzorce II, v němž n = 0, p = 1 a q = 0,

1H,6H,9H-3a,5a,8a,11a-dekahydrotetraazacyklohepta/def/fenanthren, jde o sloučeninu vzorce II, kde n = 1, p = 1 a q = 0.

Zvláště výhodné je syntéza 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylen, který je meziproduktem pro syntézu 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu.

Součástí podstaty vynálezu tvoří rovněž alternativní způsob výroby sloučenin obecného vzorce II, v němž n = q, při němž vznikají sloučeniny vzorce X, vychází se z lineárních diamínů vzorce XI, v nichž symbol n není přítomen, postup probíhá podle následujícího schématu 4

S c h e m a 4



toto schema je tvořeno stupni a) a b) stejně jako schema 1, rozdíl je v množství reakčních složek, které se přidávají tak, jak je uvedeno ve schematu 4 nebo v malém přebytku.

Pokud jde o stupeň b), je možno v případě schematu 1 i 4 v případě, že $q = 0$ užít jako rozpouštědlo i 1,2-dichlor-ethan, který může být rovněž reakční složkou.

Alkylačním činidlem ve stupni b) je, jak již bylo svrchu uvedeno, dihalogenid nebo diol, v němž byly hydroxyskupiny substituovány ve formě reaktivních esterů s kyselinou sulfonovou, může jít například o tosyláty, mesyláty nebo nosyláty.

Alkylační činidlo se přidává v množství nejméně 1 mol na 1 mol meziprojektu vzorce V nebo nejméně 2 mol na 1 mol meziprojektu vzorce XII.

Reakce se provádí v přítomnosti anorganické baze, s výhodou uhličitanu alkalického kovu a tato база se přidává v množství nejméně 2 mol na 1 mol alkylačního činidla.

Teplota se v závislosti na použitém rozpouštědle a alkylačním činidle může pohybovat v rozmezí 25 až 150, s výhodou 50 až 80 °C. Doba reakce je 1 až 48 hodin.

Po ukončení cyklizace se suspenze zchladí a nerozpustné soli se odfiltrují.

Filtrát se odpaří na odparek a sloučenina obecného vzorce II nebo analogická sloučenina vzorce X se z odparku extrahuje za použití apolárního rozpouštědla, například hexanu nebo toluenu. Produkt se pak odpaří na pevný odparek, čímž se podle schématu 1 získají sloučeniny vzorce II nebo se podle schématu 4 získají sloučeniny vzorce X.

Při oxidaci sloučenin obecného vzorce II a X podle stupně c) ze schématu 1 je možno užít oxidační činidlo, uváděná v literatuře pro oxidaci alifatických aminů, například v publikaci J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley-Interscience, použitelné jsou například tyto látky:

- deriváty přechodných kovů s vysokou úrovní oxidace, jako manganistan draselný,
- deriváty halogenů s pozitivním oxidačním stavem, například chlornan sodný,
- halogeny, jako brom a chlor,
- peroxidy, jako peroxid vodíku,
- soli perkyselin, jako persíran sodný,
- kyslík: v kyselém roztoku zvláště v koncentrovaném roztoku kyseliny sírové.

05.03.99

04.03.99

- 15 -

Další možností je použití kovových solí, například chloridu železitého ve směsi s kyslíkem.

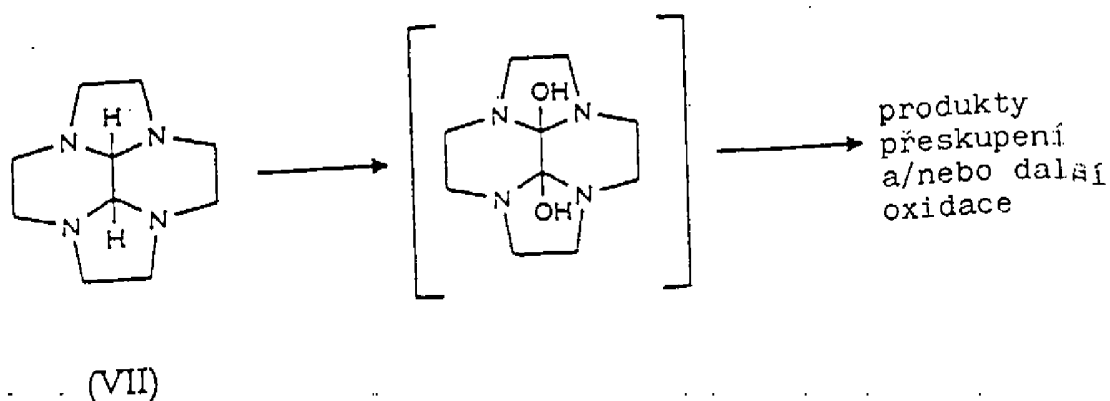
Kromě obvyklých oxidačních činidel je možno použít také látky, známé jako redukční činidla. Tyto látky neočekávaně působí vzhledem ke sloučeninám vzorce II a X jako oxidační činidla. Typickým příkladem může být použití hydrogensířičitanu sodného v mírně kyselém nebo neutrálním roztoku.

Oxidace se obvykle provádí ve vodě, avšak při použití některých oxidačních činidel je možno přidat organické rozpouštědlo, například kyselinu octovou v případě použití bromu, za podmínek, popsanych v literatuře, například v publikaci Deno a další, J. Am. Chem. Soc., 1968, 3502. Hodnota pH závisí na použitém oxidačním činidle. Například manganistan obvykle reaguje v neutrálním nebo mírně alkalickém roztoku, kdežto chlorid železitý a kyslík reagují v kyselém nebo silně kyselém roztoku.

