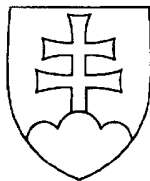


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **5086-2006**
(22) Dátum podania prihlášky: **2. 9. 1997**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 4. 2008**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2008**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **08/707 776, 08/888 350**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **4. 9. 1996, 3. 7. 1997**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **13. 3. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **03/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **7. 4. 2008**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky: **286-99**
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US97/15506**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO98/09978**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(11) Číslo dokumentu:

286181

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. (2006):

C07H 17/00

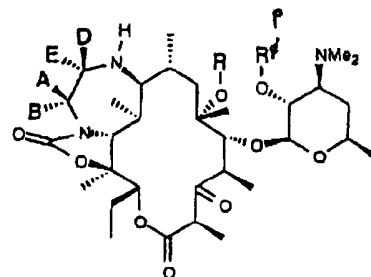
(73) Majiteľ: **ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US;**

(72) Pôvodca: **Or Yat Sun, Libertyville, IL, US;**
Ma Zhenkun, Gurnee, IL, US;
Clark Richard F., Mundelein, IL, US;
Chu Daniel T., Santa Clara, CA, US;
Plattner Jacob J., Libertyville, IL, US;

(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **6-O-substituované ketolidy s antibakteriálnou aktivitou, farmaceutická kompozícia s ich obsahom, ich použitie a spôsob ich prípravy**

(57) Anotácia:
Antimikrobiálne zlúčeniny všeobecného vzorca (IV-A), ich farmaceuticky prijateľné soli, farmaceutické kompozície s ich obsahom, ich použitie a spôsoby ich prípravy.



(IV-A)

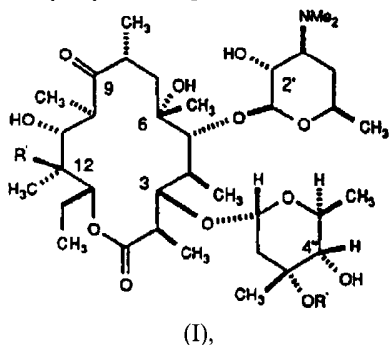
SK 286181 B6

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových semi-syntetických makrolidov s antibakteriálnou aktivitou, farmaceutických kompozícií obsahujúcich tieto zlúčeniny a spôsobov liečenia. Presnejšie sa predkladaný vynález týka 6-*O*-substituovaných ketolidových derivátov erytromycínu, kompozícií obsahujúcich tieto zlúčeniny a spôsobov liečenia bakteriálnych infekcií.

Doterajší stav techniky

Erytromycíny A až D, predstavované vzorcom (I)



Erytromycín	R'	R''
A	-OH	-CH ₃
B	-H	-CH ₃
C	-OH	-H
D	-H	-H

sú dobre známymi a účinnými antibakteriálnymi činidlami, ktoré sú vo veľkom rozsahu používané na liečbu a prevenciu bakteriálnych infekcií. Ale, ako pri iných antibakteriálnych činidlách, boli identifikované bakteriálne kmene rezistentné alebo nedostatočne citlivé na erytromycín. Ďalej, erytromycín A má tiež iba slabú aktivitu proti gram-negatívnym baktériám. Preto trvá potreba identifikácie nových derivátov erytromycínu, ktoré budú mať vylepšenú antibakteriálnu aktivitu, ktoré budú menej ohrozené vznikom rezistencie, ktoré budú mať požadovanú aktivitu proti gram-negatívnym baktériám, alebo ktoré budú mať neočakávanú selektivitu proti cieľovým mikroorganizmom. V dôsledku toho pripravili mnohí výskumníci chemické deriváty erytromycínu s cieľom získať analógy s modifikovaným alebo zlepšeným profilom antibiotickej aktivity.

U. S. patent 5 444 051 opisuje 6-*O*-substituované deriváty 3-oxoerytromycínu A, v ktorých sú substituenty vybrané zo skupiny zahŕňajúcej alkyl, -CONH₂, CONHC(O)alkyl a -CONHSO₂alkyl. PCT prihláška WO 97/10251, publikovaná 20. 3. 1997 opisuje 6-*O*-metyl-3-deskladinózové deriváty erytromycínu.

Európska patentová prihláška 596802, publikovaná 11. 5. 1994, opisuje bicyklické 6-*O*-metyl-3-oxo deriváty erytromycínu A.

PCT prihláška WO 92/09614, publikovaná 11. 6. 1992, opisuje 6-*O*-metyl deriváty erytromycínu A.

Patent EP-A-048741 opisuje deriváty erytromycínu, ich prípravu, vzniknuté medziprodukty a ich použitie ako liečebné prostriedky. Ale erytromycínové analógy publikované v predloženej vynáleze neobsahujú C₉N-C₁₁N spojovaciú (mostíkovú) skupinu.

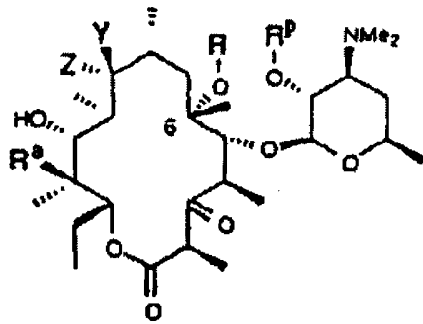
Dokument WO-A-9717356 opisuje tricyklické erytromycínové zlúčeniny a ich farmaceuticky prijateľné soli a estery, ale nie je tu špecifické vysvetlenie, v ktorom substituent R je iný než OCH₃.

Patent EP-A-0638585 opisuje deriváty erytromycínu, najmä potom deriváty 5-*O*-desosaminylerytroglidu, ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinou a medziprodukty na ich prípravu. Tieto zlúčeniny iba obsahujú 6-*O*-Me.

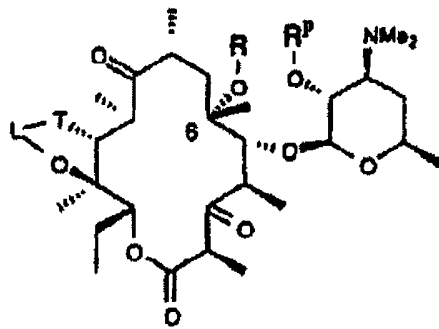
Podstata vynálezu

Predkladaný vynález obsahuje novú triedu 6-*O*-substituovaných derivátov erytromycínu, ktoré majú zvýšenú stabilitu proti kyselinám oproti erytromycínu A a 6-*O*-metyl-erytromycínu A a ktoré majú zvýšenú aktivitu pre gram-negatívne baktérie a gram-pozitívne baktérie rezistentné na makrolidy.

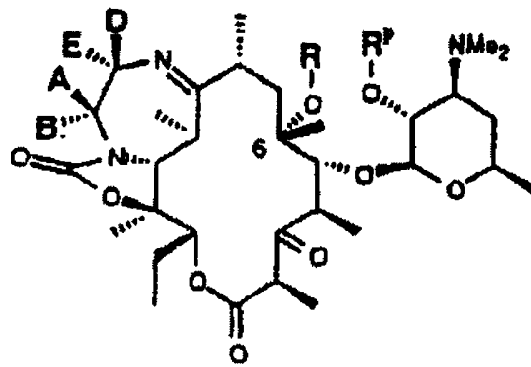
V jednom uskutočnení obsahuje predkladaný vynález zlúčeniny vybrané zo skupiny zahŕňajúcej:



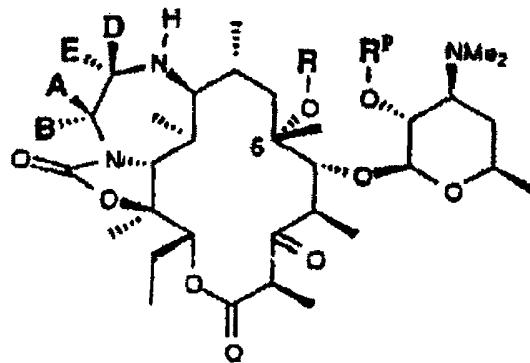
(II)



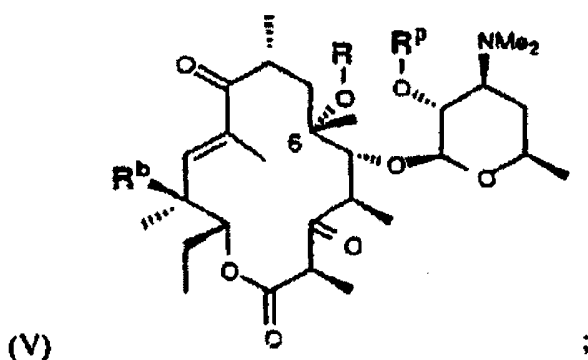
(III)



(IV)



(IV-A)



alebo ich farmaceuticky prijateľných solí, esterov alebo proliečiv, kde buď Y a Z dohromady definujú skupinu X, kde

X je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej

- 5 (1) = O;
 (2) =N-OH;
 (3) =N-O-R¹, kde R¹ je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej:
 (a) nesubstituovaný C₁-C₁₂alkyl,
 (b) C₁-C₁₂alkyl substituovaný arylom,
 10 (c) C₁-C₁₂alkyl substituovaný substituovaným arylom,
 (d) C₁-C₁₂alkyl substituovaný heteroarylom,
 (e) C₁-C₁₂alkyl substituovaný substituovaným heteroarylom,
 (f) C₃-C₁₂cykloalkyl a
 (g) -Si-(R²)(R³) a (R⁴), kde R², R³ a R⁴ sú každý nezávisle vybraný z C₁-C₁₂alkylu a arylu; a
 15 (4) =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹, kde R¹ má definovaný význam a R⁵ a R⁶ sú každý nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej:
 (a) vodík,
 (b) nesubstituovaný C₁-C₁₂alkyl,
 (c) C₁-C₁₂alkyl substituovaný arylom,
 20 (d) C₁-C₁₂alkyl substituovaný substituovaným arylom,
 (e) C₁-C₁₂alkyl substituovaný heteroarylom,
 (f) C₁-C₁₂alkyl substituovaný substituovaným heteroarylom, alebo
 tvoria R⁵ a R⁶ dohromady s atómom, na ktorý sú naviazané, C₃-C₁₂cykloalkylový kruh;

alebo

25 jeden z Y a Z je vodík a druhý je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej

- (1) vodík,
 (2) hydroxyskupinu,
 (3) chránenú hydroxyskupinu a
 30 (4) NR⁷R⁸, kde R⁷ a R⁸ sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodík a C₁-C₆alkyl, alebo tvoria R⁷ a R⁸ dohromady s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, 3- až 7-členný kruh, ktorý môže, pokiaľ ide o 5- až 7 členný kruh, prípadne obsahovať heteroskupinu vybranú zo skupiny zahŕňajúcej -O-, -NH-, -N-(C₁-C₆alkyl)-, -N(aryl)-, -N(aryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(substituovaný aryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(substituovaný heteroaryl-C₁-C₆alkyl)- a -S- alebo -S(O)_n, kde n je 1 alebo 2,

R^a je vodík alebo hydroxyskupina;

35 R^b je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z hydroxylovej skupiny, -O-C(O)-NH₂- a -O-C(O)-imidazolylu;

R^p je vodík alebo ochranná skupina hydroxylovej skupiny;

L je metylén alebo karbonyl, s podmienkou, že pokiaľ L je metylén, tak T je -O-,

T je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej -O-, -NH- a -N(W-R^d)-, kde

W chýba alebo je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej -O-, -NH-CO-, -N=CH- a -NH-; a

40 R^d je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej

- (1) vodík,
 (2) C₁-C₆alkyl prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny zahŕňajúcej:
 45 (a) aryl,
 (b) substituovaný aryl,
 (c) heteroaryl,
 (d) substituovaný heteroaryl,
 (e) hydroxyskupinu,

- (f) C₁-C₆alkoxyskupinu,
 (g) NR⁷R⁸, kde R⁷ a R⁸ majú definovaný význam, a
 (h) -CH₂-M-R⁹, kde M je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej
- 5 (i) -C(O)-NH-,
 (ii) -NH-C(O)-,
 (iii) -NH-,
 (iv) -N=,
 (v) -N(CH₃)-,
 (vi) -NH-C(O)-O-,
 10 (vii) -NH-C(O)-NH-,
 (viii) -OC(O)-NH-,
 (ix) -OC(O)O-,
 (x) O-,
 (xi) -S(O)_n-, kde n je 0, 1 alebo 2,
 15 (xii) -C(O)-O-,
 (xiii) -O-C(O)- a
 (xiv) -C(O)-,
- R⁹ je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej
- 20 (i) C₁-C₆alkyl, prípadne substituovaný substituentom vybraným zo skupiny zahŕňajúcej
 (aa) aryl,
 (bb) substituovaný aryl,
 (cc) heteroaryl a
 (dd) substituovaný heteroaryl,
 (ii) aryl,
 25 (iii) substituovaný aryl,
 (iv) heteroaryl,
 (v) substituovaný heteroaryl a
 (vi) heterocykloalkyl,
- 30 (3) C₃-C₇-cykloalkyl,
 (4) aryl,
 (5) substituovaný aryl,
 (6) heteroaryl a
 (7) substituovaný heteroaryl;
- R je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej
- 35 (1) metyl substituovaný skupinou vybranou zo skupiny zahŕňajúcej
 (a) CN,
 (b) F,
 (c) -CO₂R¹⁰, kde R¹⁰ je C₁-C₃alkyl alebo arylom substituovaný C₁-C₃alkyl, alebo heteroarylom substituovaný C₁-C₃alkyl,
 40 (d) S(O)_nR¹⁰, kde n je 0, 1 alebo 2 a R¹⁰ má definovaný význam,
 (e) NHC(O)R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 (f) NHC(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² sú nezávisle vybrané z vodíka, C₁-C₃alkylu, C₁-C₃alkylu substituovaného arylom, substituovaného arylu, heteroarylu, substituovaného heteroarylu,
 (g) aryl,
 45 (h) substituovaný aryl,
 (i) heteroaryl a
 (j) substituovaný heteroaryl,
- (2) C₂-C₁₀alkyl,
 (3) C₂-C₁₀alkyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny zahŕňajúcej
- 50 (a) halogén,
 (b) hydroxyskupinu,
 (c) C₁-C₃alkoxyskupinu,
 (d) C₁-C₃alkoxy-C₁-C₃alkoxyskupinu,
 (e) oxoskupinu,
 55 (f) -N₃,
 (g) -CHO,
 (h) -O-SO₂-(substituovaný C₁-C₆alkyl),
 (i) NR¹³R¹⁴, kde R¹³ a R¹⁴ sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej
 (i) vodík,
 60 (ii) C₁-C₁₂alkyl,

- (iii) substituovaný C₁-C₁₂alkyl,
 (iv) C₁-C₁₂alkenyl,
 (v) substituovaný C₁-C₁₂alkenyl,
 (vi) C₁-C₁₂alkinyl,
 5 (vii) substituovaný C₁-C₁₂alkinyl,
 (viii) aryl,
 (ix) C₃-C₈cykloalkyl,
 (x) substituovaný C₃-C₈cykloalkyl,
 (xi) substituovaný aryl,
 10 (xii) heterocykloalkyl,
 (xiii) substituovaný heterocykloalkyl,
 (xiv) C₁-C₁₂alkyl substituovaný arylom,
 (xv) C₁-C₁₂alkyl substituovaný substituovaným arylom,
 (xvi) C₁-C₁₂alkyl substituovaný heterocykloalkylom,
 15 (xvii) C₁-C₁₂alkyl substituovaný substituovaným heterocykloalkylom,
 (xviii) C₁-C₁₂alkyl substituovaný C₃-C₈cykloalkylom,
 (xix) C₁-C₁₂alkyl substituovaný substituovaným C₃-C₈cykloalkylom,
 (xx) heteroaryl,
 (xxi) substituovaný heteroaryl,
 20 (xxii) C₁-C₁₂alkyl substituovaný heteroarylom a
 (xxiii) C₁-C₁₂alkyl substituovaný substituovaným heteroarylom,
 alebo tvoria R¹³ a R¹⁴ spolu s atómom, na ktorý sú naviazané, 3 - 10 členný heterocykloalkylový kruh, ktorý
 môže byť substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej
- (i) halogén,
 25 (ii) hydroxyskupinu,
 (iii) C₁-C₃alkoxyskupinu,
 (iv) C₁-C₃alkoxy-C₁-C₃alkoxyskupinu,
 (v) oxoskupinu,
 (vi) C₁-C₃alkyl,
 30 (vii) halogén-C₁-C₃alkyl a
 (viii) C₁-C₃alkoxy-C₁-C₃alkyl,
 (j) -CO₂R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 (k) -C(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam,
 (l) =N-O-R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 35 (m) -C≡N,
 (n) O-S(O)_nR¹⁰, kde n je 0, 1 alebo 2 a R¹⁰ má definovaný význam,
 (o) aryl,
 (p) substituovaný aryl,
 (q) heteroaryl,
 40 (r) substituovaný heteroaryl,
 (s) C₃-C₈cykloalkyl,
 (t) substituovaný C₃-C₈cykloalkyl,
 (u) C₁-C₁₂alkyl substituovaný heteroarylom,
 (v) heterocykloalkyl,
 45 (w) substituovaný heterocykloalkyl,
 (x) NHC(O)R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 (y) NHC(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam,
 (z) =N-NR¹³R¹⁴, kde R¹³ a R¹⁴ majú definovaný význam,
 (aa) =N-R⁹, kde R⁹ má definovaný význam,
 50 (bb) =N-NHC(O)R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam, a
 (cc) =N-NHC(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam;
 (4) C₃-alkenyl substituovaný časťou vybranou zo skupiny zahŕňajúcej
- (a) halogén,
 (b) -CHO,
 55 (c) -CO₂R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 (d) -C(O)-R⁹, kde R⁹ má definovaný význam,
 (e) -C(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam,
 (f) -C≡N,
 (g) aryl,
 60 (h) substituovaný aryl,

- (i) heteroaryl,
- (j) substituovaný heteroaryl,
- (k) C₃-C₇cykloalkyl a
- (l) C₁-C₁₂alkyl substituovaný heteroarylom,
- 5 (5) C₄-C₁₀alkenyl;
- (6) C₄-C₁₀alkenyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny zahŕňajúcej
 - (a) halogén,
 - (b) C₁-C₃alkoxyskupinu,
 - (c) oxoskupinu,
 - 10 (d) -CHO,
 - (e) -CO₂R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 - (f) -C(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam,
 - (g) -NR¹³R¹⁴, kde R¹³ a R¹⁴ majú definovaný význam,
 - (h) =N-O-R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 - 15 (i) -C≡N,
 - (j) O-S(O)_nR¹⁰, kde n je 1 alebo 2 a R¹⁰ má definovaný význam,
 - (k) aryl,
 - (l) substituovaný aryl,
 - (m) heteroaryl,
 - 20 (n) substituovaný heteroaryl,
 - (o) C₃-C₇cykloalkyl,
 - (p) C₁-C₁₂alkyl substituovaný heteroarylom,
 - (q) NHC(O)R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 - (r) NHC(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam,
 - 25 (s) =N-NR¹³R¹⁴, kde R¹³ a R¹⁴ majú definovaný význam,
 - (t) =N-R⁹, kde R⁹ má definovaný význam,
 - (u) =N-NHC(O)R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam a
 - (v) =N-NHC(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam;
- (7) C₃-C₁₀alkinyl a
- 30 (8) C₃-C₁₀alkinyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny zahŕňajúcej
 - (a) trialkylsilyl,
 - (b) aryl,
 - (c) substituovaný aryl,
 - (d) heteroaryl a
 - 35 (e) substituovaný heteroaryl;

a

A, B, D a E, s podmienkou, že aspoň dve z A, B, D a E sú vodík, sú nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej:

- (a) vodík,
- 40 (b) C₁-C₆alkyl, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny zahŕňajúcej:
 - (i) aryl;
 - (ii) substituovaný aryl;
 - (iii) heteroaryl;
 - 45 (iv) substituovaný heteroaryl;
 - (v) heterocykloalkyl;
 - (vi) hydroxyskupinu;
 - (vii) C₁-C₆alkoxyskupinu;
 - (viii) halogén vybraný z Br, Cl, F alebo I; a
 - 50 (ix) NR⁷R⁸, kde R⁷ a R⁸ majú definovaný význam;
- (c) C₃-C₇cykloalkyl;
- (d) aryl;
- (e) substituovaný aryl;
- (f) heteroaryl;
- 55 (g) substituovaný heteroaryl;
- (h) heterocykloalkyl a
- (i) skupinu vybranú z uvedeného bodu (b), ktorá je ďalej substituovaná -M-R⁹, kde M a R⁹ majú definovaný význam;

alebo

môže ktorýkoľvek pár substituentov pozostávajúcich z AB, AD, AE, BD, BE alebo DE spolu s atómom alebo atómami, na ktoré sú naviazané, tvoriť 3- až 7- členný kruh prípadne obsahujúci heteroskupinu vybranú zo skupiny zahŕňajúcej -O-, -NH-, -N(C₁-C₆alkyl)-, -N(aryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(substituovaný aryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(substituovaný heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-, -S- alebo -S(O)_n, kde n je 1 alebo 2, -C(O)-NH-, -C(O)-NR¹², kde R¹² má definovaný význam, -NH-C(O), -NR¹²-C(O), kde R¹² má definovaný význam a -C(=NH)-NH-.

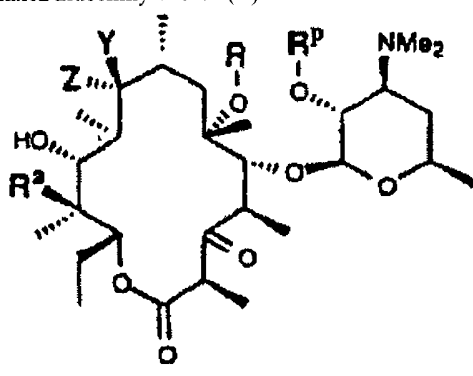
Predkladaný vynález tiež obsahuje farmaceutické kompozície obsahujúce terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny, ako je definovaná, v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Vynález sa tiež týka spôsobu liečenia bakteriálnych infekcií v hostiteľskom cicavcovi, ktorý potrebuje takú terapiu, kde uvedenému cicavcovi je podané terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny, ako je definovaná.

V ďalšom aspekte obsahuje predkladaný vynález spôsob prípravy uvedených 6-O-substituovaných makrolidových derivátov vzorca (II), (III), (IV), (IV-A) a (V).

Detailný opis vynálezu

V jednom uskutočnení zahŕňa vynález zlúčeniny vzorca (II)

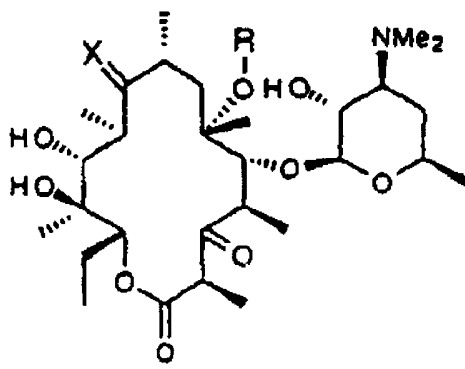


v ktorom X, Y, R, R^a a R^b majú uvedený význam.

Reprezentatívnou zlúčeninou vzorca (II) je zlúčenina vzorca (II), kde R^a je OH, R^b je benzoyl, R je alyl.

Vo výhodnom uskutočnení zlúčenín vzorca (II) podľa predloženého vynálezu sú zlúčeniny, v ktorých R^a je hydroxyskupina a R^b je vodík.

Vo výhodnom uskutočnení zlúčenín vzorca (II) podľa predloženého vynálezu sú zlúčeniny so vzorcom (VIII),



v ktorom X je O alebo NOH a R má definovaný význam.

Zlúčeniny reprezentujúce toto uskutočnenie zahŕňajú, ale nie je to nijako obmedzené:

zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je alyl;

zlúčeninu vzorca (VIII): X je NOH, R je alyl;

zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je propyl;

zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je -CH₂CHO;

zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je -CH₂CH=NOH;

zlúčeninu vzorca (VIII): X je NOH, R je -CH₂CH=NOH;

zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je -CH₂CN;

zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je -CH₂CH₂NH₂;

zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je -CH₂CH₂NHCH₂-fenyl;

zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-fenyl;

zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je -CH₂CH₂NHCH(CO₂CH₃)CH₂-fenyl;

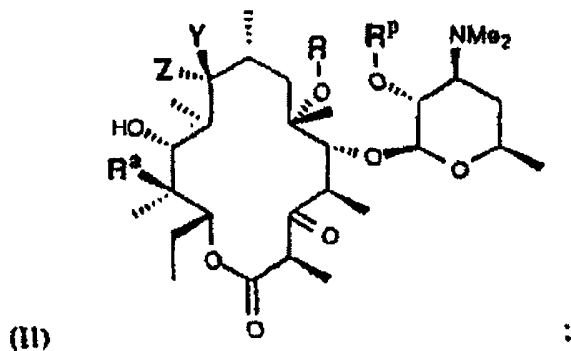
- zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-(4\text{-pyridyl})$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-(4\text{-chinolyl})$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-fenylyl}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-fenylyl}$;
 5 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(4-metoxifyfenyl)}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(4-chlórfenylyl)}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(3-chinolyl)}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{C(O)OH}$;
 10 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{OH}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{(1-morfolinyl)}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$;
 15 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{NHC(O)NH}_2$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{F}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 20 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH(CH}_3)_2$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{cyklopropyl}$;
 25 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{-cyklopropyl}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{C(O)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 30 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{-(4-nitrofenyl)}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{-(4-chlórfenylyl)}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{-(4-metoxifyfenyl)}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{-(4-kyanofenylyl)}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC(O)CH}_3$;
 35 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHC(C)OCH}_2\text{CH}_3$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{-fenylyl}$;
 40 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-Si(CH}_3)_3$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{-(2-pyridyl)}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{-(3-pyridyl)}$;
 45 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{-(4-pyridyl)}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{-(4-chinolyl)}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{NO}_2$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{C(O)OCH}_3$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{C(O)-fenylyl}$;
 50 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{C(C)CH}_2\text{CH}_3$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{Cl}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{-fenylyl}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(4-chinolyl)}$;
 55 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-chinolyl)}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(5-chinolyl)}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-chinolyl)}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(4-benzoxazolyl)}$;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(7-benzimidazolyl)}$;
 60 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $\text{CH}_2\text{-(3-jódfenylyl)}$;

zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je CH_2 -(2-naftyl);
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je CH_2 -CH=CH-(4-fluórfenyl) a
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je CH_2 -CH(OH)-CN.

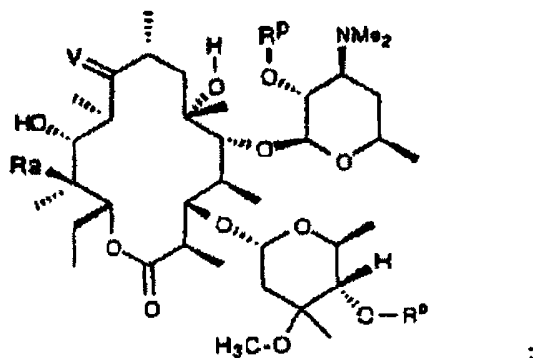
Výhodné zlúčeniny vzorca (VIII) sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej:

- 5 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je alyl;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl;
 zlúčeninu vzorca (VIII): X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-chinolyl).

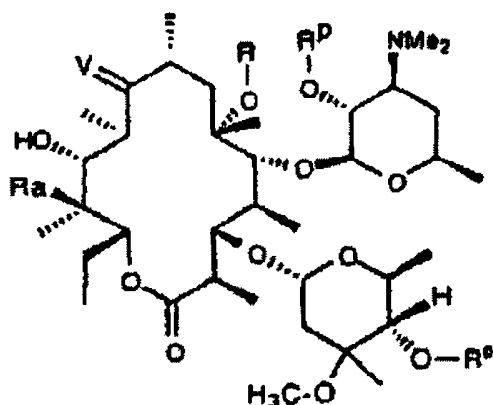
V jednom uskutočnení zahŕňa vynález spôsob prípravy 6-O-substituovaných makrolidových zlúčenín vzorca:



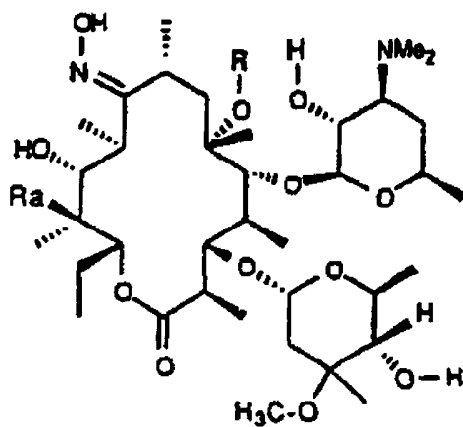
- 10 v ktorom Z, Y, R^a, R^p a R majú definovaný význam, pričom zahŕňa:
 (a) reakciu zlúčeniny vzorca



- 15 v ktorom R^p je ochranná skupina hydroxylovej skupiny a V je $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^1$ alebo $=\text{N}-\text{O}-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-\text{O}-\text{R}^1$, kde R¹, R⁹ a R¹⁰ majú definovaný význam, s bázou v aprotickom rozpúšťadle a po nej reakciu s alkylačným činidlom za vzniku zlúčeniny so vzorcom



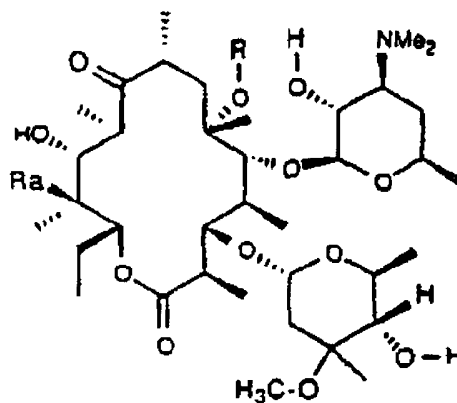
- 20 v ktorom R^a a R^p majú definovaný význam a V je $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^1$ alebo $=\text{N}-\text{O}-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-\text{O}-\text{R}^1$, kde R¹, R⁵ a R⁶ majú definovaný význam a R je „alkylová skupina“ odvodená od zodpovedajúceho alkylačného činidla;
 (b) odstránenie ochranných skupín z 2' a 4'' hydroxylovej skupiny za vzniku zlúčeniny vzorca



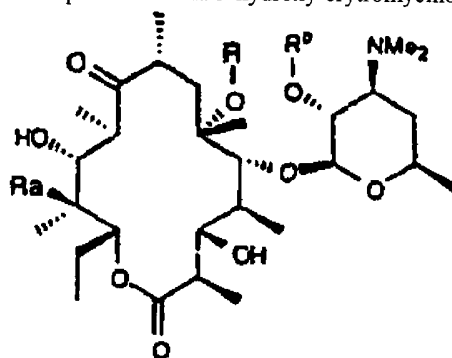
v ktorom R^a má definovaný význam a R je „alkylová skupina“ odvodená od zodpovedajúceho alkylačného činidla;

(c) deoximáciu v prítomnosti kyseliny vo vhodnom rozpúšťadle za vzniku požadovaného medziproduktu vzorca

5



(d) odstránenie kladinózovej časti hydrolyzou s kyselinou a chránenie 2' hydroxylovej skupiny reakciou s činidlom chrániacim hydroxylovú skupinu za vzniku 3-hydroxy-erytromycínovej zlúčeniny vzorca



10 a

(e) oxidáciu 3-hydroxylovej skupiny, prípadne odstránenie skupiny chrániacej 2-hydroxylovú skupinu a izoláciu požadovanej zlúčeniny.

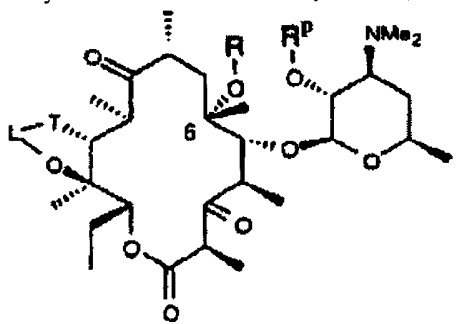
Vo výhodnom uskutočnení uvedeného spôsobu je v kroku (a) báza vybraná zo skupiny pozostávajúcej z hydroxidu draselného, hydroxidu cézneho, hydroxidu tetraalkyl-amónneho, hydridu sodného, hydridu draselného, izopropoxidu draselného, *tert*-butoxidu draselného a izobutoxidu draselného, alkylačné činidlo je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej alylbromid, propargylbromid, benzylbromid, 2-fluóretylbromid, 4-nitrobenzylbromid, 4-chlórbenzylbromid, 4-metoxybenzylbromid, α -bróm-*p*-tolunitril, cinamylbromid, metyl-4-bróm-krotonát, krotylbromid, 1-bróm-2-pentén, 3-bróm-1-propenyl-fenyl-sulfón, 3-bróm-1-trimetylsilyl-1-propín, 3-bróm-oktín, 1-bróm-2-butín, 2-pikolylochlorid, 3-pikolylochlorid, 4-pikolylochlorid, 4-bróm-metylchinolín, brómacetónitril, epichlórhydrín, brómfluórmetán, brómnitrometán, metylbrómacetát, metoxymetylchlorid, brómacetamid, 2-brómacetofenón, 1-bróm-2-butanón, brómchlórmetán, brómmetyl-fenyl-sulfón, 1,3-dibróm-1-propén, alyl-*O*-tozylát, 3-fenylpropyl-*O*-trifluórmetánsulfonát a *n*-butyl-*O*-metánsulfonát, a reakcia sa

15

20

uskutočňuje pri teplote od asi -15 °C do asi 50 °C v čase od 0,5 hodiny do 10 dní; v kroku (b) je odstránenie ochranných skupín uskutočnené použitím kyseliny octovej vo vode a acetonitrile; a v kroku (c) je deoximačným činidlom anorganická zlúčenina obsahujúca oxid síry vybraná zo skupiny zahŕňajúcej hydrogensiričitan sodný, pyrosíran sodný, tiosíran sodný, síran sodný, hydrogensiričitan sodný, metahydrogensiričitan sodný, ditioničitan sodný, tiosíran draselný a metahydrogensiričitan draselný, alebo anorganická dusitanová soľ v prítomnosti kyseliny vybraná zo skupiny zahŕňajúcej dusitan sodný a dusitan draselný, a rozpúšťadlo je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej vodu, metanol, etanol, propanol, izopropanol, trimetylsilanol alebo zmesi jedného alebo viacerých týchto rozpúšťadiel; v kroku (d) je činidlo chrániace hydroxylovú skupinu vybrané zo skupiny pozostávajúcej z trialkylsilylhalogenidu, acylanhydridu alebo acylhalogenidu; v kroku (e) je oxidačné činidlo vybrané zo skupiny pozostávajúcej z *N*-chlórsukcinimid-dimetylsulfidu a karboimiddimetylsulfoxidu a prípadne je odstránenie ochranných skupín uskutočnené miešaním v metanole.

V ďalšom uskutočnení predloženého vynálezu sú zahrnuté zlúčeniny vzorca (III)

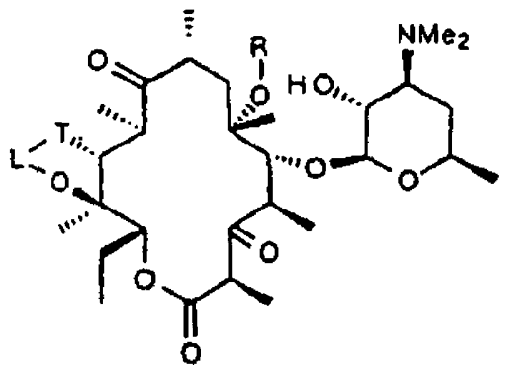


(III)

v ktorom R, R^p, L a T majú definovaný význam.

- 15 Výhodné zlúčeniny vzorca (III) sú tie, ktoré sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej:
 zlúčeninu vzorca (III); R^p je acetyl, L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=CH₂;
 zlúčeninu vzorca (III); R^p je acetyl, L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=CH-(3-chinolylyl);
 zlúčeninu vzorca (III); R^p je benzoyl, L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=CH-(3-chinolylyl);
 20 zlúčeninu vzorca (III); R^p je propanoyl, L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=CH-(3-chinolylyl) a
 zlúčeninu vzorca (III); R_p je etylsukcinoyl, L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=CH-(3-chinolylyl).

Vo výhodnejšom uskutočnení zlúčenín vzorca (III) podľa predloženého vynálezu sú zlúčeniny vzorca (IX)



(IX)

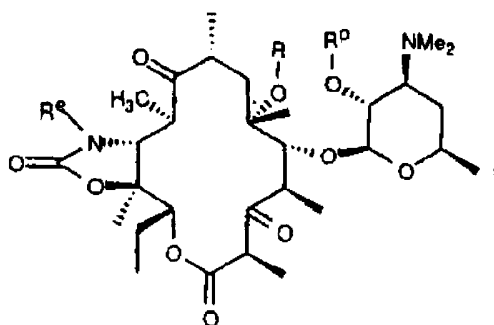
v ktorom L, T a R majú definovaný význam.