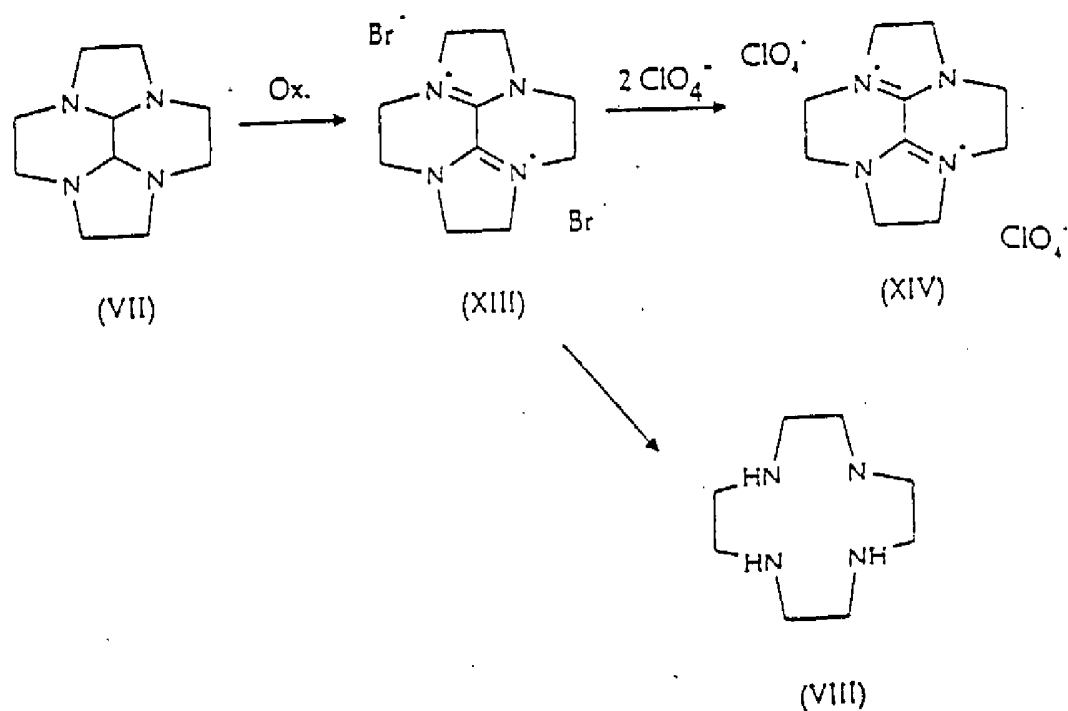
Teplota a doba reakce rovněž závisejí na oxidačním činidle. Při nejmírnějších podmínkách se užívá manganistan ve vodě a reakce trvá 1 až 2 hodiny při teplotě 0 až 10 °C, při použití peroxidu vodíku nebo chlornanu probíhá reakce přibližně 48 hodin a je nutno použít vyšší teploty až 100 °C.

Při oxidaci sloučenin vzorce II a X vznikají obvykle velmi nestálé dihydroxylové deriváty, což vede k přeměně přeskupením na jiné produkty, může také dojít k oxidaci, jak je znázorněna v následujícím schematu 5 v případě, 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylenu vzorce VII.

S c h e m a 5



V průběhu oxidace sloučeniny vzorce VII působením bromu v mírně kyselém roztoku se vzniklý dihydroxylát převede na produkt vzorce XIII s dikationtovou strukturou, který se izoluje jako chloristan vzorce XIV, téměř nerozpustný ve vodě, přidáním chloristanového iontu k oxidačnímu roztoku, jak bude dále popsáno v příkladové části:

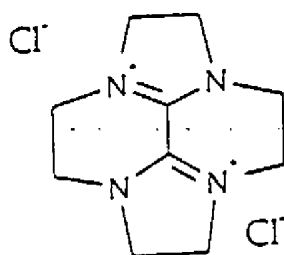


05.03.99

04.03.99

- 17 -

Další soli je možno připravit ze sloučenin vzorce XIV pomocí postupů, při nichž dochází k výměně iontů. Například elucí vodného roztoku sloučeniny vzorce XIV ze sloupce aniontoměničové pryskyřice v Cl^- -formě, například Amberlitu 4200 se získá roztok, obsahující sloučeninu vzorce XV, kterou je možno izolovat z isopropanolu.



(XV)

V prvním oxidačním stupni hrají určující úlohu čtyři elektrony, kdežto počet elektronů, které se účastní jiných oxidačních postupů není znám.

Pro úplnou oxidaci tetracyklického meziprojektu by mělo být použito oxidačního činidla, poskytujícího nejméně čtyři elektrony a navíc malý přebytek, toto množství je možno stanovit experimentálně. Cílem reakce není dovršení oxidace tetracyklické látky, nýbrž získání co nejvyššího množství účinných tetraazamakrocyclických prekursorů. Je proto v některých případech zapotřebí zastavit oxidaci před úplným spotřebováním tetracyklické sloučeniny.

V následující tabulce 2 jsou uvedeny některé případy oxidace 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenafty-lenu za vzniku 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu.

T a b u l k a 2

Příprava 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu oxidací 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylenu ve vodném roztoku

Oxidační činidlo	mol	čas(h)	teplota °C	oxidace %	výtěžek %
manganistan	1,33	2	0	70	43
manganistan	2	1	10	100	52
chlornan	6	24	80	63	38
chlornan	12	48	80	100	27
persíran	2	1	0	58	33
persíran	2,5	2	0	85	38
brom	2,5	18	20	99	62*

* Po překrystalování z toluenu (první podíl).

Poslední dva sloupce zprava uvádějí oxidaci tetraacyklické látky v % a konečný výtěžek 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu, izolovaného po hydrolýze směsi, která vznikla konečnou oxidací (nerozpustné anorganické látky, jako oxid manganičitý, byly odstraněny filtrací).

V případě oxidace, prováděné za neutrálních nebo mírně alkalických podmínek se hydrolýza provádí ve vysoce alkalickém vodném roztoku s hodnotou pH vyšší než 12 při teplotě 110 až 200 °C a trvá 3 až 24 hodiny.

Výsledný 1,4,7,10-tetraazacyklododekan se izoluje krystalizací z vhodně zahuštěného roztoku po hydrolýze.

05.03.99

04.03.99

- 19 -

V případě, že se oxidace provádí v kyselém roztoku, je možno hydrolýzu uskutečnit v kyselém prostředí, například v roztoku kyseliny sírové ve vodě po dobu 5 až 48 hodin při teplotě 100 až 150 °C.

Jakmile je hydrolýza v kyselém prostředí ukončena, roztok se alkalizuje a po zahuštění se 1,4,7,10-tetraazacyklododekan izoluje krystalizací. Produkt je pak možno nechat překrystalovat z vody, toluenu nebo ethylacetátu.

Zvláště výhodná je příprava 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu podle svrchu uvedeného schématu 2 při použití bromu jako oxidačního činidla ve stupni c), ve vodném roztoku při pH 4 až 6, s výhodou 4,5, užije se 2,0 až 3,0 mol, s výhodou 2,5 mol bromu na 1 mol sloučeniny vzorce VII a postup se provádí při teplotě 17 až 30 °C.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady, které nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu vzhledem k tomu, že by bylo možno uskutečnit ještě řadu modifikací, rovněž spadajících do rozsahu vynálezu.

Ke sledování jednotlivých reakcí s výjimkou sloučeniny vzorce XIII byl použit následující postup:

zařízení: jednotka pro plynovou chromatografii Hewlett-Packard serie 5890 II Plus, opatřená automatickou jednotkou pro odběr frakcí serie 7673 a jednotkou HP-3365,

sloupec: kapilární sloupec s oxidem křemičitým 25 m, vnitřní průměr 0,32 mm, stacionární fáze CP Sil 19CB, tloušťka filmu 0,2 mm (Chrompack č. 7742),

teplota pece: nejprve isotherma 5 minut při 120 °C, pak vzestup 15 °C/min, konečná isotherma 2 minuty při 260 °C.

05.03.99

04.03.99

- 20 -

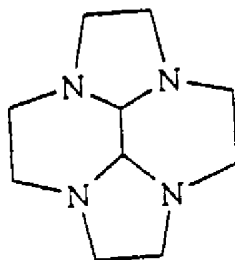
Vstřikovaný objem: 1 ml

detektor: FID, teplota 275 °C.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylenu
(CAS RN 74199-09-0) podle schematu 1



A) Triethylentetraaminhydrát

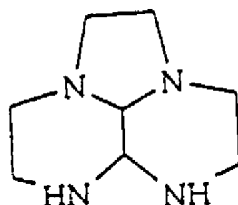
520 g triethylentetraaminu (62 % plochy pod křivkou při plynové chromatografii GC) se rozpustí v 800 ml toluenu, za míchání se přidá 80 ml vody a pak se roztok zchladí na 25 °C a naočkuje čistým triethylentetraaminem. Suspenze se udržuje za míchání 45 minut na teplotě 20 °C a pak se na 1 hodinu zchladí na 5 až 10 °C. Krystalická pevná látka se odfiltruje, promyje se malým množstvím toluenu a suší při teplotě 30 °C 8 hodin ve vakuu, čímž se získá 365 g výsledného produktu.

Výtěžek: 91 %.

Obsah vody: 17 %.

GC: 97 % (plocha pod křivkou).

- B) 3H,6H-2a,5,6,8a-oktahydrotetraazacenaftýlen
(CAS RN 78695-52-0)



K roztoku 100 g, 0,54 mol triethylentetraaminhydrátu v 1 litru vody se přidá 80 g, 1,08 mol hydroxidu vápenatého. Suspenze se zchladí na 5 °C a pak se za míchání přidá 626 g, 0,54 mol 5% vodného roztoku glyoxalu. Po 2 hodinách je reakce ukončena a při GC není možno prokázat žádný triethylen-tetraamin. Roztok se nechá zteplat na 20 °C, nerozpustný anorganický podíl se odfiltruje a promyje se vodou. Filtrát se odpaří na rotačním odpařovači ve vakuu, čímž se získá 100 g požadovaného meziproductu ve formě bezbarvé olejovité kapaliny s čistotou vyšší než 75 % při GC.

Meziproduct vzorce VI je možno čistit přípravou solí. Postupuje se například tak, že se 15 g, 0,09 mol sloučeniny vzorce VI rozpustí ve 100 g toluenu a přidá se 5,5 g 96% kyseliny octové. Směs se míchá 10 minut a pak se sraženina odfiltruje, promyje se malým množstvím toluenu a suší při teplotě 30 °C ve vakuu, čímž se získá 14,1 g monoacetátu sloučeniny vzorce VI.

Výtěžek: 70 %

GC: čistota vyšší než 98 %.

¹H-NMR, ¹³CNMR, IR a MS-spektra jsou v souladu se strukturou produktu.

- c) 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylen
(CAS RN 79236-92-3)

Surový meziprodukt vzorce VI se znovu rozpustí v 1 litru DMAC. Přidá se 101,4 g, 0,54 mol 1,2-dibromethanu. Výsledný roztok se po kapkách přidá k suspenzi 600 g bezvodého uhlíkatu sodného v 1 litru DMAC, směs se zahřeje na 100 °C. Po ukončení přidávání v průběhu 20 minut se suspenze nechá reagovat dalších 30 minut. Anorganické soli se odfiltrují a filtrát se odpaří na rotačním odpařovači ve vakuu na odparek, který se rozpustí v 0,5 litru hexanu. Nerozpustné vedlejší produkty se odfiltrují a filtrát se odpaří do sucha, čímž se získá 48 g, 0,24 mol výsledného produktu.

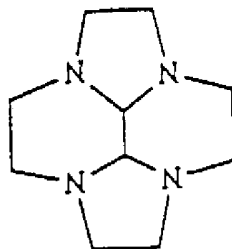
výtěžek: 45 %

GC: 98,5 % (plocha pod křivkou)

^1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR a MS-spektra jsou v souladu se strukturou produktu.

Příklad 2

Příprava 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/-acenaftylenu podle schematu 1 při použití 1,2-dichlorethanu



80 g, 0,48 mol surového 3H,6H-2a,5,6,8a-tetraazanaftylen-okrahydrátu, připraveného podle příkladu 1 se rozpustí v

05.03.99

04.03.99

- 23 -

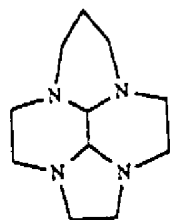
0,4 litrech 1,2-dichlorethanu. Přidá se 100 g bezvodého uhlí-
čitanu sodného a suspenze se zahřeje na 48 hodin na teplotu
50 °C a pak se zchladí. Nerozpustný produkt se odfiltruje a
filtrát se odpaří do sucha. Sloučenina vzorce VII se ex-
trahuje 0,4 litry hexanu. Nerozpustný produkt se odfiltruje
a filtrát se odpaří, čímž se získá 31,2g, 0,16 mol požado-
vaného produktu.

výtěžek: 33 %

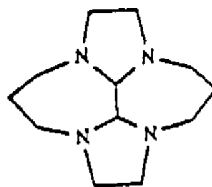
GC: 97,5 % (plocha pod křivkou)

¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR a MS-spektrum jsou v souladu se strukturou
produktu.

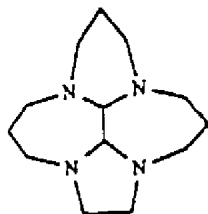
Analogickým způsobem jako ve svrhu uvedených příkladech
je možno připravit také následující tetraazacyklické slouče-
niny:



7H-2a,4a,6a,9a-dekahydro-1,3,5,7-tetraazacyclohepta[1,2-c]indacen
(CAS RN 74199-11-4), vychází se z N,N'-bis(2-aminoethyl)-
-1,3-propandiaminu (komerční produkt CAS RN 4605-14-5),



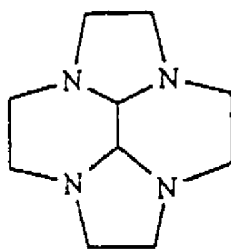
1H,6H-4a,5a,8a,10a-dekahydro-1,3,5,7-tetraazapyren (CAS RN 72738-47-7)
vychází se z N,N'-bis(3-aminopropyl)ethylendiaminu (komerční
produkt, CAS RM 10563-26-5),



1H,6H,9H-3a,5a,8a,11a-dekahydrotetraazacyklohepta/def/-
fenanthren, vychází se z N,N'-bis-(3-aminopropyl)-1,3-
-propandiaminu (komerční produkt CAS RN 4741-99-5).