- 25 Reprezentatívne zlúčeniny tohto uskutočnenia zahŕňajú, ale nie je to nijako obmedzené:
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je O, R je -CH₂CH=CH₂;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je O, R je -CH₂CH=CH-fenyl;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je O, R je -CH₂CH₂CH₂-fenyl;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je O, R je -CH₂CH=CH-(4-chlór-fenyl);
 30 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je O, R je -CH₂CH=CH-(3-chinolylyl);
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je O, R je -CH₂CH₂CH₃;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je O, R je -CH₂CH₂NH₂;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je O, R je -CH₂CH=NOH;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je O, R je -CH₂CH₂CH₂OH;
 35 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je O, R je -CH₂F;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je O, R je -CH₂CH₂-fenyl;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je O, R je -CH₂CH₂-(4-pyridyl);

- zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-izochinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3,4\text{-metyléndioxyfeny})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-indoly})$;
 5 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-chlór-3-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3,4\text{-etyléndioxyfeny})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-nitrofeny})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-nitrochinoly})$;
 10 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-metyl-6-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (III): L je CO, T je NH, R^p je acetyl; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-izochinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-nitro-6-chinoxaliny})$;
 15 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-amino-3-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(1,8\text{-naftyridín-3-yl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-acetylamino-3-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-karbazoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-benzimidazolyl})$;
 20 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-hydroxy-2-}(N\text{-}(2\text{-metoxyfeny})\text{amido})\text{-7-}$
 $\text{-nafty})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-chinoxaliny})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-hydroxy-3-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-metoxy-3-chinoly})$;
 25 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-nitro-3-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-nitro-3-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-karboxyl-3-chinoly})$;
 30 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-fluór-3-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-metoxykarbonyl-3-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-aminokarbonyl-3-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-kyano-3-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-bróm-6-chinoly})$;
 35 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-feny}$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-feny}$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-feny}$;
 40 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-feny}$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-}(3\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-}(3\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-}(6\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NO}(\text{feny})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(\text{feny})$;
 45 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(4\text{-NO}_2\text{-feny})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(4\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(2\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(3\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(6\text{-chinoly})$;
 50 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(1\text{-nafty})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(2\text{-nafty})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-}(feny)$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-}(4\text{-NO}_2\text{-feny})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-feny}$;
 55 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-}(4\text{-F-feny})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NNHC}(\text{O})\text{feny}$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}(3\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2(2\text{-}(3\text{-chinoly})\text{cyklopropyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-H}$;
 60 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-}(3\text{-chinoly})$;

- zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(6\text{-nitro-3-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-fenyl}$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-naftyl}$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(2\text{-naftyl})$;
 5 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(6\text{-metoxy-2-naftyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(6\text{-chlór-2-naftyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(6\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(2\text{-metyl-6-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(5\text{-}(N\text{-}(2\text{-pyridyl)amino-karbonyl)furanyl})$;
 10 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(1\text{-fenyletenyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-Br}$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-}(2,2\text{-dimetyl-1,3-dioxolán-4-yl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{-fenyl}$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$;
 15 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NHNH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NHNH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NHNH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-naftyl}$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-}(2\text{-furanyl})\text{-6-chinoly})$;
 20 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-chlór-3-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chlór-2-trifluórmetyl-6-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(9\text{-fluorenón-2-yl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-benzoyl-2-naftyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-metoxy-2-naftyl})$;
 25 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-fenyl-6-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-}(2\text{-pyridyl})\text{-6-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-}(2\text{-tioienyl})\text{-6-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-metylnaftyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-}\beta\text{-D-galaktopyranozyl-2-naftyl})$;
 30 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-fluórnaftyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-bifenyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-nitronaftyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-pyrolylfenyl})$;
 35 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-metoxy-2-naftyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3,5\text{-dichlórfenyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NJ_2 , R je $-\text{CH}_2\text{-}(3\text{-jódfenyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{-}(3\text{-}(2\text{-furanyl})\text{fenyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-hydroxy-2-naftyl})$;
 40 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-}(2\text{-brómetyloxy})\text{-2-naftyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-}(2\text{-tetrazolyloxy})\text{-2-naftyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-naftyl}$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}\equiv\text{C}-(2\text{-fenyletenyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-}(3\text{-izoxazolyl})\text{-2-tiofenyl})$;
 45 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(1,3\text{-dimetyl-2,4-dioxo-5-pyrimidinyl})$ a
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-}(2\text{-pyridyl)aminokarbonyl-2-furanyl})$.
 Výhodné zlúčeniny vzorca (IX) sú tie zlúčeniny, ktoré sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej:
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-fenyl}$;
 50 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-fenyl}$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je $\text{N}(\text{CH}_3)$, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 55 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je $\text{N}(\text{CH}_3)$, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)$, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)$, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinoly})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-pyridyl})$;
 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-naftyl})$;
 60 zlúčeninu vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-izochinoly})$;

- zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3,4\text{-metyléndioxyfenyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-nitrochinolyl})$;
 5 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-amino-3-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(1,8\text{-naftiridin-3-yl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-acetylamino-3-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-chinoxalinyly})$;
 10 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-hydroxy-3-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-metoxy-3-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-nitro-3-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-nitro-3-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(2\text{-chinolyl})$;
 15 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-karboxyl-3-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-fluór-3-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-metoxykarbonyl-3-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-aminokarbonyl-3-chinolyl})$;
 20 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(6\text{-kyano-3-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-bróm-6-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-P-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-(2-(3\text{-chinolyl})\text{cyklopropyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-H}$;
 25 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-nitro-3-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-fenyl}$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-naftyl}$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-naftyl})$;
 30 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-metoxy-2-naftyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-chlór-2-naftyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je $\text{N}(\text{NH}_2)$, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je $\text{N}(\text{NH}_2)$, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$;
 35 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je $\text{N}(\text{NH}_2)$, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-naftyl}$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-(2\text{-pyridyl})-6\text{-chinolyl})$;
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(7\text{-chinolyl})$ a
 zlučeninú vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5-(3\text{-izoxazolyl})-2\text{-tiofenyl})$.
 40 V ďalšom uskutočnení zahŕňa predkladaný vynález spôsob prípravy 6-O-substituovanej makrolidovej zlučeninú vzorca



v ktorom R a R^P ,

R je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej

- 45 (1) metyl substituovaný časťou vybranou zo skupiny pozostávajúcej z
 (a) CN,
 (b) F,
 (c) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^{10} je $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl alebo arylom substituovaný $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, alebo heteroarylom substituovaný $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl,
 50 (d) $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$, kde n je 0, 1 alebo 2 a R^{10} má definovaný význam,
 (e) $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, kde R^{10} má definovaný význam,

- (f) $\text{NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, kde R^{11} a R^{12} sú nezávisle vybrané z vodíka, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylu, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylu substituovaného arylom, substituovaného arylu, heteroarylu, substituovaného heteroarylu,
- (g) aryl,
- (h) substituovaný aryl,
- 5 (i) heteroaryl a
- (j) substituovaný heteroaryl,
- (2) $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkyl,
- (3) $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny zahŕňajúcej
- (a) halogén,
- 10 (b) hydroxyskupinu,
- (c) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxyskupinu,
- (d) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy- $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxyskupinu,
- (e) oxoskupinu,
- (f) $-\text{N}_3$,
- 15 (g) $-\text{CHO}$,
- (h) $-\text{O-SO}_2$ -(substituovaný $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl),
- (i) $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, kde R^{13} a R^{14} sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej
- (i) vodík,
- (ii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl,
- 20 (iii) substituovaný $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl,
- (iv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkenyl,
- (v) substituovaný $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkenyl,
- (vi) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkinyl,
- (vii) substituovaný $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkinyl,
- 25 (viii) aryl,
- (ix) $\text{C}_3\text{-C}_8$ cykloalkyl,
- (x) substituovaný $\text{C}_3\text{-C}_8$ cykloalkyl,
- (xi) substituovaný aryl,
- (xii) heterocykloalkyl,
- 30 (xiii) substituovaný heterocykloalkyl,
- (xiv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl substituovaný arylom,
- (xv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl substituovaný substituovaným arylom,
- (xvi) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl substituovaný heterocykloalkylom,
- (xvii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl substituovaný substituovaným heterocykloalkylom,
- 35 (xviii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl substituovaný $\text{C}_3\text{-C}_8$ cykloalkylom,
- (xix) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl substituovaný substituovaným $\text{C}_3\text{-C}_8$ cykloalkylom,
- (xx) heteroaryl,
- (xxi) substituovaný heteroaryl,
- (xxii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl substituovaný heteroarylom a
- 40 (xxiii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl substituovaný substituovaným heteroarylom,
- alebo R^{13} a R^{14} vytvárajú spolu s atómom, na ktorý sú naviazané, 3 - 10 členný heterocykloalkylový kruh, ktorý môže byť substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej
- (i) halogén,
- 45 (ii) hydroxyskupinu,
- (iii) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxyskupinu,
- (iv) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy- $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxyskupinu,
- (v) oxoskupinu,
- (vi) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl,
- 50 (vii) halogén- $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl a
- (viii) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy- $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl,
- (j) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^{10} má definovaný význam,
- (k) $-\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, kde R^{11} a R^{12} majú definovaný význam,
- (l) $=\text{N-O-R}^{10}$, kde R^{10} má definovaný význam,
- 55 (m) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
- (n) $\text{O-S(O)}_n\text{R}^{10}$, kde n je 0, 1 alebo 2 a R^{10} má definovaný význam,
- (o) aryl,
- (p) substituovaný aryl,
- (q) heteroaryl,
- 60 (r) substituovaný heteroaryl,

- (s) C₃-C₈cykloalkyl,
 (t) substituovaný C₃-C₈cykloalkyl,
 (u) C₁-C₁₂alkyl substituovaný heteroarylom,
 (v) heterocykloalkyl,
 5 (w) substituovaný heterocykloalkyl,
 (x) NHC(O)R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 (y) NHC(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam,
 (z) =N-NR¹³R¹⁴, kde R¹³ a R¹⁴ majú definovaný význam,
 (aa) =N-R⁹, kde R⁹ má definovaný význam,
 10 (bb) =N-NHC(O)R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam a
 (cc) =N-NHC(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam,
 (4) C₃-alkenyl substituovaný časťou vybranou zo skupiny zahŕňajúcej
 (a) halogén,
 (b) -CHO,
 15 (c) -CO₂R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 (d) -C(O)-R⁹, kde R⁹ má definovaný význam,
 (e) -C(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam,
 (f) -C≡N,
 (g) aryl,
 20 (h) substituovaný aryl,
 (i) heteroaryl,
 (j) substituovaný heteroaryl,
 (k) C₃-C₇cykloalkyl a
 (l) C₁-C₁₂alkyl substituovaný heteroarylom,
 25 (5) C₄-C₁₀alkenyl,
 (6) C₄-C₁₀alkenyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny zahŕňajúcej
 (a) halogén,
 (b) C₁-C₃alkoxyskupinu,
 (c) oxoskupinu,
 30 (d) -CHO,
 (e) -CO₂R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 (f) -C(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam,
 (g) -NR¹³R¹⁴, kde R¹³ a R¹⁴ majú definovaný význam,
 (h) =N-O-R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 35 (i) -C≡N,
 (j) O-S(O)_nR¹⁰, kde n je 0, 1 alebo 2 a R¹⁰ má definovaný význam,
 (k) aryl
 (l) substituovaný aryl,
 (m) heteroaryl,
 40 (n) substituovaný heteroaryl,
 (o) C₃-C₇cykloalkyl,
 (p) C₁-C₁₂alkyl substituovaný heteroarylom,
 (q) NHC(O)R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 (r) NHC(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam,
 45 (s) =N-NR¹³R¹⁴, kde R¹³ a R¹⁴ majú definovaný význam,
 (t) =N-R⁹, kde R⁹ má definovaný význam,
 (u) =N-NHC(O)R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam a
 (v) =N-NHC(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam;
 (7) C₃-C₁₀alkinyl a
 50 (8) C₃-C₁₀alkinyl substituovaný jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej
 (a) trialkylsilyl,
 (b) aryl,
 (c) substituovaný aryl,
 55 (d) heteroaryl a
 (e) substituovaný heteroaryl;
 R^e je H alebo W-R^d, kde W chýba alebo je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z -O-, -NH-CO-, -N=CH- a
 -NH-; a R^d je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej
 (1) vodík,

(2) C₁-C₆alkyl prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny zahŕňajúcej:

- (a) aryl,
 (b) substituovaný aryl,
 (c) heteroaryl,
 (d) substituovaný heteroaryl,
 (e) hydroxyskupinu,
 (f) C₁-C₆alkoxyskupinu,
 (g) NR⁷R⁸, kde R⁷ a R⁸ sú nezávisle vybrané z vodíka a C₁-C₆alkylu, alebo tvoria R⁷ a R⁸ spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, 3- až 7-členný kruh, ktorý, pokiaľ ide o 5 - 7 členný kruh, môže prípadne obsahovať heterofunkčnú skupinu vybranú zo skupiny zahŕňajúcej -O-, -NH-, -N(C₁-C₆alkyl)-, -N(aryl)-, -N(aryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(substituovaný aryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(substituovaný heteroaryl-C₁-C₆alkyl)- a -S- alebo -S(O)_n, kde n je 1 alebo 2, a
 (h) -CH₂-M-R⁹,
 kde M je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej
 (i) -C(Q)-NH-,
 (ii) -NH-C(O)-,
 (iii) -NH-,
 (iv) -N=,
 (v) -N(CH₃)-,
 (vi) -NH-C(O)-O-,
 (vii) -NH-C(O)-NH-,
 (viii) -O-C(O)-NH-,
 (ix) -O-C(O)-O-,
 (x) -O-,
 (xi) -S(O)_n-, kde n je 0, 1 alebo 2,
 (xii) -C(O)-O-,
 (xiii) O-C(O)- a
 (xiv) -C(O)- a

R⁹ je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej

- (i) C₁-C₆alkyl, prípadne substituovaný substituentom vybraným zo skupiny zahŕňajúcej
 (aa) aryl,
 (bb) substituovaný aryl,
 (cc) heteroaryl a
 (dd) substituovaný heteroaryl,
 (ii) aryl,
 (iii) substituovaný aryl,
 (iv) heteroaryl,
 (v) substituovaný heteroaryl a
 (vi) heterocykloalkyl,

(3) C₃-C₇-cykloalkyl,

(4) aryl,

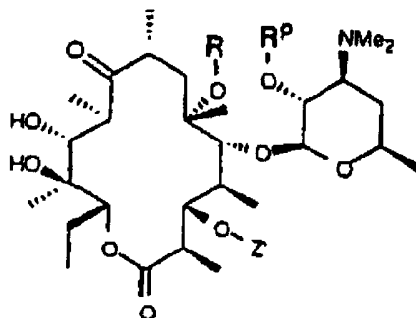
(5) substituovaný aryl,

(6) heteroaryl a

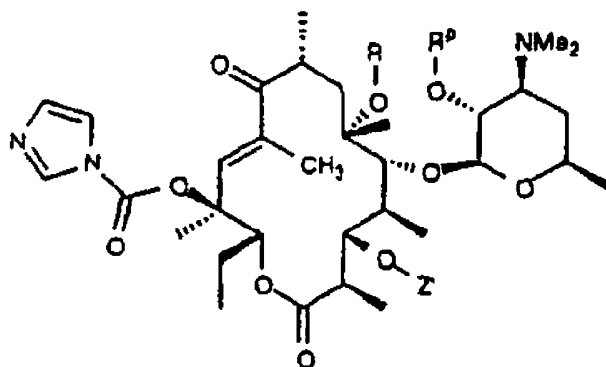
(7) substituovaný heteroaryl;

pričom uvedený spôsob zahŕňa:

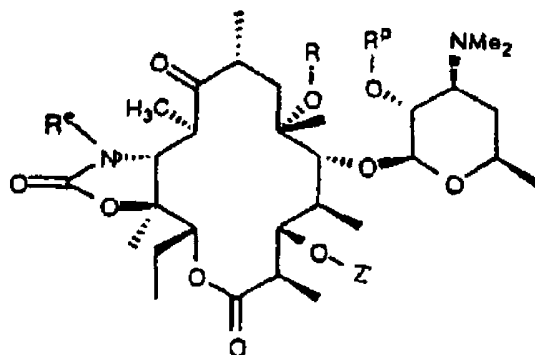
(a) reakciu zlúčenia vzorca



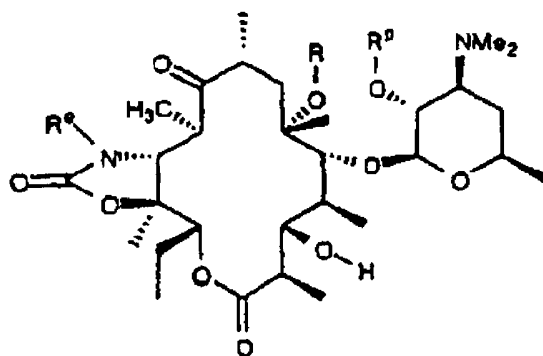
v ktorom R má definovaný význam, R^P je skupina chrániaca hydroxylovú skupinu a Z' je kladinóza s chránenou 4"-hydroxyskupinou, s hexametyldisilazidom sodným a karbonyldiimidazolom za vzniku zlúčeniny vzorca



- 5 (b) reakciu zlúčeniny z kroku (a) s činidlom vybraným zo skupiny pozostávajúcej z amoniaku, R^e-NH_2 , hydrazínu, substituovaného hydrazínu, hydroxylamínu a substituovaného hydroxylamínu, za vzniku zlúčeniny vzorca



- 10 v ktorom R^e je H alebo $W-R^d$, kde W chýba alebo je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej -O-, -NH-CO-, -N=CH- a -NH- a R^d má definovaný význam;
- (c) prípadne reakciu zlúčeniny z kroku (b), kde R^e je H, s alkylačným činidlom vzorca R^d -halogén, kde R^d má definovaný význam, za vzniku zlúčeniny so vzorcom uvedeným v kroku (b), kde R^e je $W-R^d$, W chýba a R^d má definovaný význam;
- 15 (d) prípadne reakciu zlúčeniny z kroku (b), kde R^e je $W-R^d$ a W je -NH- a R^d je H, s alkylačným činidlom vybraným zo skupiny zahŕňajúcej R^d -halogén, kde R^d má definovaný význam, za vzniku zlúčeniny so vzorcom uvedeným v kroku (b), kde R^e je $W-R^d$, W je -NH- a R^d má definovaný význam;
- (e) prípadne reakciu zlúčeniny z kroku (b), kde R^e je $W-R^d$ a W je -NH- a R^d je H, s acylačným činidlom vybraným zo skupiny zahŕňajúcej R^d -C(CO)-halogén alebo $(R^d-C(CO)-O)_2$, za vzniku zlúčeniny, kde R^e je $W-R^d$, W je -NH-CO- a R^d má definovaný význam;
- 20 (f) prípadne reakciu zlúčeniny z kroku (b), kde R^e je $W-R^d$ a W je -NH- a R^d je H, s aldehydom vzorca R^d -CHO, kde R^d má definovaný význam, za vzniku zlúčeniny, kde R^e je $W-R^d$, W je -N=CH- a R^d má definovaný význam;
- (g) odstránenie kladinózovej skupiny hydrolýzou s kyselinou za vzniku zlúčeniny vzorca



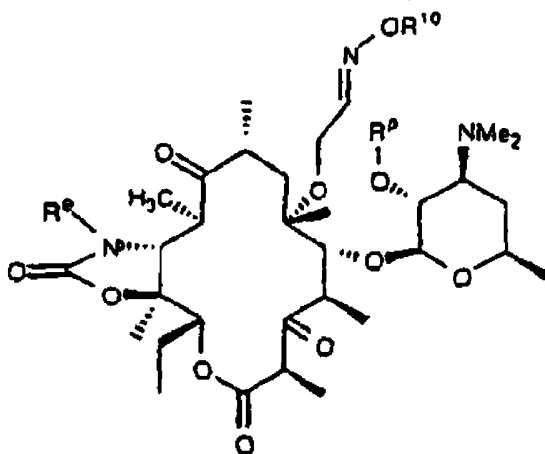
- 25 (h) oxidáciu 3-hydroxylovej skupiny a

(i) prípadne odstránenie ochranných skupín, a izoláciu požadovanej zlúčeniny.

Vo výhodnom uskutočnení uvedeného spôsobu je R alylová alebo propargylová skupina substituovaná časťou vybranou z: 1-fenyletyl, 2-chlórfenyl, 2-fluórfenyl, 2-metyl-6-chinolyl, 2-naftyl, 2-fenyletenyl, 2-chinolyl, 3-(2-furanyl)-6-chinolyl, 3-(2-pyridyl)-6-chinolyl, 3-chinolyl, 3-(2-tiofenyl)-6-chinolyl, 3-bifenyl, 3-
 5 -bróm-6-chinolyl, 3-karbazolyl, 3-chlór-6-chinolyl, 3-kyano-6-chinolyl, 3-fluór-6-chinolyl, 3-hydroxy-2-(N-(2-metoxifenol)amido)-7-naftyl, 3-jódfenyl, 3-metoxy-6-chinolyl, 3-nitrofenyl, 3-fenyl-6-chinolyl, 3-chinolyl, 4-benzoxazolyl, 4-karboxyl-3-chinolyl, 4-chlór-2-trifluórmetyl-6-chinolyl, 4-chlórfenyl, 4-fluórnaftyl, 4-
 10 -fluórfenyl, 4-izochinolyl, 4-metoxifenyl, 4-metoxynaftyl, 4-pyridyl, 4-pyrolylfenyl, 4-chinolyl, 5-(2-pyridyl)aminokarbonyl-2-furanyl, 5-(3-izoxazolyl)-2-tiofenyl, 5-benzimidazolyl, 5-indolyl, 5-izochinolyl, 5-nitro-3-chinolyl, 5-nitronaftyl, 5-(N-(2-pyridyl)amino)karbonyl-furanyl, 5-chinolyl, 6-(acetylamino)-3-chinolyl, 6-(2-tetrazolyl)etoxy-2-naftyl, 6-(2-brómetoxy)2-naftyl, 6-amino-3-chinolyl, 6-aminokarbonyl-3-chinolyl, 6-β-D-galaktopyranozyl-2-naftyl, 6-benzoyl-2-naftyl, 6-kyano-3-chinolyl, 6-fluór-3-chinolyl, 6-hydroxy-
 15 -2-naftyl, 6-hydroxy-3-chinolyl, 6-metoxy-2-naftyl, 6-metoxy-3-chinolyl, 6-metoxykarbonyl-3-chinolyl, 6-nitrochinolyl, 6-chinolyl, 6-chinoxalyl, 7-metoxy-2-naftyl, 7-nitro-6-chinoxalyl, 7-chinolyl, 8-chlór-3-chinolyl, 8-nitro-3-chinolyl, 8-chinolyl, 9-oxofluóren-2-yl, 1,3-dimetyl-2,4-dioxo-5-pyrimidyl, 1,8-naftiridín-
 3-yl, 3,4-metyléndioxyfenyl, 3,5-dichlórfenyl, naftyl a fenyl, a v kroku (b) je činidlo vybrané zo skupiny pozostávajúcej z amoniaku a R^c-NH₂; kroky (c), (d) a (e) sú prípadne vynechané; a v kroku (g) je oxidačné činidlo vybrané zo skupiny pozostávajúcej z N-chlórsukcinimid-dimetylsulfidu a karbodiimid-dimetylsulfoxidu; a v kroku (h) je prípadné odstránenie ochranných skupín uskutočnené miešaním v metanole.

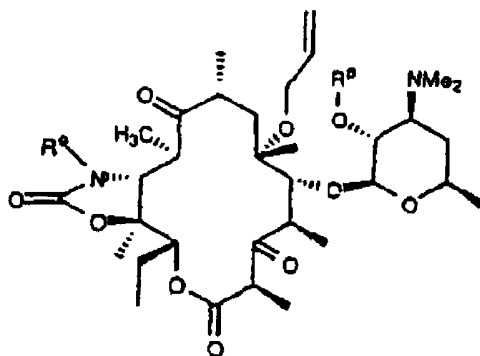
Vo výhodnejšom uskutočnení uvedeného bezprostredne vyššie je R alylová alebo propargylová skupina substituovaná skupinou vybranou zo skupiny zahŕňajúcej 2-metyl-6-chinolyl, 2-chinolyl, 3-(2-furanyl)-6-chinolyl, 3-(2-pyridyl)-6-chinolyl, 3-chinolyl, 3-(2-tiofenyl)-6-chinolyl, 3-bróm-6-chinolyl, 3-chlór-
 20 -6-chinolyl, 3-kyano-6-chinolyl, 3-fluór-6-chinolyl, 3-metoxy-6-chinolyl, 3-fenyl-6-chinolyl, 3-chinolyl, 4-karboxyl-3-chinolyl, 4-chlór-2-trifluórmetyl-6-chinolyl, 4-izochinolyl, 4-chinolyl, 5-izochinolyl, 5-nitro-3-chinolyl, 5-chinolyl, 6-(acetylamino)-3-chinolyl, 6-amino-3-chinolyl, 6-aminokarbonyl-3-chinolyl, 6-kyano-
 25 -3-chinolyl, 6-fluór-3-chinolyl, 6-hydroxy-3-chinolyl, 6-metoxy-3-chinolyl, 6-metoxykarbonyl-3-chinolyl, 6-nitrochinolyl, 6-chinolyl, 7-chinolyl, 8-chlór-3-chinolyl, 8-nitro-3-chinolyl a 8-chinolyl.

V ďalšom uskutočnení vynález zahŕňa spôsob prípravy zlúčeniny vzorca

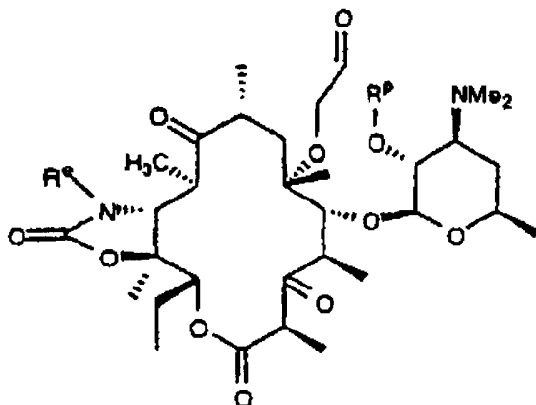


30 kde R^c je H alebo W-R^d, kde W chýba alebo je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej -O-, -NH-CO-, -N=CH- a -NH-, a R^d má definovaný význam a R¹⁰ je H alebo C₁-C₃alkyl, arylom substituovaný C₁-C₃alkyl alebo heteroarylom substituovaný C₁-C₃alkyl, pričom uvedený spôsob zahŕňa:

(a) reakciu zlúčeniny vzorca

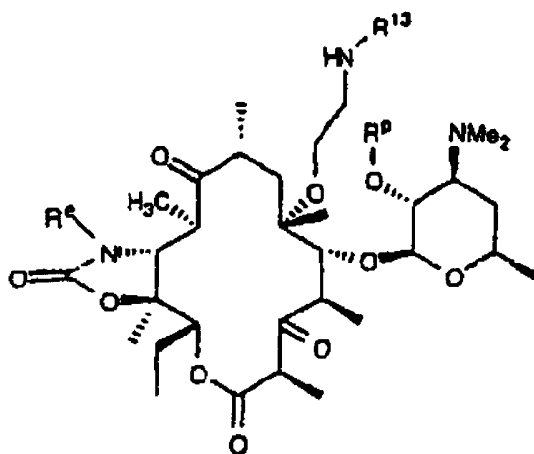


s ozónom za vzniku zlúčeniny vzorca



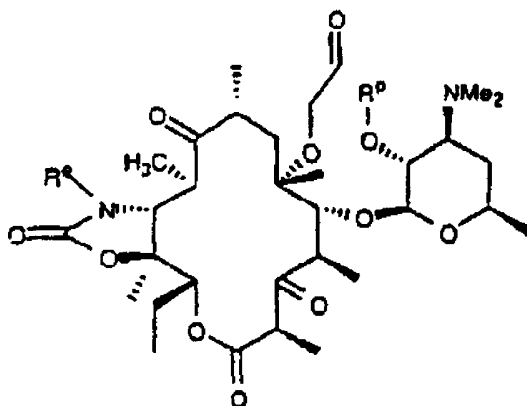
(b) reakciu zlúčeniny z kroku (a) s hydroxylaminovou zlúčeninou vzorca $\text{NH}_2\text{-O-R}^{10}$, kde R^{10} má definovaný význam; a

- 5 (c) prípadne odstránenie ochranných skupín a izoláciu požadovanej zlúčeniny.
Vo výhodnom uskutočnení spôsobu uvedeného bezprostredne vyššie je R^e H.
V ďalšom uskutočnení vynálezu zahŕňa spôsob prípravy zlúčeniny vzorca



v ktorom R^e je H alebo W-R^d , kde W chýba alebo je vybrané zo skupiny zahŕňajúcej -O-, -NH-CO-, -N=CH- a -NH-, a R^d má definovaný význam, kde uvedený spôsob zahŕňa:

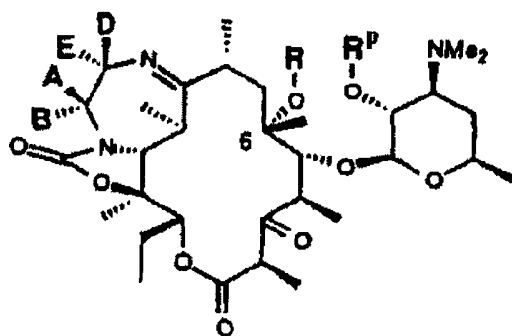
- 10 (a) redukčnú amináciu zlúčeniny vzorca



amínom vzorca $\text{NH}_2\text{-R}^{13}$, kde R^{13} má definovaný význam a

(b) prípadne odstránenie ochranných skupín a izoláciu požadovanej zlúčeniny.

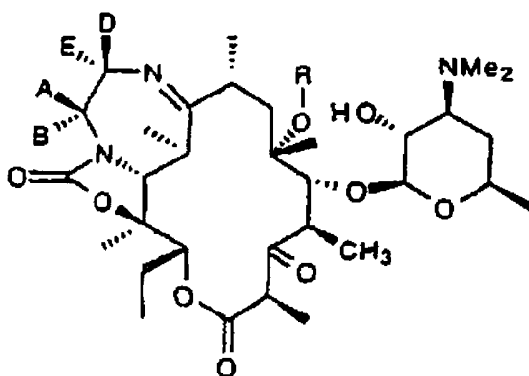
- 15 V ďalšom uskutočnení predloženého vynálezu sú zahrnuté zlúčeniny vzorca (IV)



(IV)

v ktorom R, R^p, A, B, D a E majú definovaný význam.

Vo výhodnejšom uskutočnení zlúčenín vzorca (IV) podľa predloženého vynálezu sú zlúčeniny vzorca (VII),



(VI)

5

v ktorom A, B, D, E a R majú definovaný význam.

Zlúčeniny reprezentujúce uskutočnenie vzorca (VII) zahŕňajú, ale nie je to nijako obmedzené:

- zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je alyl;
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH₂CH₃;
 10 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH₂NH₂;
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH=NOH;
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH₂CH₂OH;
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂F;
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CN;
 15 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH(OH)CN;
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂-fenyl;
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂-(4-pyridyl);
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂-(4-chinolyl);
 20 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH=CH-(4-pyridyl);
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH=CH-(4-chlórfenyl);
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH=CH-(4-fluórfenyl);
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH=CH-(4-metoxifyfenyl);
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH₂CH₂-fenyl;
 25 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH=CH-(4-pyridyl);
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH₂CH₂-(4-pyridyl);
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH-CH-(4-chinolyl);
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH₂CH₂-(4-chinolyl);
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH=CH-(5-chinolyl);
 30 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH₂CH₂-(5-chinolyl);
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH=CH-(4-benzoxazolyl);
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH=CH-(4-benzimidazolyl);
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH=CH-(8-chinolyl);
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH₂NHCH₂-fenyl;
 35 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH₂NHCH₂-(4-pyridyl);
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH₂NHCH₂-(4-chinolyl);
 zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH₂NHCH(CH₂-fenyl)C(O)OCH₃;

zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ (2-chlórfenyl);

zlúčeninu vzorca (VII): A, B a E sú H, D je benzyl, R je alyl;

zlúčeninu vzorca (VII): A je benzyl, B, D a E sú H, R je alyl;

zlúčeninu vzorca (VII): A a E sú fenyl, B a D sú H, R je alyl;

5 zlúčeninu vzorca (VII): A je metyl, B, D a E sú H, R je alyl;

zlúčeninu vzorca (VII): A a D sú metyl, B a E sú H, R je alyl;

zlúčeninu vzorca (VII): A a E spojený dohromady sú $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, B a D sú H, R je alyl;

zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-chinoly) a

zlúčeninu vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je 3-(3-chinoly)propyl.

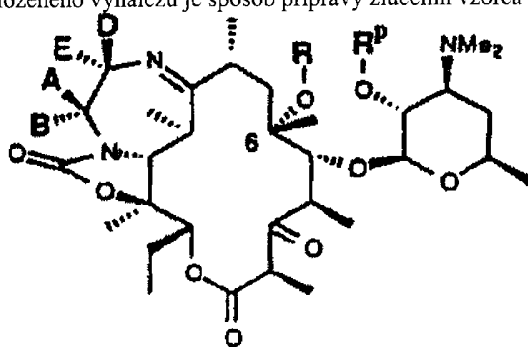
10 Výhodné zlúčeniny vzorca (VII) sú tie zlúčeniny, ktoré sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej zo:

zlúčeniny vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je alyl;

zlúčeniny vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-chinoly) a

zlúčeniny vzorca (VII): A, B, D a E sú H, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (3-chinoly).

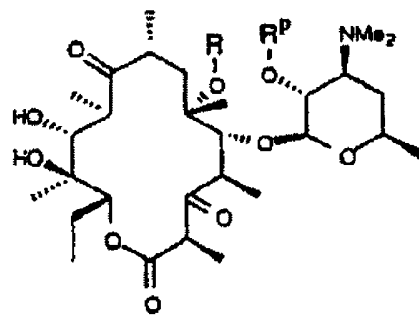
V ďalšom uskutočnení predloženeho vynálezu je spôsob prípravy zlúčenín vzorca (IV)



(IV)

15

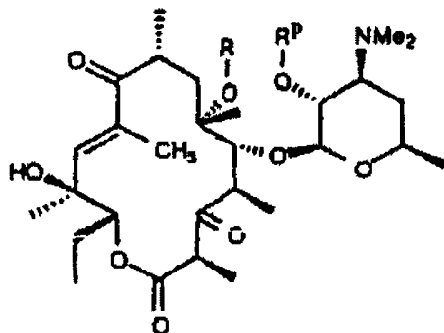
v ktorom R^P , R, A, B, D a E majú definovaný význam, pričom uvedený spôsob zahŕňa: (a) reakciu zlúčeniny vzorca



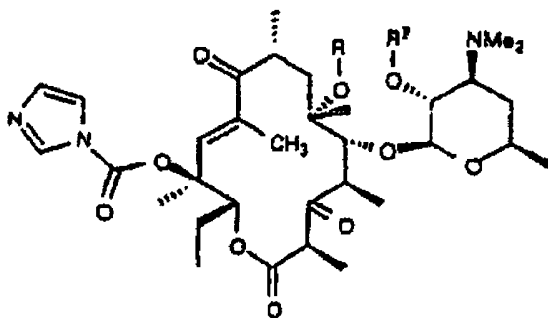
(II)

20

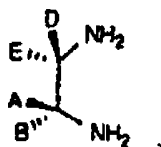
v ktorom R má definovaný význam a R^P je ochranná skupina hydroxylovej skupiny s anhydridom kyseliny metánsulfónovej v pyridíne a potom reakciu metánsulfonyloveho derivátu s amínom za vzniku zlúčeniny vzorca



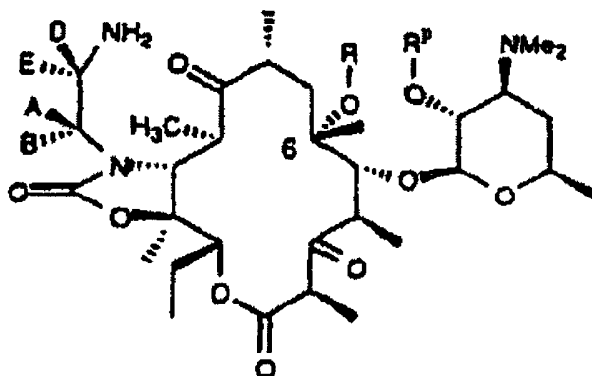
(b) reakciu zlúčeniny z kroku (a) s hydridom alkalického kovu a karbonyldiimidazolom za vzniku zlúčeniny vzorca



(c) reakciu zlúčeniny z kroku (b) s diamínom vzorca



v ktorom A, B, D a E majú definovaný význam, za vzniku zlúčeniny vzorca

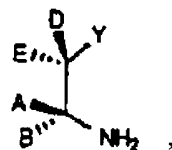


5

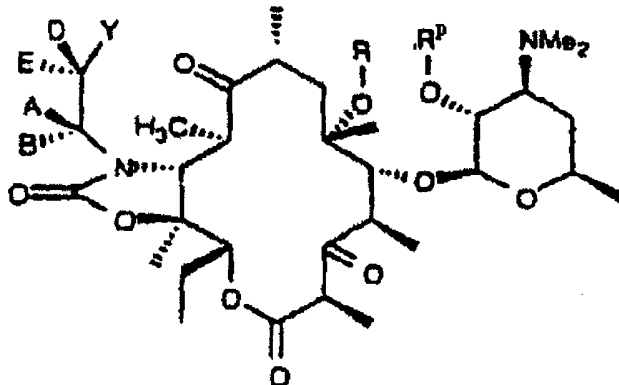
(d) cyklizáciu zlúčeniny z kroku (c) v prítomnosti riedenej anorganickej alebo organickej kyseliny, prípadne odstránenie ochranných skupín a izolovanie požadovanej zlúčeniny.

Alternatívou ku spôsobu uvedenému bezprostredne vyššie je spôsob, v ktorom sú kroky (c) a (d) nahradené krokmi (c) - (f) pozostávajúcimi z

10 (c) reakcie zlúčeniny z kroku (b) s amínom vzorca

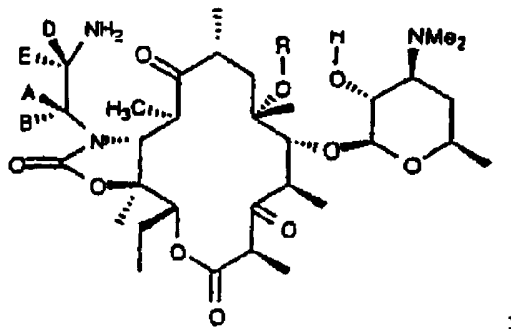


kde A, B, D a E majú definovaný význam a Y je hydroxyskupina, za vzniku zlúčeniny vzorca



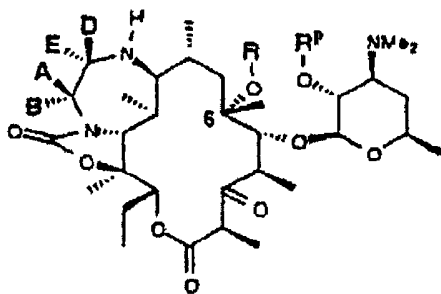
(d) reakcie zlúčeniny z kroku (c) s trifenyfosfínom a difenyfosforylazidom a dietylazodikarboxylátom v tetrahydrofuráne za vzniku analogickej zlúčeniny, kde Y je N_3 , a odstránenia ochrannej skupiny za vzniku analogickej zlúčeniny, kde Y je N_3 a R^P je H;

5 (e) reakcie zlúčeniny z kroku (d) s redukčným činidlom vybraným zo skupiny pozostávajúcej z trifenyfosfínovoda, vodíka s katalyzátorom, borohydridu sodného a dialkylalúminium-hydridu, za vzniku zlúčeniny vzorca



a (f) cyklizácie zlúčeniny z kroku (e) v prítomnosti anorganickej alebo organickej kyseliny a izolácie požadovanej zlúčeniny.

V ďalšom uskutočnení predloženého vynálezu sú zahrnuté zlúčeniny vzorca (IV-A)



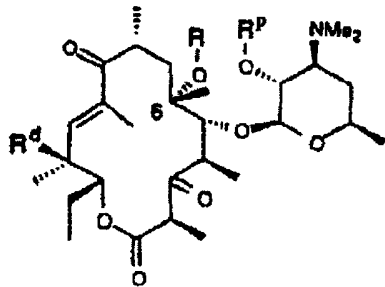
(IV-A)

10

v ktorom R, R^P , A, B, D a E majú definovaný význam.

Výhodným uskutočnením sú zlúčeniny vzorca (IV-A), kde R^P je H, a R, A, B, D a E majú definovaný význam.

V ďalšom uskutočnení predloženého vynálezu sú zahrnuté zlúčeniny vzorca (V)

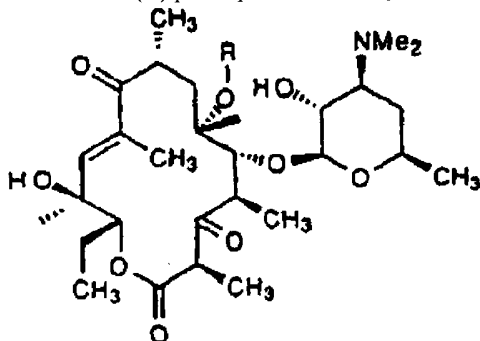


(V)

15

v ktorom R, R^P a R^d majú definovaný význam.

Vo výhodnom uskutočnení zlúčení vzorca (V) podľa predloženého vynálezu sú zlúčeniny vzorca (VI)



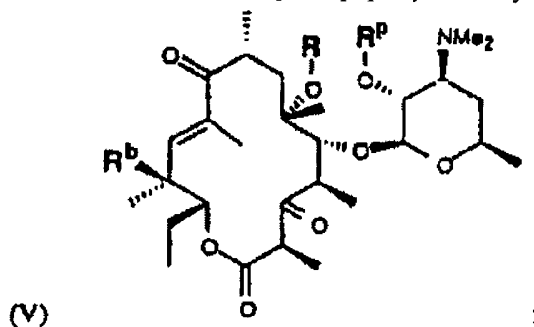
(VI)

v ktorom R má definovaný význam.

Zlúčeniny reprezentujúce zlúčeniny vzorca (VI) zahŕňajú, ale nie je to nijako obmedzené:

- zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$;
 5 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl;
 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenyl;
 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NOH}$;
 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$;
 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -fenyl;
 10 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-pyridyl);
 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-chinoly);
 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$;
 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -fenyl;
 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CN}$;
 15 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-metoxifyenyl);
 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-chlórifyenyl);
 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-fluórifyenyl);
 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-chinoly);
 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-chinoly) a
 20 zlúčeninu vzorca (VI): R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ -(2-chlórifyenyl).

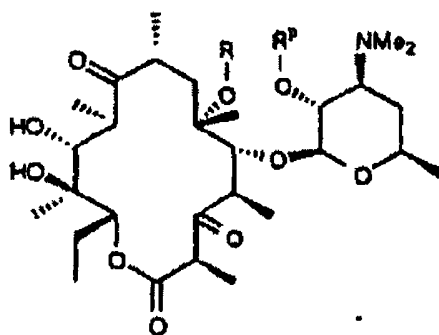
Ďalšie uskutočnenie predloženého vynálezu zahŕňa spôsob prípravy zlúčeniny vzorca



v ktorom R a R^p majú definovaný význam a R^b je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej hydroxyskupinu, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ a $-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -imidazolyl;

25 pričom uvedený spôsob zahŕňa:

(a) reakciu zlúčeniny vzorca



v ktorom R^p je skupina chrániaca hydroxylovú skupinu a R má definovaný význam, s kombináciou činidiel vybranou z

- 30 (1) hydridu alkalickeho kovu a fosgénového činidla vybraného z fosgenu, difosgenu a trifosgenu za bezvodých podmienok a potom dekarboxyláciu katalyzovanú vodným roztokom bázy, a
 (2) reakcie s anhydridom kyseliny metánsulfónovej v pyridíne, po ktorej nasleduje reakcia s aminom, za vzniku zlúčeniny vzorca (V), kde R^b je hydroxyskupina;
 (b) prípadne reakciu zlúčeniny vzorca (V) z kroku (b), kde R^b je hydroxyskupina, s hydridom alkalickeho kovu a karbonyldiimidazolom, za vzniku zlúčeniny vzorca (V), kde R^b je $-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -imidazolyl;
 35 (c) prípadne reakciu zlúčeniny vzorca (V) z kroku (a), kde R^b je $-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -imidazolyl s aminom za vzniku zlúčeniny vzorca (V), kde R^b je $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$; a
 (d) prípadne odstránenie ochranných skupín a izoláciu požadovanej zlúčeniny.

Definície

Nasledujúce termíny majú v predkladanom vynáleze a pripojených patentových nárokoch nasledujúce významy.

Termíny „C₁-C₃alkyl“, „C₁-C₆alkyl“ a „C₁-C₁₂alkyl“ označujú nasýtené uhl'ovodíkové radikály s priamym alebo rozvetveným reťazcom odvodené od uhl'ovodíkovej časti obsahujúcej od jedného do troch, resp. od jedného do šiestich, resp. od jedného do dvanástich atómov uhlíka, odstránením jedného atómu vodíka. Príklady C₁-C₃alkylových radikálov zahŕňajú, ale nie je to nijako obmedzené, metyl, etyl, propyl a izopropyl, príklady C₁-C₆alkylových radikálov zahŕňajú, ale nie je to nijako obmedzené, metyl, etyl, propyl, izopropyl, n-butyl, *terc*-butyl, neopentyl a *n*-hexyl. Príklady C₁-C₁₂alkylových radikálov zahŕňajú, ale nie je to nijako obmedzené, všetky uvedené príklady, rovnako ako *n*-heptyl, *n*-oktyl, *n*-nonyl, *n*-decyl, *n*-undecyl a *n*-dodecyl.

Termín „C₁-C₆alkoxy“, ako je používaný v predložennom vynáleze, zahŕňa C₁-C₆alkylovú skupinu, ktorá má definovaný význam, naviazanú na materskú molekulu prostredníctvom atómu kyslíka. Príklady C₁-C₆alkoxy skupiny zahŕňajú, ale nie je to nijako obmedzené, metoxy skupinu, etoxy skupinu, propoxy skupinu, izopropoxy skupinu, *n*-butoxy skupinu, *terc*-butoxy skupinu, neopentoxy a *n*-hexoxy skupinu.

Termín „C₁-C₁₂alkenyl“ sa vzťahuje na monovalentnú skupinu odvodenú od uhl'ovodíkovej skupiny obsahujúcej od jedného do dvanástich atómov uhlíka, ktorá má aspoň jednu dvojitú väzbu typu uhlík-uhlík vzniknutú odstránením jedného atómu vodíka. Alkenylové skupiny zahŕňajú, ale nie je to nijako obmedzené, etenyl, propenyl, butenyl, 1-metyl-2-butén-1-yl a podobne.

Termín „C₁-C₁₂alkinyl“ sa vzťahuje na monovalentnú skupinu odvodenú od uhl'ovodíkovej skupiny obsahujúcej od dvoch do dvanástich atómov uhlíka, ktorá má aspoň jednu trojitú väzbu uhlík-uhlík vzniknutú odstránením jedného atómu vodíka. Príklady alkinylovej skupiny zahŕňajú etinyl, 2-propinyl (propargyl), 1-propinyl a podobne.

Termín „alkylén“ sa vzťahuje na divalentnú skupinu odvodenú od nasýteného uhl'ovodíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom odstránením dvoch atómov uhlíka, napr. metylén, 1,2-etylén, 1,1-etylén, 1,3-propylén, 2,2-dimetylpropylén a podobne.

Termín „C₁-C₃alkylamino“, ako sa používa v predložennom vynáleze, sa vzťahuje na jednu alebo dve C₁-C₃alkylové skupiny, ako boli definované, pripojené na materskú molekulu prostredníctvom atómu dusíka. Príklady C₁-C₃alkylaminoskupiny zahŕňajú, ale nie je to nijako obmedzené, metylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, etylaminoskupinu, dietylamínoskupinu a propylaminoskupinu.

Termín „oxo“ sa vzťahuje na skupinu, v ktorej sú dva atómy vodíka na jednom atóme uhlíka v alkylovej skupine, ktorá má definovaný význam, nahradené jedným atómom kyslíka (t. j. karbonylová skupina).