Příklad 3

Příprava 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/-
acenaftylenu podle schematu 4



K vodnému roztoku 60,1 g, 1 mol ethylendiaminu ve
300 ml vody se přidá 72,6 g, 0,5 mol 40% vodného roztoku
glyoxalu a roztok se nechá stát přes noc při teplotě míst-
nosti 25 °C. Pak se roztok odpaří na rotačním odpařovači
ve vakuu na pevný odparek, který se uvede do suspenze v
900 ml DMAC, přidá se 500 g bezvodého uhličitanu sodného
a pak po kapkách roztok 187,87 g, 1 mol 1,2-dibromethanu
v 500 ml DMAC. Suspenze se zahřeje na 40 °C a nechá reago-
vat 48 hodin. Nerozpustné soli se odfiltrují a filtrát se
odpaří ve vakuu na rotačním odpařovači na odparek, který
se smísí s 0,5 litry hexanu. Nerozpustný produkt se odfil-

05.03.99

04.03.99

- 25 -

truje a filtrát se odpaří do sucha, čímž se získá 38 g, 0,19 mol výsledného produktu.

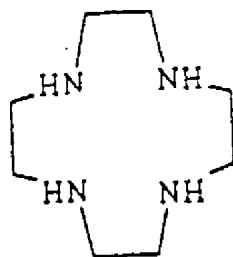
Výtěžek: 38 %

GC: 98,0 % (plocha pod křivkou)

^1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR a MS-spektra jsou v souladu se strukturou produktu.

Příklad 4

Příprava 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu oxidací manganistanem



30 g, 0,15 mol 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent-
/fg/acenaftyleny, připraveného podle příkladů 1, 2 nebo 3
se rozpustí ve 200 ml vody. Roztok se zchladí na 0 °C a po
kapkách se přidá 750 g, 0,30 mol 5% vodného roztoku manganis-
tanu draselného. Pak se oxid manganičitý zfiltruje přes vrst-
vu celitu ve vakuu. Filtrát se přenese do autoklávu, přidá
se 48 g hydroxidu sodného a roztok se zahřeje na 24 hodin na
180 °C a pak se zchladí. Obsah autoklávu se přenese do běžné-
ho reaktoru, suspenze se zahřeje k varu a horký roztok se
pak zfiltruje ve vakuu přes vrstvu celitu. Filtrát se odpa-
ří za sníženého tlaku při teplotě 50 °C na zakalený roztok,
který se za míchání zchladí na 25 °C. Po stání přes noc se
krystalický pevný podíl odfiltruje a usuší v peci ve vakuu
do konstantní hmotnosti, čímž se získá 10,9 g vysoce čistého
1,4,7,10-tetraazacyklododekanu (první podíl) s čistotou
99,6 % při GC, jde o bílé jehličkovité krystalky.

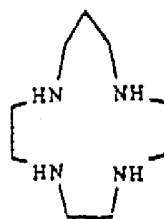
Matečný louh se zahustí při 50 °C za sníženého tlaku na zakalený roztok, který krystalizuje za týchž podmínek jako první podíl, čímž se získá ještě 2,8 g 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu (druhý podíl) s čistotou 98,5 % při GC.

Celkový výtěžek: 52 %

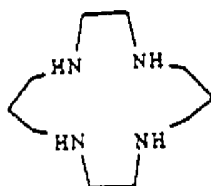
^1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR a MS-spektra jsou v souladu se strukturou produktu.

Uvedeným způsobem je možno při použití tetracyklických sloučenin, připravených podle příkladu 1, 2 nebo 3, připravit také následující tetraazamakrocyclické sloučeniny:

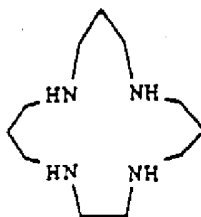
- 1,4,7,10-tetraazacyklotridekan



- 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekan

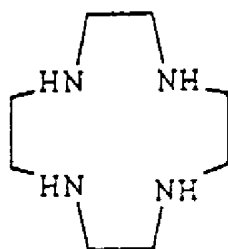


- 1,4,8,12-tetraazacyklopentadekan



Příklad 5

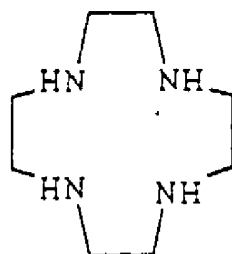
Příprava 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu oxidací 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftyleny chlornanem



30 g, 0,15 mol 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftyleny se rozpustí ve 300 g vody, přidá se 550 g, 0,89 mol chlornanu sodného ve formě přibližně 12% vodného roztoku a směs se 24 hodin zahřívá na 80 °C. Pak se roztok zchladí a hydrolyzuje obdobným způsobem jako v příkladu 4. Spojením prvního a druhého podílu se ve výtěžku 38% získá 9,8 g 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu.

Příklad 6

Příprava 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu oxidací 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftyleny persíranem



30 g, 0,15 mol 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/-acenaftyleny se rozpustí v 700 g vody a přidá se 620 ml 2N roztoku NaOH. K výslednému roztoku, zchlazenému na 0 °C se přidá 71,4 g, 0,3 mol persíranu sodného, rozpuštěného

v 700 ml vody. Po 1 hodině se roztok hydrolyzuje způsobem podle příkladu 4, čímž se ve výtěžku 33 % získá 8,7 g, 0,5 mol 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu.

Příklad 7

Příprava 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu oxidací 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylenu působením bromu v pufru s kyselinou octovou

26 g, 0,13 mol 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylenu se rozpustí v 1,3 litrech 2N roztoku hydroxidu sodného. Roztok se upraví na pH 5 přidáním 300 g kyseliny octové a pak se po kapkách přidá 43,8 g, 0,27 mol bromu a směs se udržuje 2 hodiny na teplotě 25 °C. Pak se přidá ještě 200 g hydroxidu sodného a roztok se zahřívá 24 hodin v autoklávu na teplotě 150 °C, pak se roztok zchladí a odpaří na objem 400 ml. Produkt se nechá krystalizovat při teplotě místnosti 25 °C přes noc, čímž se ve výtěžku 38 % získá 8,7 g 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu.

Příklad 8

Příprava 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu oxidací 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylenu vzduchem

20 g, 0,10 mol 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylenu se rozpustí ve 100 g kyseliny sírové s obsahem vody 50 %. Roztokem, který se zahřívá na teplotu varu 112 °C se 24 hodin nechá probublávat vzduch a pak se roztok zchladí. Pomalu se přidá 170 g 30% vodného roztoku hydroxidu sodného a suspenze se udržuje přes noc na teplotě 17 °C.