Termín „aprotické rozpúšťadlo“, ako sa používa v predložennom vynáleze, sa vzťahuje na rozpúšťadlo, ktoré je relatívne inertné z hľadiska protónovej aktivity, t. j., nepôsobí ako donor protónu. Príklady zahŕňajú, ale nie je to nijako obmedzené, uhl'ovodíky, napr. hexán a toluén, napr. halogénuhl'ovodíky, napr. dichlórmetán, dichlórétán, chloroform a podobne, heteroarylové zlúčeniny, napr. tetrahydrofurán a *N*-metylpyrrolidón, a étery, napr. dietyléter, bis-metoxymetyléter. Takéto zlúčeniny sú odborníkom v odbore dobre známe, rovnako ako to, ktoré jednotlivé rozpúšťadlá alebo ich zmesi sú výhodné pre určité zlúčeniny a reakčné podmienky, v závislosti od faktorov, napr. rozpustnosť činidiel, reaktivita činidiel a výhodné rozmedzie teplôt. Ďalší opis aprotických rozpúšťadiel je uvedený v učebniciach organickej chémie alebo v špecializovaných monografiách, napr.: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4. vydanie, vydal John A. Riddick *et al.*, Vol. II, in Techniques of Chemistry Series, John Wiley and Sons, NY, 1986.

Termín „aryl“, ako sa používa v predložennom vynáleze, sa vzťahuje na mono- alebo bicyklický karbocyklický kruhový systém, ktorý má jeden alebo dva aromatické kruhy, zahŕňajúce, ale nie je to nijako obmedzené, fenyly, naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl, indenyl a podobne. Arylové skupiny (vrátane bicyklických arylových skupín) môžu byť nesubstituované alebo substituované jedným, dvoma alebo tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z nižšieho alkylu, substituovaného nižšieho alkylu, halogénalkylu, alkoxy skupiny, tioalkoxy skupiny, aminoskupiny, alkylaminoskupiny, dialkylaminoskupiny, acylaminoskupiny, kyanoskupiny, halogénu, merkaptoskupiny, nitroskupiny, karboxaldehydu, karboxy skupiny, alkoxykarbonylu a karboxamidu. Okrem toho, substituované arylové skupiny zahŕňajú tetrafluórfenyl a pentafluórfenyl.

Termín „C₃-C₁₂cykloalkyl“ sa vzťahuje na monovalentnú skupinu odvodenú od monocyklickej alebo bicyklickej nasýtenej karbocyklickej zlúčeniny odstránením jedného atómu vodíka. Príklady zahŕňajú cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, bicyklo[2.2.1]heptyl a bicyklo[2.2.2]oktyl.

Termíny „halo“ alebo „halogén“, ako sa používa v predložennom vynáleze, sa vzťahuje na atóm vybraný z fluóru, chlóru, brómu a jódu.

Termín „alkylaminoskupina“ sa vzťahuje na skupinu so štruktúrou -NHR', kde R' je alkyl, ktorý má definovaný význam. Príklady alkylaminoskupín zahŕňajú metylaminoskupiny, etylaminoskupiny, *izo*-propylaminoskupiny a podobne.

Termín „dialkylaminoskupiny“ sa vzťahuje na skupinu so štruktúrou -NR'-R'', kde R' a R'' sú nezávisle vybrané z alkyly, ktorý má definovaný význam. Navyše R' a R'' spolu dohromady môžu byť prípadne -(CH₂)_k, kde k je celé číslo od 2 do 6. Príklady dialkylaminoskupiny zahŕňajú dimetylaminoskupinu, dietylaminokarbonyl, metyletylaminoskupinu, piperidínoskupinu a podobne.

Termín „halogénalkyl“ sa vzťahuje na alkylovú skupinu, ktorá má definovaný význam, ktorá má na seba naviazaný jeden, dva alebo tri atómy halogénu. Príklady takýchto skupín zahŕňajú chlórmetyl, brómetyl, trifluórmetyl a podobne.

Termín „alkoxykarbonyl“ sa vzťahuje na esterovú skupinu; t. j. alkoxykupinu pripojenú na materskú molekulu prostredníctvom karbonylovej skupiny, napr. metoxykarbonyl, etoxykarbonyl a podobne.

Termín „tioalkoxykupina“ sa vzťahuje na alkylovú skupinu, ktorá má definovaný význam, pripojenú na materskú molekulu prostredníctvom atómu síry.

Termín „karboxaldehyd“, ako sa používa v predloženej vynáleze, sa vzťahuje na skupinu vzorca -CHO.

Termín „karboxykupina“, ako sa používa v predloženej vynáleze, sa vzťahuje na skupinu vzorca -CO₂H.

Termín „karboxamid“, ako sa používa v predloženej vynáleze, sa vzťahuje na skupinu vzorca -CONHR'R'', kde R' a R'' sú nezávisle vybrané z vodíka alebo alkyly, alebo môžu byť prípadne R' a R'' spolu dohromady -(CH₂)_k, kde k je celé číslo od 2 do 6.

Termín „heteroaryl“, ako sa používa v predloženej vynáleze, sa vzťahuje na cyklický aromatický radikál, ktorý má od päť do desať atómov v kruhu, keď jeden atóm kruhu je vybraný z S, O a N; nula, jeden alebo dva atómy kruhu sú ďalšie heteroatómy nezávisle vybrané z S, O a N; a ostatné atómy kruhu sú uhlík, radikál, ktorý je naviazaný na zvyšok molekuly cez akýkoľvek atóm kruhu; príkladom je pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrol, pyrazolyl, imidazolyl, tiazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiadiazolyl, oxadiazolyl, tiofenyl, furanyl, chinolyl, izochinolyl a podobne.

Termín „heterocykloalkyl“, ako sa používa v predloženej vynáleze, sa vzťahuje na nearomatický čiastočne nenasýtený alebo celkom nasýtený 3- až 10-členný kruhový systém, ktorý obsahuje jeden kruh s 3 až 8 atómami a bi- alebo tricyklické kruhové systémy, ktoré môžu obsahovať aromatické 6-členné arylové alebo heteroarylové kruhy kondenzované k nearomatickému kruhu. Tieto heterocykloalkylové kruhy zahŕňajú tie, ktoré majú jeden až tri heteroatómy nezávisle vybrané z kyslíka, síry a dusíka, kde dusíkové a sírové atómy heteroatómy môžu byť prípadne oxidované a dusíkový heteroatóm môže byť prípadne kvarterizovaný.

Príklady heterocyklov zahŕňajú, ale nie je to nijako obmedzené, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, izoxazolidinyl, morfolinyl, tiazolidinyl, izotiazolidinyl a tetrahydrofuryl.

Špecifické heterocykloalkylové kruhy použiteľné pri príprave zlúčenín podľa predloženej vynálezu zahŕňajú:

3-metyl-4-(3-metylfenyl)piperazín, 3-metylpiperidín, 4-(bis-(4-fluórfenyl)metyl)piperazín, 4-(difenylylmetyl)piperazín, 4-(etoxycarbonyl)piperazín, 4-(etoxycarbonylmetyl)piperazín, 4-(fenylylmetyl)piperazín, 4-(1-fenylyl)etylpiperazín, 4-(1,1-dimyletoxykarbonyl)piperazín, 4-(2-(bis-(2-propenyl)amino)etyl)piperazín, 4-(2-dietylamino)etylpiperazín, 4-(2-chlórfenyl)piperazín, 4-(2-kyanofenyl)piperazín, 4-(2-etoxifyenyl)piperazín, 4-(2-etylfenyl)piperazín, 4-(2-fluórfenyl)piperazín, 4-(2-hydroxyetyl)piperazín, 4-(2-metoxetyl)piperazín, 4-(2-metoxifyenyl)piperazín, 4-(2-metylfenyl)piperazín, 4-(2-metyltiofenyl)piperazín, 4-(2-nitrofenyl)piperazín, 4-(2-nitrofenyl)piperazín, 4-(2-fenyletyl)piperazín, 4-(2-pyridyl)piperazín, 4-(2-pyrimidinyl)piperazín, 4-(2,3-dimetylfenyl)piperazín, 4-(2,4-difluórfenyl)piperazín, 4-(2,4-dimetoxyfenyl)piperazín, 4-(2,4-dimetylfenyl)piperazín, 4-(2,5-dimetylfenyl)piperazín, 4-(2,6-dimetylfenyl)piperazín, 4-(3-chlórfenyl)piperazín, 4-(3-metylfenyl)piperazín, 4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín, 4-(3,4-dichlórfenyl)piperazín, 4-(3,4-dimetoxyfenyl)piperazín, 4-(3,5-dichlórfenyl)piperazín, 4-(3,5-dimetoxyfenyl)piperazín, 4-(4-fenylmetoxyfenyl)piperazín, 4-(4-(1,1-dimyletyl)fenylylmetyl)piperazín, 4-(4-chlór-3-trifluórmetylfenyl)piperazín, 4-(4-chlórfenyl)-3-metylpiperazín, 4-(4-chlórfenyl)piperazín, 4-(4-chlórfenyl)piperazín, 4-(4-chlórfenylylmetyl)piperazín, 4-(4-fluórfenyl)piperazín, 4-(4-metoxyfenyl)piperazín, 4-(4-metylfenyl)piperazín, 4-(4-nitrofenyl)piperazín, 4-(4-trifluórmetylfenyl)piperazín, 4-cyklohexylpiperazín, 4-etyl-piperazín, 4-hydroxy-4-(4-chlórfenyl)metylpiperidín, 4-hydroxy-4-fenyl-piperidín, 4-hydroxypyrrolidín, 4-metylpiperazín, 4-fenylpiperazín, 4-piperidinyl-piperazín, 4-((2-furanyl)karbonyl)piperazín, 4-((1,3-dioxolán-5-yl)metyl)piperazín, 6-fluór-1,2,3,4-tetrahydro-2-metylchinolín, 1,4-diazacykloheptán, 2,3-dihydroindolyl, 3,3-dimetylpiperidín, 4,4-etyléndioxyypiperidín, 1,2,3,4-tetrahydroizochinolín, 1,2,3,4-tetrahydrochinolín, azacyklooktán, dekahydrochinolín, piperazín, piperidín, pyrrolidín, tiomorfolín a triazol.

Termín „heteroarylalkyl“, ako sa používa v predloženej vynáleze, znamená heteroarylovú skupinu, ako je definovaná, naviazanú na materskú molekulu prostredníctvom alkylénovej skupiny, ktorá má jeden až štyri atómy uhlíka.

Termín „ochranná skupina hydroxylovej skupiny“, ako sa používa v predloženej vynáleze, sa vzťahuje na ľahko odstrániteľnú skupinu, o ktorej je známe, že chráni hydroxyskupinu pred nežiaducou reakciou v

priebehu syntézy, a ktorá je selektívne odstrániteľná. Použitie ochranných skupín hydroxylovej skupiny je dobre známe v tomto odbore a na tento účel sa používa mnoho takýchto ochranných skupín, pozri napr. T. H. Greene a P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley and Sons, New York (1991). Príklady ochranných skupín hydroxylovej skupiny zahŕňajú, ale nie je to nijako obmedzené, metyltiometyl, *tert*-dimetylsilyl, *tert*-butyldifenylsilyl, étery, napr. metoxymetyl a estery vrátane acetylbenzoylu a podobne.

Termín „skupina chrániaca ketón“, ako sa používa v predloženej vynáleze, sa vzťahuje na ľahko odstrániteľnú skupinu, o ktorej je známe, že chráni ketónovú skupinu pred nežiaducimi reakciami v priebehu syntézy, a ktorá je selektívne odstrániteľná. Použitie skupín chrániacich ketón je dobre známe v tomto odbore a používa sa na to mnoho takýchto ochranných skupín, pozri napr. T. H. Greene a P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley and Sons, New York (1991). Príklady skupín chrániacich ketón zahŕňajú, ale nie je to nijako obmedzené, ketály, oxímy, *O*-substituované oxímy, napr. *O*-benzyl-oxím, *O*-fenyltiometyloxím, 1-izopropoxycyklohexyloxím a podobne.

Termín „chránená hydroxyskupina“ sa vzťahuje na hydroxyskupinu chránenú skupinou chrániacou hydroxylovú skupinu, ako je definovaná, zahŕňajúcu napr. benzoylové, acetylové, trimetylsilylové, trietylsilylové a metoxymetylové skupiny.

Termín „protogénne organické rozpúšťadlo“, ako sa používa v predloženej vynáleze, sa vzťahuje na rozpúšťadlo, ktoré má tendenciu poskytovať protóny, ako sú alkoholy, napr. metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, *tert*-butanol a podobne. Takéto rozpúšťadlá sú odborníkom v odbore dobre známe a bude im zrejmé, že jednotlivé rozpúšťadlá alebo ich zmesi sú vhodné pre určité zlúčeniny a reakčné podmienky, v závislosti od takých faktorov, napr. rozpustnosť činidiel, reaktivita činidiel a výhodné rozmedzie teplôt. Ďalší opis aprotických rozpúšťadiel je uvedený v učebniciach organickej chémie alebo v špecializovaných monografiách, napr. napr.: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick *et al.*, zväzok II, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley and Sons, NY, 1986.

Termín „substituovaný aryl“, ako sa používa v predloženej vynáleze, sa vzťahuje na tu definovanú aryllovú skupinu, ktorá je substituovaná nezávislým nahradením jedného, dvoch alebo troch atómov vodíka skupinou Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃alkyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkoxy substituovanú arylom, halogénalkyl, tioalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, merkpto, nitro, karboxaldehyd, karboxy, alkoxykarbonyl a karboxamid. Ďalej akýkoľvek substituent môže byť arylová, heteroarylová alebo heterocykloalkylová skupina. Substituované aryllové skupiny ďalej zahŕňajú tetrafluórfenyl a pentafluórfenyl.

Termín „substituovaný heteroaryl“, ako sa používa v predloženej vynáleze, sa vzťahuje na tu definovanú heteroarylovú skupinu substituovanú nezávislým nahradením jedného, dvoch alebo troch atómov vodíka skupinou Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃alkyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkoxy substituovanú arylom, halogénalkyl, tioalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, merkpto, nitro, karboxaldehyd, karboxy, alkoxykarbonyl a karboxamid. Ďalej, akýkoľvek substituent môže byť arylová, heteroarylová alebo heterocykloalkylová skupina.

Termín „substituovaný heterocykloalkyl“, ako sa používa v predloženej vynáleze, sa vzťahuje na heterocykloalkylovú skupinu, ako je tu definovaná, substituovanú nezávislým nahradením jedného, dvoch alebo troch atómov vodíka skupinou Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃alkyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkoxy substituovanú arylom, halogénalkyl, tioalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, merkpto, nitro, karboxaldehyd, karboxy, alkoxykarbonyl a karboxamid. Ďalej, akýkoľvek substituent môže byť arylová, heteroarylová alebo heterocykloalkylová skupina.

V zlúčeninách podľa predloženej vynálezu môže existovať mnoho centier asymetrie. Pokiaľ nie je uvedené inak, zahŕňa predkladaný vynález rôzne stereoizoméry a ich zmesi. Teda pokiaľ je väzba znázornená vlnovkou, tak môže predstavovať zmes stereoizomérov alebo konkrétny izomér v určenej alebo neurčenej orientácii.

Termín „farmaceuticky prijateľné soli“, ako sa používa v predloženej vynáleze, sa vzťahuje na tie soli, ktoré sú, podľa lekárskeho hodnotenia, vhodné na použitie na kontakt s tkanivami ľudí a nižších zvierat bez nežiaducej toxicity, iritácie, alergickej odpovede a podobne, a ktoré majú prijateľný pomer benefit/riziko. Farmaceuticky prijateľné soli sú v odbore dobre známe. Napríklad, S. M. Berge *et al.*, opisuje podrobne farmaceuticky prijateľné soli v *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1 - 19 (1977). Soli môžu byť pripravené *in situ* počas konečnej izolácie a purifikácie zlúčenín podľa predloženej vynálezu, alebo môžu byť pripravené separátne reakciou voľnej bázy s vhodnou organickou kyselinou. Príklady farmaceuticky prijateľných, netoxických adičných solí s kyselinou zahŕňajú soli aminoskupiny vytvorené s anorganickými kyselinami, napr. kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová a kyselina chloristá, alebo s organickými kyselinami, napr. kyselina octová, kyselina šťaveľová, kyselina maleínová, kyselina vínna, kyselina citrónová, kyselina jantárová alebo kyselina jablčná alebo soli vytvorené inými spôsobmi, napr. iónová výmena. Ďalšie farmaceuticky prijateľné soli zahŕňajú adipát, alginát, askorbát, aspartát, benzénsulfonát, benzoát, kyslý síran, boritan, butyrát, gáfran, gáforsulfonát, citrát, cyklopentánpropionát, diglúkonát, dodecylsírán, etánsulfonát, formiát, fumarát, glukohexptonát, glycerofosfát, glukonát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, hydrojodid, 2-hydroxy-etánsulfonát, laktobionát, laktát, laurát, laurylsulfát, malát, malei-

nan, malonát, metánsulfonát, 2-naftalénsulfonát, nikotínát, dusičnan, oleát, šťaveľan, palmitát, pamoát, pektinát, persíran, 3-fenylpropionát, fosforečnan, pikrát, pivalát, propionát, stearát, sukcinát, síran, vínan, tiokyanatan, *p*-toluénsulfonát, undekanoát, valerát a podobne. Príklady solí alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín zahŕňajú sodné, litné, draselné, vápenaté, horečnaté soli a podobne. Ďalšie farmaceuticky prijateľné soli zahŕňajú, ak je to vhodné, netoxické amóniové, kvartérne amóniové a amínové kationy tvorené s protiónmi, ako sú halogény, hydroxid, karboxylát, síran, fosforečnan, dusitan, nižší alkylsulfonát a arylsulfonát.

Termín „farmaceuticky prijateľný ester“, ako sa používa v predložennom vynáleze, sa vzťahuje na estery, ktoré sa hydrolyzujú *in vivo* a zahŕňa tie estery, ktoré sa ľahko štiepia v ľudskom tele za vzniku pôvodnej zlúčeniny alebo jej soli. Vhodné esterové skupiny zahŕňajú, napr. estery odvodené od farmaceuticky prijateľných alifatických karboxylových kyselín, najmä alkánových, alkénových, cykloalkánových a alkándiových kyselín, v ktorých alkylová alebo alkenylová časť nemá výhodne viac než 6 atómov uhlíka. Príklady výhodných esterov zahŕňajú formiáty, acetáty, propionáty, butyráty, akryláty a etylsukcináty.

Termín „farmaceuticky prijateľné proliečivá“, ako sa používa v predložennom vynáleze, sa vzťahuje na tie proliečivá zlúčenin podľa predloženého vynálezu, ktoré sú, podľa lekárskeho hodnotenia, vhodné na použitie ku kontaktu s tkanivami ľudí a nižších zvierat bez nežiaducej toxicity, iritácie, alergickej odpovede a podobne, a ktoré majú prijateľný pomer benefit/riziko, a ktoré sú účinné na zamýšľané použitie, rovnako ako zwitteriónové formy zlúčenin podľa predloženého vynálezu, ak sú možné. Termín „proliečivo“ sa vzťahuje na zlúčeninu, ktorá je rýchle transformovaná *in vivo* za vzniku materskej zlúčeniny uvedeného vzorca, napr. hydrolyzou v krvi. Podrobný opis je uvedený v T. Higuchi a V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, zväzok 14, A. C. S. Symposium Series, a v Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Antibakteriálna aktivita

Reprezentatívne zlúčeniny podľa predloženého vynálezu boli testované *in vitro* na antibakteriálnu aktivitu nasledujúcim spôsobom: Bolo pripravených dvanásť Petriho misiek obsahujúcich postupné vodné riedenia testovaných zlúčenín v zmesi s 10 ml sterilizovaného Brain Heart Infusion (BHI) agaru (Difco 0418-01-5). Každá miska bola inokulovaná 1 : 100 (alebo 1 : 10 pre pomaly rastúce kmene, napr. *Micrococcus* a *Streptococcus*) riedením až 32 rôznych mikroorganizmov, s použitím replikátorového bloku Steers. Inokulované misky boli inkubované pri teplote 35 - 37 °C počas 20 až 24 hodín. Okrem toho bola pripravená kontrolná miska, s použitím BHI agaru neobsahujúceho testovanú zlúčeninu, a bola inkubovaná na začiatku a na konci každého testu.

Ďalej bola tiež pripravená ďalšia miska obsahujúca zlúčeninu so známym účinkom na testovaný organizmus a náležiacu do rovnakej skupiny antibiotík ako testovaná zlúčenina a táto bola inkubovaná ako ďalšia kontrola, ako aj na porovnanie medzi testami. Na tento účel bol použitý erytromycín A.

Po inkubácii bola každá miska odčítaná vizuálne. Minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) bola definovaná ako najnižšia koncentrácia lieku zastavujúca rast, čo bolo mierne zahmlenie kolónií alebo riedko izolované kolónie na mieste inokulácie v porovnaní s kontrolnou kultúrou. Výsledky tohto testu, ktoré sú uvedené v tabuľke 2, ukazujú antibakteriálnu aktivitu zlúčenín podľa predloženého vynálezu.

Tabuľka 1

Antibakteriálna aktivita (MIC) vybraných zlúčenín		
Mikroorganizmus	Kód organizmu	Ery A štandard
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	AA	0,2
<i>Staphylococcus aureus</i> A5177	BB	3,1
<i>Staphylococcus aureus</i> A-5278	CC	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> CMX 642A	DD	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC10649M	EE	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i> CMX 553	FF	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i> 1775	GG	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 3519	HH	0,39
<i>Enterococcus faecium</i> ATCC 8043	II	0,05
<i>Streptococcus bovis</i> A-5169	JJ	0,02
<i>Streptococcus agalactiae</i> CMX 508	KK	0,05
<i>Streptococcus pyogenes</i> EES61	LL	0,05
<i>Streptococcus pyogenes</i> 930	MM	>100
<i>Streptococcus pyogenes</i> PIU 2548	NN	6,2
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	OO	0,05
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 4698	PP	0,2
<i>Escherichia coli</i> JUHL	QQ	>100

Antibakteriálna aktivita (MIC) vybraných zlúčenín		
Mikroorganizmus	Kód organizmu	Ery A štandard
<i>Escherichia coli</i> SS	RR	0,78
<i>Escherichia coli</i> DC-2	SS	> 100
<i>Candida albicans</i> CCH 442	TT	>100
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 114	UU	3,1
<i>Nocardia Asteroides</i> ATCC9970	VV	0,1
<i>Haemophilis Influenzae</i> DILL AMP R	WW	4
<i>Streptococcus Pneumonia</i> ATCC6303	XX	0,06
<i>Streptococcus Pneumonia</i> GYR 1171	YY	0,06
<i>Streptococcus Pneumonia</i> 5979	ZZ	>128
<i>Streptococcus Pneumonia</i> 5649	ZZA	16

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Priklad 1	Priklad 2	Priklad 3	Priklad 5	Priklad 7	Priklad 8	Priklad 9
AA	12,5	3,1	25	6,2	3,1	25	3,1
BB	50	3,1	>100	6,2	3,1	25	1,56
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	50	3,1	100	12,5	3,1	6,2	6,2
EE	6,2	1,56	25	12,5	3,1	6,2	0,78
FF	25	3,1	25	12,5	3,1	50	3,1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	50	6,2	50	6,2	3,1	100	31
II	12,5	6,2	25	6,2	1,56	6,2	0,78
JJ	25	3,1	25	1,56	0,78	3,1	0,05
KK	6,2	1,56	25	1,56	0,78	6,2	0,39
LL	-*	3,1	100	31	1,56	6,2	0,39
MM	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
NN	12,5	3,1	100	6,2	31	12,5	0,78
OO	3,1	1,56	12,5	0,78	0,39	6,2	0,2
PP	62	3,1	100	6,2	1,56	12,5	0,78
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	25
RR	12,5	3,1	50	62	3,1	6,2	0,39
SS	>100	>100	>100	>100	100	>100	25
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	>100	25	100	>100	100	100	6,2
VV	6,2	0,2	12,5	6,2	0,78	12,5	0,2
WW	>128	-	-	>128	-	-	16
XX	4	-	-	8	-	-	0,25
YY	4	-	-	4	-	-	0,25
ZZ	>128	-	-	>128	-	-	>64
ZZA	8	-	-	16	-	-	4

* chýbajúce dáta sú označené „-“

5 Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Priklad 10	Priklad 12	Priklad 14	Priklad 15	Priklad 16	Priklad 17	Priklad 18
AA	6,2	6,2	1,56	6,2	1,56	1,56	0,2
BB	6,2	3,1	1,56	6,2	1,56	1,56	0,2
CC	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
DD	6,2	6,2	3,1	6,2	1,56	1,56	0,2
EE	6,2	6,2	3,1	6,2	1,56	1,56	0,2
FF	6,2	6,2	3,1	6,2	1,56	1,56	0,2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
HH	6,2	12,5	1,56	6,2	1,56	1,56	0,2
II	6,2	1,56	0,78	1,56	0,78	1,56	0,2
JJ	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,39	-

SK 286181 B6

Kód organizmu	Priklad 10	Priklad 12	Priklad 14	Priklad 15	Priklad 16	Priklad 17	Priklad 18
KK	1,56	0,78	0,2	0,2	0,39	0,78	0,2
LL	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,78	0,2
MM	>100	>100	50	100	>100	25	100
NN	1,56	1,56	0,78	3,1	0,78	0,78	0,1
OO	0,2	0,39	0,39	0,78	0,2	0,39	-
PP	1,56	0,78	0,78	31	0,78	0,78	0,2
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
RR	1,56	0,39	6,2	6,2	6,2	12,5	0,39
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
UU	12,5	-	3,1	6,2	3,2	3,1	-
VV	1,56	0,39	3,1	1,56	1,56	3,1	0,1
WW	64	32	128	>64	128	64	16
XX	2	0,25	1	1	1	1	0,03
YY	2	-	0,25	1	0,25	0,5	-
ZZ	>128	>128	128	32	128	32	128
ZZA	4	2	2	1	2	2	0,25

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Priklad 71	Priklad 72	Priklad 73	Priklad 74	Priklad 75	Priklad 102	Priklad 103
AA	0,78	0,1	0,39	0,2	0,1	0,78	0,1
BB	0,39	0,1	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
CC	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
DD	1,56	0,1	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
EE	0,78	0,1	0,39	0,2	0,1	0,78	0,1
FF	3,1	0,2	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
GG	>100	100	100	>100	>100	>100	>100
HH	3,1	0,1	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
II	1,56	0,05	0,1	0,1	0,1	0,78	0,05
JJ	0,2	0,01	0,05	0,05	<0,005	0,2	0,01
KK	0,2	0,01	0,05	0,05	0,01	0,2	0,02
LL	0,39	0,005	0,05	0,05	0,02	0,2	0,02
MM	>100	50	12,5	50	3,1	>100	100
NN	0,39	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1
OO	-	0,01	0,1	0,05	0,02	0,2	0,01
PP	0,78	0,1	0,2	0,2	0,2	0,78	0,1
QQ	>100	-	>100	>100	50	>100	100
RR	3,1	0,78	3,1	3,1	0,39	1,56	0,39
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
TT	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100
UU	25	0,78	0,78	0,39	0,39	25	0,2
VV	0,39	0,1	0,39	0,39	0,05	1,56	0,02
WW	64	8	16	4	2	64	4
XX	0,25	0,06	0,125	0,125	0,03	0,5	0,03
YY	0,25	0,06	0,125	0,125	0,03	0,25	0,03
ZZ	>128	64	64	32	64	>64	128
ZZA	1	0,5	1	0,5	0,5	0,25	0,25

SK 286181 B6

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Priklad 100	Priklad 171	Priklad 172	Priklad 173	Priklad 174	Priklad 175	Priklad 176
AA	0,05	0,1	100	12,5	3,1	0,2	1,56
BB	0,05	0,05	100	50	3,1	0,39	0,78
CC	>100	>100	100	100	>100	25	>100
DD	0,05	0,05	100	12,5	3,1	0,78	1,56
EE	0,1	0,02	100	12,5	3,1	0,78	0,78
FF	0,1	0,05	>100	12,5	3,1	0,78	0,78
GG	>100	>100	100	100	>100	12,5	100
HH	0,05	0,2	100	12,5	3,1	0,78	0,78
II	0,05	0,05	100	1,56	3,1	0,02	0,2
JJ	0,01	<=0,005	25	0,78	0,2	0,02	0,05
KK	0,01	0,02	50	0,78	0,39	0,02	0,005
LL	<=0,005	<=0,005	50	0,78	0,39	0,01	0,05
NN	1,56	25	50	50	>100	3,1	50
NN	0,1	0,2	25	3,1	1,56	0,39	0,2
OO	<=0,005	0,01	50	0,78	0,39	0,05	0,05
PP	0,05	0,39	100	31	0,78	0,1	0,2
QQ	50	25	>100	>100	>100	>100	>100
RR	0,39	0,39	>100	50	12,5	0,78	3,1
SS	50	25	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
UU	0,39	0,78	50	3,1	3,1	0,78	0,78
VV	0,01	0,05	25	6,2	0,78	0,39	1,56
WW	2	2	>128	128	128	64	64
XX	0,03	0,03	16	2	1	0,03	0,25
YY	0,03	0,03	16	2	1	0,03	0,25
ZZ	16	>16	64	32	>128	8	64
ZZA	0,25	1	32	4	2	2	0,25

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Priklad 179	Priklad 180	Priklad 181	Priklad 182	Priklad 183	Priklad 184	Priklad 185
AA	6,2	0,1	6,3	0,39	25	3,1	0,1
BB	6,2	0,1	6,2	0,2	25	1,56	0,1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	6,2	0,1	6,2	0,39	25	3,1	0,1
EE	6,2	0,1	6,2	0,39	25	3,1	0,1
FF	6,2	0,1	6,2	0,39	25	1,56	0,1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	12,5	0,1	12,5	0,78	25	3,1	0,1
II	1,56	0,05	0,78	0,1	3,1	0,2	0,05
JJ	0,39	0,02	0,1	0,01	0,78	0,1	<=0,005
KK	0,39	0,05	0,2	0,05	1,56	0,1	0,01
LL	0,39	0,02	0,1	0,01	1,56	0,1	0,01
MM	>100	25	>100	100	>100	25	>100
NN	0,78	0,2	0,78	0,39	3,1	1,56	0,2
OO	1,56	0,02	0,78	0,02	6,2	0,39	0,01
PP	3,1	0,1	1,56	0,39	25	0,78	0,1
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
RR	6,2	0,2	1,56	0,39	25	25	0,39
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	12,5	0,2	12,5	0,39	>100	6,2	3,1
VV	3,1	0,1	0,39	0,2	1,56	3,1	0,1
WW	>128	4	64	8	>128	>128	8
XX	0,5	0,03	1	0,125	2	1	0,03

SK 286181 B6

Kód organizmu	Príklad 179	Príklad 180	Príklad 181	Príklad 182	Príklad 183	Príklad 184	Príklad 185
YY	0,5	0,03	1	0,25	2	0,5	0,03
ZZ	>128	128	>12R	>128	>128	32	>128
ZZA	0,5	0,25	2	2	2	2	0,5

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Príklad 186	Príklad 187	Príklad 188	Príklad 189	Príklad 190	Príklad 191	Príklad 192
AA	0,1	0,1	0,1	0,2	0,05	0,05	0,1
BB	0,01	0,1	0,1	0,1	0,05	0,05	0,1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,1	0,1	0,1	0,2	0,05	0,05	0,1
EE	0,1	0,1	0,2	0,1	0,02	0,1	0,2
FF	0,01	0,1	0,1	0,1	0,02	0,05	0,1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,1	0,1	0,2	0,2	0,005	0,05	0,1
II	0,05	0,02	0,05	0,05	0,02	0,05	0,02
JJ	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,005	-	0,01
KK	0,01	0,02	<=0,005	<=0,005	<=0,005	0,05	0,01
LL	0,01	0,01	0,01	<=0,005	<=0,005	0,02	0,01
MM	3,1	25	25	50	12,5	3,1	50
NN	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
OO	<=0,005	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01
PP	0,1	0,02	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2
QQ	>100	100	>100	100	300	50	>100
RR	0,39	0,39	0,78	0,39	0,3	0,2	0,2
SS	>100	>100	>100	50	100	100	100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,2	0,78	0,78	0,78	0,78	0,39	3,1
VV	0,1	0,1	0,39	0,05	0,1	0,02	0,1
WW	16	2	8	8	4	2	4
XX	0,03	0,03	0,03	0,125	0,06	0,03	0,03
YY	0,015	0,03	0,03	0,06	0,03	0,03	0,03
ZZ	>128	>16	>64	>32	>128	2	>128
ZZA	1	0,25	1	0,5	0,5	0,25	0,25

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Príklad 193	Príklad 194	Príklad 195	Príklad 196	Príklad 197	Príklad 198	Príklad 199
AA	0,05	0,05	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1
BB	0,1	0,05	-	-	0,1	0,05	0,1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,1	0,05	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1
EE	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	0,05	0,1
FF	0,1	0,05	0,05	0,1	0,2	0,02	0,1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,1	0,05	0,05	0,2	0,1	0,1	0,1
II	0,02	0,02	0,05	0,05	0,05	0,02	<=0,05
JJ	0,01	<=0,005	0,01	<=0,005	<=0,005	<0,005	<=0,05
KK	0,01	0,01	0,05	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,05
LL	<=0,005	0,01	0,02	<=0,005	<=0,005	<=0,005	-
MM	25	0,78	1,56	>100	100	0,39	50
NN	0,05	0,05	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
OO	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	<=0,005	0,05
PP	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1
QQ	100	50	50	>100	100	50	100
RR	4,2	0,39	0,2	0,39	0,2	0,1	0,39

SK 286181 B6

Kód organizmu	Priklad 193	Priklad 194	Priklad 195	Priklad 196	Priklad 197	Priklad 198	Priklad 199
SS	>100	100	50	>100	140	50	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,39	0,78	0,39	0,2	1,56	0,39	0,78
VV	0,05	<=0,005	0,05	0,1	0,1	0,02	0,1
WW	4		1	8	2	1	4
XX	0,03	<=0,004	0,03	0,03	0,03	<=0,004	0,008
YY	0,015	<=0,004	0,015	0,03	0,03	<=0,004	0,008
ZZ	>128	64	4	>128	64	4	>128
ZZA	0,25	0,25	0,25	0,35	0,5	0,125	0,25

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Priklad 200	Priklad 201	Priklad 202	Priklad 203	Priklad 204	Priklad 205	Priklad 206
AA	0,1	0,1	-	0,2	0,1	-	0,78
BB	0,1	0,1	-	0,39	0,1	-	0,39
CC	>100	>100	-	>100	>100	-	>100
DD	0,1	0,1	-	0,2	0,1	-	0,78
EE	0,1	0,1	-	0,2	0,1	-	0,78
FF	0,1	0,1	-	0,39	0,1	-	0,78
GG	>100	>100	-	>100	>100	-	>100
HH	0,1	0,1	-	0,2	0,1	-	0,78
II	0,02	0,05	-	0,2	0,05	-	0,39
JJ	0,01	0,01	-	<0,005	0,01	-	0,1
KK	0,02	0,01	-	0,01	0,01	-	0,39
LL	-	0,01	-	0,01	0,01	-	0,39
MM	50	1,56	-	1,56	3,1	-	>100
NN	0,2	0,2	-	0,39	0,2	-	1,56
OO	0,01	0,05	-	0,02	0,02	-	0,2
PP	0,2	0,1	-	0,39	0,1	-	1,56
QQ	50	50	-	400	>100	-	>100
RR	0,39	0,2	-	0,39	0,78	-	25
SS	12,5	50	-	100	>100	-	>100
TT	>100	>100	-	>100	>100	-	>100
UU	0,78	6,2	-	6,2	0,78	-	31
VV	0,1	0,2	-	0,39	0,1	-	3,1
WW	2	2		4	4		>128
XX	<=0,004	0,03	0,03	0,03	0,06	0,03	0,5
YY	<=0,004	0,03	0,03	0,03	0,06	0,06	0,5
ZZ	>128	16	32	16	8	>64	>128
ZZA	0,25	1	2	2	0,5	4	4

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Priklad 207	Priklad 208	Priklad 209	Priklad 210	Priklad 211	Priklad 212	Priklad 213
AA	0,1	0,1	0,05	0,1	0,05	0,39	0,2
BB	0,1	0,39	-	-	0,05	0,39	0,2
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2
EE	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2
FF	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,1	0,2	0,1	0,1	0,05	0,39	0,2
II	0,02	0,1	0,02	0,02	0,01	0,1	0,1
JJ	<=0,005	0,01	0,05	<=0,005	0,01	<=0,005	0,05
KK	<=0,005	0,01	0,01	<=0,005	0,01	0,1	0,05
LL	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,05	0,02

SK 286181 B6

Kód organizmu	Priklad 207	Priklad 208	Priklad 209	Priklad 210	Priklad 211	Priklad 212	Priklad 213
MM	1,56	0,78	3,1	0,78	3,1	25	100
NN	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1	0,39	0,39
OO	0,01	0,01	0,01	0,03	0,01	0,05	0,05
PP	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,39	0,2
QQ	25	25	100	50	25	>100	100
RR	0,2	0,39	0,2	0,2	0,2	0,39	0,39
SS	50	50	>100	>100	50	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,39	0,78	0,78	0,78	0,39	0,78	0,39
VV	0,02	0,2	0,02	0,03	0,05	0,2	0,39
WW	2	2	2	2	2	8	4
XX	0,015	0,03	0,03	0,015	<=0,004	0,125	0,03
YY	0,015	0,03	0,03	<=0,004	<=0,004	0,25	0,03
ZZ	64	4	4	4	16	128	>128
ZZA	0,5	1	0,5	0,25	0,25	1	1

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Priklad 214	Priklad 215	Priklad 216	Priklad 217	Priklad 218	Priklad 219	Priklad 221
AA	6,2	0,05	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
BB	25	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
CC	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
DD	12,5	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
EE	12,5	0,1	0,2		0,1	0,2	0,2
FF	12,5	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
HF	25	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,2
II	25	0,05	0,05	0,2	0,05	0,05	0,05
JJ	6,2	0,01	0,01	0,02	0,01	<=0,005	<=0,005
KK	3,1	0,01	0,03	0,02	0,01	0,02	0,02
LL	1,56	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01
MM	12,5	0,78	0,78	0,78	6,2	3,1	>100
NN	25	0,1	0,2	0,78	0,2	0,2	0,39
OO	12,5	0,01	0,05	0,1	0,05	0,05	0,02
PP	12,5	0,2	0,1	0,39	0,05	0,2	0,2
QQ	>100	25	100	50	50	100	12,5
RR	3,1	0,2	0,39	0,39	0,39	0,78	0,1
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	12,5
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	100	0,78	0,78	12,5	0,78	0,39	3,1
VV	50	0,02	0,1	0,78	0,05	0,05	0,2
WW	64	2	2	3		2	2
XX	1	0,015	0,015	0,03	0,015	0,03	0,03
YY	1	<=0,004	0,015	0,03	0,015	0,03	0,06
ZZ	>128	16	0,5	2	4	2	>128
ZZA	32	0,25	0,25	2	0,25	0,25	2

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Priklad 222	Priklad 223	Priklad 224	Priklad 225	Priklad 226	Priklad 227	Priklad 228
AA	0,2	0,2	0,39	0,2	0,1	0,2	0,39
BB	0,1	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,78
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,39	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,78
EE	0,2	0,2	0,2	0,39	0,1	0,3	0,78
FF	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78

SK 286181 B6

Kód organizmu	Příklad 222	Příklad 223	Příklad 224	Příklad 225	Příklad 226	Příklad 227	Příklad 228
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,2	0,39	0,39	0,1	0,1	0,2	0,78
IJ	0,02	0,05	0,01	0,05	0,05	0,05	0,1
JJ	<=0,005	<=0,005	0,01	0,01	0,01	<=0,005	0,02
KK	0,02	<=0,005	<=0,005	0,01	0,02	0,05	<=0,005
LL	<=0,005	<=0,005	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01
MM	>100	>100	>100	>100	62	50	25
NN	0,39	0,1	0,3	0,39	0,39	0,39	0,78
OO	0,01	0,05	0,02	0,02	0,02	0,05	0,2
PP	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,39	0,39
QQ	25	50	25	12,5	6,2	62	>100
RR	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,78
SS	25	100	25	12,5	12,5	25	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,78	31	3,1	3,1	0,78	1,56	3,1
VV	0,2	0,2	0,1	0,2	0,05	0,05	0,78
WW	4	4	4	4	2	2	8
XX	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,125
YY	0,06	0,03	0,03	0,06	0,03	0,03	0,125
ZZ	>128	>128	>128	>128	>128	>64	>128
ZZA	3	0,5	2	2	2	2	1

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Příklad 229	Příklad 230	Příklad 231	Příklad 232	Příklad 233	Příklad 234	Příklad 235
AA	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
BB	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
EE	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
FF	0,2	0,2	0,05	0,1	0,1	0,1	0,2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2
QQ	0,05	0,05	0,02	0,02	0,05	0,05	0,05
JJ	<=0,005	<=0,005	0,02	0,02	0,02	<=0,005	0,01
KK	0,02	<=0,005	0,02	0,02	0,02	0,05	0,01
LL	0,01	<=0,005	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01
MM	50	>100	100	>100	100	100	25
NN	0,2	0,05	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2
OO	0,02	0,05	0,02	0,02	0,02	0,01	0,05
PP	0,05	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,39
QQ	>100	100	100	25	50	50	>100
RR	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,78
SS	>100	>100	100	>100	50	50	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	1,56	0,78	0,78	0,39	0,78	0,78	0,78
VV	0,2	0,05	0,05	0,05	0,05	0,1	31
WW	2	2	2	2	2	2	4
XX	<=0,004	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
YY	<=0,004	0,015	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
ZZ	>128	128	>128	>128	64	>128	32
ZZA	0,125	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5

SK 286181 B6

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Príklad 236	Príklad 237	Príklad 238	Príklad 239	Príklad 240	Príklad 241	Príklad 242
AA	0,2	0,39	0,2	6,2	3,1	31	0,2
BB	0,2	0,39	0,2	6,2	3,1	-	-
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,2	0,39	0,39	6,2	6,2	6,2	0,3
EE	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,2
FF	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,2
GG	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,39
II	0,05	0,1	0,05	1,56	0,78	1,56	0,1
JJ	0,05	0,05	0,02	0,39	0,39	0,39	0,02
KK	0,05	0,05	0,02	0,39	0,39	1,56	0,05
LL	0,01	0,05	0,02	0,39	0,39	0,78	0,01
MM	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100
NN	0,2	0,2	0,2	1,56	0,78	0,2	0,2
OO	0,05	0,05	0,05	0,39	0,39	0,78	0,05
PP	0,2	0,39	0,2	1,56	1,56	3,1	0,39
QQ	50	>100	100	>100	>100	>100	>100
RR	0,39	0,39	0,39	6,3	3,1	1,56	0,78
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,39	0,78	0,2	50	6,2	100	0,78
VV	0,2	0,39	0,1	3,1	1,56	6,2	0,39
WW	4	16	8	64	33	16	8
XX	0,03	0,03	0,03	0,25	0,25	0,5	0,03
YY	0,03	0,03	0,03	0,25	0,25	0,25	0,03
ZZ	32	>128	>64	>138	>128	>128	>128
ZZA	0	0,5	0,35	1	1	4	0,25

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Príklad 243	Príklad 244	Príklad 245	Príklad 246	Príklad 247	Príklad 248	Príklad 249
AA	0,05	0,1	0,1	0,78	0,05	0,05	0,1
BB	0,05	0,3	0,2	0,78	0,05	0,05	0,1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,05	0,2	0,2	0,78	0,05	0,05	0,2
EE	0,1	0,2	0,2	0,78	0,05	0,05	0,2
FF	0,05	0,1	0,2	0,78	0,05	0,02	0,1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,1	0,2	0,1	0,78	0,05	0,05	0,1
II	0,02	0,05	0,05	0,2	0,02	0,02	0,05
JJ	0,02	0,01	0,05	0,1	<=0,005	0,02	0,01
KK	0,02	<=0,005	0,02	0,2	0,01	<=0,005	0,02
LL	0,02	0,02	0,02	0,2	0,01	<=0,005	0,02
MM	6,2	1,56	0,78	>100	0,39	0,39	100
NN	0,1	0,2	0,1	0,39	0,1	0,1	0,1
OO	0,02	0,02	0,05	0,2	0,01	0,02	0,01
PP	0,02	0,2	0,2	0,78	0,02	0,1	0,1
QQ	50	50	50	>100	25	50	100
RR	0,2	0,1	0,05	0,78	0,2	0,39	0,39
SS	50	25	25	>100	25	50	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,39	0,78	0,78	50	0,39	0,39	0,39
VV	0,05	0,02	0,05	0,78	0,01	0,02	0,1
WW	4	2	2	16	1	1	4

SK 286181 B6

Kód organizmu	Priklad 243	Priklad 244	Priklad 245	Priklad 246	Priklad 247	Priklad 248	Priklad 249
XX	0,03	0,03	0,03	0,25	$\leq 0,004$	0,03	0,03
YY	0,03	0,03	0,03	0,125	$\leq 0,004$	0,03	0,03
ZZ	128	64	64	>128	4	4	>128
ZZA	0,25	0,5	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Priklad 250	Priklad 251	Priklad 252	Priklad 253	Priklad 254	Priklad 255	Priklad 256
AA	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0,05
BB	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	0,05
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	0,05
EE	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,05
FF	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	0,02
GG	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1	0,1
II	0,05	0,1	0,05	0,05	0,02	0,05	0,02
JJ	0,01	0,02	0,02	0,02	$\leq 0,005$	0,02	0,01
KK	0,01	0,05	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02
LL	0,01	0,05	0,05	0,01	0,01	0,02	0,01
MM	6,2	6,2	3,1	0,78	0,78	50	25
NN	0,2	0,3	0,1	0,05	0,1	0,2	0,2
OO	0,1	0,02	0,02	0,01	0,02	0,05	0,01
PP	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1
QQ	100	>100	>100	50	25	100	100
RR	0,39	1,56	0,78	0,2	0,2	0,2	0,2
SS	>100	>100	>100	50	100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,78	0,3	0,2	0,3	0,78	3,1	1,56
VV	0,1	0,05	0,05	0,02	0,01	0,05	0,05
WW	4	16	2	2	2		2
XX	0,03	0,125	0,03	0,015	$\leq 0,004$	0,03	0,03
YY	0,03	0,25	0,03	0,03	$\leq 0,004$	0,03	0,03
ZZ	16	>128	4	1	2	16	16
ZZA	0,5	1	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Priklad 257	Priklad 258	Priklad 259	Priklad 260	Priklad 261A	Priklad 261B	Priklad 262
AA	0,2	0,78	6,2	25	6,2	3,1	0,78
BB	0,2	0,39	6,2	25	6,2	3,1	0,78
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,2	0,78	12,5	25	12,5	6,2	0,78
EE	0,2	0,39	6,2	25	12,5	3,1	0,78
FF	0,2	0,78	6,2	25	12,5	3,1	0,78
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,2	0,78	6,2	25	6,2	6,2	0,78
II	0,1	0,39	0,78	3,1	1,56	0,78	0,39
JJ	0,01	0,05	0,39	0,78	0,39	0,39	$\leq 0,005$
KK	0,05	0,1	0,78	0,78	0,39	0,39	0,05
LL	0,01	0,05	0,39	0,78	0,39	0,39	0,1
MM	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
NN	0,2	0,2	1,56	12,5	1,56	0,78	0,78
OO	0,05	0,1	0,78	1,56	0,78	0,39	0,1
PP	0,2	0,39	1,56	3,1	3,1	1,56	0,39
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

SK 286181 B6

Kód organizmu	Príklad 257	Príklad 258	Príklad 259	Príklad 260	Príklad 261A	Príklad 261B	Príklad 262
RR	0,78	0,78	1,56	6,2	6,2	6,2	1,56
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,39	12,5	12,5	>100	25	25	6,2
VV	0,2	0,39	3,1	50	6,2	6,2	0,39
WW	8	32	128	64	64	32	16
XX	0,125	0,03	1	2	1	0,5	0,03
YY	0,125	0,03	1	1	1	0,5	0,03
ZZ	128	>128	>128	>64	>128	>128	>128
ZZA	0,5	0,125	4	16	2	1	0,5

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Príklad 263	Príklad 264	Príklad 265	Príklad 266	Príklad 267	Príklad 268	Príklad 269
AA	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-
BB	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-
CC	>100	>100	50	>100	>100	25	-
DD	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-
EE	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-
FF	0,05	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-
GG	>100	>100	25	>100	>100	25	-
HH	0,1	0,05	0,1	0,2	0,05	0,39	-
II	0,02	0,01	0,05	0,1	0,05	0,2	-
JJ	0,01	<=0,005	<=0,005	0,01	<=0,005	0,1	-
KK	0,02	0,01	<=0,005	0,01	<=0,005	0,1	-
LL	0,02	0,01	0,01	0,01	<=0,005	0,1	-
MM	50	3,1	62	6,2	1,56	25	-
NN	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,39	-
OO	0,02	<=0,005	0,01	0,02	<=0,005	0,1	-
PP	0,2	0,1	0,05	0,2	0,05	0,39	-
QQ	>100	100	>100	>100	25	>100	-
RR	0,78	0,1	0,78	0,78	0,2	3,1	-
SS	>100	100	>100	>100	25	>100	-
TT	>100	>100	50	>100	>700	>100	-
UU	0,78	0,78	0,3	0,39	0,39	0,39	-
VV	0,2	0,01	0,2	0,1	0,02	0,39	-
WW	4	2	4	4	2	16	-
XX	0,015	0,03	0,015	0,06	0,03	0,125	0,06
YY	0,015	0,015	0,015	0,03	0,03	0,125	0,06
ZZ	>128	>128	32	2	8	8	2
ZZA	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25	1	0,5

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Príklad 270	Príklad 271	Príklad 272	Príklad 273	Príklad 274	Príklad 275	Príklad 276
AA	0,1	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,39
BB	0,1	0,78	0,1	0,2	0,1	0,2	0,78
CC	>100	>100	100	>100	>100	>100	50
DD	0,1	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,39
EE	0,2	0,78	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78
FF	0,1	0,39	0,1	0,2	0,05	0,2	0,78
GG	>100	100	50	>100	>100	>100	25
HH	0,1	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78
II	0,05	0,39	0,05	0,1	0,05	0,1	0,2
JJ	0,05	0,1	0,02	0,02	0,01	0,01	0,02
KK	0,05	0,2	0,02	0,02	0,01	0,05	0,1

SK 286181 B6

Kód organizmu	Priklad 270	Priklad 271	Priklad 272	Priklad 273	Priklad 274	Priklad 275	Priklad 276
LL	0,05	0,1	0,05	0,05	0,01	0,02	0,02
MM	31	6,2	31	12,5	6,2	12,5	25
NN	0,2	0,39	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
OO	0,02	0,2	0,05	0,05	0,01	0,02	0,1
PP	0,2	0,78	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
QQ	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
RR	0,39	31	0,78	0,78	0,2	0,78	6,2
SS	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
UU	0,39	1,56	0,2	0,78	0,78	0,39	0,78
VV	0,1	0,78	0,2	0,39	0,05	0,2	1,56
WW	16	64	32	8	4	8	8
XX	0,03	0,35	0,03	0,03	<=0,004	0,03	0,125
YY	0,03	0,25	0,03	0,03	<=0,004	0,03	0,125
ZZ	2	8	16	16	8	4	16
ZZA	0,25	1	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Priklad 277	Priklad 278	Priklad 279	Priklad 280	Priklad 281	Priklad 282	Priklad 283
AA	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,2	0,1
BB	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,1	0,1
CC	>100	>100	50	50	>100	100	100
DD	1,56	0,05	0,78	0,39	0,78	0,2	0,1
EE	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,2	0,1
FF	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,1	0,1
GG	>100	>100	50	25	>100	100	50
HH	1,56	0,1	0,39	0,39	0,78	0,2	0,2
II	0,78	0,05	0,2	0,2	0,39	0,05	0,05
JJ	0,39	0,01	0,05	0,05	0,05	0,01	0,01
KK	0,2	0,01	0,02	0,05	0,1	<=0,005	0,02
LL	0,2	<=0,005	-	0,1	0,1	<=0,005	<=0,005
MM	50	156	25	12,5	50	25	3,1
NN	1,56	0,2	0,39	0,39	0,39	0,1	0,2
OO	0,39	0,01	0,05	0,1	0,2	0,05	0,01
PP	3,1	0,1	0,39	0,78	0,78	0,2	0,2
QQ	>100	25	>100	>100	>100	>100	>100
RR	6,2	0,39	1,56	1,56	31	0,78	0,78
SS	>100	12,5	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	3,1	0,78	0,78	3,1	3,1	1,56	0,39
VV	3,1	0,02	0,78	6,2	3,1	0,2	0,2
WW	>128	4	8	8	32	8	2
XX	0,5	0,03	0,03	0,06	0,25	0,03	<=0,004
YY	0,5	0,03	0,03	0,06	0,25	0,03	<=0,004
ZZ	32	128	32	16	64	16	4
ZZA	4	0,5	0,5	1	1	0,25	0,125

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Priklad 284	Priklad 285	Priklad 286	Priklad 287	Priklad 288	Priklad 289
AA	0,2	3,1	6,2	0,1	0,1	0,2
BB	0,2	3,1	6,2	0,1	0,2	0,2
CC	50	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,2	3,1	6,2	0,1	0,39	0,2
EE	0,2	3,1	6,2	0,1	0,39	0,2

SK 286181 B6

Kód organizmu	Príklad 284	Príklad 285	Príklad 286	Príklad 287	Príklad 288	Príklad 289
FF	0,2	3,1	6,2	0,02	0,39	0,2
GG	50	>100	>100	100	100	>100
HH	0,2	3,1	6,2	0,1	0,39	0,2
II	0,05	0,39	1,56	0,05	0,39	0,2
JJ	0,02	0,2	0,39	0,02	0,01	0,02
KK	0,02	0,2	0,2	0,02	0,02	0,1
LL	<=0,005	0,05	0,78	0,02	0,1	0,1
MM	25	100	100	3,1	12,5	>100
NN	0,2	0,78	1,56	0,1	0,39	0,39
OO	0,05	0,39	1,56	0,02	0,02	0,05
PP	0,2	0,39	3,1	0,2	0,39	0,39
QQ	>100	>100	>100	50	>100	>100
RR	1,56	12,5	12,5	0,39	3,1	3,1
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	50	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,2	62	25	0,39	0,39	1,56
VV	0,78	1,56	12,5	0,05	0,39	0,39
WW	4	>128	128	2	8	64
XX	0,03	0,25	1	0,03	0,125	0,25
YY	0,03	0,25	0,5	0,03	0,125	0,25
ZZ	32	64	64	4	16	>128
ZZA	0,25	1	2	0,5	1	1

Tabuľka 1, pokračovanie

Kód organizmu	Príklad 290	Príklad 291	Príklad 292	Príklad 293
AA	0,1	0,05	0,1	0,39
EE	0,1	0,05	0,1	0,39
CC	50	>100	>100	>100
DD	0,1	0,05	0,1	0,39
EE	0,1	0,05	0,1	0,39
FF	0,1	0,05	0,1	0,39
GG	25	>100	>100	>100
HH	0,1	0,05	0,05	0,39
II	0,05	0,02	0,02	0,1
JJ	<=0,005	<=0,005	<=0,005	0,02
KK	<=0,005	<=0,005	0,02	0,05
LL	0,01	<=0,005	0,01	0,02
MM	6,2	3,1	12,5	>100
NN	0,1	0,1	0,05	0,78
OO	0,01	<=0,005	0,02	0,05
PP	0,05	0,05	0,1	0,2
QQ	>100	25	50	>100
RR	0,78	0,1	0,2	0,78
SS	>100	50	100	>100
TT	50	>100	>100	>100
UU	0,2	0,39	0,78	13,5
VV	0,2	0,01	0,02	0,78
WW	4	2	2	16
XX	0,015	<=0,004	0,03	0,03
YY	0,015	<=0,004	0,03	0,03
ZZ	32	1	16	>128
ZZA	0,25	0,125	0,35	0,5

Farmaceutické kompozície

- 5 Farmaceutické kompozície podľa predloženého vynálezu zahŕňajú terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny podľa predloženého vynálezu spolu s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi. Ter-

mín „farmaceuticky prijateľný nosič“, ako sa používa v predloženej vynáleze, sa vzťahuje na netoxické, inertné, pevné, semipevné alebo kvapalné plnivo, riedidlo alebo obalový materiál, alebo akýkoľvek typ pomocného materiálu na výrobu kompozície. Niektorými príkladmi materiálov, ktoré môžu slúžiť ako farmaceuticky prijateľné nosiče, sú cukry, napr. laktóza, glukóza a sacharóza; škroby, napr. kukuričný škrob a zemiakový škrob; celulóza a jej deriváty, napr. karboxymetylcelulóza sodná, etylcelulóza a celulóza acetát; práškový traganť; slad; želatína; mastenec; prísady, napr. kakaové maslo a vosky pre čapíky; oleje, napr. podzemnicový olej, olej z bavlníkových semien; safloorový olej; sezamový olej; olivový olej; kukuričný olej a sójový olej; glykoly, napr. propylénglykol; estery, napr. etyloléat a etyllaurát; agar; pufrovacie činidlá, napr. hydroxid horečnatý a hydroxid hlinitý; kyselina alginová; voda zbavená pyrogénov; izotonický roztok; Ringerov roztok; etylalkohol; a roztoky fosfátového pufru, rovnako ako môžu byť v prípravku obsiahnuté iné netoxické kompatibilné kľzné činidlá, napr. lauryl síran sodný a stearan horečnatý, rovnako ako farbivá, činidlá podporujúce uvoľňovanie, poťahové činidlá, sladidlá, ochucovadlá a činidlá upravujúce vôňu, konzervačné činidlá a antioxidantné činidlá, podľa rozhodnutia výrobcu. Farmaceutická kompozícia podľa predloženej vynálezu môže byť podaná ľuďom alebo iným živočíchom orálne, rektálne, parenterálne, intracisterálne, intravaginálne, intraperitoneálne, lokálne (ako púdre, masti alebo kvapky), bukkálne, alebo v orálnom, alebo nazálnom spreji.

Kvapalné dávkovacie formy na perorálne podanie zahŕňajú farmaceuticky prijateľné emulzie, mikroemulzie, roztoky, suspenzie, sirupy a elixíry. Okrem aktívnych zlúčenín môžu kvapalné dávkové formy obsahovať inertné riedidlá bežne používané v odbore, napr. voda alebo iné rozpúšťadlá, solubilizačné činidlá a emulgačné činidlá, napr. etylalkohol, izopropylalkohol, etylkarbonát, etylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylénglykol, 1,3-butylénglykol, dimetylformamid, oleje (konkrétne bavlníkový, podzemnicový, kukuričný, kľčkový, olivový, ricínový a sezamový olej), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyetylénglykoly a sorbitanové estery masných kyselín a ich zmesi. Okrem inertných riedidiel môžu tiež orálne prostriedky obsahovať pomocné činidlá, ako sú zmáčacie činidlá, emulgačné a suspendačné činidlá, sladidlá, ochucovadlá a činidlá upravujúce vôňu.

Injikovateľné preparáty, napríklad sterilné injikovateľné vodné alebo olejové suspenzie, môžu byť pripravené spôsobmi v odbore známymi, s použitím vhodných dispergačných alebo zmáčacích činidiel a suspendačných činidiel. Sterilné injikovateľné preparáty môžu byť tiež sterilné injekčné roztoky, suspenzie alebo emulzie v netoxickom, parenterálne prijateľnom riedidle alebo rozpúšťadle, napríklad, ako roztoky v 1,3-butándiole. Medzi prijateľné vehikulá a rozpúšťadlá, ktoré môžu byť použité, patrí voda, Ringerov roztok, U. S. P. a izotonický roztok chloridu sodného. Okrem toho, ako rozpúšťadlo alebo suspendačné médium sú bežne používané sterilné, fixované oleje. Na tento účel môže byť použitý akýkoľvek neodráždivý neprchavý olej, vrátane syntetických mono- alebo diglyceridov. Ďalej, v príprave injikovateľných preparátov sú použité masné kyseliny, napr. kyselina olejová.

Injikovateľné formulácie môžu byť sterilizované, napríklad filtráciou cez filter zachycujúci baktérie, alebo inkorporáciou sterilizačného činidla vo forme sterilných pevných kompozícií, ktoré môžu byť rozpustené alebo dispergované v sterilnej vode alebo inom sterilnom injikovateľnom médiu pred použitím.

Na predĺženie účinku lieku je často žiaduce spomaliť absorpciu lieku z miesta podkožnej alebo intramuskulárnej injekcie. Tento cieľ môže byť dosiahnutý použitím kvapalnej suspenzie kryštalického alebo amorfného materiálu so zlou rozpustnosťou vo vode. Rýchlosť absorpcie lieku potom závisí od rýchlosti jeho rozpustenia, ktorá môže závisieť od veľkosti kryštálov a kryštalickej formy. Alternatívne je dosiahnutie spomalenej absorpcie parenterálne podanej liekovej formy rozpustením alebo suspendovaním lieku v olejovom vehikule. Injikovateľné depotné prostriedky sú vyrobené vytvorením mikroenkapsulovanej matrice lieku v biodegradovateľných polyméroch, napr. polylaktid-polyglykolid. V závislosti od pomeru lieku k polyméru a od charakteru použitého polyméru môže byť kontrolovaná rýchlosť uvoľňovania lieku. Príklady iných biodegradovateľných polymérov zahŕňajú poly(ortoestery) a poly(anhydridy). Depotné injikovateľné formulácie sú tiež pripravené zachytením lieku v lipozómech alebo mikroemulziách, ktoré sú kompatibilné s tkanivami.

Kompozície na rektálne alebo vaginálne podanie sú výhodne čapíky, ktoré môžu byť pripravené zmiešaním zlúčenín podľa predloženej vynálezu s vhodnou neodráždivou prísadou alebo nosičom, napr. kakaové maslo, polyetylénglykol alebo vosk na čapíky, ktoré sú v pevnom stave pri laboratórnej teplote, ale v kvapalnom stave pri telesnej teplote, a preto sa topia v konečníku alebo vo vagíne a uvoľňujú aktívnu zlúčeninu.

Pevné dávkové formy na orálne podanie zahŕňajú kapsuly, tablety, pilulky, prášky a granuly. V takých pevných dávkovacích formách je aktívna zlúčenina zmiešaná s aspoň jednou inertnou, farmaceuticky prijateľnou prísadou alebo nosičom, napr. citrát sodný alebo hydrogenufosforečnan vápenatý, a/alebo a) plnivami alebo nastavovacími plnivami, ako sú škroby, laktóza, sacharóza, glukóza, manitol a kyselina kremičitá, b) spojivami, napr. napríklad karboxymetylcelulóza, algináty, želatína, polyvinylpyrolidón, sacharóza a akácia, c) zvlhčovacími činidlami, napr. glycerol, d) dezintegračnými činidlami podporujúcimi rozpadavosť, napr. agar-agar, uhličitan vápenatý, zemiakový alebo tapiokový škrob, kyselina alginová, niektoré kremičitany, a uhličitan sodný, e) činidlami spomaľujúcimi rozpúšťanie napr. parafín, f) činidlami urýchľujúcimi absorpciu, ako sú kvartérne amóniové zlúčeniny, g) zmáčacími činidlami, napr. napríklad cetylalkohol a glycerolmo-

nostearát, h) absorbentmi, ako je napríklad kaolín a bentonitová živica, a i) lubrikačnými činidlami, napr. mastenec, stearan vápenatý, stearan horečnatý, pevné polyetylén glykoly, lauryl síran sodný a ich zmesi. V prípade kapsúl, tabliet a piluliek môže dávková forma tiež obsahovať pufrovacie činidlá.

Pevné kompozície podobného typu môžu byť tiež použité ako náplne do kapsúl z mäkkej alebo tuhej želatíny, s použitím prísad, napr. laktóza alebo mliečny cukor, rovnako ako vysokomolekulárne polyetylén glykoly a podobne.

Pevné dávkovacie formy tabliet, dražé, kapsúl, piluliek a granúl môžu byť pripravené s poťahmi a obalmi, ako sú enterálne poťahy a iné poťahy dobre známe v odbore prípravy farmaceutických prostriedkov. Tieto môžu prípadne obsahovať činidlá neprepúšťajúce svetlo a môžu mať také zloženie, že budú uvoľňovať aktívne činidlo iba, alebo preferenčne, v určitej časti črevného traktu, prípadne spomaleným spôsobom. Príklady poťahovacích prostriedkov, ktoré môžu byť použité, zahŕňajú polymérne látky a vosky.

Pevné kompozície podobného typu môžu byť tiež použité ako náplne do kapsúl z mäkkej alebo tuhej želatíny, s použitím prísad, napr. laktóza alebo mliečny cukor, rovnako ako vysokomolekulárne polyetylén glykoly a podobne.

Aktívne zlúčeniny môžu byť tiež vo forme mikrokapsúl s jednou alebo viacerými uvedenými prísadami. Pevné dávkovacie formy tabliet, dražé, kapsúl, piluliek a granúl môžu byť pripravené s poťahmi a obalmi, ako sú enterálne poťahy, poťahy kontrolujúce uvoľňovanie a iné poťahy dobre známe v odbore prípravy farmaceutických prostriedkov. V takých pevných dávkovacích formách môže byť aktívna zlúčenina zmiešaná s aspoň jedným inertným riedidlom, napr. sacharóza, laktóza alebo škrob. Takéto dávkovacie formy môžu tiež obsahovať, ako je v praxi bežné, ďalšie látky iné než inertné riedidlá, napríklad lubrikačné činidlá na tabletovanie a ďalšie pomocné činidlá na tabletovanie, ako je stearan horečnatý a mikrokryštalická celulóza. V prípade kapsúl, tabliet a piluliek môže dávkovacia forma tiež obsahovať pufrovacie činidlá. Môžu prípadne obsahovať činidlá neprepúšťajúce svetlo a môžu mať také zloženie, že budú uvoľňovať aktívne činidlo iba, alebo preferenčne, v určitej časti črevného traktu, prípadne spomaleným spôsobom. Príklady poťahovaných prostriedkov, ktoré môžu byť použité, zahŕňajú polymérne látky a vosky.

Dávkovacie formy na lokálne alebo transdermálne podanie zlúčenín podľa predloženého vynálezu zahŕňajú masti, pasty, krémy, pleťové mlieka, gély, zásypy, roztoky, spreje, inhalačné prostriedky alebo náplasti. Aktívna zložka je zmiešaná za sterilných podmienok s farmaceuticky prijateľným nosičom a akýmkoľvek nutným konzervačným činidlom alebo pufrom. Očné prípravky, ušné kvapky, tiež spadajú do rozsahu predloženého vynálezu.

Masti, pasty, krémy a gély môžu obsahovať, okrem aktívnej zlúčeniny podľa predloženého vynálezu, prísady ako sú živočišne a rastlinné tuky, oleje, vosky, parafíny, škrob, tragant, deriváty celulózy, polyetylén glykoly, silikóny, bentonity, kyselinu kremičitú, mastenec a oxid zinočnatý alebo ich zmesi.

Zásypy a spreje môžu obsahovať, okrem zlúčenín podľa predloženého vynálezu, prísady, napr. laktóza, mastenec, kyselina kremičitá, hydroxid hlinitý, kremičitany vápenaté a polyamidový prášok, alebo zmesi týchto látok. Spreje môžu ďalej obsahovať bežné hnacie plyny, ako sú chlórfluórhydrogenuhľikáté zlúčeniny.

Transdermálne náplasti majú tú výhodu, že umožňujú kontrolované podanie zlúčeniny do tela. Takéto dávkovacie formy môžu byť vyrobené rozpustením alebo dispergovaním zlúčeniny v správnom médiu. Činidlá zvyšujúce absorpciu môžu byť tiež použité na zvýšenie toku zlúčeniny cez kožu. Rýchlosť môže byť kontrolovaná buď membránou na kontrolu rýchlosti, alebo dispergovaním zlúčeniny v polymérnej matici alebo géli.

Podľa spôsobov liečby podľa predloženého vynálezu je prevencia alebo liečba bakteriálnych infekcií u pacientov, ako sú ľudia alebo nižšie cicavce, uskutočnená podaním terapeuticky účinného množstva zlúčeniny podľa predloženého vynálezu pacientovi, v takom množstve a po taký čas, ktorý je nutný na dosiahnutie požadovaného výsledku. „Terapeuticky účinné množstvo“ zlúčeniny podľa predloženého vynálezu znamená množstvo zlúčeniny dostatočné na liečbu bakteriálnej infekcie, s prijateľným pomerom zisk/riziko, ktorý možno použiť na akúkoľvek lekársku liečbu. Malo by byť však jasné, že celková denná dávka zlúčenín a prostriedkov podľa predloženého vynálezu bude určená ošetrovujúcim lekárom podľa znalostí v odbore. Presná terapeuticky účinná dávka pre akéhokoľvek pacienta bude závisieť od mnohých faktorov vrátane typu a závažnosti liečeného ochorenia; od aktivity konkrétnej použitej zlúčeniny; od konkrétneho použitého prostriedku; od veku, telesnej hmotnosti, celkového zdravotného stavu, pohlavia a stravovacích zvyklostí pacienta; od času podania, spôsobu podania a rýchlosti vylučovania konkrétnej použitej zlúčeniny; od trvania terapie; od liekov použitých v kombinácii alebo súčasne s konkrétnou použitou zlúčeninou; a od podobných faktorov, ktoré sú v odbore dobre známe.

Celková denná dávka zlúčenín podľa predloženého vynálezu podaná ľuďom alebo iným cicavcom v jednej dávke alebo v rozdelených dávkach môže byť napríklad od 0,01 do 50 mg/kg telesnej hmotnosti na deň a obvyklejšie je od 0,1 do 25 mg/kg telesnej hmotnosti. Jedna dávka prostriedku môže obsahovať také množstvo alebo ich podiely tak, aby mohla byť vytvorená denná dávka. Všeobecne, liečebný protokol podľa predloženého vynálezu obsahuje podanie od 10 mg do 2 000 mg zlúčenín podľa predloženého vynálezu na deň v jednej dávke alebo vo viac dávkach pacientovi, ktorý potrebuje takú liečbu.

Skratky

V nasledujúcom opise schém a príkladov boli použité nasledujúce skratky: AIBN na azobisisobutyronitril; Bu_3SnH na tributylcín hydrid; CDI na karbonyldiimidazol; DBU na 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én; DEAD na dietylazodikarboxylát; DMF na dimetylformamid; DMSO na dimetylsulfoxid; DPPA na difenylfosforylazid; Et_3N na trietylamín; EtOAc na etylacetát; Et_2O na dietyléter; EtOH na etanol; HOAc na kyselinu octovú; MeOH na metanol; $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ na bis(trimetylsilyl)amid sodný; NMMO na *N*-metylmorfolín *N*-oxid; TEA na trietylamín; THF na tetrahydrofurán a TPP na trifenylfosfin.

Spôsoby syntézy

Zlúčeniny a procesy podľa predloženého vynálezu budú lepšie pochopiteľné v spojení s nasledujúcimi schémami syntézy I-VI (ktoré sú uvedené pod textom opisujúcim schémy), ktoré ilustrujú spôsoby, ktorými môžu byť pripravené zlúčeniny podľa predloženého vynálezu. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú pripravené reprezentatívnymi spôsobmi, ktoré sú uvedené. Skupiny A, B, D, E, W, X, Y, Z, R^a , R^b , R^p , a R^d sú rovnaké, ako je definované, pokiaľ nie je uvedené inak.

Príprava zlúčenín podľa predloženého vynálezu vzorca (VIII) z erytromycínu A je uvedená v schémach Ia a Ib. Príprava chráneného erytromycínu A je opísaná v nasledujúcich U. S. patentoch: US 4990602; US 4331803; US 4680368 a US 4670549. Ako odkaz je tu tiež uvedená európska patentová prihláška EP 260938. Všeobecne je C-9-karbonylová skupina zlúčeniny 1 chránená ako oxím (V je =N-O- R^3 alebo =N-O-C(R^8)(R^9)-O- R^3 , kde R^3 je definovaný a R^8 a R^9 sú každý nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej (a) vodík, (b) nesubstituovaný C_1 - C_{12} alkyl, (c) C_1 - C_{12} alkyl substituovaný arylom a (d) C_1 - C_{12} alkyl substituovaný substituovaným arylom, alebo R^9 a R^{10} dohromady s uhlíkom, na ktorý sú naviazané, tvoria C_3 - C_{12} -cykloalkylový kruh). Najmä výhodnou ochrannou skupinou V pre karbonylovú skupinu je O-(1-izopropoxy-cyklohexyl)oxím.

2'- a 4"-hydroxylové skupiny 2 sú chránené reakciou s vhodným činidlom na chránenie hydroxylovej skupiny, ako sú napríklad činidlá opísané v T. W. Greene a P. G. M. Wuts v Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydanie, John Wiley and Sons, New York (1991), ktorá je tu uvedená ako odkaz. Medzi ochranné skupiny pre hydroxylovú skupinu patrí, napríklad, anhydrid kyseliny octovej, benzylchlórformiát, anhydrid kyseliny benzoovej, hexametyldisilazán alebo trialkylsilylchlorid v aprotickom rozpúšťadle. Príklady aprotických rozpúšťadiel sú dichlórmetán, chloroform, DMF, tetrahydrofurán (THF), *N*-metylpyrolidón, dimetylsulfoxid, dietylsulfoxid, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metyl-2-pyrolidón hexametyltriamid kyseliny fosforečnej, ich zmesi alebo zmesi jedného z týchto rozpúšťadiel s éterom, tetrahydrofuránom, 1,2-dimetoxyetánom, acetonitrilom, etylacetátom, acetónom a podobne. Aprotické rozpúšťadlá neovplyvňujú nežiaducim spôsobom reakciu a sú to výhodne dichlórmetán, chloroform, DMF, tetrahydrofurán (THF), *N*-metylpyrolidón alebo ich zmesi. Chránenie 2'- a 4"-hydroxylových skupín môže byť uskutočnené sekvenčne alebo simultánne za vzniku zlúčeniny 3, kde R^p je ochranná skupina pre hydroxylovú skupinu. Výhodnou ochrannou skupinou R^p je trimetylsilyl.

6-Hydroxylová skupina zlúčeniny 3 je potom alkylovaná reakciou s alkylačným činidlom za prítomnosti bázy za vzniku zlúčeniny 4. Alkylačné činidlá zahŕňajú alkylchloridy, bromidy, jodidy alebo alkylsulfonáty. Konkrétne príklady alkylačných činidiel zahŕňajú alylbromid, propargylbromid, benzylbromid, 2-fluóretylbromid, 4-nitrobenzylbromid, 4-chlórbenzylbromid, 4-metoxybenzylbromid, α -bróm-*p*-toluénitril, cinamylbromid, metyl-4-brómkrotonát, krotylbromid, 1-bróm-2-pentén, 3-bróm-1-propenylfenylsulfonil, 3-bróm-1-trimetylsilyl-1-propín, 3-bróm-2-oktín, 1-bróm-2-butín, 2-pikolylochlorid, 3-pikolylochlorid, 4-pikolylochlorid, 4-bromometylchinolín, brómacetonitril, epichlórhydrín, brómfluómetán, brómnitrometán, metylbrómacetát, metoxymetylchlorid, brómacetamid, 2-brómacetofenón, 1-bróm-2-butanón, brómchlórmetán, brómmetylfenylsulfón, 1,3-dibróm-1-propén a podobne. Príklady alylsulfonátov sú: alyl-*O*-tozylát, 3-fenylpropyl-*O*-trifluórmétánsulfonát, *n*-butyl-*O*-metánsulfonát a podobne. Príklady použitých rozpúšťadiel sú aprotické rozpúšťadlá, ako je napríklad dimetylsulfoxid, dietylsulfoxid, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, *N*-metyl-2-pyrolidón, hexametyltriamid kyseliny fosforečnej, ich zmesi alebo zmesi jedného z týchto rozpúšťadiel s éterom, tetrahydrofuránom, 1,2-dimetoxyetánom, acetonitrilom, etylacetátom, acetónom a podobne. Príklady báz, ktoré môžu byť použité, zahŕňajú hydroxid draselný, hydroxid cézny, tetraalkylammóniumhydroxid, hydrid sodný, hydrid draselný, izopropoxid draselný, *t*-butoxid draselný, izobutoxid draselný a podobne.

Odstránenie ochranných skupín 2'- a 4"-hydroxylových skupín je potom uskutočnené technikou opísanou v literatúre, napríklad v T. W. Greene a P. G. M. Wuts v Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydanie, John Wiley and Sons, New York (1991). Podmienky použité na odstránenie ochranných skupín z 2'- a 4"-hydroxylových skupín obvykle vedú ku konverzii V na =N-OH (napríklad, použitie kyseliny octovej v acetonitrile a vode vedie k odstráneniu ochranných skupín z 2'- a 4"-hydroxylových skupín a ku konverzii V z =N-O- R^3 alebo =N-O-C(R^8)(R^9)-O- R^3 , kde R^3 , R^8 a R^9 sú rovnaké, ako je definované, na =N-OH). Pokiaľ tomu tak nie je, potom je konverzia uskutočnená v oddelenom stupni.

Deoximačná reakcia môže byť uskutočnená technikami opísanými v literatúre, napríklad v Greene a ďalších. Príklady deoximačných činidiel sú anorganické oxidy síry, ako je napríklad hydrogensiričitan sodný, pyrosíran sodný, tiosíran sodný, síran sodný, siričitan sodný, hydrosulfit sodný, metabisulfit sodný, ditionát sodný, tiosíran draselný, metabisulfit draselný a podobne. Príklady použitých rozpúšťadiel sú protické rozpúšťadlá, ako je voda, metanol, etanol, propanol, izopropanol, trimetylsilanol alebo zmesi jedného alebo viac uvedených rozpúšťadiel a podobne. Deoximačná reakcia je lepšie uskutočnená za prítomnosti organických kyselín, ako je kyselina mravčia, kyselina octová a kyselina trifluóroctová. Použité množstvo kyseliny je od približne 1 do približne 10 ekvivalentov použitého množstva zlúčeniny 5. Vo výhodnom uskutočnení je deoximácia uskutočnená použitím organickej kyseliny, ako je kyselina mravčia, v etanole a vode za vzniku požadovaného produktu 6.

Premena 6-substituovaného erytromycínového derivátu na 6-substituovaný ketolid je opísaná v schéme 1b. Kladinózová skupina makrolidu 6 je odstránená buď miernou kyslou hydrolyzou vo vode, alebo enzymatickou hydrolyzou za vzniku 7. Medzi príklady kyselín patrí riedená kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina chloristá, kyselina chlórctová, kyselina dichlórctová alebo kyselina trifluóroctová. Vhodnými rozpúšťadlami pre reakciu sú metanol, etanol, izopropanol, butanol a podobne. Reakčné časy sa pohybujú obvykle v rozmedzí od 0,5 do 24 hodín. Reakčná teplota sa výhodne pohybuje v rozmedzí od -10 do 35 °C. 2'-Hydroxyskupina zlúčeniny 7 je chránená vhodným ochranným činidlom pre hydroxyskupinu, napr. anhydrid kyseliny octovej, benzoyl anhydrid, benzylchlórformiát alebo trialkylsilylchlorid v aprotickom rozpúšťadle, ako je definované, výhodne v dichlórmetáne, chloroforme, DMF, tetrahydrofuráne (THF), *N*-metylpiperolidóne alebo ich zmesi. Najmä výhodnou ochrannou skupinou R^p je benzoát. Je možné obrátiť poradie krokov odstránenia kladinózovej skupiny a chránenia hydroxyskupín, bez ovplyvnenia výťažku postupu.

3-Hydroxyskupina zlúčeniny 8 je oxidovaná na ketón 9 pomocou modifikovaného Swernovho oxidačného postupu. Vhodné oxidačné činidlá sú *N*-chlórsukcínimid-dimetylsulfid alebo karbodiimid-dimetylsulfoxid. V typickom prípade bola zlúčenina 8 pridávaná do vopred vytvoreného komplexu *N*-chlórsukcínimidu a dimetylsulfoxidu v chlórovanom rozpúšťadle, napr. metylénchlorid pri teplote v rozmedzí od -10 do 25 °C. Po 0,5 až 4 hodinovom miešaní bol pridávaný terciárny amín, napr. trietylamín alebo Hunigova báza za vzniku zodpovedajúceho ketónu. Ochranná skupina pre 2'-hydroxyskupinu zlúčeniny 9 je potom odstránená štandardnými technikami za vzniku požadovaného ketolidu VIII. Pokiaľ je R^p ester, napr. benzoát alebo acetát, tak odstránenie ochranných skupín môže byť uskutočnené metanolom alebo etanolom. Pokiaľ je R^p trialkylsilylová skupina, tak odstránenie ochranných skupín zlúčeniny môže byť uskutočnené reakciou s fluoridom v THF alebo acetonitrile.

Oximový derivát môže byť potom pripravený reakciou zlúčeniny VIII, kde X je O, s hydroxylamínhydrochloridom v prítomnosti bázy alebo s hydroxylamínom v prítomnosti kyseliny, ako je opísané v U. S. patente č. 5 274 085, za vzniku zlúčeniny, kde R¹ je H. Reakcia so substituovaným hydroxylamínom R¹ONH₂ vedie ku vzniku zlúčeniny, v ktorej R¹ je iný než H. Alternatívne môžu byť zlúčeniny, kde R¹ nie je H, pripravené najprv tvorbou nesubstituovaného oxímu, ako je opísaná, a potom reakciou s R¹X', kde X' je vhodná odstupujúca skupina, napr. halogén.

Príprava zlúčeniny vzorca (IX) podľa predloženého vynálezu, kde L je CO a T je -NH- alebo -N(W-R^d)-, je uvedená v schémach 1c a 4. Podľa schémy 1c je 6-O-substituovaná zlúčenina vzorca (6) najprv chránená vhodnou ochrannou skupinou hydroxyskupiny za vzniku zlúčeniny 6A, uvedeným postupom. Zlúčenina 6A sa potom nechá reagovať s hexametyldisilazidom sodným a kabonyldiimidazolom za vzniku zlúčeniny 6B. Konkrétne vedie reakcia zlúčeniny 6B s vodným amoniakom ku vzniku cyklického karbamátu 6C, kde R^e je H. Podobne, reakcia zlúčeniny 6B s amino zlúčeninou vzorca H₂N-W-R^d vedie ku tvorbe cyklického karbamátu, kde R^e je -W-R^d.

Na prípravu zlúčenín vzorca (IX), kde L je CO a T je -N(W-R^d)-, môžu byť použité alternatívne alebo ďalšie postupy. Napríklad pri reakcii zlúčeniny 6C, kde R^e je H, s alkylačným činidlom vzorca R^d-halogén, kde R^d má definovaný význam, vzniká zlúčenina 6C, kde R^e je W-R^d, W chýba a R^d má definovaný význam.

Reakcia zlúčeniny 6B s hydrazínovou zlúčeninou vzorca H₂N-NH-R^d vedie ku vzniku cyklického karbamátu zlúčeniny 6C, kde R^e je W-R^d, W je -NH- a R^d má definovaný význam. Pokiaľ je činidlom nesubstituovaný hydrazín, potom je konečným výsledkom reakcie zlúčenina 6C, kde R^e je -N(W-R^d)-, kde (W-R^d) je (NH₂).

Pri reakcii zlúčeniny 6C, kde R^e je -N(W-R^d)-, kde (W-R^d) je (NH₂), s alkylačným činidlom vzorca R^d-halogén, kde R^d má definovaný význam, vzniká zlúčenina 6C, kde R^e je W-R^d, W je -NH- a R^d má definovaný význam.

Pri reakcii zlúčeniny 6C s acylačným činidlom vybraným zo skupiny zahŕňajúcej R^d-C(CO)-halogén alebo (R^d-C(CO)-O)₂ vzniká zlúčenina 6C, kde R^e je W je -NH-CO- a R^d má definovaný význam.

Pri reakcii zlúčeniny 6C, kde R^e je -N(W-R^d)-, kde (W-R^d) je (NH₂), s aldehydom R^d-CHO, kde R^d má definovaný význam, vzniká zlúčenina 6C, kde W je -N=CH- a R^d má definovaný význam.

Pri reakcii zlúčeniny vzorca (IX), kde L je CO a T je $-N(W-R^d)$, kde $(W-R^d)$ je (NH_2) , s alkylačným činidlom vzorca R^d -halogén, kde R^d má definovaný význam, vzniká zlúčenina vzorca (IX), kde L je CO, T je $-N(W-R^d)$, W chýba a R^d má definovaný význam.