Surový 1,4,7,10-tetraazacyklododekan se zfiltruje a suší při vyšší teplotě ve vakuu. Získá se 5,6 g surového

produktu, který se znovu rozpustí v 50 ml teplého toluenu. Nerozpustné soli se odfiltrují, filtrát se odpaří na objem 10 ml a 2 hodiny se udržuje na teplotě 17 °C, čímž se ve výtěžku 22 % získá 3,8 g čištěného 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu.

Příklad 9

Příprava 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu oxidací 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylenu bromem

1,66 kg, 8,55 mol 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylenu, připraveného podle příkladů 1 a 2 se rozpustí v 15 kg deionisované vody. Pak se přidá 18,5 kg 1N roztoku HClk úpravě pH na hodnotu 4,5, vzniklý roztok se zchladí na 20 °C a přidá se 3,42 kg, 21,48 mol bromu a 46,7 kg 1N NaOH po kapkách tak, aby pH bylo udržováno na 4,5.

Směs se nechá stát přes noc při teplotě místnosti, pak se přidá 8,4 kg NaOH, čímž se pH upraví na 14. Roztok se přenese do autoklávu a hydrolyzuje 5,5 hodin při teplotě 180 až 185 °C, pak se zchladí na teplotu místnosti a zahustí za sníženého tlaku. Výsledná suspenze se míchá 24 hodin při teplotě místnosti a pak se sraženina odfiltruje. Vlhký pevný podíl se suší v peci ve vakuu, čímž se získá 1,4,7,10-tetraazacyklododekan, znečištěný anorganickými solemi. Pevný podíl se uvede do suspenze v 16 kg toluenu a zahřeje na teplotu varu pod zpětným chladičem, voda se odstraní azeotropní destilací a pak se suspenze doplní na původní objem čerstvým toluenem. Anorganické soli se odstraní filtrací horkého roztoku a promyjí se toluenem, přehřátým na 60 °C. Filtrát se odpaří až na hmotnost 3 kg, pak se zchladí na 2 hodiny na 17 °C a pak na 1 hodinu na 0 °C. Krystalický pevný podíl se odfiltruje, promyje se malým množstvím chladného

05.03.99

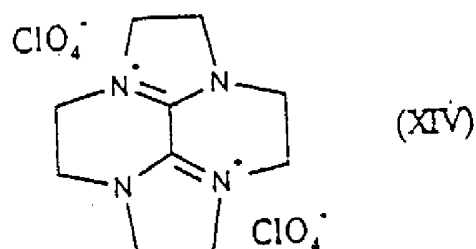
04.03.99

- 30 -

toluenu a produkt se suší ve vakuu při teplotě 50 °C, čímž se získá 0,9 kg, 5,22 mol 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu s čistotou GC: 99,23 %. Z toluenového matečného louhu, zahuštěného na 250 ml se jako druhý podíl získá ještě 108 g, 0,63 mol výsledného produktu. Celkový výtěžek je 68 %.

Příklad 10

Příprava a izolace sloučeniny vzorce XIV



50,4 g, 0,259 mol 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftyleny se rozpustí v 955 g deionizované vody. Přidá se 311 g 1N roztoku HCl k úpravě pH na 4,5, pak se roztok zchladí na 20 °C a přidá se 91,44 g, 0,66 mol bromu a 1,026 kg 1N roztoku NaOH současně po kapkách takovým způsobem, aby pH bylo udržováno na hodnotě 4,5. Roztok se nechá stát přes noc při teplotě místnosti a pak se zahustí za sníženého tlaku při teplotě 50 °C na 1,38 kg. Pak se roztok zchladí na 25 °C a za míchání se přidá 144 g 50% (% hmotnostní) roztoku monohydrátu chloristanu sodného ve vodě. Po 15 hodinách se sraženina odfiltruje a promyje se vodou, po usušení v peci ve vakuu při 50 °C se ve výtěžku 50 % získá 50,5g výsledného produktu.

05.03.99

04.03.99

- 31 -

Elektroforetická analýza

Kapilára	roztavený oxid křemičitý 0,56 m x 75mm	
napětí	12 kV	
pufr	0,05 M fosfátový pufr, pH 4,5	
teplota	40 °C	
čas do ukončení	20 minut	
detekce UV	200 až 220 nm	
vstříkováno	hydrostatické 5 kPa, 3s	
koncentrace vzorku	1 mg/ml	
zařízení	Hewlett Packard 3D HPCE	
předběžné zpracování:	t (min)	postup
	0	promytí vodou
	2	promytí 0,1 M NaOH
	4	promytí vodou
	5	promytí pufrém
	9	počátek analýzy

Analýza

vypočteno C 30,70, H 4,12, Cl 18,13, N 14,32, O 32,72 %
nalezeno C 30,74, H 4,14, Cl 18,03, N 14,20, O 32,66 %.

Příklad 11

Příprava 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu hydrolýzou produktu
z příkladu 10

45 g, 0,115 mol sloučeniny vzorce XIV, připravené
podle příkladu 10 se uvede do suspenze v 1,1 litru vody.

05.03.99

04.03.99

- 32 -

Přidá se NaOH do pH 14, suspenze se přenese do autoklávu a zahřívá na 185 °C celkem 5,5 hodin k saponifikaci. Pak se roztok zchladí na 50 °C a odpaří za sníženého tlaku na objem 0,75 litru, zahuštěný roztok se nechá stát 24 hodin při teplotě místnosti a pak se zfiltruje. Vysrážený pevný podíl se odfiltruje a usuší, čímž se získá 1,4,7,10-tetraazacyklododekan, znečištěný anorganickými solemi, který se čistí překrystalováním z toluenu způsobem podle příkladu 9, čímž se získá jako první podíl 16,8 g, 0,098 mol 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu s čistotou při GC 99,5 %.

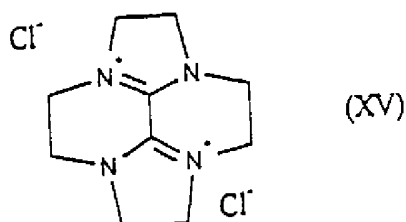
Příklad 12

Oxidace 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylenu hydrogensířičitanem sodným

40 g, 0,206 mol 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylenu se rozpustí v 500 g vody. Přidá se 86 g, 0,824 mol hydrogensířičitanu sodného, roztok se zahřívá 17 hodin na 95 °C a pak se zchladí na teplotu místnosti. Přidá se NaOH do hodnoty 14 a postup se pak provádí stejně jako v příkladu 9, čímž se ve výtěžku 45 % získá 15,9 g, 0,093 mol 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu s čistotou při GC 98,5 %.