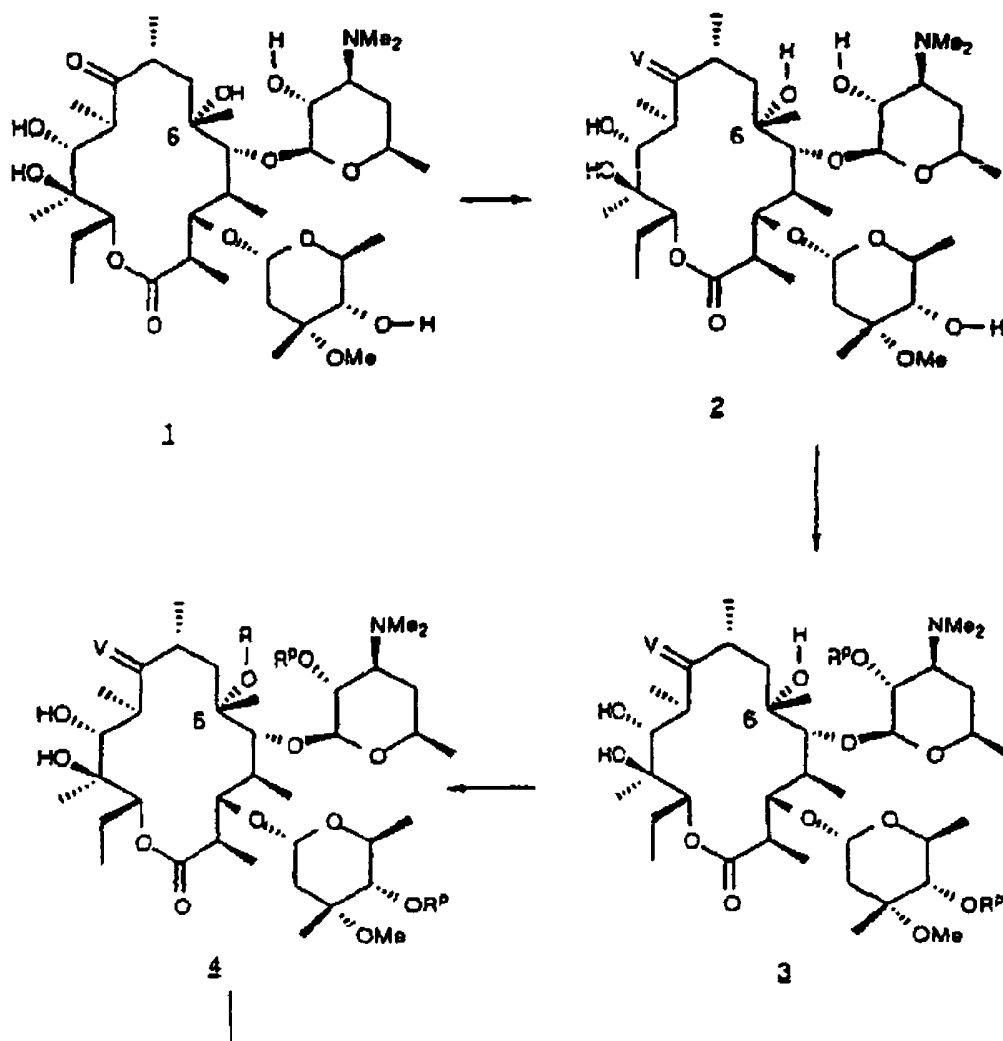
Reakcia zlúčeniny 6B s hydroxylamínovou zlúčeninou vzorca H_2N-O-R^d vedie ku vzniku cyklického karbamátu, kde R^e je $O-R^d$.

Pri odstránení kladinózovej časti kyslou hydrolyzou podľa uvedeného postupu vzniká zlúčenina 6D, kde Z' je H. Zlúčenina 6D je potom oxidovaná na zlúčeninu 6E modifikovanou Swernovou oxidáciou opísanou v schéme 1b za premeny zlúčeniny 8 na ketón 9.

Odstránením ochranej skupiny pre 2'-hydroxyskupinu, ako je opísané, vzniká požadovaný ketolid IX.

Podľa alternatívneho postupu uvedeného v schéme 1d je zlúčenina 2A, ktorá je 9-oxim erytromycínu A, podrobená kyslej hydrolyze s riedenou anorganickou alebo organickou kyselinou, ako je opísaná, na odstránenie kladinózovej skupiny za vzniku zlúčeniny 7A. Oxim 7A je potom premenený na chránený oxim 7B, kde V je $=N-O-R^1$ (uvedené) alebo $=N-O-C(R^5)(R^6)-O-R^1$, kde R^1 , R^5 a R^6 majú definovaný význam, reakciou s vhodným chrániacim činidlom pre substituovaný oxim. 3 a 2'-hydroxyskupiny zlúčeniny 7B sú potom chránené, ako je opísané, výhodne s trimetylsilylovou ochrannou skupinou, za vzniku zlúčeniny 7C. Zlúčenina 7C je potom alkylovaná, ako je opísané v schéme 1a, za vzniku zlúčeniny 7D a zlúčenina 7D je najprv deoximovaná, ako je opísané v schéme 1a, a potom je deoximovaná zlúčenina premenená na zlúčeninu 7E postupom opísaným na prípravu zlúčeniny 6C zo zlúčeniny 6A v schéme 1c. Potom sa odstráni ochranná skupina zo zlúčeniny 7E a tá sa oxiduje na 3-ketolidový derivát zlúčeniny vzorca (IX), kde X je O, L je CO a T je $-NH-$ alebo $-N(W-R^d)-$ opísaným postupom.

Schéma 1a



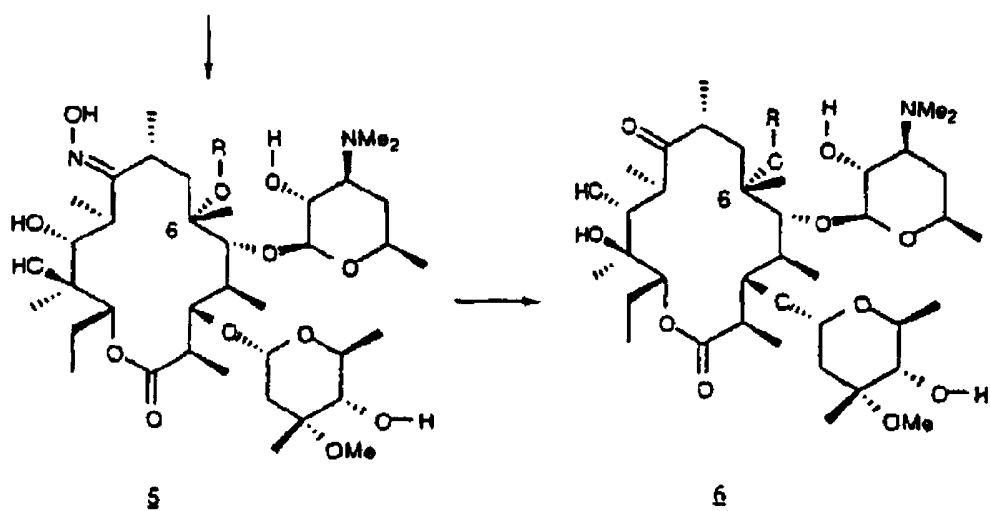


Schéma 1b

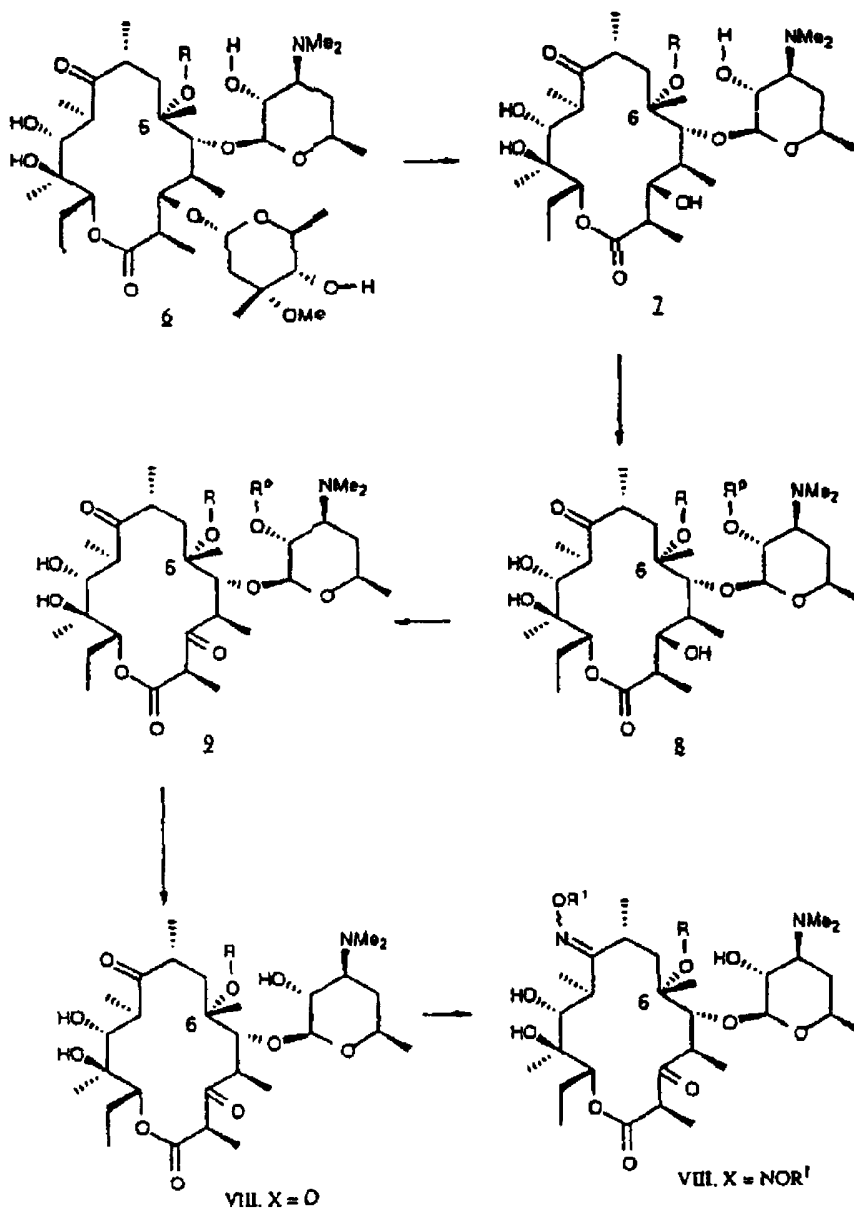


Schéma 1c

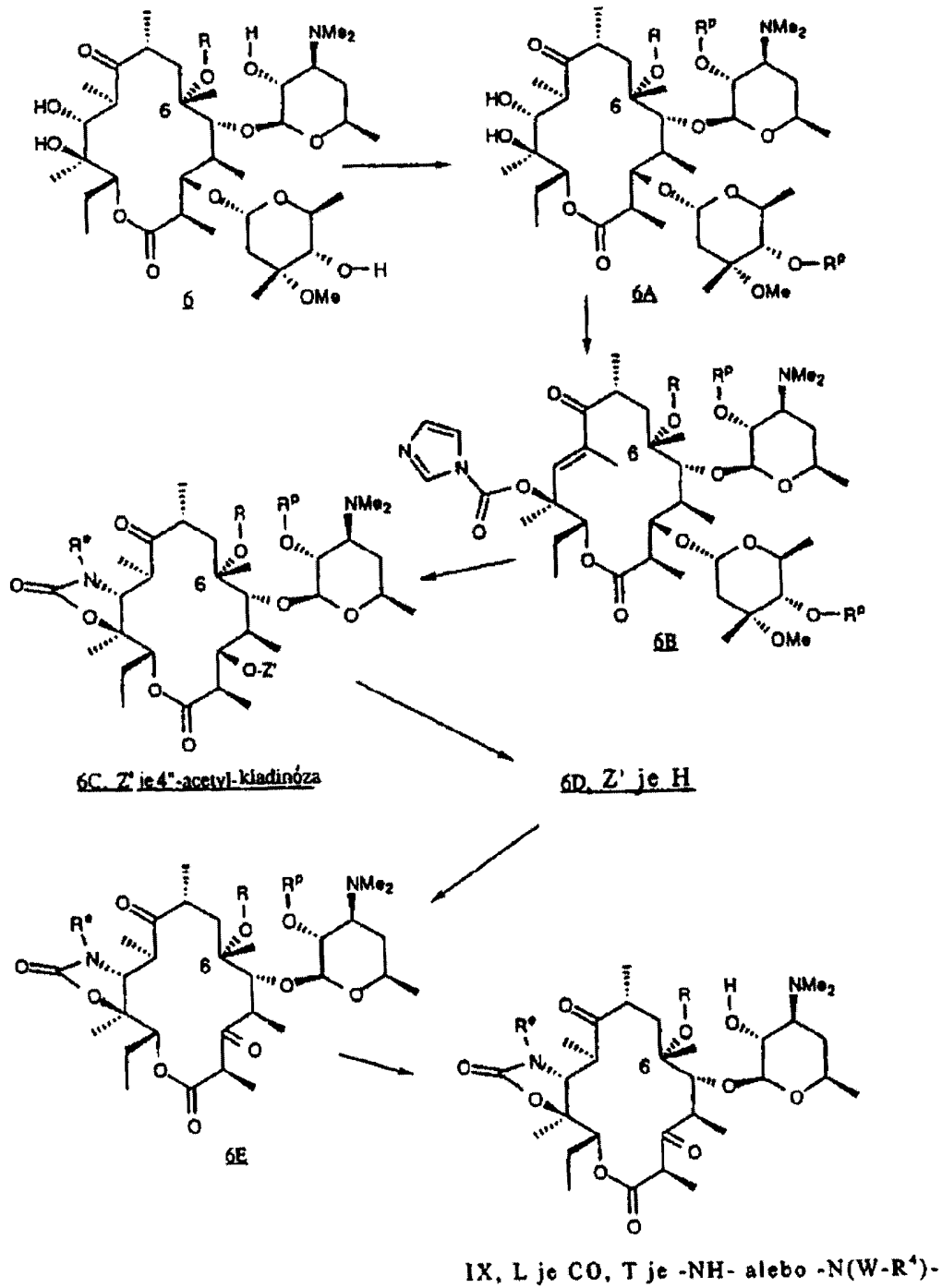
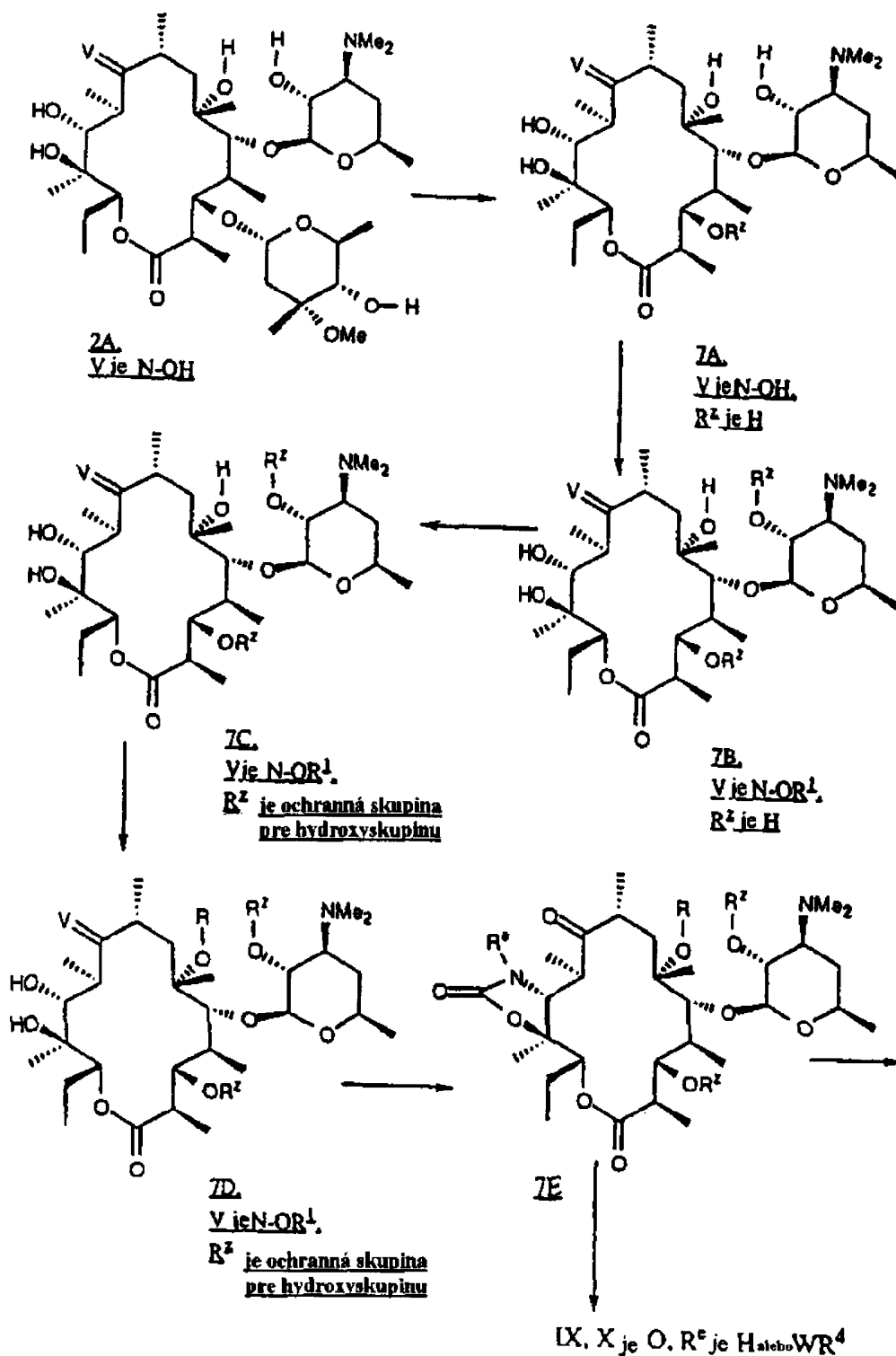


Schéma 1d



Príprava zlúčenín podľa predloženého vynálezu vzorca (IX), kde L je CO a T je O, a zlúčenín vzorca (VI) je uvedená v schéme 2. V schéme 2 je syntéza uskutočňovaná podľa postupu opísaného v Baker *et al.*, *J. Org. Chem.* 1988, 53: 2340. Konkrétne 2¹-chránený ketolidový derivát 9, pripravený spôsobom opísaným v schéme 1, je premenený na cyklický karbonát 10 reakciou s karbonyldiimidazolom a sodnou soľou hexametyldisilazidu. Pri odstránení ochranných skupín, ako je opísané, vzniká zlúčenina IX, kde L je CO a T je O.

Zlúčeniny vzorca (IV) sú pripravené zo zlúčeniny 9 reakciou s hydridom sodným alebo hydridom lítym a fosgénom, difosgénom alebo trifosgénom za bezvodých podmienok, po ktorej nasleduje spracovanie s vo-

dou (vodnou bázou katalyzovaná dekarboxylácia). Alternatívne je zlúčenina 9 premenená na zodpovedajúci mesylát reakciou s anhydridom kyseliny metánsulfónovej v pyridíne. Mesylát je potom premenený na zlúčeninu 11 reakciou s aminosou bázou, napr. DBU alebo dimetylaminoipyridínom, v acetóne alebo acetonitrile. 2'-ochranná skupina je potom odstránená opísaným spôsobom za vzniku zlúčeniny (VI).

Zlúčeniny vzorca (VI) sú tiež pripravené zo zlúčeniny 10 reakciou s aminosou bázou, napr. 1,8-diazabicyklo[5.5.0]undek-7-énom (DBU) alebo 4-dimetylaminoipyridínom (DMAP), v rozpúšťadle, napr. benzéne alebo acetonitrile, alebo reakciou s hydridom sodným alebo lítym v tetrahydrofuráne, alebo *N,N*-dimetylformamide (DMF) za vzniku zlúčeniny 11, z ktorej sú potom odstránené ochranné skupiny, ako je opísané, za vzniku požadovanej zlúčeniny.

Zlúčeniny vzorca (VII) sú pripravené spôsobom opísaným v schéme 3a a 3b. Podľa schémy 3a je ketolid 11, pripravený v schéme 2, premenený na zlúčeninu 12 reakciou s karbonyldiimidazolom a hydridom alkalickeho kovu, napr. hydrid sodný, hydrid lítny alebo hydrid draselný, vo vhodnom aprotickom rozpúšťadle pri približne 0 °C až laboratórnej teplote. Zlúčenina 12 môže byť tiež pripravená reakciou diolu 9 alebo cyklického uhličitanu 10, ktorý je pripravený podľa schémy 2, s karbonyldiimidazolom a hydridom sodným alebo lítym za podobných podmienok. Zlúčenina 12 potom reaguje s diamínom 13 so substituentmi A, B, D a E, ktoré majú definovaný význam, vo vhodnom rozpúšťadle, napr. vodný acetonitril, DMF alebo vodný DMF, za vzniku bicyklickej zlúčeniny 14. Zlúčenina 14 je potom cyklizovaná reakciou s riedenou kyselinou, napr. kyselina octová alebo HCl vo vhodnom organickom rozpúšťadle, napr. etanol alebo propanol a ochranné skupiny sú odstránené opísaným spôsobom za vzniku tricyklického ketolidu VII. Alternatívne môže byť 2'-ochranná skupina bicyklického ketolidu 14 odstránená pred cyklizáciou postupom opísaným v schéme 1. Zlúčeniny vzorca (IV) alebo (VII) môžu byť redukované na zlúčeniny vzorca (IV-A) reakciou s redukčným činidlom vybraným z vodíka v prítomnosti paládiového katalyzátora, alkylborohydridu a hydridu lítneho vo vhodnom organickom rozpúšťadle.

Schéma 3b ilustruje alternatívnu prípravu zlúčenín vzorca (VII). Východiskový materiál 12 reaguje s β -aminoalkoholom 15 ($Z=OH$) vo vhodnom systéme rozpúšťadiel, napr. vodný acetonitril, DMF alebo vodný DMF pri teplote 0 - 70 °C, za vzniku zlúčeniny 16, ktorá bola konvertovaná na azid Mitsunobuovou reakciou s trifenyfosfinom a difenylfosforylazidom a DEAD v tetrahydrofuráne. Alternatívne, hydroxyskupina v zlúčenine 16 môže byť aktivovaná reakciou so sulfonylchloridom, alkylom alebo anhydridom kyseliny arylsulfónovej alebo anhydridom kyseliny trifluórmetánsulfónovej v aprotickom rozpúšťadle. Aktivovaná hydroxyskupina bola potom konvertovaná na zodpovedajúci azid reakciou s azidom lítym alebo azidom sodným v aprotickom rozpúšťadle. 2'-Ochranná skupina bola potom odstránená opísaným spôsobom a azid sa redukuje na amin 17. Vhodnými redukčnými činidlami pre tieto reakcie sú trifenyfosfin-voda, vodík s katalyzátorom, borohydrid sodný alebo hydrid dialkylhlinitý v aprotickom rozpúšťadle, ktoré sú v odbore známe. Zlúčenina 17 sa potom cyklizuje opísaným spôsobom v schéme 3a.

Zlúčeniny vzorca (IX), kde L je CO a T je NH alebo N-W-R^d, sú pripravené podľa schémy 4. Príprava je uskutočnená postupom opísaným v Baker *et al.*, *J. Org. Chem.* 1988, 53: 2340. Konkrétne reakciou zlúčeniny 12, pripravenej spôsobom opísaným v schéme 3, s vodným amoniakom dochádza ku vzniku cyklického karbamátu 18, kde R^e je H. Podobne reakciou zlúčeniny 12 s amino zlúčeninou vzorca H²N-W-R^d vzniká cyklický karbamát, kde R^e je -W-R^d.

Po odstránení ochranných skupín z 2'-hydroxyskupiny vzniká požadovaný ketolid IX. Konkrétne reakciou zlúčeniny 6B s vodným amoniakom vzniká cyklický karbamát 6C, kde R^e je H. Podobne reakciou zlúčeniny 6B s amino zlúčeninou vzorca H²N-W-R^d vzniká cyklický karbamát, kde R^e je -W-R^d.

Schéma 2

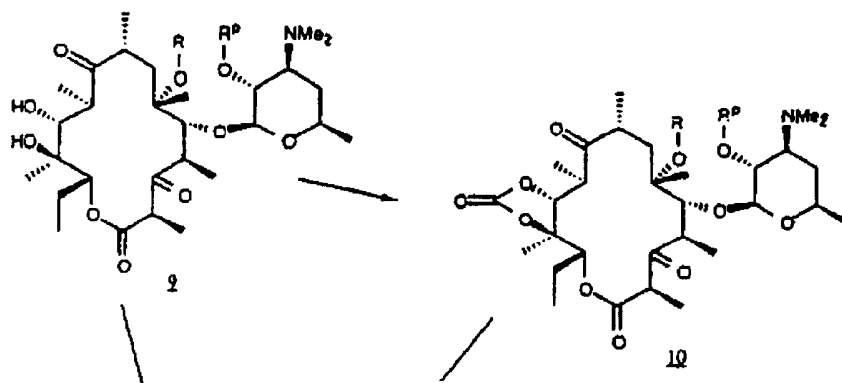


Schéma 2 - pokračovanie

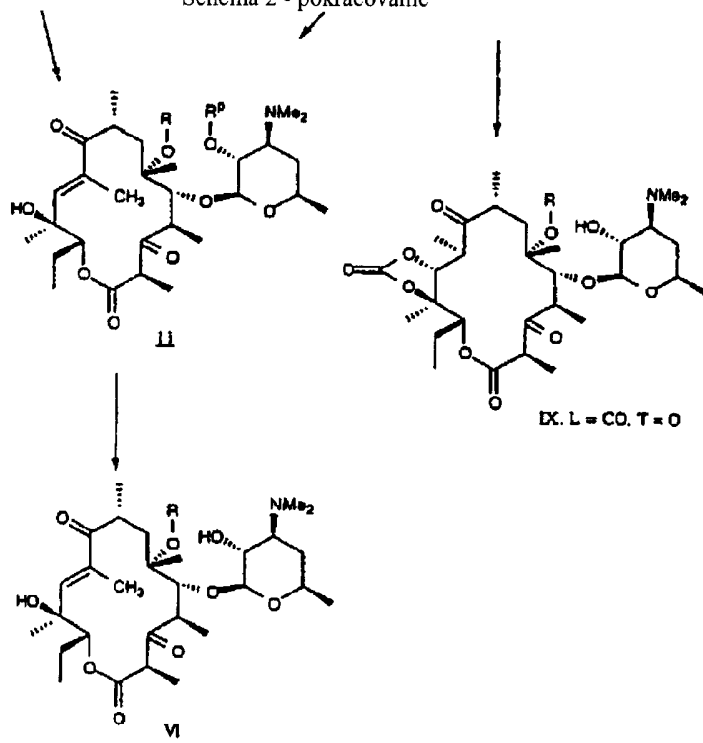


Schéma 3a

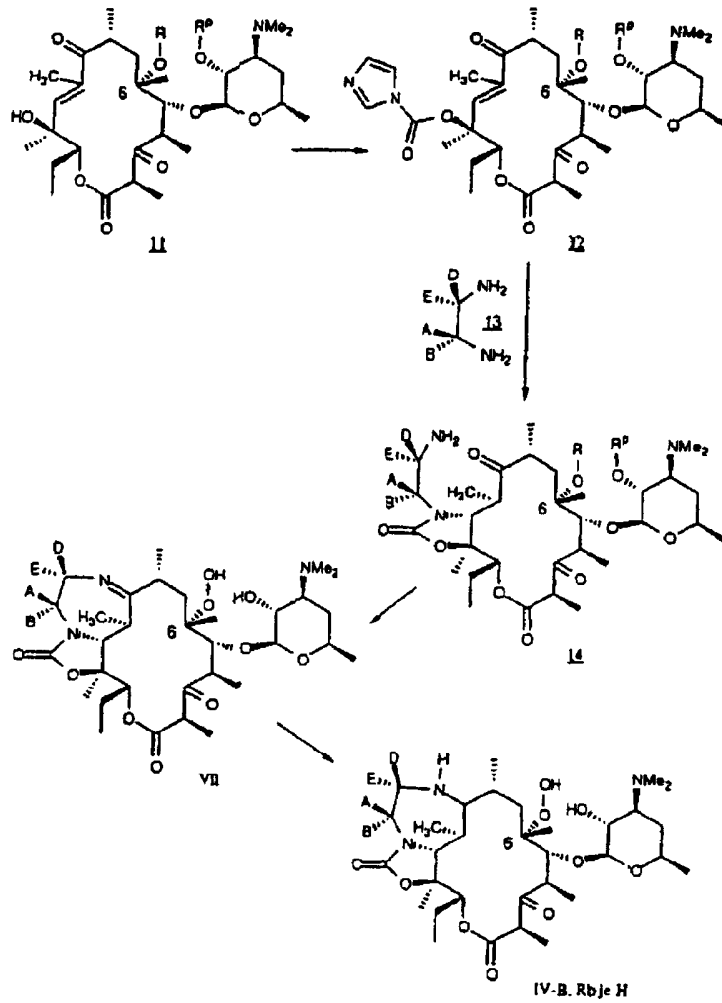


Schéma 3b

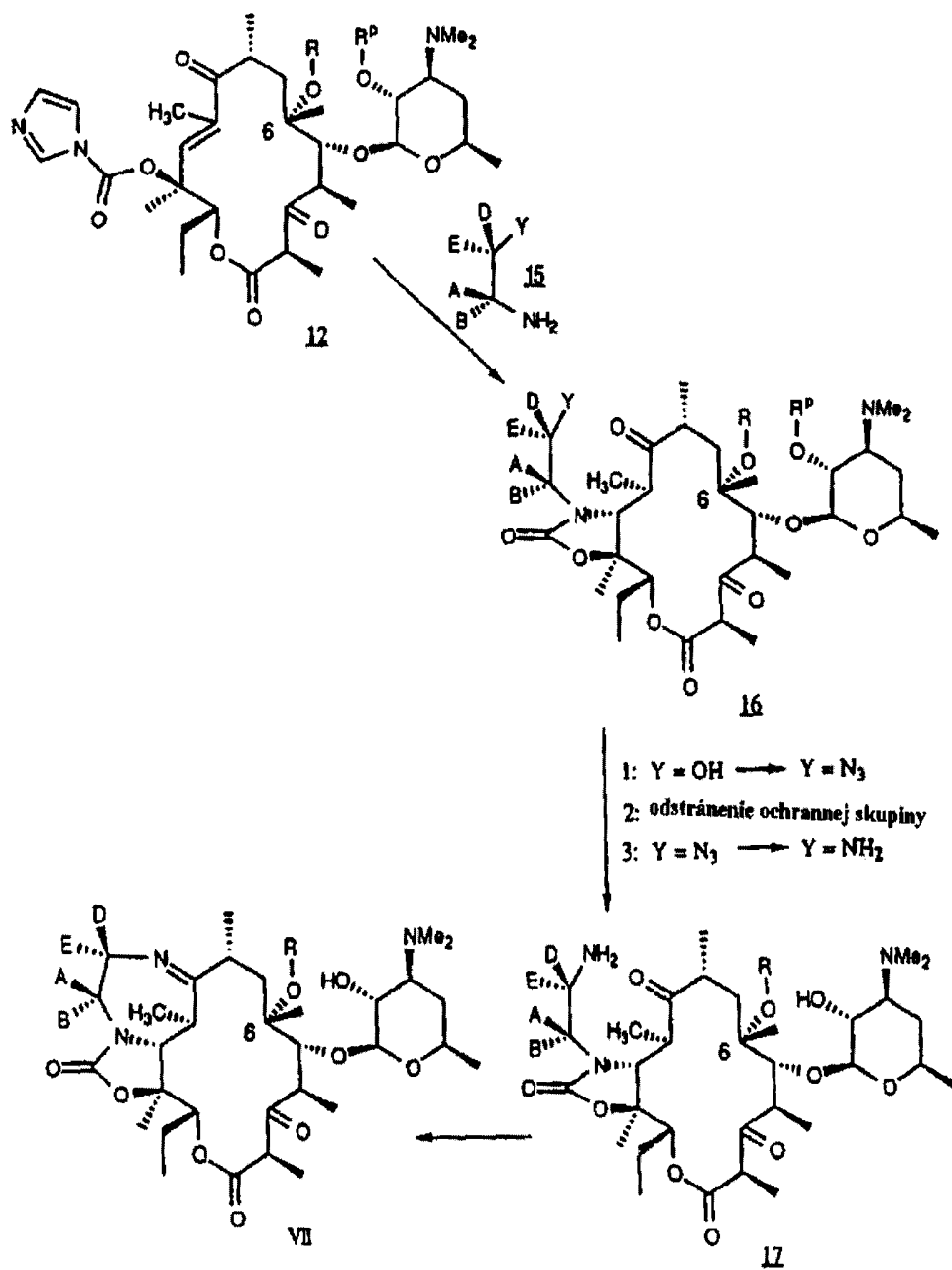
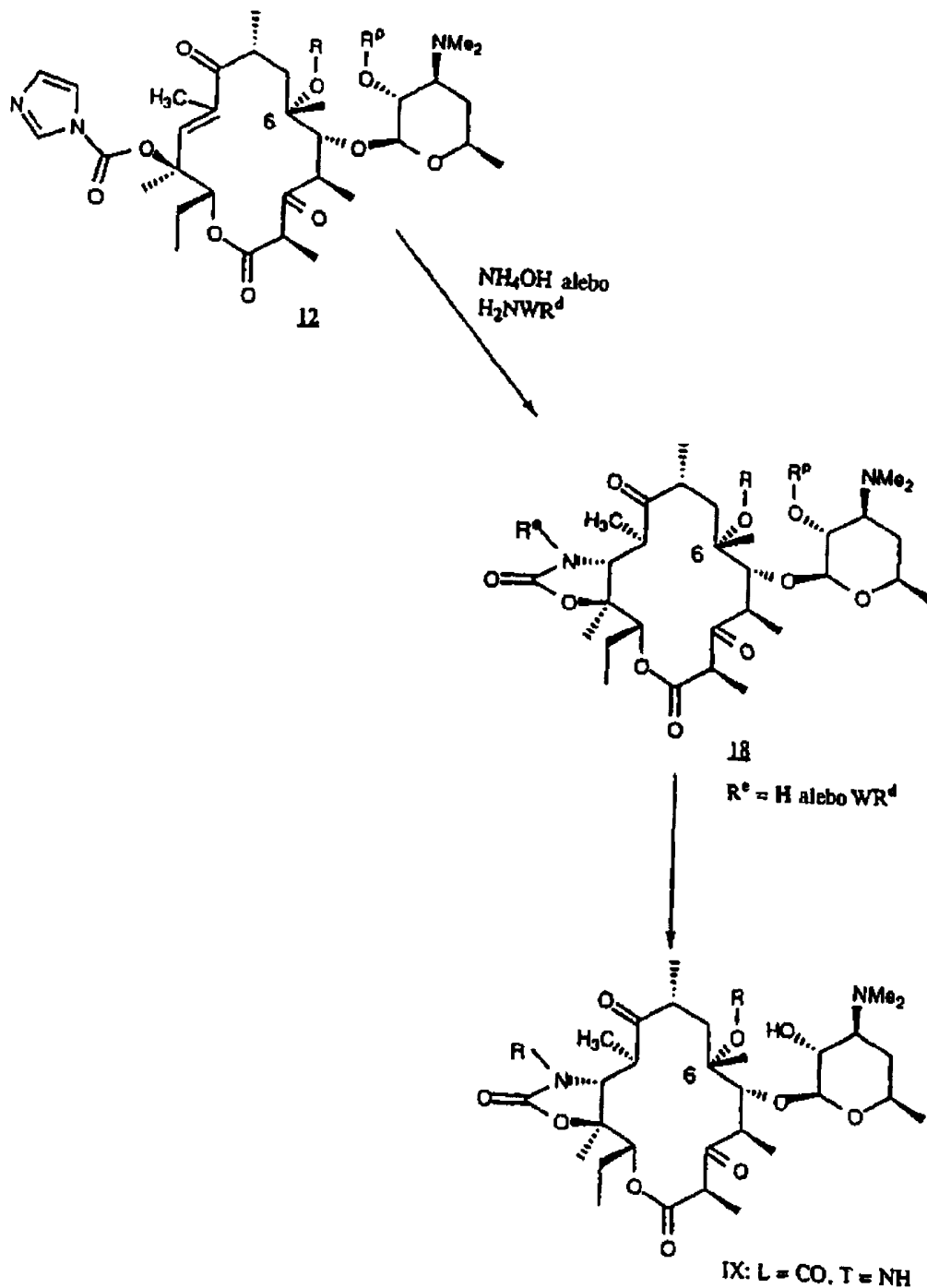


Schéma 4



- Požadovaná 6-*O*-substituovaná zlúčenina môže byť pripravená priamo opísaným spôsobom alebo môže byť získaná chemickou modifikáciou vopred pripravených 6-*O*-substituovaných zlúčenín. Reprezentatívne príklady ďalšej modifikácie v polohe 6 sú uvedené v schéme 5. Napríklad môže byť ďalej derivatizovaná zlúčenina 20, kde R je 6-*O*-CH₂CH=CH₂ a M' predstavuje makrolidový kruhový systém. Dvojitá väzba alylovej zlúčeniny môže byť (a) katalyticky redukovaná za vzniku 6-*O*-propylovej zlúčeniny 27; (b) spracovaná oxidom osmičelým za vzniku 2,3-dihydroxypropylovej zlúčeniny 31, ktorá môže byť potom ďalej funkcionlizovaná, napr. esterifikáciou acylačným činidlom, napr. acylhalogenid alebo acylanhydrid, na každom atóme kyslíka, za vzniku zlúčeniny 32; (c) oxidovaná kyselinou *m*-chlórperoxybenzoovou v aprotickom rozpúšťadle za vzniku epoxymetylovej zlúčeniny 29, ktorá môže byť otvorená pomocou nukleofilnej zlúčeniny, napr. amínov alebo zlúčenín obsahujúcich *N*-heteroarylové zlúčeniny, za vzniku zlúčenín 30 obsahujúcich *N*-postranné reťazce; (d) oxidovaná za Wackerových podmienok, ako je opísané v Henry, „Palladium Cataly-

zed Oxidation of Hydrocarbons“, Reidel Publishing Co., Dordrecht, Holland (1980), za vzniku 6-O-CH₂-C(O)-CH₃ zlučieniny 28; a (e) ozonizovaná za vzniku aldehydu 21, ktorý môže byť potom (1) premenený na oxímy 22 a 24 reakciou s H₂NOR³, alebo H₂NOH, alebo (2) redukčne aminovaný, napr. s vhodným aminom v prítomnosti borohydridového redukčného činidla alebo tvorbou imínu a následnou katalytickou redukciou, za vzniku amínu 23. Pri reakcii oxímu 24 s diizopropylkarbodiimidom v aprotickom rozpúšťadle v prítomnosti CuCl vzniká nitril 25. Pri reakcii zlučieniny 20 s arylhalogenidom za Heckových podmienok (Pd(II) alebo Pd(O), fosfin a amin alebo anorganická báza, pozri Organic Reactions, 1982, 27: 345 - 390) vzniká zlučienina 26. Redukciou dvojitej väzby zlučieniny 26, napr. pomocou H₂ a paládia na uhlíku, vzniká zlučienina 33.

Schéma 6 opisuje alternatívne postupy prípravy zlučienín vzorca (XI), kde L je CO, T je -NH- alebo -N(W-R^d)- a R je substituovaný alkenyl. 6-O-aryl-erytromycín 33 sa konvertoval na zlučieninu vzorca (XI), kde L je CO, T je -NH- alebo -N(W-R^d)- a R je aryl, odstránením kladinózovej skupiny a oxidáciou 3-hydroxyskupiny, ako je opísané v schémach. Pri nasledujúcej reakcii zlučieniny vzorca (XI), kde L je CO, T je -NH- alebo -N(W-R^d)- a R je aryl so zlučieninou vzorca R^{**}-halogén, kde R^{**} je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl alebo substituovaný heteroaryl, za Heckových podmienok (Pd(II) alebo Pd(O), fosfin a amin alebo anorganická báza, pozri Organic Reactions, 1982, 27: 345 - 390) vzniká požadovaná zlučienina vzorca (XI), kde L je CO, T je N(R^d) a R je substituovaný alkenyl.

Alternatívne zlučienina 33 je konvertovaná na 6-O-(substituovaný alkenyl) zlučieninu vzorca (34) reakciou s arylhalogenidom, heteroarylhalogenidom alebo substituovaným heteroarylhalogenidom za Heckových podmienok (Pd(II) alebo Pd(O), fosfin a amin alebo anorganická báza, ako bolo opísané). Zlučienina 34 potom môže byť konvertovaná na požadovanú zlučieninu vzorca (XI), kde L je CO, T je -NH- alebo -N(W-R^d)- a R je substituovaný alkenyl odstránením kladinózovej skupiny a oxidáciou 3-hydroxyskupiny, ako bolo opísané v uvedených schémach.

Schéma 5

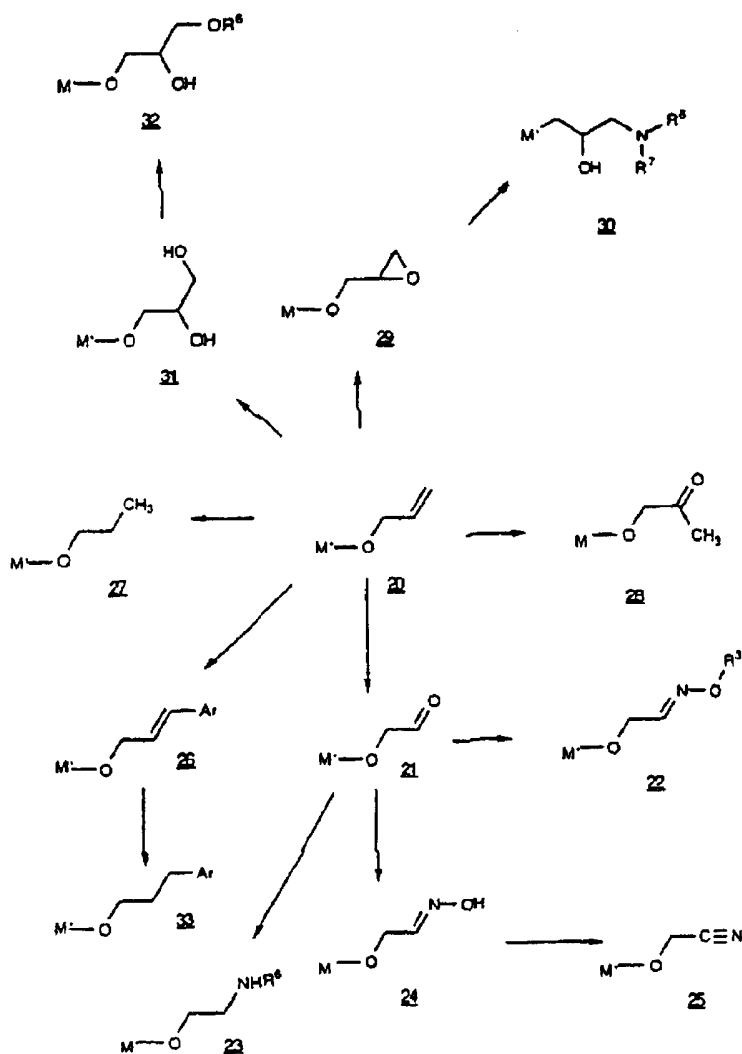
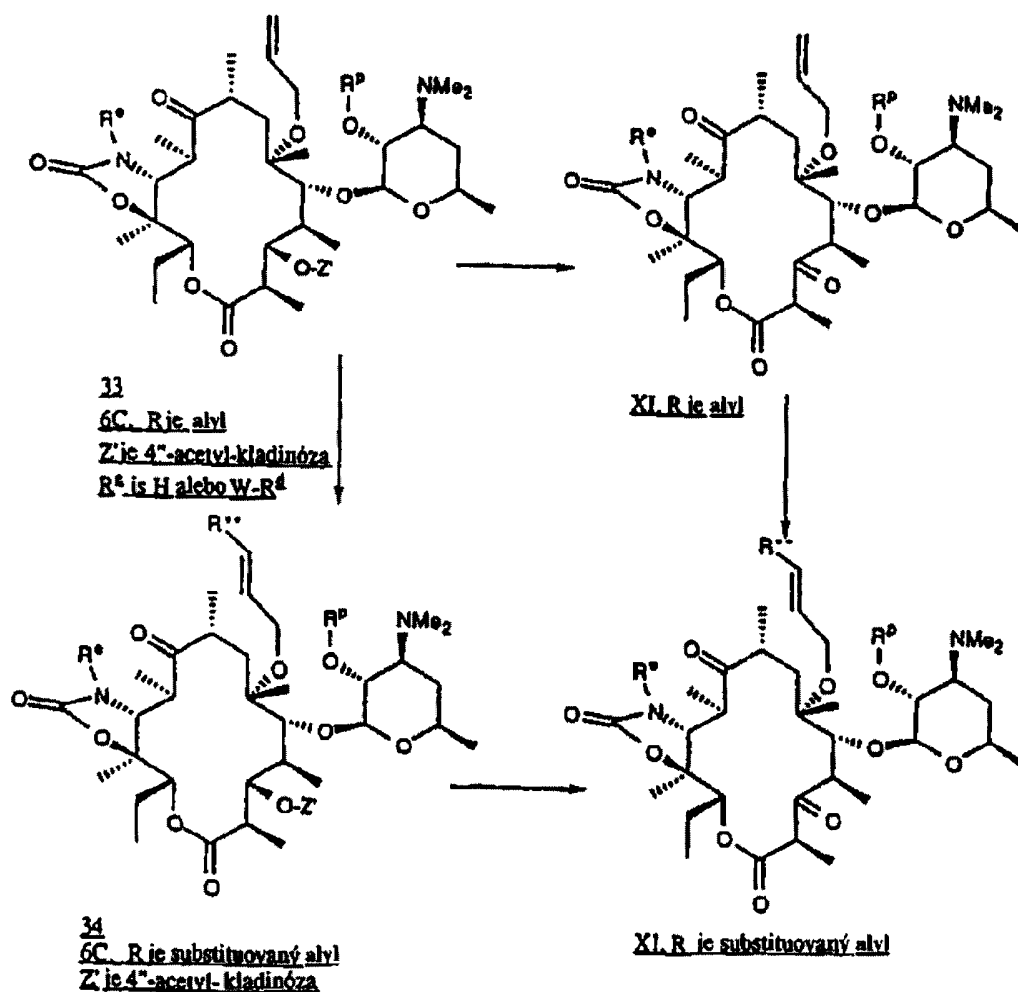


Schéma 6



Reprezentatívne príklady ešte ďalšej modifikácie v polohe 6 sú uvedené v schéme 7. Požadované 6-O-substituované zlúčeniny môžu byť pripravené chemickou modifikáciou skôr pripravenej 6-O-propargylovej zlúčeniny. Napríklad môže byť ďalej derivatizovaná zlúčenina 35, kde R je 6-O-CH₂C≡CH a M' predstavuje makrolidový kruhový systém. Trojitá väzba alkinovej zlúčeniny 35 môže reagovať s arylhalogenidom, substituovaným arylhalogenidom, heteroarylhalogenidom alebo substituovaným heteroarylhalogenidom v prítomnosti Pd(trifenylofosfín)₂Cl₂ a CuI v prítomnosti organického amínu, napr. trietylamínu, za vzniku zlúčeniny 36. Zlúčenina 35 sa môže tiež nechať reagovať s derivátom kyseliny borovodíkovej HB(OR^{ZZ}), kde R^{ZZ} je H alebo C₁-C₁₀alkyl, v aprotickom rozpúšťadle pri teplote v rozmedzí od 0 °C do laboratórnej teploty za vzniku zlúčeniny 37, ktorá potom reaguje s Pd(trifenylofosfín)₄ a arylhalogenidom, substituovaným arylhalogenidom, heteroarylhalogenidom alebo substituovaným heteroarylhalogenidom za podmienok Suzukiho reakcie za vzniku zlúčeniny 38. Zlúčenina 35 sa môže tiež nechať reagovať s N-halogensukcínimidom v kyseline octovej za vzniku zlúčeniny 39. Tiež sa zlúčenina 35 môže nechať reagovať so substituovaným alkenyl-halogenidom, napr. Ar-CH=CH-halogén, kde Ar je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl alebo substituovaný heteroaryl, v prítomnosti Pd(trifenylofosfín)₂Cl₂ a CuI v prítomnosti organického amínu, napr. trietylamínu, za vzniku vhodne substituovanej zlúčeniny 41. Ďalej môže byť zlúčenina 36 selektívne redukovaná na zodpovedajúci cis-olefin 40 katalytickou hydrogenáciou v etanole pri atmosférickom tlaku v prítomnosti 5 % Pd/BaSO₄ a chinolínu (Rao *et al.*, *J. Org. Chem.* (1986), 51: 4158 - 4159).

Schéma 8 opisuje alternatívne postupy prípravy zlúčenín vzorca (XI), kde L je CO, T je -NH- alebo -N(W-R^d)- a R je substituovaný alkinyl. 6-O-propargyl-erytromycín 42 sa konvertoval na zlúčeninu vzorca (XI), kde L je CO, T je -N(R^d)- a R je propargyl, odstránením kladinózovej skupiny a oxidáciou 3-hydroxylovej skupiny, ako je opísané v schémach. Pri nasledujúcej reakcii zlúčeniny vzorca (XI), kde L je CO, T je -N(R^d)- a R je propargyl, so zlúčeninou vzorca R^{**}-halogén, kde R^{**} je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl alebo substituovaný heteroaryl, v prítomnosti Pd(trifenylofosfín)₂Cl₂ a CuI v prítomnosti organického amí-

nu, napr. trietylamín vzniká požadovaná zlúčenina vzorca (XI), kde L je CO, T je -NH- alebo -N(W-R^d)- a R^d je substituovaný alkynyl.

- 5 Zlúčenina 42 bola konvertovaná na 6-O-(substituovaný alkynyl) vzorca (43) reakciou so zlúčeninou vzorca R^{**}-halogén, kde R^{**} je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl alebo substituovaný heteroaryl, v prítomnosti Pd(trifenylfosfín)₂Cl₂ a CuI v prítomnosti organického aminu, napr. trietylamín, ako bolo práve opísané. Zlúčenina 43 bola potom konvertovaná na požadovanú zlúčeninu vzorca (XI), kde L je CO, T je -NH- alebo -N(W-R^d)- a R je substituovaný alkynyl odstránením kladinózovej skupiny a oxidáciou 3-hydroxylovej skupiny, ako je opísané v schémach.

10 Schéma 7

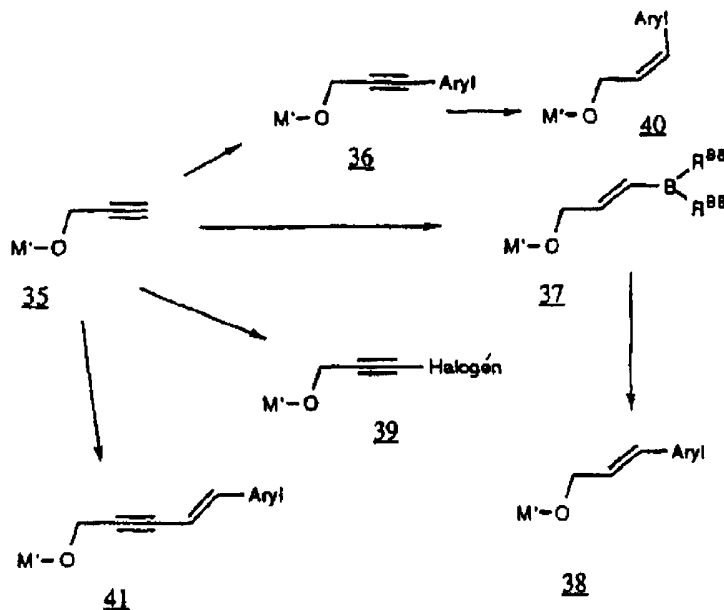
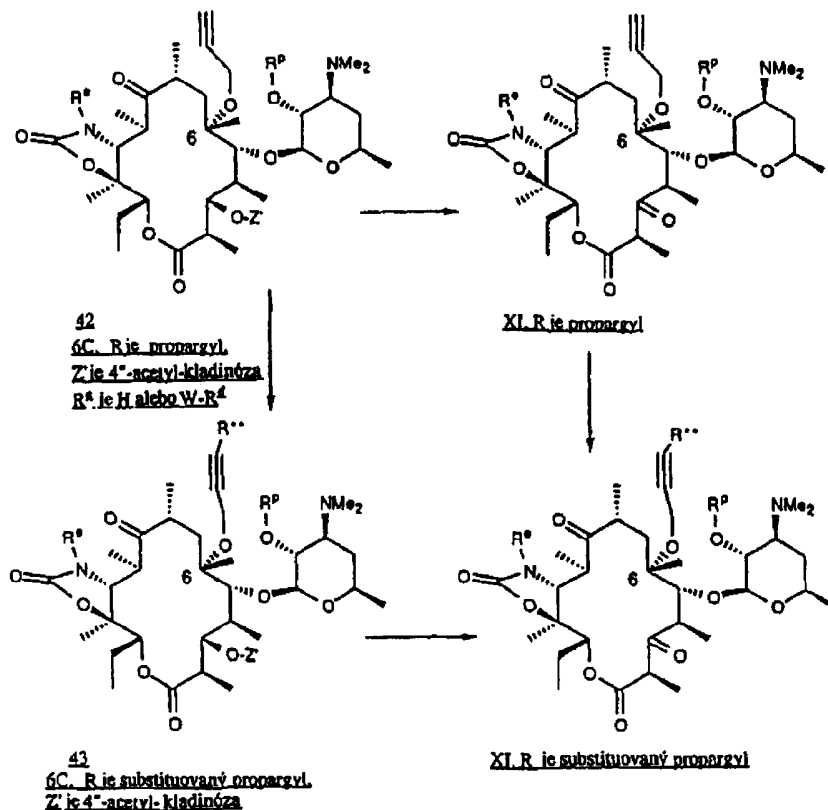


Schéma 8



Doterajší opis vynálezu bude lepšie pochopený v súvislosti s nasledujúcimi príkladmi, ktoré sú uvedené na ilustráciu a nemajú predložený vynález nijako limitovať.

5 Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Zlúčenina vzorca (VIII): X je O, R je alyl

- 10 Krok 1a: Zlúčenina 4 zo schémy 1a; V je *N*-*O*-(1-izopropoxycyklohexyl), R je alyl, R^p je trimetylsilyl
Do roztoku 9-[*O*-(1-izopropoxycyklohexyl)oxímú 2',4"-bis-*O*-trimetylsilylerytromycínu A (1,032 g, 1,00 mmol), pripraveného spôsobom podľa U. S. patentu č. 4990602, pri teplote 0 °C v 5 ml DMSO a 5 ml THF bol pridaný čerstvo destilovaný alylbromid (0,73 ml, 2,00 mmol). Po približne 5 minútach bol po kvapkách počas 4 hodín pridávaný roztok *tert*-butoxidu draselného (1M 2,0 ml, 2,0 ml) v 5 ml DMSO a 5 ml THF. Reakčná
15 zmes bola vytrepaná v etylacetáte a premytá vodou a soľankou. Organická fáza bola zahustená za vákuua za vzniku požadovanej zlúčeniny (1,062 g) ako bielej peny.

Krok 1b: Zlúčenina 5 zo schémy 1a; V je NOH, R je alyl

- 20 Do roztoku zlúčeniny z kroku 1a (1,7 g) v 17 ml acetonitrilu a 8,5 ml vody sa pridalo 9 ml kyseliny octovej pri laboratórnej teplote. Po niekoľkých hodinách pri laboratórnej teplote bola reakčná zmes zriedená 200 ml toluénu a zahustená za vákuua. Zvyšok obsahoval nezreagovaný východiskový materiál, preto bol pridaný ďalší acetonitril (15 ml), voda (70 ml) a HOAc (2 ml). Po 2 hodinách bol pridaný ďalší 1 ml alikvotného podielu HOAc. Po približne ďalších troch hodinách bola reakčná zmes umiestnená do mrazničky. Reakčná zmes sa nechala ohriať na laboratórnu teplotu, bola zriedená 200 ml toluénu a zahustená za vákuua.
25 Zvyšok bol dvakrát premytý toluénom a vysušený na konštantnú hmotnosť (1,524 g).

Krok 1c: Zlúčenina 6 zo schémy 1a; R je alyl

- Zlúčenina z kroku 1b (1,225 g) v 16 ml zmesi 1 : 1 etanol : voda sa nechala reagovať s NaHSO₃ (700 mg) a kyselinou mravčou (141 μl) a bola zahrievaná pri teplote 86 °C počas 2,5-hodiny. Reakčná zmes sa nechala vychladnúť na laboratórnu teplotu, bola zriedená 5 - 6 ml vody, alkalizovaná 1N NaOH na pH 9 - 10 a extrahovaná etylacetátom. Spojené organické extrakty boli premyté soľankou (2x), sušené nad MgSO₄, filtrované a zahustené za vákuua. Surová látka bola prečistená chromatograficky s mobilnou fázou so zložením 1 % MeOH v metylénchloride obsahujúci 1 % hydroxid amónny za vzniku 686 mg (57 %) požadovanej zlúčeniny. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 219,3 (C-9), 174,8 (C-1), 135,5 (C-17), 116,3 (C18), 101,9 (C1'), 95,9 (C-1"), 79,7 (C-5), 78,8 (C-6), 78,5 (C-3), 74,1 (C-12), 72,4 (C-3"), 70,6 (C-11), 68,1 (C-5'), 65,5 (C-16), 65,1 (C2'), 49,0 (C-3" O-CH₃), 45,0 (C-2), 44,1 (C-8), 39,7 (Nme₂), 37,9 (C-4), 37,1 ((C-10), 34,6 (C-2"), 28,4 (C-4'), 21,0, 20,6 (C-3" CH₃, C-6', CH₃), 20,8 (C-14), 18,3 (C-6"), 18,1 (C-8 CH₃), 15,7, 15,6 (C-2 CH₃, C-6 CH₃), 11,9 (C-10 CH₃), 10,1 (C-15), 8,9 (C-4 CH₃). MS (FAB)+ *m/e* 774 (M+H)⁺, 812 (M+K)⁺.

40 Krok 1d: Zlúčenina 7 zo schémy 1b; R je alyl

- Do suspenzie zlúčeniny pripravenej v kroku 1c (7,73 g, 10,0 mmol) v etanole (25 ml) a vode (75 ml) bol pridávaný vodný roztok 1M HCl (18 ml) počas 10 minút. Reakcia bola miešaná počas 9 hodín pri laboratórnej teplote a potom sa nechala cez noc stáť v chladničke. Potom bol pridávaný vodný roztok 2M NaOH (9 ml, 18 mmol), čím došlo ku vzniku bieleho precipitátu. Zmes bola zriedená vodou a filtrovaná. Pevná látka bola premytá vodou a sušená za vákuua za vzniku deskladinozylovej zlúčeniny 7 (3,11 g).

Krok 1e: Zlúčenina 8 zo schémy 1b; R je alyl, R^p je benzoyl

- 50 Do roztoku zlúčeniny získanej v kroku 1d (2,49 g, 4,05 mmol) v dichlórmetáne (20 ml) bol pridaný anhydrid kyseliny benzoovej (98 %, 1,46 g, 6,48 mmol) a trietylamín (0,90 ml, 6,48 mmol) a biela suspenzia bola miešaná počas 26 hodín pri laboratórnej teplote. Potom bol pridávaný vodný roztok 5 % uhličitanu sodného a zmes bola miešaná počas 20 minút. Zmes bola extrahovaná dichlórmetánom. Organická fáza bola premytá 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušená nad síranom sodným a zahustená za vákuua za vzniku bielej peny. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (30 % acetón-hexán) bola získaná požadovaná zlúčenina (2,46 g) vo forme bielej pevnej látky.

Krok 1f: Zlúčenina 9 zo schémy 1b; R je alyl, R^p je benzoyl; rovnako ako zlúčenina vzorca (II), R^a je OH, R^p je benzoyl

- 60 Do roztoku *N*-chlórsukcinimidu (0,68 g, 5,07 mmol) v dichlórmetáne (20 ml) pri teplote -10 °C a pod atmosférou dusíka bol pridávaný dimetylsulfid (0,43 ml, 5,92 mmol) počas 5 minút. Vzniknutá biela kašovitá zmes bola miešaná počas 20 minút pri teplote -10 °C a potom bol pridávaný roztok zlúčeniny získanej v kroku

1e (2,43 g, 3,38 mmol) v dichlórmetáne (20 ml) a reakčná zmes bola miešaná počas 30 minút pri teplote -10 °C až -5 °C. Počas 5 minút bol po kvapkách pridávaný trietylamin (0,47 ml, 3,38 mmol) a reakčná zmes bola miešaná počas 30 minút pri teplote 0 °C. Reakčná zmes bola extrahovaná dichlórmetánom. Organická fáza bola premytá dvakrát 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a jedenkrát soľankou, sušená nad síranom sodným a zahustená za vákuu za vzniku bielej peny. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (30 % acetón-hexán) bola získaná požadovaná zlúčenina (2,27 g) ako biela pena.

Krok 1g: Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je alyl

Roztok zlúčeniny z kroku 1f (719 mg, 1,0 mmol) v metanole (20 ml) bol miešaný pri refluxe počas 6 hodín. Reakčná zmes bola zahustená za vákuu a zvyšok bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu (95 : 5 : 0,5 dichlórmetán-metanol-amoniak). Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (577 mg) ako biela pena. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 219,2 (C-9), 206,0 (C-3), 169,8 (C-1), 135,3, 117,5, 102,8, 78,4, 78,0,75,9, 74,4, 70,3, 69,5, 69,0, 65,9, 64,6, 50,6, 45,4, 45,1, 40,2, 38,6, 37,8, 31,6, 28,4, 21,8, 21,3, 20,3, 18,1, 16,5, 14,7, 12,8, 12,3, 10,6. MS (FAB)⁺ m/e 614 (M+H)⁺.

Príklad 2

Zlúčenina vzorca (VIII); X je NOH, R je alyl

Do roztoku zlúčeniny podľa príkladu 1 (122 mg, 0,2 mmol) v etanole bol pridaný hydroxylamin-hydrochlorid (76 mg, 1,1 mmol) a trietylamin (56 μl, 0,4 mmol) a reakčná zmes bola miešaná cez noc pri teplote 80 °C. Reakčná zmes bola zahustená a zvyšok bol vytrepán v etylacetáte. Organická fáza bola premytá 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušená nad síranom sodným a zahustená za vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (95 : 5 : 0,5 dichlórmetán-metanol-amoniak) sa získal E oxím (42 mg) a Z oxím (38 mg) ako biela pena. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 206,3 (C-3), 170,1 (C-9), 169,8 (C-1), 136,1, 116,5, 102,7, 78,6, 78,2, 75,5, 74,1, 70,3, 70,2, 69,4, 65,9, 64,7, 50,6, 45,2, 40,2, 37,3, 33,1, 28,4, 25,4, 21,9, 21,3, 20,3, 18,6, 16,5, 14,9, 14,7, 12,8, 10,7. MS (FAB)⁺ m/e 629 (M+H)⁺.

Príklad 3

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je propyl

Roztok zlúčeniny podľa príkladu 1 (122 mg, 0,2 mmol) v etanole bol prebublávaný dusíkom a potom sa pridalo 10 % paládium na uhlíku (20 mg). Zmes potom bola prebublávaná vodíkom a reakčná zmes bola miešaná cez noc za pozitívneho tlaku vodíka. Reakčná zmes bola filtrovaná a zahustená za vákuu za vzniku priehľadnej látky. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (95 : 5 : 0,5 dichlórmetán-metanol-amoniak) bola získaná požadovaná zlúčenina vo forme bielej pevnej látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 220,2 (C-9), 206,5 (C-3), 169,9 (C-1), 102,7, 78,1, 77,7, 75,7, 74,1, 70,3, 69,4, 65,9, 64,5, 50,6, 45,4, 44,7, 40,2, 38,8, 37,5, 28,4, 22,3, 21,9, 21,3, 20,3, 18,3, 16,5, 14,9, 14,7, 12,4, 10,6,10,2. MS (FAB)⁺ m/e 616 (M+H)⁺.

Príklad 4

Zlúčenina vzorca (VIII): X je O, R je -CH₂CHO

Krok 4a: Zlúčenina vzorca (VIII): X je O, R je -CH₂CHO N-oxid

Ozón sa nechal prechádzať roztokom zlúčeniny podľa príkladu 1 (2,45 g, 4,0 mmol) v dichlórmetáne (100 ml) pri teplote -78 °C počas 45 minút. Reakčná zmes potom bola prebublávaná dusíkom počas 10 minút. Pri -78 °C bol pridaný dimetylsulfid (1,46 ml, 20 mmol) a reakčná zmes bola miešaná počas 30 minút pri teplote 0 °C. Reakčná zmes bola zahustená za vákuu za vzniku bielej peny (2,78 g), ktorá bola použitá bez ďalšieho prečistenia.

Krok 4b

Zlúčenina vzorca (VIII): X je O, R je -CH₂CHO

Požadovaná zlúčenina bola pripravená zahrievaním roztoku zlúčeniny z kroku 4a (2,78 g, 4,0 mmol) v THF (40 ml) a trifenyľfosfinu (2,62 g, 10,0 mmol) pri teplote 55 °C počas 2,5-hodiny. Reakčná zmes bola zahustená za vákuu za vzniku bielej peny. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (1 : 1 acetón : hexán a potom 75 : 25 : 0,5 acetón : hexán : trietylamin) bola získaná požadovaná zlúčenina (1,29 g) vo forme bielej pevnej látky. MS (FAB)⁺ m/e 616 (M+H)⁺.

Príklad 5

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je -CH₂CH=NOH

Do roztoku zlúčeniny podľa príkladu 4 (46 mg, 0,08 mmol) v metanole (5 ml) bol pridaný trietylamin (31 μl, 0,225 mmol) a hydroxylamin-hydrochlorid (7,7 mg, 0,112 mmol) a reakčná zmes bola miešaná počas 6 hodín pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes bola vytrepáná v etylacetáte a premytá 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušená nad síranom sodným a zahustená za vákuu za vzniku čirej priehľadnej látky.

hl'adnej látky. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (95 : 5 : 0,5 dichlórmetán-metanol-amoniak) bola získaná požadovaná zlúčenina (29 mg) vo forme bielej pevnej látky. MS (FAB)⁺ *m/e* 631 (M+H)⁺.

Príklad 6

5 Zlúčenina vzorca (VIII); X je NOH, R je -CH₂CH=NOH

Požadovaná zlúčenina (7,0 mg) bola získaná chromatografiou opísanou v príklade 5. MS (FAB)⁺ *m/e* 631 (M+H)⁺ MS (FAB)⁺ *m/e* 645 (M+H)⁺.

Príklad 7

10 Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je -CH₂CN

Do roztoku zlúčeniny podľa príkladu 5 (168 mg, 0,267 mmol) v THF (5 ml) pod atmosférou dusíka bol pridaný diizopropylkarbodiimid (83 µl, 0,534 mmol) a CuCl (2,7 mg, 0,027 mmol) a reakčná zmes bola miešaná cez noc pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes bola vytrepaná v etylacetáte a premytá 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušená nad síranom sodným a zahustená za vákuu za vzniku čirej priehl'adnej látky. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (95 : 5 : 0,5 dichlórmetán-metanol-amoniak) bola získaná požadovaná zlúčenina (63 mg) vo forme bielej pevnej látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 219,5 (C-9), 205,6 (C-3), 169,9 (C-1), 103,4, 81,3, 78,2, 77,4, 77,1, 74,0, 70,2, 69,7, 69,1, 65,9, 51,1, 48,6, 46,7, 44,3, 40,2, 38,0, 37,6, 28,2, 23,5, 21,2, 19,7, 17,8, 16,1, 14,4, 11,9, 10,5, 10,5. MS (FAB)⁺ *m/e* 613 M+H)⁺.

20 Príklad 8

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je -CH₂CH₂NH₂

Do roztoku zlúčeniny podľa príkladu 4 (170 mg, 0,276 mmol) v metanole (10 ml) bol pridaný octan amónny (212 mg, 2,76 mmol) a zmes bola ochladená na teplotu 0 °C. Potom bol pridaný kyanoborohydrid sodný (34 mg, 0,553 mmol) a reakčná zmes bola miešaná počas 30 hodín pri teplote 0 °C. Reakčná zmes bola vytrepaná v etylacetáte a premytá 5 % vodným roztokom uhličitanu sodného, 2 % vodným roztokom tris(hydroxymetyl)aminometánu a soľankou, sušená nad síranom sodným, filtrovaná a zahustená za vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (95 : 5 : 0,5 dichlórmetán-metanol-amoniak) bola získaná požadovaná zlúčenina (90 mg) vo forme bielej pevnej látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 217,0 (C-9), 206,3 (C-3), 170,6 (C-1), 102,7, 78,9, 78,5, 75,1, 74,9, 70,3, 69,4, 67,8, 65,9, 63,1, 50,8, 45,8, 44,9, 41,7, 40,3, 38,8, 38,2, 28,4, 22,2, 21,3, 20,7, 19,2, 16,6, 14,9, 12,8, 12,4, 10,9. MS (FAB)⁺ *m/e* 617 M+H)⁺.

Príklad 9

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je -CH₂CH₂NHCH₂-fenyl

Do roztoku zlúčeniny podľa príkladu 4 (121,3 mg, 0,200 mmol) v metanole (10 ml) pri teplote 0 °C bola pridaná kyselina octová (114 µl, 2,00 mmol) a benzylamín (218 µl, 2,00 mmol) a zmes bola miešaná počas 10 minút. Potom bol pridaný kyanoborohydrid sodný (24,8 mg, 0,400 mmol) a reakčná zmes bola miešaná počas 16 hodín. Potom bol pridaný ďalší kyanoborohydrid sodný (24,8 mg, 0,400 mmol) a v miešaní sa pokračovalo počas 5 hodín. Reakčná zmes bola vytrepaná v etylacetáte a premytá 5 % vodným roztokom uhličitanu sodného, 2 % vodným roztokom tris(hydroxymetyl)aminometánu a soľankou, sušená nad síranom sodným, filtrovaná a zahustená za vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (95 : 5 : 0,5 dichlórmetán-metanol-amoniak), po ktorej nasledovala druhá chromatografia (50 : 50 : 0,5 acetón : hexán : trietylamin) bola získaná požadovaná zlúčenina (82 mg) ako biela pena. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 216,6 (C-9), 206,3 (C-3), 170,5 (C-1), 139,0, 128,6, 128,3, 126,9, 102,4, 78,9, 78,4, 75,1, 74,8, 70,2, 69,4, 67,8, 65,9, 61,7, 53,2, 50,7, 48,2, 45,6, 44,8, 40,2, 38,8, 38,0, 28,3, 21,9, 21,3, 20,6, 18,8, 16,6, 14,6, 12,6, 12,3, 10,7. MS (FAB)⁺ *m/e* 707 M+H)⁺.

Príklad 10

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-fenyl

Do roztoku zlúčeniny podľa príkladu 4 (121,3 mg, 0,200 mmol) v metanole (10 ml) pri teplote 0 °C bola pridaná kyselina octová (114 µl, 2,00 mmol) a fenetylamin (218 µl, 2,00 mmol) a zmes bola miešaná počas 10 minút. Potom bol pridaný kyanoborohydrid sodný (24,8 mg, 0,400 mmol) a reakčná zmes bola miešaná počas 16 hodín. Reakčná zmes bola vytrepaná v etylacetáte a premytá 5 % vodným roztokom uhličitanu sodného, 2 % vodným roztokom tris(hydroxymetyl)aminometánu a soľankou, sušená nad síranom sodným, filtrovaná a zahustená za vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (90 : 10 : 0,5 dichlórmetán-metanol-amoniak) bola získaná požadovaná zlúčenina (60,1 mg) ako biela pena. MS (FAB)⁺ *m/e* 721 (M+H)⁺.

Príklad 11

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -fenyl

Do roztoku zlúčeniny podľa príkladu 4 (121,3 mg, 0,200 mmol) v metanole (10 ml) pri teplote 0 °C bol pridávaný hydrochlorid metylesteru L-fenylalanínu (129 mg, 0,600 mmol) a zmes bola miešaná počas 10 minút. Potom bol pridávaný kyanoborohydrid sodný (24,8 mg, 0,400 mmol) a reakčná zmes bola miešaná počas 22 hodín. Reakčná zmes bola vytrepaná v etylacetáte a premytá 5 % vodným roztokom uhličitanu sodného, 2 % vodným roztokom tris(hydroxymetyl)aminometánu a soľankou, sušená nad síranom sodným, filtrovaná a zahustená za vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagél (90 : 10 : 0,5 dichlórmetán : metanol : amoniak) bola získaná požadovaná zlúčenina (60,1 mg) ako biela pena. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 217,8 (C-9), 206,4 (C-3), 170,5 (C-1), 170,4, 137,5, 129,4, 128,2, 126,4, 102,4, 78,8, 78,4, 75,2, 74,9, 70,2, 69,4, 68,5, 65,9, 63,1, 61,6, 51,4, 50,7, 47,1, 45,5, 44,7, 40,2, 39,2, 38,4, 28,4, 21,8, 21,2, 20,6, 18,7, 16,6, 14,7, 12,6, 12,2, 10,7. MS (FAB)+ m/e 779 (M+H)⁺.

Príklad 12

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-pyridyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 10 s tou výnimkou, že bol použitý 4-aminometylpyridín miesto fenetylamínu. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 217,8 (C-9), 206,2 (C-3), 170,6 (C-1), 149,7, 148,2, 123,3, 102,5, 78,9, 78,4, 75,0, 74,9, 70,2, 69,5, 68,4, 65,9, 61,7, 52,4, 50,7, 48,7, 45,7, 44,8, 40,2, 39,2, 38,5, 38,2, 28,4, 21,8, 21,3, 20,6, 18,7, 16,6, 14,6, 12,6, 12,2, 10,7. MS (FAB)+ m/e 708 (M+H)⁺.

Príklad 13

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-chinolyl)

Do roztoku zlúčeniny podľa príkladu 8 (90 mg, 0,15 mmol) v metanole (2 ml) bol pridávaný 4-chinolínkarboxaldehyd (23 mg, 0,15 mmol), kyselina octová (8,6 μl , 0,15 mmol) a kyanoborohydrid sodný (9,4 mg, 0,15 mmol) a reakčná zmes bola miešaná počas 15 hodín. Reakčná zmes bola vytrepaná v etylacetáte a premytá 5 % vodným roztokom uhličitanu sodného, 2 % vodným roztokom tris(hydroxymetyl)aminometánu a soľankou, sušená nad síranom sodným, filtrovaná a zahustená za vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagél (90 : 10 : 0,5 dichlórmetán-metanol-amoniak) bola získaná požadovaná zlúčenina (32 mg) ako belavá pevná látka. MS (FAB)+ m/e 758 (M+H)⁺.

Príklad 14

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl

Krok 14a: Zlúčenina 9 zo schémy 2; X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl, R^p je benzoyl

Do roztoku zlúčeniny podľa príkladu 1, krok 6 (717 mg, 1,00 mmol) pod atmosférou dusíka, octanu paládneho (22 mg, 0,100 mmol) a trifenylfosfínu (52 mg, 2,00 mmol) v acetonitrile (5 ml) bol pridávaný jódbenzén (220 μl , 2,00 mmol) a trietylamín (280 μl , 2,00 mmol) a zmes bola ochladená na -78 °C, odplynovaná a banka uzavretá. Reakčná zmes potom bola zahrievaná a pri teplote 60 °C počas 0,5-hodiny a miešaná pri 80 °C počas 12 hodín. Reakčná zmes bola vytrepaná v etylacetáte a premytá dvakrát 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, jedenkrát 2 % vodným roztokom tris(hydroxymetyl)aminometánu a jednou soľankou, sušená nad síranom sodným, filtrovaná a zahustená za vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagél (95 : 5 : 0,5 dichlórmetán-metanol-amoniak) bola získaná požadovaná zlúčenina (721 mg) ako belavá pena.

Krok 14b: Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl

Odstránenie ochranných skupín zlúčeniny pripravenej v kroku 14a bolo uskutočnené zahrievaním v metanole podľa postupu opísaného v príklade 1, krok g. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 219,4 (C-9), 206,0 (C-3), 169,8 (C-1), 137,0, 132,6, 128,3, 127,3, 126,7, 126,6, 102,7, 78,4, 78,2, 75,9, 74,3, 70,3, 69,5, 69,1, 65,9, 64,2, 50,6, 45,4, 45,3, 40,2, 38,7, 37,7, 28,3, 21,9, 21,2, 20,3, 18,1, 16,5, 14,6, 13,0, 12,3, 10,8. MS (FAB)+ m/e 690 (M+H)⁺.

Príklad 15

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenyl

Roztok zlúčeniny podľa príkladu 14 (170 mg, 0,247 mmol) v metanole (10 ml) bol prebublávaný dusíkom. Potom sa pridalo 10 % paládium na uhlíku (50 mg) a zmes bola prebublávaná vodíkom a miešaná počas 18 hodín za pozitívneho tlaku vodíka. Reakčná zmes bola filtrovaná cez celit a filtračný koláč bol prepláchnutý dichlórmetánom. Filtrát bol zahustený za vákuu za vzniku bezfarebnej priehľadnej látky, ktorá bola vytrepaná v éteri, potom bol pridávaný hexán a rozpúšťadlo bolo odstránené za vákuu, čím bola získaná požadovaná zlúčenina (67 mg) vo forme bielej pevnej látky. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 220,2 (C-9), 206,5 (C-3), 170,0 (C-1), 142,3, 128,4, 128,1, 125,4, 102,6, 78,2, 78,0, 75,6, 74,2, 70,3, 69,5, 69,4, 65,9, 62,1, 50,6, 45,4, 44,6, 40,2, 38,8, 37,5, 32,1, 30,3, 28,4, 21,9, 21,3, 20,2, 18,4, 16,5, 14,9, 12,4, 10,6. MS (FAB)+ m/e 692 (M+H)⁺.

Príklad 16

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-metoxyfenyl})$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 14, s tou výnimkou, že bol použitý 4-jodanizol miesto jodbenzenu. MS (FAB)+ m/e 720 (M+H)⁺.

5

Príklad 17

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chlórphenyl})$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 14, s tou výnimkou, že bol použitý 1-chlór-4-jódbenzén miesto jodbenzenu. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 219,6 (C-9), 206,0 (C-3), 169,8 (C-1), 139,6, 135,5, 131,3, 128,5, 127,9, 127,3, 102,7, 78,4, 78,2, 75,9, 74,2, 70,3, 69,5, 69,2, 65,9, 64,1, 50,6, 45,4, 45,3, 40,2, 38,6, 37,6, 28,4, 21,8, 21,2, 20,3, 18,0, 16,5, 14,6, 13,0, 12,2, 10,8. MS (FAB)+ m/e 724 M+H⁺.

10

Príklad 18

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

15 Krok 18a: Zlúčenina 9 zo schémy 2; X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$, R^p je benzoyl

Zmes zlúčeniny podľa príkladu 1, krok f (1,80 g, 0,25 mmol), octanu paládnatého (11 mg, 0,05 mmol) a tri-*O*-tolylfosfinu (30 mg, 0,10 mmol) a 3-brómchinolinu (68 μl, 0,5 mmol) v acetonitrile (2 ml) bola ochladená na -78 °C, odplyňovaná a banka uzavretá. Reakčná zmes potom bola zahrievaná pri teplote 50 °C počas 2 hodín a miešaná pri 80 °C počas 16 hodín. Reakčná zmes bola vytrepaná v etylacetáte a premytá 5 % vodným roztokom uhličitanu sodného, 2 % vodným roztokom tris(hydroxymetyl)aminometánu a soľankou, sušená nad síranom sodným, filtrovaná a zahustená za vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (98 : 2 dichlórmetán-metanol) bola získaná požadovaná zlúčenina (186 mg) ako belavá pena.

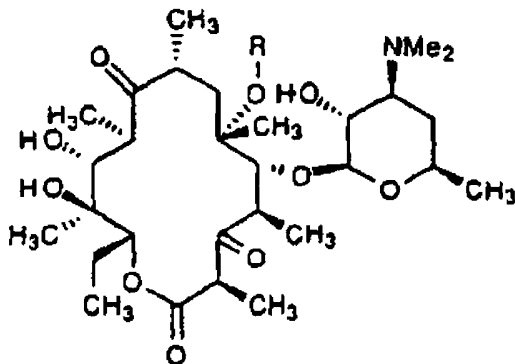
20

Krok 18b: Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

25 Odstránenie ochranných skupín zlúčeniny pripravenej v kroku 18a bolo uskutočnené zahrievaním v metanole podľa postupu opísaného v príklade 1, krok g. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 219,7 (C-9), 205,9 (C-3), 169,8 (C-1), 152,1, 150,0, 147,5, 140,2, 132,6, 130,0, 129,2, 129,1, 128,8, 128,1, 127,9, 126,5, 102,8, 78,5, 78,2, 75,9, 74,2, 70,2, 69,4, 69,2, 65,9, 64,1, 50,6, 45,4, 45,3, 40,2, 38,7, 37,6, 28,4, 21,8, 21,2, 20,3, 18,0, 16,5, 14,6, 13,0, 12,2, 10,8. MS (FAB)+ m/e 741 M+H⁺.

30

Podľa postupov, ktoré sú opísané v predchádzajúcich príkladoch, schémach a metódach, ktoré sú známe v odbore organickej syntézy, je možné pripraviť nasledujúce zlúčeniny vzorca (VIII), kde X je O. Tieto zlúčeniny so substituentom R definovaným v tabuľke majú vzorec



Príklad č.	substituent
19	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
20	R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$
21	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
22	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{OH}$
23	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
24	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-morfolinyl})$
25	R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
26	R je $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$
27	R je $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$
28	R je $-\text{CH}_2\text{F}$
29	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
30	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_3$
31	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

Príklad č.	substituent
32	R je -CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃
33	R je -CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
34	R je -CH ₂ SCH ₃
35	R je -cyklopropyl
36	R je -CH ₂ OCH ₃
37	R je -CH ₂ CH ₂ F
38	R je -CH ₂ -cyklopropyl
39	R je -CH ₂ CH ₂ CHO
40	R je -C(O)CH ₂ CH ₂ CH ₃
41	R je -CH ₂ -(4-nitrofenyl)
42	R je -CH ₂ -(4-chlórfenyl)
43	R je -CH ₂ -(4-metoxifenyl)
44	R je -CH ₂ -(4-kyanfenyl)
45	R je -CH ₂ CH=CHC(O)OCH ₃
46	R je -CH ₂ CH=CHC(O)OCH ₂ CH ₃
47	R je -CH ₂ CH=CHCH ₃
48	R je -CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃
49	R je -CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₂ CH ₃
50	R je -CH ₂ CH=CHSO ₂ -fenyl
51	R je -CH ₂ C≡C-Si(CH ₃) ₃
52	R je -CH ₂ C≡CCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
53	R je -CH ₂ C≡CCH ₃
54	R je -CH ₂ -(2-pyridyl)
55	R je -CH ₂ -(3-pyridyl)
56	R je -CH ₂ -(4-pyridyl)
57	R je -CH ₂ -(4-chinolyl)
58	R je -CH ₂ NO ₂
59	R je -CH ₂ C(O)OCH ₃
60	R je -CH ₂ C(O)-fenyl
61	R je -CH ₂ C(O)CH ₂ CH ₃
62	R je -CH ₂ Cl
63	R je -CH ₂ S(O) ₂ -fenyl
64	R je -CH ₂ CH=CHBr
65	R je -CH ₂ CH=CH-(4-chinolyl)
66	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-chinolyl)
67	R je -CH ₂ CH=CH-(5-chinolyl)
68	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-chinolyl)
69	R je -CH ₂ CH=CH-(4-benzoxazolyl)
70	R je -CH ₂ CH=CH-(7-benzimidazolyl)

Príklad 71

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je O, R je -CH₂CH=CH₂

- 5 Krok 71a: Zlúčenina 10 schémy 2; R je R je -CH₂CH=CH₂, R^p je benzoyl
 Do roztoku zlúčeniny podľa príkladu 1, krok f (3,58 g, 5,00 mmol), pod atmosférou dusika pri teplote -35 °C v THF (60 ml) bol pridaný hexametyldisilazid sodný (1,0 M v THF, 5,5 ml, 5,5 mmol) a vzniknutá biela suspenzia bola miešaná počas 30 minút. Po kvapkách bol v priebehu 20 minút pri -35 °C pridávaný roztok karbonyldiimidazolu (4,05 g, 25 mmol) v THF (40 ml) a potom bol chladiaci kúpeľ odstránený a reakčná zmes bola miešaná počas 30 minút. Reakčná zmes bola vytrepaná v etylacetáte a premytá 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušená nad síranom sodným, filtrovaná a zahustená za vákuu.
- 10 Chromatografiou na stĺpci silikagél (30 % acetón-hexán) bola získaná požadovaná zlúčenina (2,6 g) ako biela pena. MS (FAB)+ *m/e* 744 (M + H)⁺.
- 15 Krok 71b: Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je O, R je -CH₂CH=CH₂
 Odstránenie ochranných skupín zlúčeniny pripravenej v kroku 71a bolo uskutočnené zahrievaním v metanole podľa postupu opísaného v príklade 1, krok g. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 212,1 (C-9), 205,0 (C-3), 168,9 (C-1), 153,8, 134,4, 118,4, 103,1, 84,7, 80,5, 78,7, 77,1, 76,9, 70,3, 69,5, 65,9, 64,8, 50,8, 46,5, 44,1, 40,2, 38,8, 38,1, 28,4, 22,7, 21,2, 20,5, 18,3, 14,5, 13,6, 12,6, 10,6. MS (FAB)+ *m/e* 640 (M+H)⁺.