Příklad 13

Příprava sloučeniny vzorce XV



4,12 g sloučeniny vzorce XIV z příkladu 10 se rozpustí ve 410 ml deionizované vody. Roztok se podrobí perkolaci na sloupci s obsahem 136 ml pryskyřice Amberlit 4200 v Cl^- -formě a pak se promyje vodou. Frakce s obsahem produktu (průkaz pomocí TLC na silikagelu při použití směsi chloroformu, kyseliny octové a vody v objemovém poměru 4 : 5 : 1 jako elučního činidla) se spojí a odpaří ve vakuu při teplotě 50°C na malý objem a přidá se isopropanol. Po 4 hodinách se sraženina odfiltruje a promyje na filtru malým množstvím isopropanolu. Po usušení produktu ve vakuu v peci při 50°C se získá 2,14 g požadovaného produktu.

Výsledky analýzy:

obsah vody (Karl Fisher): 11,8 %

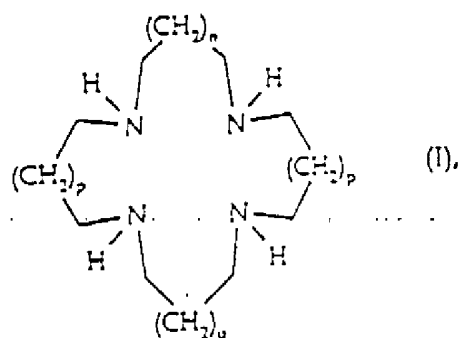
AgNO_3 (Cl^-): 99 % (přepočteno na bezvodou látku).

Zastupuje:

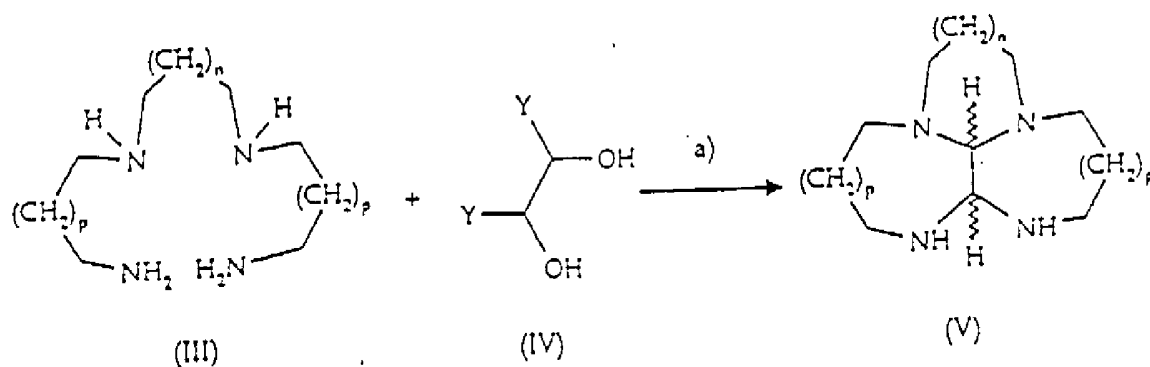

JUDr. ZDENKA KOREJZOVÁ
ADVOKÁTKA

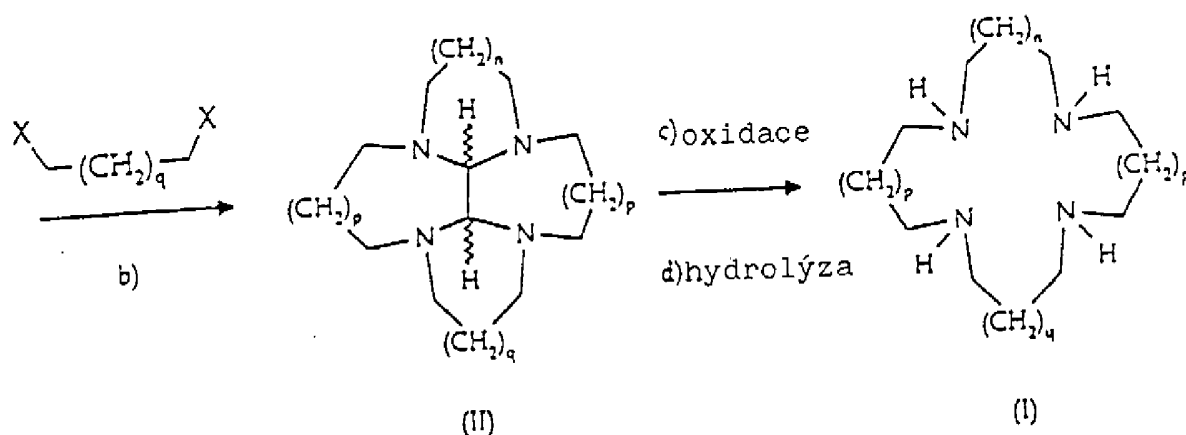
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob výroby tetraazamakrocyclických sloučenin
obecného vzorce I



kde n , p a q mohou nezávisle znamenat 0 nebo 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že probíhá podle
schematu





postup probíhá tak, že

- a) kondenzují se polyaminy vzorce III s glyoxalovým derivátem vzorce IV, v němž Y znamená $-OH$ (glyoxalhydrát) nebo skupinu $-SO_3^-Na^+$ (Bertagniniho sůl) ve vodě nebo v rozpouštědle, rozpustném ve vodě nebo ve směsi těchto látek při teplotě 0 až 50 °C v přítomnosti stechiometrického množství nebo malého přebytku hydroxidu vápenatého za vzniku sloučeniny vzorce V,
- b) sloučenina vzorce V se kondenzuje s alkylačním činidlem vzorce $X-CH_2-(CH_2)_q-CH_2-X$, kde q má svrchu uvedený význam a X znamená atom halogenu nebo reaktivní derivát kyseliny sulfonové, v alespoň stechiometrickém množství v přítomnosti nejméně 2 mol baze ze skupiny uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin na 1 mol sloučeniny vzorce V při teplotě 25 až 150 °C za vzniku sloučeniny vzorce II,
- c) sloučenina vzorce II se oxiduje působením oxidačního činidla ve vodě nebo ve dvoufázovém systému, tvořeném vodou a organickým rozpouštědlem, odolným proti oxidaci při teplotě 0 až 100 °C za vzniku směsi oxidačních produktů, načež se

- d) oxidační produkty hydrolyzují v kyselém vodném roztoku při pH nižším než 2 nebo v alkalickém vodném roztoku při pH vyšším než 12 při teplotě 110 až 200 °C za vzniku sloučeniny opevného vzorce I.