Príklad 72

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl

Krok 72a: Zlúčenina 10 zo schémy 2; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl, R^P je benzoyl

5 Roztok zlúčeniny podľa príkladu 14, krok a (150 mg, 0,20 mmol) v THF (5 ml) bol ochladený na teplotu $-35\text{ }^\circ\text{C}$ a prebublávaný dusíkom. Počas 2 minút bol pri teplote $-35\text{ }^\circ\text{C}$ pridávaný hexametyldisilazid lítny (1,0 M v THF, 0,22 ml, 0,22 mmol). Reakčná zmes bola miešaná počas 10 minút pri $-35\text{ }^\circ\text{C}$ a potom bol po kvapkách v priebehu 2 minút pridávaný roztok karbonyldiimidazolu (162 mg, 1,00 mmol) v THF (3 ml). Chladiaci kúpeľ bol odstránený a reakčná zmes bola miešaná počas 30 minút. Reakčná zmes bola ochladená na $0\text{ }^\circ\text{C}$ a potom bol pridaný 0,5 M vodný roztok KH_2PO_4 . Zmes bola extrahovaná etylacetátom a organická fáza bola premytá soľankou, sušená nad síranom sodným a zahustená za vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélú (30 % acetón-hexán) bola získaná požadovaná zlúčenina (87 mg) vo forme bielej pevnej látky. MS (FAB)+ m/e 820 (M+H)⁺.

15 Krok 72b: Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl

[0167] Odstránenie ochranných skupín zlúčeniny pripravenej v kroku 72a bolo uskutočnené zahrievaním v metanole podľa postupu opísaného v príklade 1, krok g. ¹³C NMR (CDCl_3) δ 212,4 (C-9), 205,2 (C-3), 168,3 (C-1), 153,3, 136,4, 134,9, 128,3, 127,6, 127,0, 124,7, 103,2, 84,5, 80,8, 78,7, 78,0, 70,3, 69,6, 65,9, 64,5, 50,9, 46,9, 44,4, 40,2, 39,1, 37,8, 28,3, 23,0, 21,2, 20,4, 18,1, 14,8, 14,4, 13,7, 12,6, 10,8. MS (FAB)+ m/e 716 (M+H)⁺.

Príklad 73

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenyl

25 Krok 73a: Zlúčenina 8 zo schémy 1b; R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenyl, R^P je benzoyl

Požadovaná zlúčenina bola pripravená reakciou zlúčeniny podľa príkladu 15 s anhydridom kyseliny benzoovej postupom podľa príkladu 1, krok e.

Krok 73b: Zlúčenina 10 zo schémy 1b; R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenyl, R^P je benzoyl

30 Roztok zlúčeniny pripravenej v kroku 73a (104 mg, 0,13 mmol) v THF (5 ml) bol ochladený na teplotu $-35\text{ }^\circ\text{C}$ a prebublávaný dusíkom. Počas 1 minúty bol pri teplote $-35\text{ }^\circ\text{C}$ pridávaný hexametyldisilazid sodný (1,0 M v THF, 0,16 ml, 0,16 mmol). Reakčná zmes bola miešaná počas 10 minút pri $-35\text{ }^\circ\text{C}$ a potom bol po kvapkách v priebehu 1 minúty pridávaný roztok karbonyldiimidazolu (105 mg, 0,65 mmol) v THF (3 ml). Chladiaci kúpeľ bol odstránený a reakčná zmes bola miešaná počas 30 minút, zmes bola extrahovaná etylacetátom a organická fáza bola premytá 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušená nad síranom sodným a zahustená za vákuu za vzniku bezfarebnej priehľadnej látky. Chromatografiou na stĺpci silikagélú (30 % acetón-hexán) bola získaná požadovaná zlúčenina (63 mg) vo forme bielej pevnej látky. MS (FAB)+ m/e 822 (M+H)⁺.

40 Krok 73c: Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenyl

Odstránenie ochranných skupín zlúčeniny pripravenej v kroku 73b bolo uskutočnené zahrievaním v metanole podľa postupu opísaného v príklade 1, krok g. ¹³C NMR (CDCl_3) δ 211,8 (C-9), 205,1 (C-3), 169,6 (C-1), 153,6, 141,9, 128,5, 128,1, 125,5, 102,7, 84,6, 80,5, 78,3, 76,0, 70,2, 69,5, 65,9, 62,4, 50,7, 45,5, 44,5, 40,2, 38,6, 37,9, 31,9, 30,4, 28,4, 22,6, 21,2, 20,3, 18,5, 14,6, 13,4, 13,3, 12,6, 10,4. MS (FAB)+ m/e 718 (M+H)⁺.

Príklad 74

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-chlórfenyl)

50 Krok 74a: Zlúčenina 10 zo schémy 1b; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-chlórfenyl), R^P je benzoyl

Roztok zlúčeniny vzorca (10) (R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-chlórfenyl), R_p je benzoyl), pripravenej v príklade 17 (165 mg, 0,20 mmol) v THF (5 ml) bol ochladený na $-35\text{ }^\circ\text{C}$ a prebublávaný dusíkom. Počas 2 minút bol pri teplote $-35\text{ }^\circ\text{C}$ pridávaný hexametyldisilazid lítny (1,0 M v THF, 0,22 ml, 0,22 mmol). Reakčná zmes bola miešaná počas 10 minút pri teplote $-35\text{ }^\circ\text{C}$ a potom bol po kvapkách v priebehu 2 minút pridávaný roztok karbonyldiimidazolu (105 mg, 0,65 mmol) v THF (3 ml). Chladiaci kúpeľ bol odstránený a reakčná zmes bola miešaná počas 30 minút, zmes bola extrahovaná etylacetátom a organická fáza bola premytá 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušená nad síranom sodným a zahustená za vákuu za vzniku bezfarebnej priehľadnej látky (219 mg), ktorá bola použitá bez ďalšieho prečistenia. MS (FAB)+ m/e 854 (M+H)⁺.

60

Krok 74b: Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chlórfenyl})$

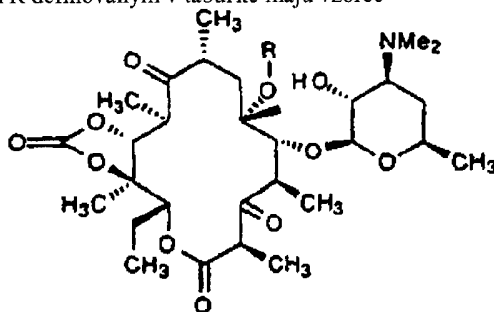
Odstránenie ochranných skupín zlúčeniny pripravenej v kroku 74a bolo uskutočnené zahrievaním v metanole podľa postupu opísaného v príklade 1, krok g. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 212,4 (C-9), 205,1 (C-3), 168,6 (C-1), 153,3, 135,0, 133,5, 133,2, 128,5, 128,3, 125,5, 103,2, 84,5, 80,7, 78,8, 78,0, 70,3, 69,6, 66,0, 64,3, 50,9, 46,9, 44,4, 40,2, 39,1, 37,8, 28,4, 23,0, 21,2, 20,4, 18,1, 14,8, 14,4, 13,6, 12,6, 10,7. MS (FAB)+ m/e 750 $\text{M}+\text{H}^+$.

Príklad 75

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinoly})$

Zlúčenina vzorca (10) (R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinoly})$, R^p je benzoyl), pripravená podľa príkladu 18, bola konvertovaná na požadovanú zlúčeninu postupom podľa príkladu 71, kroky a a b. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 212,4 (C-9), 205,2 (C-3), 168,7 (C-1), 153,4, 150,3, 147,6, 132,7, 131,1, 129,6, 128,9, 128,4, 128,1, 127,7, 126,6, 103,2, 84,5, 80,6, 78,9, 77,5, 77,0, 70,3, 69,6, 65,9, 64,3, 50,9, 46,9, 44,5, 40,3, 39,0, 37,8, 28,4, 22,8, 21,2, 20,4, 18,1, 14,7, 14,4, 13,5, 12,6, 10,6. MS (FAB)+ m/e 767 $\text{M}+\text{H}^+$.

Podľa postupov, ktoré sú opísané v predchádzajúcich príkladoch, schémach a metódach, ktoré sú známe v odbore organickej syntézy, je možné pripraviť nasledujúce zlúčeniny vzorca (IX), kde L je CO a T je O. Tieto zlúčeniny so substituentom R definovaným v tabuľke majú vzorec



Príklad č.	substituent
76	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
77	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
78	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$
79	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
80	R je $-\text{CH}_2\text{F}$
81	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenyl
82	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-pyridyl)
83	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-chinoly)
84	R je $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$
85	R je $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2$ -fenyl
86	R je $-\text{CH}_2\text{CN}$
87	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-metoxyfenyl})$
88	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-fluórfenyl})$
89	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-chinoly})$
90	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -fenyl
91	R je $-\text{CH}_2$ -fenyl
92	R je $-\text{CH}_2$ -(pyridyl)
93	R je $-\text{CH}_2$ -(4-chinoly)
94	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-pyridyl})$
95	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-pyridyl)
96	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chinoly})$
97	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-chinoly)
98	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-chinoly})$
99	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(5-chinoly)
100	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-benzoxazolyl})$
101	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-benzimidazolyl})$

Príklad 102

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Krok 102a: Zlúčenina 11 zo schémy 2; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p je benzoyl

Do roztoku zlúčeniny 10 (R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p je benzoyl), pripravenej podľa príkladu 71, krok a (2,59 g, 3,48 mmol) v benzéne (100 ml) bol pridaný 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-én (DBU, 5,0 ml, 34 mmol). Reakčná zmes bola prebublávaná dusíkom, bola ohriata na 80 °C a miešaná počas 3,5 hodiny. Reakčná zmes bola ochladená na 0 °C a potom bol pridaný vodný 0,5 M NaH_2PO_4 (100 ml). Zmes bola extrahovaná dvakrát etylacetátom a spojené organické vrstvy boli premyté soľankou, sušené nad síranom sodným a zahustené za vákuu za vzniku bielej peny. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (30 % acetón-hexán) bola získaná požadovaná zlúčenina (1,74 g) vo forme bielej pevnej látky. MS (FAB)+ *m/e* 700 (M+H)⁺.

10 Krok 102b: Zlúčenina 12 zo schémy 3a; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p je benzoyl

Roztok zlúčeniny pripravenej v kroku 102a (1,74 g, 2,49 mmol) v THF (30 ml) bol ochladený na teplotu -10 °C a prebublávaný dusíkom. Potom bol pridaný hydrid sodný (80 % v minerálnom oleji, 150 mg, 5,00 mmol) a reakčná zmes bola miešaná pri teplote -10 °C počas 10 minút. Počas 10 minút bol pri teplote -10 °C pridávaný roztok karbonyldiimidazolu (1,22 g, 7,50 mmol) v THF (20 ml). Chladiaci kúpeľ bol odstránený a reakčná zmes bola miešaná počas 1 hodiny. Reakčná zmes bola extrahovaná etylacetátom a organická fáza bola premytá 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušená nad síranom sodným a zahustená za vákuu za vzniku bielej peny. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (30 % acetón-hexán) bola získaná požadovaná zlúčenina (1,58 g) vo forme bielej pevnej látky. MS (FAB)+ *m/e* 794 (M+H)⁺.

20 Krok 102c: Zlúčenina 18 zo schémy 4; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p je benzoyl

Zlúčenina pripravená v kroku 102b (1,19 g, 1,5 mmol) bola rozpustená v THF (2 ml) a acetonitrile (20 ml) a roztok bol prebublávaný dusíkom. Potom bol pridaný vodný roztok hydroxidu amónneho (28 %, 21 ml) a reakčná zmes bola miešaná pod atmosférou dusíka počas 24 hodín. Reakčná zmes bola extrahovaná etylacetátom a organická fáza bola premytá 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušená nad síranom sodným a zahustená za vákuu za vzniku bielej peny. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (30 % acetón-hexán) bola získaná požadovaná zlúčenina (0,56 g) vo forme bielej pevnej látky. MS (FAB)+ *m/e* 743 (M+H)⁺.

Krok 102d: Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená odstránením ochranných skupín zlúčeniny pripravenej v kroku 102c zahrievaním v metanole podľa postupu opísaného v príklade 1, krok g. ¹³C NMR (CDCl_3) δ 216,9 (C-9), 205,3 (C-3), 169,5 (C-1), 158,0, 134,4, 118,2, 102,8, 83,7, 78,4, 77,1, 76,1, 70,2, 69,5, 65,9, 64,7, 57,8, 50,8, 45,9, 45,1, 40,2, 38,9, 37,3, 28,3, 22,6, 21,2, 20,2, 18,1, 14,5, 13,8, 13,7, 10,6. MS (FAB)+ *m/e* 639 (M+H)⁺.

35 Príklad 103

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl

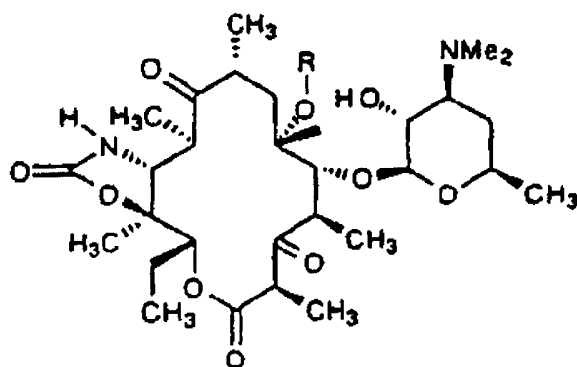
Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 18 s tou výnimkou, že zlúčenina podľa príkladu 1, krok f, bola nahradená zlúčeninou pripravenou podľa príkladu 102, krok c (čo je zlúčenina podľa príkladu 18 zo schémy 4, kde R je alyl a R^p je benzoyl) a 3-brómchinolín bol nahradený jódbenzénom. ¹³C NMR (CDCl_3) δ 217,1 (C-9), 205,3 (C-3), 169,5 (C-1), 157,4, 136,5, 133,7, 128,6, 127,8, 126,5, 125,4, 102,9, 83,4, 78,4, 77,7, 76,4, 70,3, 69,5, 65,9, 64,3, 58,2, 50,9, 46,3, 45,1, 40,2, 39,1, 37,3, 31,5, 28,3, 22,8, 21,2, 20,3, 18,1, 14,4, 14,2, 13,7, 10,8. MS (FAB)+ *m/e* 715 (M+H)⁺.

45 Príklad 104

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-chinolyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 18 s tou výnimkou, že zlúčenina podľa príkladu 1, krok f bola nahradená zlúčeninou pripravenou podľa príkladu 102, krok c (čo je zlúčenina podľa príkladu 18 schémy 4, kde R je alyl a R^p je benzoyl). ¹³C NMR (CDCl_3) δ 217,4 (C-9), 205,3 (C-3), 169,6 (C-1), 157,7, 149,7, 147,6, 132,5, 129,9, 129,6, 129,2, 129,1, 128,6, 128,1, 126,7, 102,9, 83,5, 78,8, 77,5, 76,5, 70,2, 69,5, 65,9, 64,3, 58,2, 50,9, 46,3, 45,1, 40,2, 39,1, 37,4, 28,2, 22,6, 21,2, 20,2, 18,1, 14,4, 14,2, 13,7, 10,7. MS (FAB)+ *m/e* 766 (M+H)⁺.

55 Podľa postupov, ktoré sú opísané v predchádzajúcich príkladoch, schémach a metódach, ktoré sú známe v odbore organickej syntézy, je možné pripraviť nasledujúce zlúčeniny vzorca (IX), kde L je CO a T je NH. Tieto zlúčeniny so substituentom R definovaným v tabuľke majú vzorec



Príklad č.	substituent
105	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₃
106	R je -CH ₂ CH ₂ NH ₂
107	R je -CH ₂ CH=NOH
108	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
109	R je -CH ₂ F
110	R je -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -fenyl
111	R je -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-pyridyl)
112	R je -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-chinoly)
113	R je -CH ₂ CH(OH)CN
114	R je -CH(C(O)OCH ₃)CH ₂ -fenyl
115	R je -CH ₂ CN
116	R je -CH ₂ CH=CH-(4-chlórphenyl)
117	R je -CH ₂ CH=CH-(4-fluórphenyl)
118	R je -CH ₂ CH=CH-(4-metoxifenyl)
119	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -4-etoxyfenyl
120	R je -CH ₂ CH=CH-(3-chinoly)
121	R je -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -(2-chlórphenyl)
122	R je -CH ₂ -fenyl
123	R je -CH ₂ -(4-pyridyl)
124	R je -CH ₂ -(4-chinoly)
125	R je -CH ₂ CH=CH-(4-pyridyl)
126	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-pyridyl)
127	R je -CH ₂ CH=CH-(4-chinoly)
128	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-chinoly)
129	R je -CH ₂ CH=CH-(5-chinoly)
130	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-chinoly)
131	R je -CH ₂ CH=CH-(4-benzoxazolyl)
132	R je -CH ₂ CH=CH-(4-benzimidazolyl)
133	R je -CH ₂ CH=CH-(8-chinoly)

Príklad 134

5 Zlúčenina vzorca (VII); A, B, D a E sú H, R je alyl

Krok 134a: Zlúčenina vzorca (14) (schéma 3a); A, B, D a E sú H, R je alyl, R^p je benzoyl

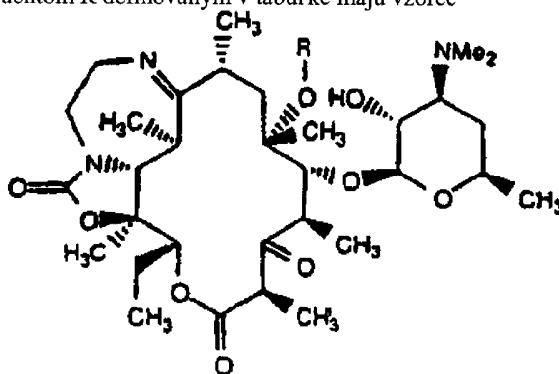
10 Do roztoku zlúčeniny vzorca (12) (R je alyl, R^p je benzoyl, 385 mg, 0,485 mmol), pripravenej v príklade 102, krok b, v acetonitrile bol pod atmosférou dusíka pridávaný etyléndiamín (291 mg, 4,85 mmol) a reakčná zmes bola miešaná počas 67 hodín. Reakčná zmes bola extrahovaná etylacetátom a organická fáza bola premytá 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušená nad síranom sodným a zahustená za vákuua za vzniku požadovanej zlúčeniny (401 mg) ako bezfarebného oleja, ktorý bol použitý bez ďalšieho prečistenia.

15 Krok 134b: Zlúčenina vzorca (VII); A, B, D a E sú H, R je alyl

Surový olej pripravený v kroku 134a bol rozpustený v metanole (5 ml), potom bola pridaná kyselina octová (60 µl) a reakčná zmes bola miešaná počas 15 hodín pri laboratórnej teplote. Reakčná zmes bola extra-

hovaná etylacetátom a organická fáza bola premytá 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušená nad síranom sodným a zahustená za vákuua za vzniku svetložltej priehľadnej látky. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (95 : 5 : 0,5 dichlórmetán : metanol : amoniak) bola získaná požadovaná zlúčenina (126 mg) ako biela pena. MS m/e 664 (M+H)⁺.

- 5 Podľa postupov, ktoré sú opísané v predchádzajúcich príkladoch, schémach a metódach, ktoré sú známe v odbore organickej syntézy, je možné pripraviť nasledujúce zlúčeniny vzorca (VII), kde A, B, D a E sú H. Tieto zlúčeniny so substituentom R definovaným v tabuľke majú vzorec



Príklad č.	substituent
135	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₃
136	R je -CH ₂ CH ₂ NH ₂
137	R je -CH ₂ CH=NOH
138	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
139	R je -CH ₂ F
140	R je -CH ₂ CN
141	R je -CH ₂ CH(OH)CN
142	R je -CH ₂ -fenyl
143	R je -CH ₂ -(4-pyridyl)
144	R je -CH ₂ -(4-chinolyl)
145	R je -CH ₂ CH=CH-(4-pyridyl)
146	R je -CH ₂ CH=CH-(4-chlórphenyl)
147	R je -CH ₂ CH=CH-(4-fluórphenyl)
148	R je -CH ₂ CH=CH-(4-metoxyfenyl)
149	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -fenyl
150	R je -CH ₂ CH=CH-(4-pyridyl)
151	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-pyridyl)
152	R je -CH ₂ CH=CH-(4-chinolyl)
153	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-chinolyl)
154	R je -CH ₂ CH=CH-(5-chinolyl)
155	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-chinolyl)
156	R je -CH ₂ CH=CH-(4-benzoxazolyl)
157	R je -CH ₂ CH=CH-(4-benzimidazolyl)
158	R je -CH ₂ CH=CH-(8-chinolyl)
159	R je -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -fenyl
160	R je -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-pyridyl)
161	R je -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-chinolyl)
162	R je -CH ₂ CH ₂ NHCH(CH ₂ -fenyl)C(O)CH ₃
163	R je -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -(2-chlórphenyl)

10

Príklad 164

Zlúčenina vzorca (VII): A, B a E sú H, D je benzyl, R je alyl

Krok 164a: 2-(*R*)-(BOC-amino)-3-fenyl-1-propanol

15

Do 5,2 g (23,8 mmol) vzorky di-*t*-butylidikarbonátu v 20 ml metylénchloridu pri teplote 0 °C bol pridaný (*R*)-2-amino-3-fenyl-1-propanol (3,0 g, 19,8 mmol, Aldrich) a reakčná zmes bola miešaná počas 1,5-hodiny pri laboratórnej teplote. Rozpúšťadlo bolo odstránené a zvyšok bol sušený za vysokého vákuua a bol použitý priamo v ďalšom kroku.

Krok 164b: 2-(*R*)-(BOC-amino)-1-*O*-metánsulfonyloxy-3-fenylpropán

Látka z kroku 164a bola rozpustená v 20 ml dichlórmetánu a 5 ml THF a roztok bol ochladený na 0 °C. Potom bol pridaný trietylamin (4,1 ml, 29,4 mmol) a pomaly pridávaný metánsulfonylchlorid (1,9 ml, 24,5 mmol). Zmes bola miešaná počas 45 minút pri laboratórnej teplote, potom bolo rozpúšťadlo odstránené za vákuu. Zvyšok bol rozpustený v etylacetáte a roztok bol premytý vodou a soľankou, sušený (Na₂SO₄) a filtrovaný. Rozpúšťadlo bolo odstránené za vákuu, čím bolo získané 6,38 g požadovanej zlúčeniny. MS m/z (M+H)⁺: 330. MS m/z(M+NH₄)⁺:347.

Krok 164c: 1-azido-2-(*R*)-(BOC-amino)-3-fenylpropán

Zlúčenina z kroku 164b, (6,36 g, 193 mmol) bola rozpustená v 25 ml DMF a potom sa pridalo 2,5 g (38 mmol) NaN₃. Reakčná zmes bola miešaná počas 24 hodín pri 62 °C. Roztok bol ochladený na laboratórnu teplotu, potom bol extrahovaný etylacetátom. Roztok bol premytý vodou a soľankou, sušený (Na₂SO₄) a filtrovaný. Rozpúšťadlo bolo odstránené za vákuu, čím bolo získané 4,34 g požadovanej zlúčeniny. MS m/z (M+H)⁺: 277. MS m/z (M+ NH₄)⁺: 294.

Krok 164d: 1-azido-2-(*R*)-amino-3-fenylpropán

Zlúčenina z kroku 164c (4,3 g, 15,6 mmol) bola rozpustená vo 30 ml 4N HCl v etanole a reakčná zmes bola miešaná počas 1,5-hodiny pri laboratórnej teplote. Rozpúšťadlo bolo odstránené a nahradené éterom. Zvyšok bol rozpustený vo vode, potom bol pridaný NaCl a zmes bola extrahovaná etyléterom, ktorý bol potom odstránený. Hodnota pH vodnej vrstvy bola upravená na pH 12 K₂CO₃, nasýtená NaCl a potom bola extrahovaná CHCl₃. Organický extrakt bol premytý soľankou, sušený (Na₂SO₄) a filtrovaný. Rozpúšťadlo bolo odstránené za vákuu, čím bolo získané 2,17 g požadovanej zlúčeniny. MS m/z (M+H)⁺: 177. MS m/z (M+NH₄)⁺: 194.

Krok 164e: 1,2-(*R*)-diamino-3-fenylpropán

Vzorka zlúčeniny z kroku 164d (1,2 g, 6,8 mmol) bola hydrogenovaná (4 atm) v etanole v prítomnosti 1,2 g 10 % Pd/C počas 21,5-hodín pri laboratórnej teplote. Zmes bola filtrovaná na odstránenie katalyzátora a rozpúšťadlo bolo odstránené za zisku požadovanej zlúčeniny (1,055 g). MS m/z (M+H)⁺: 151. MS m/z (M+NH₄)⁺: 168.

Krok 164f: Zlúčenina 14 zo schémy 3a; A, B a E sú H, D je benzyl, R je alyl, R^p je benzoyl

Požadovaná zlúčenina bola pripravená miešaním roztoku zlúčeniny podľa príkladu 102, krok b (čo je zlúčenina 12 zo schémy 3a, kde R je alyl, R^p je benzoyl) a 1,2-(*R*)-diamino-3-fenylpropánu, pripravenom podľa príkladu 164e, vo vodnom acetonitrile v čase, ktorý bol dostatočný na zreagovanie v podstate celej východiskovej látky.

Krok 164g: Zlúčenina zo schémy 3a; A, B a E sú H, D je benzyl, R je alyl, R^p je H

Požadovaná zlúčenina bola pripravená odstránením ochranných skupín zlúčeniny pripravenej v kroku 164f zahrievaním v metanole podľa postupu opísaného v príklade 1, krok g.

Krok 164h: Zlúčenina vzorca (VII); A, B a E sú H, D je benzyl, R je alyl

Požadovaná zlúčenina bola pripravená zahrievaním roztoku zlúčeniny pripravenej v kroku 164g v etanole-kyseline octovej.

Príklad 165

Zlúčenina vzorca (VII); A je benzyl, B, D a E sú H, R je alyl

Krok 165a: Zlúčenina 16 zo schémy 3b; A je benzyl, B, D a E sú H, Y je OH, R je alyl, R^p je benzoyl

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 164, krok f, s tou výnimkou, že bol použitý (*S*)-2-amino-3-fenyl-1-propanol (Aldrich Chemical Co.) miesto 1,2-(*R*)-diamino-3-fenylpropánu.

Krok 165b: Zlúčenina 16 zo schémy 3b; A je benzyl, B, D a E sú H, Y je N₃, R je alyl, R^p je benzoyl

Požadovaná zlúčenina bola pripravená reakciou roztoku zlúčeniny z kroku 165a v THF s trifenylfosfonom, dietylazodikarboxylátom a difenylfosforylazidom.

Krok 165c: Zlúčenina 16 zo schémy 3b; A je benzyl, B, D a E sú H, Y je N₃, R je alyl, R^p je H

Požadovaná zlúčenina bola pripravená odstránením ochranných skupín zo zlúčeniny pripravenej v kroku 165b zahrievaním v metanole podľa postupu opísaného v príklade 1, krok g.

Krok 165d: Zlúčenina 17 zo schémy 3b; R je alyl

Požadovaná zlúčenina bola pripravená zahrievaním roztoku zlúčeniny z kroku 165d v THF a trifenyľfosfinu pri teplote spätného toku.

5 Krok 165e: Zlúčenina vzorca (VII); A je benzyl, B, D a E sú H, R je alyl

Požadovaná zlúčenina bola pripravená zahrievaním roztoku zlúčeniny z kroku 165d v etanole-kyseliny octovej.

Príklad 166

10 Zlúčenina vzorca (VII); A a E sú fenyl, B a D sú H, R je alyl

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 164, kroky f-h, s tou výnimkou, že bol použitý 1,2-difenyl-1,2-etyléndiamín (Aldrich Chemical Co.) miesto 1,2-(*R*)-diamino-3-fenylpropánu.

Príklad 167

15 Zlúčenina vzorca (VII); A je metyl, B, D a E sú H, R je alyl

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 165, s tou výnimkou, že bol použitý (*S*)-2-amino-1-propanol (Aldrich Chemical Co.) miesto (*S*)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu.

Príklad 168

20 Zlúčenina vzorca (VII); A a D sú metyl, B a E sú H, R je alyl

Krok 168a: meso-2,3-bis(metánsulfonyloxy)bután

Meso-2,3-butándiol (10 g, 111 mmol, Aldrich) a trietylamin (92,8 ml, 666 mmol) bol rozpustený v metylénchloride. Roztok bol ochladený na teplotu -78 °C a po kvapkách bol pridaný metánsulfonylchlorid (25,8 ml, 333 mmol), čím vznikol precipitát. Zmes bola zriedená ďalším dichlórmetánom a miešaná počas 20 minút pri -78 °C a pri teplote 0 °C počas 2 hodín. Reakčná zmes sa nechala ohriať na laboratórnu teplotu, bola zriedená ďalším rozpúšťadlom a premytá H₂O, vodným roztokom NaHCO₃ a vodným roztokom NaCl. Organický roztok bol sušený nad MgSO₄ a po odstránení rozpúšťadla bola získaná požadovaná zlúčenina (25,01 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4,91 (q, 2H), 3,10 (s, 6H), 1,45 (d, 6H).

30

Krok 168b: meso-2,3-diazidobután

Vzorka zlúčeniny z kroku 168a (25 g) bol rozpustená v 250 ml DMF a potom bol pridaný NaN₃ (40 g). Zmes bola dôkladne miešaná pri teplote 85 °C počas 24 hodín a potom ochladená na laboratórnu teplotu. Zmes bola zriedená 800 ml éteru, premytá H₂O, vodným roztokom NaHCO₃ a vodným roztokom NaCl, a potom sušená nad MgSO₄. Roztok bol filtrovaný a zahustený, čím bola získaná požadovaná zlúčenina (13,00 g). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3,50 (m, 2H), 1,30 (d, 6H).

35

Krok 168c: meso-2,3-butándiamín

Vzorka zlúčeniny z kroku 168b (13,0 g, 125 mmol) bola rozpustená v etanole a hydrogenovaná pri 4 atm pomocou 10 % Pd/C počas 20 hodín pri laboratórnej teplote. Katalyzátor bol odstránený filtráciou a rozpúšťadlo bolo odstránené za vákua, čím bola získaná požadovaná zlúčenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2,70 (m, 2H), 1,45 (br, 4H), 1,05 (d, 6H). MS (*m/z*): 89 (M+H)⁺

40

Príklad 168d

45 Zlúčenina vzorca (VII); A a D sú metyl, B a E sú H, R je alyl

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 164, kroky c-h, s tou výnimkou, že bol použitý meso-2,3-butándiamín pripravený v kroku 168c miesto 1,2-(*R*)-diamino-3-fenylpropánu.

50

Príklad 169

Zlúčenina vzorca (VII); A a E spolu dohromady vytvárajú -CH₂CH₂CH₂-, B a D sú H, R je alyl

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 168 s tou výnimkou, že bol použitý 1,2-cyklopentándiol (Aldrich Chemical Co.) miesto meso-2,3-butándiolu.

55

Príklad 170

Zlúčenina vzorca (VII); A, B, D a E sú H, R je -CH₂CH=CH-(3-chinolyľ)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená spojením („couplingom“) 3-brómchinolínu so zlúčeninou podľa príkladu 134 postupom podľa príkladu 18. MS (FAB)+ *m/e* 791 (M+H)⁺.

Príklad 171

Zlúčenina vzorca (VII); A, B, D a E sú H, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-chinoly})$

Do roztoku vzorky zlúčeniny z príkladu 170 (110 mg) v metanole (10 ml) prebublanom dusíkom sa pridalo 10 % Pd/C (50 mg) a zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote pri 1 atm. vodíka počas 16 hodín. Zmes bola filtrovaná a zahustená a zvyšok bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu eluovanom zmesou (95 : 5 : 0,5 až 90 : 10 : 0,5) dichlórmetán : metanol : dimetylamin. Týmto spôsobom bola izolovaná požadovaná zlúčenina (106 mg). HR-MS m/e (M+H)⁺ vypočítané pre $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_9$: 793.4752; namerané 793.4766.

Príklad 172

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je $\text{CH}_2-(3\text{-jodfén})$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že bol použitý 3-jódbenzylbromid miesto alylbromidu z kroku 1f. MS (FAB)⁺ m/e 949 (M+H)⁺.

Príklad 173

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je $\text{CH}_2-(2\text{-naftyl})$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že bol použitý (2-naftyl)metylbromid miesto alylbromidu z kroku 1a a anhydrid kyseliny octovej miesto anhydridu kyseliny benzoovej v kroku 1e. MS (FAB)⁺ m/e 714 (M+H)⁺. Anal. vypočítané pre $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{NO}_{10}$: C, 67,30; H, 8,33; N, 1,96; namerané: C, 66,91; H, 8,29; N, 1,64.

Príklad 174

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-fluórfén})$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 172 s tou výnimkou, že bol použitý 4-fluór-1-jódbenzén miesto jódbenzénu v kroku 14a.

Príklad 175

Zlúčenina vzorca (VIII); X je O, R je $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CN}$

Požadovaná zlúčenina bola získaná chromatografiou reakčnej zmesi surového produktu príkladu 8. MS (FAB)⁺ m/e 643 (M+H)⁺.

Príklad 176

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-(2\text{-naftyl})$

Krok 176a: Zlúčenina 6 zo schémy 1a; R je $-\text{CH}_2-(2\text{-naftyl})$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 1, kroky a-c, s tou výnimkou, že bol použitý (2-naftyl)metylbromid miesto alylbromidu z kroku 1a. MS (FAB)⁺ m/e 874 (M+H)⁺.

Krok 176b: Zlúčenina 6A zo schémy 1c; R je $-\text{CH}_2-(2\text{-naftyl})$, R^p je acetyl

Zlúčenina z kroku 176a (2,0 g) bola spracovaná postupom podľa príkladu 1, krok e, s tou výnimkou, že bol použitý anhydrid kyseliny octovej miesto anhydridu kyseliny benzoovej. MS (FAB)⁺ m/e 958 (M+H)⁺.

Krok 176c: Zlúčenina 6B zo schémy 1c; R je $-\text{CH}_2-(2\text{-naftyl})$, R^p je acetyl

Zlúčenina z kroku 176b (500 mg) sa nechala reagovať s NaH a karbonyldiimidazolom podľa postupu z príkladu 102, krok b, za zisku požadovanej zlúčeniny (58 mg). MS (FAB)⁺ m/e 034(M+H)⁺.

Krok 176d: Zlúčenina 6C zo schémy 1c; R je $-\text{CH}_2-(2\text{-naftyl})$, R^p je acetyl, R^d je H

Zlúčenina z kroku 176c (58 mg) sa nechala reagovať s amoniakom v acetonitrile podľa postupu z príkladu 102, krok c, za zisku požadovanej zlúčeniny. MS (FAB)⁺ m/e 983 (M+H)⁺.

Krok 176e: Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-(2\text{-naftyl})$

[0215] Zlúčenina z kroku 176d bola spracovaná postupom podľa príkladu 1, kroky 1d, 1f a 1g, za zisku požadovanej zlúčeniny. MS (FAB)⁺ m/e 739 (M+H)⁺.

Príklad 177

Zlúčenina vzorca (III); R^p je acetyl, L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Krok 177a: Zlúčenina 6A zo schémy 1c; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p je acetyl

Do vzorky zlúčeniny podľa príkladu 1, krok c, (405,2 g, 528 mmol) v dichlórmetáne (20 ml) bol pridaný dimetylaminopyridín (0,488 g, 4 mmol) a anhydrid kyseliny octovej (3,39 ml, 36 mmol) a zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote počas 3 hodín, zmes bola zriedená metylénchloridom, potom bola premytá 5 % vod-

ným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou a sušená nad Na_2SO_4 . Zvyšok bol sušený a rekryštalizovaný z acetonitrilu za zisku požadovanej zlúčeniny (491 g). MS m/e 857 (M+H)⁺.

Krok 177b: Zlúčenina 6B zo schémy 1c; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p je acetyl

5 Do vzorky zlúčeniny z kroku 177a (85,8 g, 100 mmol) v suchom THF (500 ml) ochladenom na $-40\text{ }^\circ\text{C}$ a prebublanej dusíkom bol pridaný bis(trimetylsilyl)amid (125 ml, 125 mmol) v priebehu 20 minút a zmes bola miešaná pri teplote $-40\text{ }^\circ\text{C}$ počas 40 minút. Do tejto zmesi bol pridávaný roztok karbonyldiimidazolu (3,65 g, 22,56 mmol) v 5 : 3 zmesi THF/DMF (800 ml) pod atmosférou dusíka pri teplote $-40\text{ }^\circ\text{C}$ počas 30 minút a zmes bola miešaná pri teplote $-20\text{ }^\circ\text{C}$ počas 30 minút. Zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote počas 27
10 hodín a potom bola zriedená etylacetátom. Zmes bola premytá 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušená nad Na_2SO_4 a zahustená, čím bola získaná požadovaná zlúčenina (124 g), ktorá bola použitá priamo v ďalšom kroku.

Krok 177c: Zlúčenina 6C zo schémy 1c; R je $-\text{CH}_2\text{CH}-\text{CH}_2$, R^p je acetyl, R^d je H

15 Zlúčenina z kroku 177b (124 g) bola rozpustená v 9 : 1 zmesi acetonitril/THF (1 100 ml), potom bol pridaný hydroxid amónny (28 %, 200 ml) a zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote pod atmosférou dusíka počas 8 dní. Rozpúšťadlo bolo odstránené a zvyšok bol rozpustený v etylacetáte. Roztok bol premytý 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušený nad Na_2SO_4 a zahustený, čím bola získaná požadovaná zlúčenina. MS (FAB)⁺ m/e 882 (M+H)⁺.

Krok 177d: Zlúčenina 6D zo schémy 1c; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p je acetyl, R^d je H

20 Do vzorky zlúčeniny z kroku 177c (69,0 g, 78,2 mmol) suspendovanej v etanole (200 ml) a zriedenej vodou (400 ml) bola po kvapkách počas 20 minút pridávaná HCl (0,972 N, 400 ml). Zmes bola miešaná počas 4 hodín a potom bola počas 20 minút pridávaná ďalšia HCl (4N, 100 ml). Zmes bola miešaná počas 18 hodín, ochladená na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$ a potom bol počas 30 minút pridávaný NaOH (4 N, 200 ml) v takom množstve, aby pH bolo upravené na približne 9. Požadovaná zlúčenina bola izolovaná filtráciou (35,56 g).

Krok 177e: Zlúčenina 6E zo schémy 1c; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p je acetyl, R^d je H; (zlúčenina vzorca (III)), R^p je acetyl, L je CO, T je NH, R je $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)

30 Do roztoku *N*-chlórsukcínimidu (2,37 g, 17,8 mmol) v dichlórmetáne (80 ml) pri teplote $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a pod atmosférou dusíka bol pridaný dimetylsulfid (1,52 ml, 20,8 mmol) počas 5 minút. Vzniknutá biela kašovitá zmes bola miešaná počas 10 minút pri teplote $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a potom bol pridaný roztok zlúčeniny z kroku 177d (8,10 g, 11,9 mmol) v dichlórmetáne (60 ml) a reakčná zmes bola miešaná počas 30 minút pri teplote $-10\text{ }^\circ\text{C}$ až $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Počas 10 minút bol po kvapkách pridávaný trietylamin (1,99 ml, 14,3 mmol) a reakčná zmes bola
35 miešaná počas 1 hodiny pri teplote $0\text{ }^\circ\text{C}$. Reakčná zmes bola extrahovaná dichlórmetánom. Organická fáza bola premytá 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušená nad síranom sodným a zahustená za vákuu za vzniku bielej peny. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (eluovanom 50 : 50 : 0,5 aceton : hexán : hydroxid amónny) bola získaná požadovaná zlúčenina (8,27 g) ako biela pena. Anal. vypočítané pre $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{11}$: C, 61,75; H, 8,29; N, 4,11; namerané: C, 62,25; H, 8,50; N, 4,28.

40 Príklad 178

Alternatívna príprava zlúčeniny vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

Krok 178a: Zlúčenina vzorca (III); R^p je acetyl, L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

45 Zmes zlúčeniny podľa príkladu 177 (46,36 g, 68,2 mmol), octanu paládnatého (3,055 g, 13,6 mmol) a tri-*O*-tolylfosfinu (8,268 g, 27,2 mmol) v acetonitrile (400 ml) bola prebublávaná dusíkom. Do tohto roztoku bol pridaný striekačkou 3-brómchinolín (18,45 ml, 136 mmol) a trietylamin (18,92 ml, 13,6 mmol). Reakčná zmes bola zahriata na teplotu $50\text{ }^\circ\text{C}$ počas 1 hodiny a miešaná pri $90\text{ }^\circ\text{C}$ počas 4 dní. Reakčná zmes bola vy-
50 trepaná v etylacetáte a premytá 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušená nad síranom sodným, filtrovaná a zahustená za vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (eluovanom 50 : 50 : 0,5 aceton : hexán : hydroxid amónny) bola získaná požadovaná zlúčenina (46,56 g) ako biela pena. MS m/e 808 (M+H)⁺.

55 Krok 178b: Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

Odstránenie ochranných skupín zo zlúčeniny pripravenej v kroku 178a bolo uskutočnené miešaním v metanole cez noc podľa postupu opísaného v príklade 1, krok g. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (32,95 g). MS m/e 766 (M+H)⁺.

Príklad 179

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je N(CH₃), R je -CH₂CH=CH₂

Krok 179a: Zlúčenina 18 zo schémy 4; R* je metyl, R je -CH₂CH=CH₂, R^p je benzoyl

- 5 Vzorka zlúčeniny podľa príkladu 102 (zlúčenina 12 zo schémy 3a; R je -CH₂CH=CH₂, R^p je benzoyl, 320 mg, 0,400 mmol) bola rozpustená v acetonitrile (10 ml) a roztok bol prebublávaný dusíkom. Potom bol pridaný vodný metylamín (40 %, 0,344 ml) a reakčná zmes bola miešaná pod atmosférou dusíka počas 4 dni. Reakčná zmes bola extrahovaná etylacetátom a organická fáza bola premytá 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušená nad síranom sodným, filtrovaná a zahustená za vákuu za vzniku bielej peny. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (30 % acetón : hexán) bola získaná požadovaná zlúčenina (277 mg)
- 10 vo forme bielej pevnej látky. MS *m/e* 757 (M+H)⁺.

Krok 179b: Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je N(CH₃), R je -CH₂CH=CH₂

- 15 Odstránenie ochranných skupín zlúčeniny pripravenej v kroku 179a (110 mg) bolo uskutočnené miešaním v metanole cez noc podľa postupu opísaného v príklade 1, krok g. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (48 mg). Anal. vypočítané pre C₃₄H₅₆N₂O₁₀: C, 62,56; H, 8,65; N, 4,29; namerané: C, 62,23; H, 8,72; N, 4,13.