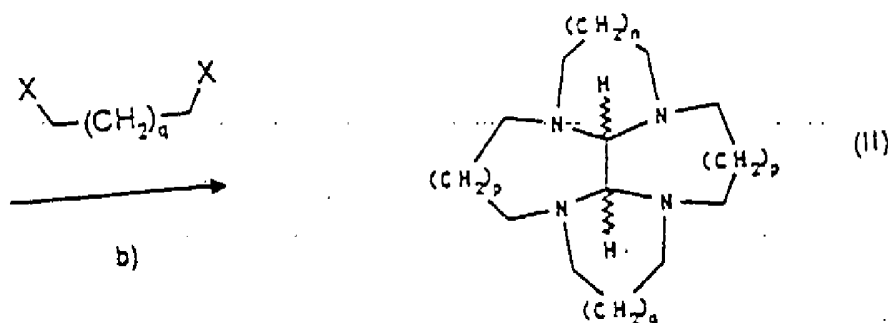
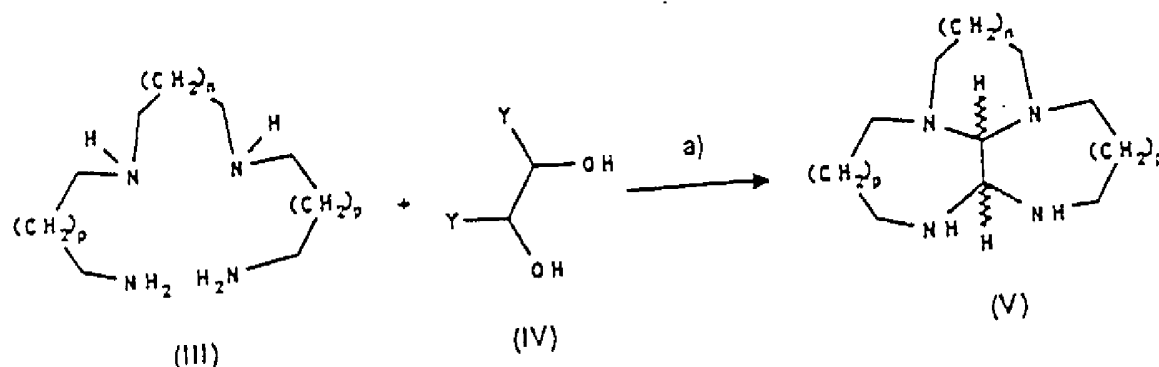
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se oxidační činidlo ve stupni c) volí ze skupiny derivátů přechodných kovů s vysokým stupněm oxidace, derivátů halogenů s pozitivním oxidačním stupněm, halogenů, peroxidů, solí perkyselin nebo kyslíku v roztoku kyseliny.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se oxidační činidlo ve stupni c) volí ze skupiny manganistan draselný, chlornan sodný, brom, chlor, peroxid vodíku, persíran sodný, kyslík v roztoku koncentrované kyseliny sírové nebo hydrogensířičitan sodný.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako oxidační činidlo užije brom ve slabě kyselém vodném roztoku.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se alkylační činidlo ve stupni b) volí ze skupiny 1,2-dibromethan a 1,2-dichlorethan.

6. Způsob podle nároku 1, tvořený stupni a) a b) podle nároku 1, pro výrobu tetracyklických sloučenin vzorce II podle následujícího schematu



7. Způsob podle nároku 6, pro výrobu

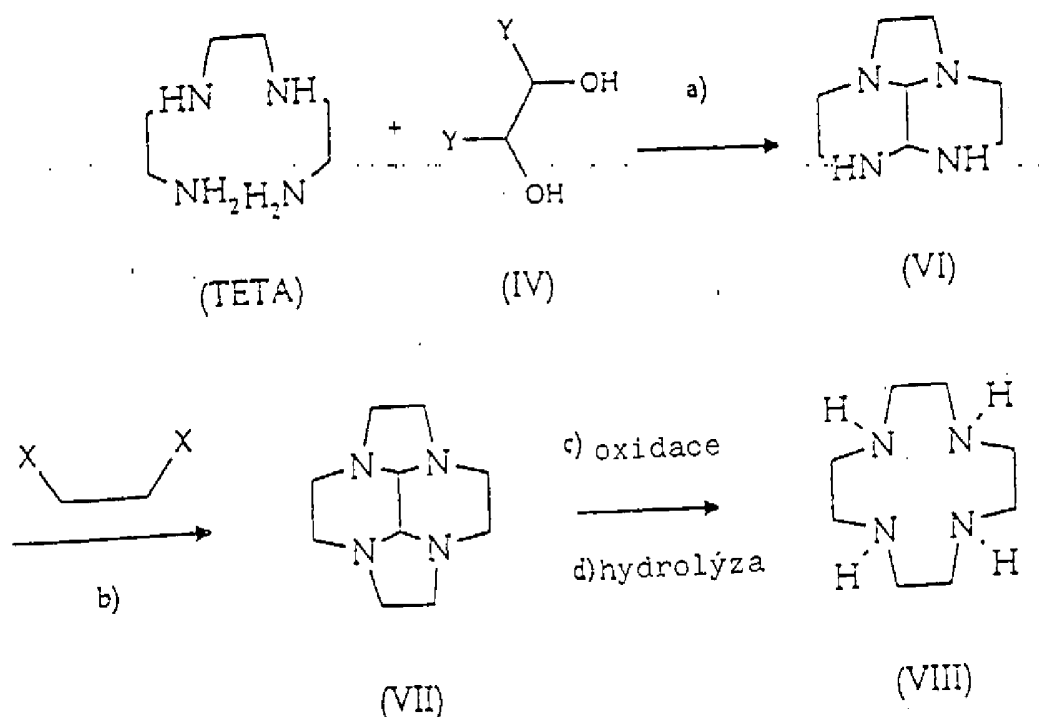
- 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetraazacyklopent/fg/acenaftylenu, v němž ve vzorci II znamenají n, p i q nulu,
- 7H-2a,4a,6a,9a-dekahydrotetraazacyklohept/jkl/-as-indacenu, v němž ve vzorci II znamená n = 1, p = 0 a q = 0,
- 1H, 6H-3a,5a,8a,10a-dekahydrotetraazapyrenu, v němž ve vzorci II n = 0, p = 1 a q = 0,
- tetraazacyklohepta/def/fenanthrenu, v němž ve vzorci II n = 1, p = 1 a q = 0.

8. Způsob podle nároků 1 až 7 pro výrobu

- 1,4,7,10-tetraazacyklotridekanu, v němž ve vzorci I n = 1, p = 0 a q = 0,
- 1,4,8,11-tetraazacyklotetradekanu, v němž ve vzorci I n = 0, p = 1 a q = 0,

- 1,4,8,12-tetraazacyklopentadekanu, v němž ve vzorci I $n = 1$, $p = 1$ a $q = 0$.

9. Způsob podle některého z nároků 1 až 7, pro výrobu 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu vzorce VIII, v y z n a č u j í c í s e t í m , že probíhá podle schematu

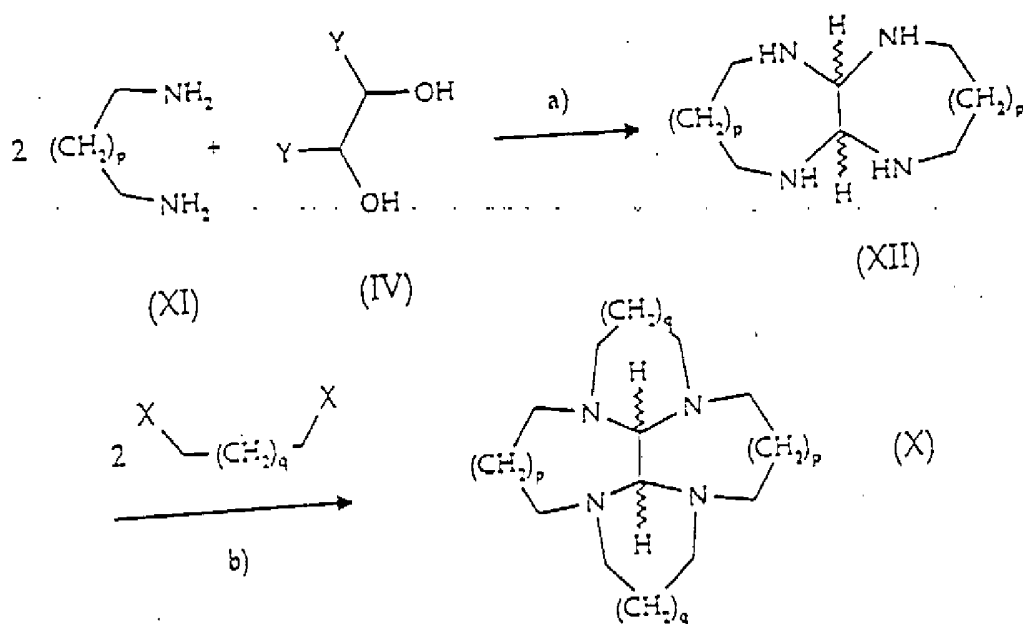


kde stupně a), b), c) a d) jsou definovány v nárocích 1 až 5.

10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako oxidační činidlo ve stupni c) použije brom ve vodném roztoku o pH 4 až 5 při poměru 2 až 3 moly bromu na 1 mol sloučeniny vzorce VII při teplotě v rozmezí 17 až 30 °C.

11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije roztok bromu o pH 4,5 a brom se přidává v množství 2,5 mol na 1 mol sloučeniny vzorce VII.

12. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce X, odpovídající meziprojektu vzorce II z nároku 1, v němž $n = q$, vyznačující se tím, že probíhá podle následujícího schématu



postup probíhá v následujících stupních:

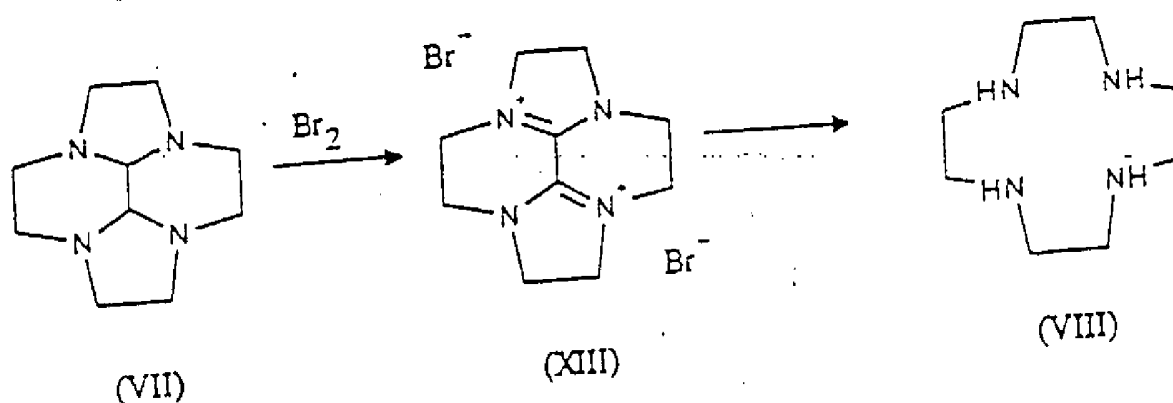
stupeň a: kondenzace polyaminů vzorce VI s glyoxalovým derivátem vzorce IV, v němž Y znamená -OH, glyoxalhydrátem nebo $\text{-SO}_3^- \text{Na}^+$, Bertagniniho soli v molárním poměru 2 : 1 za reakčních podmínek z nároku 1 za vzniku sloučeniny vzorce XII,

stupeň b: kondenzace sloučeniny vzorce XII při použití nejméně 2 mol alkylačního činidla vzorce $\text{X-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-CH}_2\text{-X}$ za reakčních podmínek z nároku 1 za vzniku sloučeniny vzorce X.

13. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že se připravuje 2a,4a,6a,8a-dekahydrotetra-

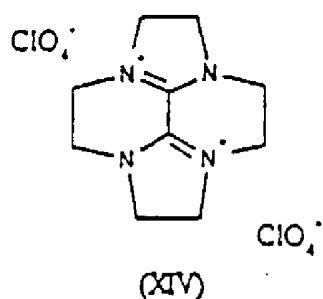
azacyklopent/fg/acenaftylen, v němž n, p a q ve vzorci X znamenají nulu.

14. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se v oxidačním stupni tvoří meziprodukt vzorce XIII podle následujícího schematu



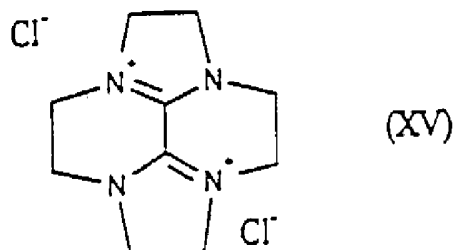
15. Meziprodukt obecného vzorce XIII pro použití při provádění způsobu podle nároku 14.

16. Způsob výroby sloučeniny vzorce XV podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se po ukončení oxidace přidá k roztoku chloristan za získání sloučeniny vzorce XIV



17. Sloučenina vzorce XIV, získatelná způsobem podle nároku 14.

18. Způsob výroby sloučeniny vzorce XV



v y z n a č u j í c í s e t í m , že se vodný roztok sloučeniny vzorce XIV, připravený podle nároku 15 vymývá ze sloupce aniontoměničové pryskyřice v Cl⁻-formě za získání roztoku s obsahem sloučeniny vzorce XV, kterou je pak možno izolovat z isopropanolu.

19. Sloučenina vzorce XV, získatelná způsobem podle nároku 18.

Zastupuje:


JUDr. ZDENKA KOREJZOVÁ
ADVOKÁTKA