Príklad 180

- 20 Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je N(CH₃), R je -CH₂CH=CH-(3-chinoly)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178 s tou výnimkou, že miesto východiskovej látky použitej v príklade 178 (zlúčenina podľa príkladu 177) bola použitá zlúčenina podľa príkladu 179, krok a.

25 Príklad 181

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R je -CH₂CH=CH₂

Krok 181a: Zlúčenina 18 zo schémy 4; R* je 2-(dimetylamino)etyl, R je -CH₂CH=CH₂, R^p je benzoyl

- 30 Požadovaná zlúčenina (285 mg) bola pripravená postupom podľa príkladu 179 s tou výnimkou, že miesto metylamínu bol použitý *N,N*-dimetyletyléndiamín. MS *m/e* 814 (M+H)⁺.

Krok 181a: Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R je -CH₂CH=CH₂

- 35 [0227] Odstránenie ochranných skupín zo zlúčeniny pripravenej v kroku 181a (110 mg) bolo uskutočnené miešaním v metanole cez noc podľa postupu opísaného v príklade 1, krok g. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (28 mg).

Príklad 182

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R je -CH₂CH=CH-(3-chinoly)

- 40 Požadovaná zlúčenina (33,4 mg) bola pripravená postupom podľa príkladu 178 s tou výnimkou, že miesto východiskovej látky použitej v príklade 178 (zlúčenina podľa príkladu 177) bola použitá zlúčenina podľa príkladu 181, krok a (162 mg).

Príklad 183

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je N(CH₂CH=CH₂), R je -CH₂CH=CH₂

- 45 Krok 183a: Zlúčenina 18 zo schémy 4; R* je CH₂CH=CH₂, R je -CH₂CH=CH₂, R^p je benzoyl

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 179 s tou výnimkou, že miesto metylamínu bol použitý alylamín.

- 50 Krok 183b: Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je N(CH₂CH=CH₂), R je -CH₂CH=CH₂

Odstránenie ochranných skupín zo zlúčeniny pripravenej v kroku 183a (78 mg) bolo uskutočnené miešaním v metanole cez noc podľa postupu opísaného v príklade 1, krok g. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (33 mg).

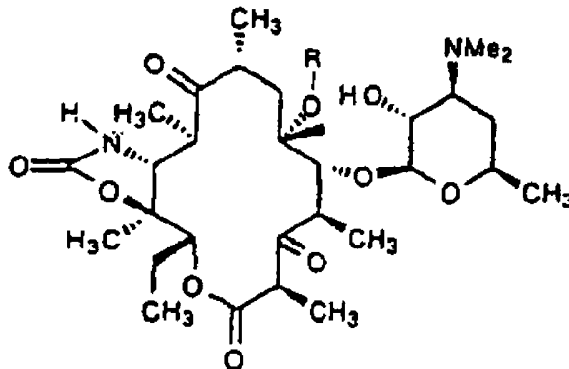
55 Príklad 184

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je N(CH₂CH=CH-(3-chinoly), R je -CH₂CH=CH-(3-chinoly)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178 s tou výnimkou, že miesto východiskovej látky použitej v príklade 178 (zlúčenina podľa príkladu 177) bola použitá zlúčenina podľa príkladu 183, krok a. HR M. S. Vypočítané pre C₅₄H₆₉N₄O₁₀: 933,5014; namerané: 933,5052.

Príklady 185 - 219

Podľa postupov z príkladu 178 s výnimkou spočívajúcou v tom, že 3-brómchinolín v príklade 178 bol zamenený za uvedené činidlá, je možné pripraviť zlúčeniny 185 - 219 uvedené v tabuľke. Tieto zlúčeniny vzorca (IX), kde L je CO a T je O majú substituent R definovaný taktiež v tabuľke.



5

Príklady 185 - 219

Pr. č.	činidlo	substituent	dáta
185	3-brómpyridín	R je -CH ₂ CH=CH-(3-pyridyl)	MS 716 (M+H) ⁺
186	2-brómnaftalén	R je -CH ₂ CH=CH-(2-naftyl)	MS 765 (M+H) ⁺
187	4-brómizochinolín	R je -CH ₂ CH=CH-(4-izochinolyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₂ H ₆₀ N ₃ O ₁₀ : 766,4279; nam.: 776,4271.
188	4-bróm-1,2-metyléndioxybenzén	R je -CH ₂ CH=CH-(3,4-metyléndioxyfenyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₀ H ₅₈ N ₂ O ₁₂ : 759,4068; nam.: 759,4083.
189	8-brómchinolín	R je -CH ₂ CH=CH-(8-chinolyl)	MS 766 (M+H) ⁺
190	5-brómindol	R je -CH ₂ CH=CH-(5-indol)	HR MS vypoč. pre C ₄₁ H ₅₉ N ₃ O ₁₀ : 754,4279; nam.: 754,4294.
191	3-bróm-6-chlór-chinolín	R je -CH ₂ CH=CH-(6-chlór-3-chinolyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₂ H ₅₈ N ₃ O ₁₀ : 800,3889; nam.: 800,3880.
192	3,4-etyléndioxybenzén	R je -CH ₂ CH=CH-(3,4-etyléndioxyfenyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₁ H ₆₀ N ₃ O ₁₂ : 773,4225; nam.: 773,4204.
193	1-jod-3-nitrobenzén	R je -CH ₂ CH=CH-(3-nitrofenyl)	HR MS vypoč. pre C ₃₉ H ₅₈ N ₃ O ₁₂ : 760,4020; nam.: 760,4004.
194	6-brómchinolín	R je -CH ₂ CH=CH-(6-chinolyl)	MS 766 (M+H) ⁺
195	3-bróm-6-nitrochinolín	R je -CH ₂ CH=CH-(6-nitrochinolyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₂ H ₅₉ N ₄ O ₁₂ : 811,4129; nam.: 811,4122.
196	5-brómchinolín	R je -CH ₂ CH=CH-(5-chinolyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₂ H ₆₀ N ₃ O ₁₀ : 766,4279; nam.: 766,4281.
197	2-metyl-6-brómchinolín	R je -CH ₂ CH=CH-(2-metyl-6-chinolyl)	Anal. vypoč. pre C ₄₃ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ : C, 66,22; H 7,88; N 5,39. Nam.: C 66,43; H 8,12; N 5,18.
198*	3-brómchinolín	Zlúčenina vzorca (III): L je CO, T je NH, R ^p je acetyl, R je -CH ₂ CH=CH-(3-chinolyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₄ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ : 808,4379; nam.: 808,4381.
199	5-bróm-izochinolín	R je -CH ₂ CH=CH-(5-izochinolyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₂ H ₅₉ N ₃ O ₁₀ : 766,4279; nam.: 766,4301.
200	6-bróm-7-nitrochinoxalín	R je -CH ₂ CH=CH-(7-nitro-6-chinoxalínyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₄ H ₅₇ N ₃ O ₁₂ : 812,4082; nam.: 812,4064.
201	6-amino-3-brómchinolín	R je -CH ₂ CH=CH-(6-amino-3-chinolyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₂ H ₆₀ N ₄ O ₁₀ : 781,4388; nam.: 781,4386.
202	3-bróm-1,8-naftyridín	R je -CH ₂ CH=CH-(1,8-naftyridín-3-yl)	HR MS vypoč. pre C ₄₁ H ₅₈ N ₄ O ₁₀ : 781,4388; nam.: 781,4386.
203	6-(acetylamo)-3-brómchinolín	R je -CH ₂ CH=CH-(6-(acetylamo)-3-chinolyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₄ H ₆₂ N ₄ O ₁₁ : 823,4493; nam.: 823,4479.
204	3-brómkarbazol	R je -CH ₂ CH=CH-(3-karbazolyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₅ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ : 804,4435; nam.: 803,4437.

SK 286181 B6

Pr. č.	čidlo	substituent	dáta
205	3-brómbenzimidazol	R je -CH ₂ CH=CH-(5-benzimidazolyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₀ H ₅₈ N ₄ O ₁₀ : 755,4231; nam.: 755,4224.
206	7-bróm-3-hydroxy-N-(2-metoxifynyl)-2-naftylamid	R je -CH ₂ CH=CH-(3-hydroxy-2-N-(2-metoxifynyl)-amido)-7-naftyl	HR MS vypoč. pre C ₅₁ H ₆₇ N ₃ O ₁₃ : 930,4752; nam.: 930,4754.
207	6-brómchinoxalín	R je -CH ₂ CH=CH-(6-chinoxalínyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₁ H ₅₉ N ₄ O ₁₃ : 767,4231; nam.: 767,4236.
208	3-bróm-6-hydroxylchinoxalín	R je -CH ₂ CH=CH-(6-hydroxy-3-chinoxalínyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₂ H ₆₀ N ₃ O ₁₁ : 782,4228; nam.: 782,4207.
209	3-bróm-6-metoxychinoxalín	R je -CH ₂ CH=CH-(6-metoxy-3-chinoxalínyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₃ H ₆₂ N ₃ O ₁₁ : 796,4384; nam.: 796,4379.
210	3-bróm-5-nitrochinoxalín	R je -CH ₂ CH=CH-(5-nitro-3-chinoxalínyl)	HR MS vypoč. pre C ₄₂ H ₅₉ N ₄ O ₁₂ : 811,4129; nam.: 811,4146.
211	3-bróm-8-nitrochinoxalín	R je -CH ₂ CH=CH-(8-nitro-3-chinoxalínyl)	Anal. vypoč. pre C ₄₂ H ₅₈ N ₄ O ₁₂ : C 62,21, H 7,21, N 6,91; nam.: C 62,56, H 7,48, N 6,61.
212	2-chlórchinoxalín	R je -CH ₂ CH=CH-(2-chinoxalínyl)	MS (M+H) ⁺ 766.
213	4-chlórchinoxalín	R je -CH ₂ CH=CH-(4-chinoxalínyl)	MS 766 (M+H) ⁺ .
214	3-brómchinoxalín-6-karboxylová kyselina	R je -CH ₂ CH=CH-(4-karboxyl-3-chinoxalínyl)	MS (M+H) ⁺ 810.
215	3-bróm-6-fluórchinoxalín	R je -CH ₂ CH=CH-(6-fluór-3-chinoxalínyl)	Anal. vypoč. pre C ₄₂ H ₅₈ FN ₃ O ₁₀ : C 64,35, H 7,46, N 5,36; nam.: C 64,53, H 7,69, N 5,18.
216	metylester 3-brómchinoxalín-6-karboxylovej kyseliny	R je -CH ₂ CH=CH-(6-metoxycarbonyl-3-chinoxalínyl)	MS (M+H) ⁺ 824.
217	3-brómchinoxalín-6-karboxamid	R je -CH ₂ CH=CH-(6-aminokarbonyl-3-chinoxalínyl)	MS (M+H) ⁺ 809.
218	3-bróm-6-kyanochinoxalín	R je -CH ₂ CH=CH-(6-kyano-3-chinoxalínyl)	MS(M+H) ⁺ 791.
219	3-bróm-6-jodchinoxalín	R je -CH ₂ CH=CH-(3-bróm-6-jodchinoxalínyl)	MS (M+H) ⁻ 844.

* bez kroku odstránenia ochranných skupín

Príklad 220

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂C(O)H

- 5 Zlúčenina podľa príkladu 102 (14,0 g) bola rozpustená v CH₂Cl₂ (200 ml) a roztok bol ochladený na teplotu -78 °C pod atmosférou dusíka. Potom bol roztokom prebublávaný ozón dovtedy, dokiaľ sa modré sfarbenie neustálilo. Reakčná zmes potom bola prebublávaná N₂ do odfarbenia a potom bol pridaný dimetylsulfid (14 ml) a reakčná zmes bola zahriata na 0 °C. Po 90 minútovom miešaní bola reakčná zmes zahustená za zníženého tlaku za vzniku svetložltej peny. Tento materiál bol rozpustený v THF (300 ml) a nechal sa reagovať s trifenyfosfinom (8 g) pri refluxe počas 6 hodín. Potom bola reakčná zmes zahustená za zníženého tlaku. Po chromatografii (1 : 1 acetón : hexán až 3 : 1 acetón : hexán s 0,5 % TEA) bol získaný produkt (6,6 g) ako belavá pena. MS(CI) *m/e* 641 (M+H)⁺.
- 10

Príklad 221

- 15 Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂CH₂NHCH₂-fenylyl

- Zlúčenina podľa príkladu 220 (120 mg, 0,187 mmol) a benzylamin (40 μl, 0,366 mmol, 2 ekv.) boli rozpustené v 3 ml suchého dichlórmetánu. Potom boli pridané molekulové sitá (4 Å) a reakcia bola miešaná cez noc. Reakčná zmes potom bola filtrovaná a zahustená za zníženého tlaku. Vzniknutý imín bol rozpustený v MeOH (5 ml), potom sa pridalo katalytické množstvo 10 % Pd na aktívnom uhli a reakcia bola intenzívne miešaná pri tlaku 1 atm. H₂ počas 20 hodín. Potom bola zmes filtrovaná cez celit a roztok bol zahustený za zníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,2 % NH₄OH) bola získaná požadovaná látka (84 mg) vo forme bielej pevnej látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 218,3, 205,6, 170,3, 157,9, 140,2, 128,2, 126,8, 102,4, 83,5, 78,2, 76,9, 75,1, 70,1, 69,5, 65,9, 62,0, 58,4, 53,8, 50,6, 48,2, 45,3, 44,8, 40,1, 39,0, 37,4, 28,2, 22,4, 21,2, 20,6, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,7, 10,3. MS(CI) *m/e* 732 (M+H)⁺.
- 20

Príklad 222

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{fenyl}$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená zo zlúčeniny podľa príkladu 220 (108 mg, 0,169 mmol) a fenetylaminu (42 μl , 0,334 mmol, 2 ekv.) postupom podľa príkladu 221. Po chromatografii (SiO_2 , 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,2 % NH_4OH) bola získaná požadovaná látka (82 mg) vo forme bielej pevnej látky. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 218,1, 205,5, 170,3, 158,0, 140,2, 128,8, 128,2, 125,8, 102,4, 83,6, 78,3, 76,9, 75,1, 70,1, 69,5, 65,9, 61,9, 58,3, 51,5, 50,6, 48,8, 45,2, 44,9, 40,1, 38,9, 37,4, 36,5, 28,2, 22,4, 21,2, 20,6, 18,3, 14,6, 13,6, 13,4, 12,8, 10,3. MS(Cl) m/e 746 (M+H)⁺. Anal. vypočítané pre $\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_{10}$. Namerané C 64,26, H 8,47, N 5,43.

Príklad 223

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{fenyl}$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená zo zlúčeniny podľa príkladu 220 (100 mg, 0,156 mmol) a 3-fenyl-1-propylaminu (40 μl , 0,282 mmol, 1,8 ekv.) postupom podľa príkladu 221. Po chromatografii (SiO_2 , 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,2 % NH_4OH) bola získaná požadovaná látka (45 mg) vo forme bielej pevnej látky. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 218,6, 205,7, 170,4, 158,1, 142,3, 128,4, 128,2, 125,6, 102,4, 83,7, 78,3, 77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 65,9, 62,0, 58,4, 50,6, 49,2, 49,0, 45,3, 44,9, 40,2, 39,0, 37,5, 33,7, 31,7, 28,2, 22,4, 21,2, 20,7, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,8, 10,3. MS(Cl) m/e 760 (M+H)⁺. Anal. vypočítané pre $\text{C}_{41}\text{H}_{65}\text{N}_3\text{O}_{10}$.

Príklad 224

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{fenyl}$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená zo zlúčeniny podľa príkladu 220 (170 mg, 0,266 mmol) a 4-fenyl-1-butylaminu (68 μl , 0,431 mmol, 1,6 ekv.) postupom podľa príkladu 221. Po chromatografii (SiO_2 , 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,2 % NH_4OH) bola získaná požadovaná látka (87 mg) vo forme bielej pevnej látky. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 218,6, 205,6, 170,4, 158,1, 142,6, 128,4, 128,1, 125,5, 102,4, 83,7, 78,3, 77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 65,9, 61,9, 58,4, 50,6, 50,0, 49,0, 45,3, 44,9, 40,2, 39,0, 37,5, 35,8, 29,7, 29,1, 28,2, 22,4, 21,2, 20,7, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,7, 10,3. MS(Cl) m/e 774 (M+H)⁺. Anal. vypočítané pre $\text{C}_{42}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_{10}$. Namerané C 64,80, H 8,63, N 5,35.

Príklad 225

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(3-chinoly)}$

Zlúčenina podľa príkladu 220 (135 mg, 0,211 mmol) a 3-(3-chinoly)-1-propylamin (70 mg, 0,376 mmol, 1,8 ekv.) boli rozpustené v 4 ml suchého dichlórmetánu. Potom boli pridané molekulové sitá (4 Å) a reakcia bola miešaná cez noc. Reakčná zmes potom bola filtrovaná a zahustená za zníženého tlaku. Vzniknutý imín bol rozpustený v MeOH (5 ml) a nechal sa reagovať s NaCNBH_3 (približne 100 mg) a dostatočným množstvom AcOH na zmenu indikátora z brómkrezolovej zelene z modrej farby na žltú. Po 4 hodinovom miešaní bola reakčná zmes naliata do nasýteného roztoku NaHCO_3 a extrahovaná do dichlórmetánu. Organická fáza bola premytá nasýteným NaHCO_3 , H_2O a soľankou, sušená (Na_2SO_4) a zahustená za zníženého tlaku. Po chromatografii (SiO_2 , 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,5 % NH_4OH až 10 % MeOH/dichlórmetán s 1 % NH_4OH) bola získaná požadovaná látka (71 mg) vo forme bielej pevnej látky. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 218,8, 205,7, 170,5, 158,2, 152,2, 146,8, 135,0, 134,2, 129,1, 128,4, 128,2, 127,4, 126,4, 102,5, 83,8, 78,4, 77,2, 75,2, 70,2, 69,6, 65,9, 62,0, 58,4, 50,7, 49,5, 49,1, 45,4, 44,9, 40,2, 39,1, 37,6, 31,4, 30,9, 28,3, 22,6, 21,3, 20,7, 18,3, 14,7, 13,6, 13,5, 12,8, 10,3. MS(Cl) m/e 811 (M+H)⁺. Anal. vypočítané pre $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Namerané C 65,50, H 8,51, N 6,66.

Príklad 226

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{(3-chinoly)}$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená zo zlúčeniny podľa príkladu 220 (150 mg, 0,234 mmol) a 3-(aminometyl)chinolínu (100 mg, 0,633 mmol, 2,7 ekv.) postupom podľa príkladu 225. Po chromatografii (SiO_2 , 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,5 % NH_4OH) bola získaná požadovaná látka (82 mg) vo forme bielej pevnej látky. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 218,8, 205,5, 170,4, 158,1, 151,6, 147,3, 134,5, 133,0, 129,0, 128,7, 128,0, 127,6, 126,3, 102,4, 83,7, 78,3, 76,9, 75,1, 70,1, 69,4, 65,8, 61,8, 58,4, 51,3, 50,5, 48,5, 45,3, 44,8, 40,1, 39,0, 37,4, 28,2, 22,3, 21,2, 20,6, 18,2, 14,6, 13,6, 13,4, 12,7, 10,2. MS(Cl) m/e 783 (M+H)⁺. Anal. vypočítané pre $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Namerané C 64,32, H 8,01, N 7,11.

3-(Aminometyl)chinolínové činidlo bolo pripravené nasledujúcim spôsobom:

Krok 226a: 3-(hydroxymetyl)chinolín

Chinolín-3-karboxaldehyd (1,0 g, 6,37 mmol) bol rozpustený v 20 ml EtOH a nechal sa reagovať s NaBH_4 (70 mg). Po miešaní počas 1 hodiny bol roztok spracovaný s 2 ml 1N HCl a po 10 minútovom miešaní

bol do reakčnej zmesi pridávaný dostatok 1 N NaOH na alkalizáciu roztoku. Reakčná zmes bola extrahovaná Et₂O a organická fáza bola premytá H₂O a soľankou. Organická fáza bola sušená nad Na₂SO₄ a zahustená za zníženého tlaku za zisku požadovanej zlúčeniny. MS(CI) *m/e* 160 (M+H)⁺.

5 Krok 226b: 3-(azidometyl)chinolín

3-(Hydroxymetyl)chinolín (0,36 g, 2,26 mmol) a trifenyfosfín (621 mg, 2,37 mmol, 1,05 ekv.) bol rozpustený v 10 ml suchého THF a potom bol ochladený na teplotu 0 °C. Reakčná zmes bola spracovaná s difenyfosforylazidom (570 μl, 2,63 mmol, 1,16 ekv.). Reakčná zmes sa nechala ohriať na laboratórnu teplotu cez noc, druhý deň bola zahustená za zníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 2 : 1 hexán : EtOAc) bola získaná požadovaná látka (350 mg) vo forme bezfarebného oleja. MS(CI) *m/e* 185 (M-H)⁻.

Krok 226c: 3-(aminometyl)chinolín

3-(Azidometyl)chinolín (250 mg, 1,36 mmol) a trifenyfosfín (880 mg, 3,36 mmol, 2,5 ekv.) bol rozpustený v 10 ml THF. Reakčná zmes bola spracovaná s 0,5 ml H₂O a zahrievaná do refluxu počas 6 hodín. Reakčná zmes bola ochladená a vytrepaná medzi Et₂O a 1N HCl. Vodná fáza sa nechala reagovať s 1N NaOH, dokiaľ nie je alkalická a extrahovaná do EtOAc. Organická fáza bola sušená nad Na₂SO₄ a zahustená za zníženého tlaku za zisku požadovanej zlúčeniny (104 mg) vo forme hnedého oleja. MS (CI) *m/e* 159 (M+H)⁺.

Príklad 227

20 Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je -CH₂CH₂NHCH₂(6-chinolylyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená zo zlúčeniny podľa príkladu 220 (116 mg, 0,181 mmol) a 3-(aminometyl)chinolínu (40 mg, 0,25 mmol, 1,4 ekv.) postupom podľa príkladu 221. Po chromatografii (SiO₂, 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,5 % NH₄OH) bola získaná požadovaná látka (62 mg) vo forme bielej pevnej látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 218,7, 205,6, 170,4, 158,1, 149,8, 147,8, 138,9, 136,0, 130,3, 129,4, 128,3, 126,2, 121,0, 102,5, 83,7, 78,4, 77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 65,9, 62,1, 58,5, 53,7, 50,6, 48,6, 45,4, 44,9, 40,2, 39,1, 37,5, 28,3, 22,4, 21,3, 20,7, 18,3, 14,7, 13,7, 13,5, 12,8, 10,3. MS(CI) *m/e* 783 (M+H)⁺. Anal. vypočítané pre C₄₂H₆₂N₄O₁₀.

6-(Aminometyl)chinolínové činidlo bolo pripravené nasledujúcim spôsobom:

30

Krok 227a: 6-(hydroxymetyl)chinolín

Chinolín-6-karboxylová kyselina (1,73 g, 10,0 mmol) bola suspendovaná v 40 ml THF pod atmosférou dusíka pri teplote 0 °C a nechala sa reagovať s *N*-etyl-morfolínom (1,3 ml, 10,2 mmol, 1,02 ekv.), potom bol po kvapkách pridávaný etylchlórformiát (1,1 ml, 11,5 mmol, 1,15 ekv.). Po 15 minútovom miešaní bol roztok filtrovaný a vzniknuté soli boli vypláchnuté ďalším THF. Filtrát bol potom pridávaný do intenzívne miešaného roztoku NaBH₄ (760 mg, 20 mmol) v H₂O (50 ml). Po 20 minútovom miešaní bola reakcia ukončená pridaním nasýteného roztoku NH₄Cl a extrahovaná EtOAc (2 x 50 ml). Organická fáza bola premytá soľankou, sušená nad Na₂SO₄ a zahustená za zníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 1 : 3 hexán : EtOAc) bola získaná požadovaná látka (1,03 g) vo forme bezfarebného oleja. MS(CI) *m/e* 160 (M+H)⁺.

40

Krok 227b: 6-(azidometyl)chinolín

[0248] 6-(Hydroxymetyl)chinolín (0,51 g, 3,21 mmol) a trifenyfosfín (880 mg, 3,36 mmol, 1,05 ekv.) bol rozpustený v 15 ml suchého THF a ochladený na teplotu 0 °C. Reakčná zmes sa nechala reagovať s difenyfosforylazidom (0,81 ml, 3,74 mmol, 1,16 ekv.) a potom bol po kvapkách pridávaný dietylazodikarboxylát (0,57 ml, 3,62 mmol, 1,13 ekv.). Reakčná zmes sa nechala ohriať na laboratórnu teplotu cez noc a potom bola zahustená za zníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 30 % EtOAc/hexán) bola získaná požadovaná látka (320 mg) vo forme bezfarebného oleja. MS(CI) *m/e* 185 (M+H)⁺.

45

Krok 227c: 6-(aminometyl)chinolín

6-(Azidometyl)chinolín (320 mg) a trifenyfosfín (880 mg) boli rozpustené v 7 ml THF. Reakčná zmes bola spracovaná s 0,5 ml H₂O a zahrievaná do refluxu počas 7 hodín. Reakčná zmes bola ochladená a vytrepaná medzi Et₂O a 1N HCl. Vodná fáza sa potom nechala reagovať s 1N NaOH, dokiaľ nebola alkalická a extrahovaná do EtOAc. Organická fáza bola sušená nad Na₂SO₄ a zahustená za zníženého tlaku za zisku požadovanej zlúčeniny (70 mg) ako hnedého oleja. MS (CI) *m/e* 159 (M+H)⁺.

55

Príklad 228

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=NO(fenyl)

Zlúčenina podľa príkladu 220 (200 mg, 0,313 mmol) a hydrochlorid *O*-fenyhydroxylamínu (138 mg, 0,948 mmol, 3,0 ekv.) boli rozpustené v 4 ml MeOH. Potom bol pridaný trietylamin (118 μl, 0,847 mmol, 2,7 ekv.) a reakcia bola miešaná pri refluxe počas 3 hodín. Reakčná zmes bola ochladená a reakcia ukončená na-

60

sýteným roztokom NaHCO₃. Reakčná zmes bola extrahovaná dichlórmetánom (2 x 25 ml) a spojené organické fázy boli premyté H₂O a soľankou. Organická fáza bola sušená nad Na₂SO₄ a zahustená za zníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,2 % NH₄OH) bola získaná požadovaná látka (150 mg, zmes 3 : 2 izomérov oxímu) ako fialová pevná látka. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 218,1, 217,4, 205,0, 169,9, 169,8, 159,1, 159,1, 157,9, 157,6, 152,9, 150,8, 129,1, 129,0, 122,2, 122,1, 114,8, 114,6, 103,2, 103,1, 83,5, 83,4, 79,8, 79,6, 77,1, 77,0, 76,9, 70,2, 69,6, 65,8, 60,3, 58,1, 58,0, 58,0, 50,9, 50,9, 46,6, 46,6, 44,8, 44,7, 40,1, 38,7, 38,5, 37,4, 37,4, 28,2, 22,2, 22,1, 21,1, 21,1, 20,5, 20,1, 18,0, 17,9, 14,6, 14,5, 14,5, 14,4, 13,5, 13,5, 10,4, 10,2. MS(CI) *m/e* 732 (M+H)⁺. Anal. vypočítané pre C₃₈H₅₇N₃O₁₁. Namerané: C 62,30, H 7,76, N 5,74.

Príklad 229

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=NOCH₂(fenyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená zo zlúčeniny podľa príkladu 220 (201 mg, 0,314 mmol) a hydrochloridu *O*-benzylhydroxylamínu (150 mg, 0,940 mmol, 3,0 ekv.) podľa postupu opísaného pre príklad 228. Po chromatografii (SiO₂, 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,2 % NH₄OH) bola získaná požadovaná látka (170 mg, zmes 2 : 1 izomérov oxímu) vo forme bielej pevnej látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 218,1, 217,2, 205,1, 170,0, 169,8, 158,0, 157,9, 150,5, 147,8, 138,1, 137,8, 128,4, 128,0, 127,8, 103,3, 103,3, 83,7, 83,7, 79,6, 79,5, 77,5, 77,3, 77,0, 76,9, 76,1, 76,0, 70,4, 69,7, 66,0, 60,5, 58,2, 58,1, 58,0, 51,0, 51,0, 46,8, 46,5, 45,0, 44,9, 40,3, 38,9, 38,7, 37,6, 28,4, 22,5, 22,4, 21,3, 20,6, 20,2, 18,2, 18,1, 14,8, 14,7, 14,6, 14,4, 13,7, 13,7, 10,6, 10,5. MS(CI) *m/e* 746 (M+H)⁺. Anal. vypočítané pre C₃₉H₅₉N₃O₁₁. Namerané: C 62,89, H 8,04, N 5,42.

Príklad 230

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=NOCH₂(4-NO₂fenyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená zo zlúčeniny podľa príkladu 220 (200 mg, 0,313 mmol) a hydrochloridu *O*-(4-nitrobenzyl)hydroxylamínu (192 mg, 0,938 mmol, 3,0 ekv.) podľa postupu opísaného pre príklad 228. Po chromatografii (SiO₂, 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,2 % NH₄OH) bola získaná požadovaná látka (184 mg, zmes 2 : 1 izomérov oxímu) vo forme bielej pevnej látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 218,2, 217,3, 205,0, 169,9, 169,7, 157,8, 151,2, 148,7, 147,4, 145,7, 145,5, 128,4, 128,1, 123,6, 123,5, 103,2, 83,6, 83,5, 79,6, 79,4, 77,1, 76,9, 76,8, 74,5, 74,3, 70,2, 69,6, 65,8, 60,2, 58,0, 57,9, 57,8, 51,0, 51,9, 46,8, 46,6, 44,9, 44,7, 40,2, 38,7, 38,5, 37,5, 37,4, 28,2, 22,4, 22,2, 21,2, 21,2, 20,5, 20,1, 18,1, 17,9, 14,8, 14,5, 14,4, 13,5, 10,5, 10,4. MS(CI) *m/e* 791(M+H)⁺.

Príklad 231

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=NOCH₂(4-chinolyl)

Zlúčenina podľa príkladu 220 (200 mg, 0,313 mmol) a *O*-(4-chinolyl)metylhydroxylamín (200 mg, 0,86 mmol, 2,7 ekv.) boli rozpustené v 4 ml MeOH. Potom bol pridaný katalyzátor pTSA.H₂O a reakčná zmes bola miešaná pri refluxe počas 2 hodín. Reakcia bola ochladená a ukončená pridaním nasýteného roztoku NaHCO₃. Reakčná zmes bola extrahovaná dichlórmetánom (2 x 25 ml) a spojené organické fázy boli premyté H₂O a soľankou. Organická fáza bola sušená nad Na₂SO₄ a zahustená za zníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,2 % NH₄OH) bola získaná požadovaná látka (226 mg, zmes 2 : 1 izomérov oxímu) vo forme bielej pevnej látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 218,1, 217,3, 205,0, 170,0, 169,8, 158,0, 157,9, 151,3, 150,3, 148,7, 148,0, 143,2, 143,2, 130,1, 130,0, 129,1, 129,1, 126,7, 126,2, 123,4, 123,3, 119,9, 119,6, 103,2, 83,7, 83,6, 79,7, 79,5, 77,4, 77,2, 77,1, 77,0, 76,9, 72,6, 72,3, 70,3, 69,6, 65,8, 60,3, 58,1, 58,0, 57,9, 51,0, 50,9, 46,8, 46,6, 44,9, 44,8, 40,2, 38,8, 38,5, 37,5, 37,5, 28,2, 22,4, 22,2, 21,2, 21,2, 20,5, 20,2, 18,1, 18,0, 14,9, 14,6, 14,5, 13,6, 13,6, 10,6, 10,3. MS(CI) *m/e* 797 (M+H)⁺. Anal. vypočítané pre C₄₂H₆₀N₄O₁₁. Namerané: C 63,46, H 7,80, N 6,87.

O-(4-chinolyl)metylhydroxylamínové činidlo bolo pripravené nasledujúcim spôsobom:

Krok 231 a: *N*-(4-chinolyl)metoxyftalimid

6-(Hydroxymetyl)chinolín (1,20 g, 7,55 mmol), trifénylfosfín (2,27 g, 8,66 mmol, 1,15 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (1,42 g, 8,71 mmol, 1,15 ekv.) boli rozpustené v 40 ml suchého THF. Po kvapkách bol pridaný dietylazodikarboxylát (1,44 ml, 9,15 mmol, 1,21 ekv.) a reakčná zmes bola miešaná cez noc, potom zriedená 50 ml Et₂O a filtrovaná. Vzniknutá pevná látka bola rozpustená v dichlórmetáne a premytá 1N NaOH, H₂O a soľankou. Organická fáza bola sušená nad Na₂SO₄ a zahustená za zníženého tlaku, čím bola získaná požadovaná zlúčenina (2,03 g) vo forme vločkovitej bielej pevnej látky. MS(CI) *m/e* 305 (M+H)⁺.

Krok 231b: *O*-(4-chinolyl)metylhydroxylamín

N-(4-chinolyl)metoxyftalimid (2,00 g) bol suspendovaný v 95 % EtOH a potom bol pridaný hydrazín (0,30 ml). Reakčná zmes bola miešaná počas 3 hodín a potom filtrovaná. Filtrát bol zahustený za zníženého tlaku a vytrepán v malom množstve dichlórmetánu. Malé množstvo zostávajúceho ftalhydryzidu potom bolo odstránené filtráciou. Filtrát bol zahustený za zníženého tlaku za zisku požadovanej zlúčeniny (1,44 g) vo forme žltého oleja. MS (CI) *m/e* 175(M+H)⁺.

Príklad 232

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=NOCH₂(2-chinolyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená zo zlúčeniny podľa príkladu 220 (206 mg, 0,322 mmol) a *O*-(2-chinolyl)metylhydroxylamínu (120 mg, 0,681 mmol, 2,1 ekv.) postupom opísaným podľa príkladu 231. Po chromatografii (SiO₂, 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,2 % NH₄OH) bola získaná požadovaná látka (185 mg, zmes 3 : 1 izomérov oxímu) vo forme bielej pevnej látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 217,9, 217,2, 204,9, 169,9, 169,8, 159,0, 158,9, 157,8, 151,0, 148,7, 147,6, 136,5, 129,3, 129,2, 129,0, 127,5, 126,1, 126,0, 119,8, 119,6, 103,1, 83,5, 79,6, 79,4, 77,3, 77,0, 76,9, 76,9, 76,8, 76,7, 70,2, 69,5, 65,8, 60,4, 58,0, 58,0, 50,9, 46,5, 46,4, 44,8, 44,7, 40,1, 38,7, 38,5, 37,4, 37,4, 28,2, 22,3, 22,2, 21,2, 21,1, 20,5, 20,1, 18,1, 18,0, 14,5, 14,4, 14,3, 13,5, 10,4, 10,3. MS(CI) *m/e* 797 (M+H)⁺.

O-(2-chinolyl)metylhydroxylamínové činidlo bolo pripravené nasledujúcim spôsobom:

Krok 232a: *N*-(2-chinolyl)metoxyftalimid

2-(Hydroxymetyl)chinolín (1,20 g, 7,55 mmol), trifenyfosfin (1,00 g, 6,29 mmol, 1,05 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 ekv.) boli rozpustené v 25 ml suchého THF. Po kvapkách bol pridaný dietylazodikarboxylát (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,10 ekv.) a reakčná zmes bola miešaná cez noc. Reakčná zmes bola filtrovaná za vzniku bielej pevnej látky. Filtrát bol zahustený a druhá várka bola získaná trituráciou Et₂O, ktorá bola spojená s pôvodnou pevnou látkou a rekrystalizovaná z EtOH za zisku požadovanej zlúčeniny (1,53 g) vo forme vločkovitej bielej pevnej látky. MS(CI) *m/e* 305 (M+H)⁺.

Krok 232b: *O*-(2-chinolyl)metylhydroxylamín

N-(2-chinolyl)metoxyftalimid (1,53 g) bol suspendovaný v 95 % EtOH a potom bol pridaný hydrazín (0,30 ml). Reakčná zmes bola miešaná počas 5 hodín a potom filtrovaná. Filtrát bol zahustený za zníženého tlaku a vytrepán v malom množstve dichlórmetánu. Malé množstvo zostávajúceho ftalhydryzidu bolo potom odstránené filtráciou. Filtrát bol zahustený za zníženého tlaku za zisku požadovanej zlúčeniny (0,91 g) vo forme žltého oleja. MS (CI) *m/e* 175(M+H)⁺.

Príklad 233

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=NOCH₂(3-chinolyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená zo zlúčeniny podľa príkladu 220 (250 mg, 0,391 mmol) a *O*-(3-chinolyl)metylhydroxylamínu (160 mg, 0,909 mmol, 2,3 ekv.) postupom opísaným podľa príkladu 231. Po chromatografii (SiO₂, 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,2 % NH₄OH) bola získaná požadovaná látka (202 mg, zmes 2 : 1 izomérov oxímu) vo forme bielej pevnej látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 217,9, 217,1, 205,0, 169,9, 169,7, 157,9, 157,8, 151,0, 150,8, 148,4, 147,8, 135,4, 135,2, 130,6, 130,5, 129,3, 129,2, 128,0, 127,9, 127,9, 126,6, 126,5, 103,2, 83,6, 83,5, 79,5, 79,4, 77,2, 76,9, 76,7, 73,7, 73,4, 70,3, 69,6, 65,9, 60,3, 58,1, 57,9, 51,0, 50,9, 46,7, 46,4, 44,9, 44,7, 40,2, 38,8, 38,6, 37,5, 28,2, 22,4, 22,2, 21,2, 20,4, 20,1, 18,1, 18,0, 14,7, 14,6, 14,4, 14,3, 13,6, 13,5, 10,5, 10,3. MS(CI) *m/e* 797 (M+H)⁺. Anal. vypočítané pre C₄₂H₆₀N₄O₁₁. Name- rané C 63,00, H 7,56, N 6,79.

O-(3-chinolyl)metylhydroxylamínové činidlo bolo pripravené nasledujúcim spôsobom:

Krok 233a: *N*-(3-chinolyl)metoxyftalimid

3-(Hydroxymetyl)chinolín (400 mg, 2,52 mmol), trifenyfosfin (692 mg, 2,64 mmol, 1,05 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (430 mg, 2,64 mmol, 1,05 ekv.) boli rozpustené v 10 ml suchého THF. Po kvapkách bol pridaný dietylazodikarboxylát (0,44 ml, 2,80 mmol, 1,10 ekv.) a reakčná zmes bola miešaná cez noc, potom na dve hodiny umiestnená do chladničky a následne sifiltrovaná. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (0,69 g) vo forme vločkovitej bielej pevnej látky. MS(CI) *m/e* 305 (M+H)⁺.

Krok 233b: *O*-(3-chinolyl)metylhydroxylamín

N-(3-chinolyl)metoxyftalimid (0,69 g) bol suspendovaný v 95 % EtOH a potom bol pridaný hydrazín (0,10 ml). Reakčná zmes bola miešaná cez noc a potom bola filtrovaná. Filtrát bol zahustený za zníženého tlaku a vytrepán v malom množstve dichlórmetánu. Malé množstvo zostávajúceho ftalhydryzidu potom bolo

odstránené filtráciou. Filtrát bol zahustený za zníženého tlaku za zisku požadovanej zlučieniny (0,42 g) vo forme žltého oleja. MS (CI) m/e 175 (M+H)⁺.

Príklad 234

5 Zlučienina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=NOCH₂(6-chinolyl)

Požadovaná zlučienina bola pripravená zo zlučieniny podľa príkladu 220 (120 mg, 0,186 mmol) a *O*-(6-chinolyl)metylhydroxylamínu (92 mg, 0,529 mmol, 2,8 ekv.) postupom opísaným podľa príkladu 231. Po chromatografii (SiO₂, 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,2 % NH₄OH) bola získaná požadovaná látka (89 mg, zmes 3 : 1 izomérov oxímu) vo forme bielej pevnej látky. ¹³CNMR(CDCl₃) δ 217,9, 217,1, 204,9, 169,8, 169,6, 157,8, 157,7, 150,6, 150,1, 148,0, 147,8, 136,1, 136,1, 129,6, 129,4, 129,3, 128,0, 126,6, 126,3, 121,0, 103,0, 83,5, 83,4, 79,4, 79,3, 77,4, 77,0, 76,8, 76,7, 76,6, 75,5, 75,3, 70,1, 69,5, 65,7, 60,2, 58,0, 57,9, 57,8, 50,8, 46,6, 46,3, 44,8, 44,6, 40,1, 38,6, 38,4, 37,3, 28,1, 22,3, 22,1, 21,1, 20,4, 20,0, 18,0, 17,8, 14,7, 14,5, 14,3, 13,4, 10,4, 10,2. MS(CI) m/e 797 (M+H)⁺. Anal. vypočítané pre C₄₂H₆₀N₄O₁₁. Namerané C 63,03, H 7,60, N 6,69.

15

O-(6-chinolyl)metylhydroxylamínové činidlo bolo pripravené nasledujúcim spôsobom:

Krok 234a: *N*-(6-chinolyl)metoxyftalimid

6-(Hydroxymetyl)chinolín (520 mg, 3,27 mmol), trifenyfosfin (900 mg, 3,44 mmol, 1,05 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (560 mg, 3,43 mmol, 1,05 ekv.) boli rozpustené v 25 ml suchého THF. Po kvapkách bol pridaný dietylazodikarboxylát (574 μl, 3,63 mmol, 1,11 ekv.) a reakčná zmes bola miešaná cez noc. Reakčná zmes bola filtrovaná za vzniku bielej pevnej látky. Filtrát bol zahustený a druhá várka bola získaná tritiráciou Et₂O. Táto látka bola spojená s pôvodnou a rekryštalizovaná z EtOH. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlučienina (782 mg) vo forme vločkovitej bielej pevnej látky. MS(CI) m/e 305 (M+H)⁺.

25

Krok 234b: *O*-(2-chinolyl)metylhydroxylamín

N-(2-chinolyl)metoxyftalimid (782 mg) bol suspendovaný v 95 % EtOH a potom bol pridaný hydrazín (0,15 ml). Reakčná zmes bola miešaná cez noc a potom sfiltrovaná. Filtrát bol zahustený za zníženého tlaku a vytrepán v malom množstve dichlórmetánu. Malé množstvo zostávajúceho ftalhydrazidu potom bolo odstránené filtráciou. Filtrát bol zahustený za zníženého tlaku za zisku požadovanej zlučieniny (480 mg) vo forme žltého oleja. MS (CI) m/e 175(M+H)⁺.

30

Príklad 235

Zlučienina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=NOCH₂(1-naftyl)

35 Požadovaná zlučienina bola pripravená zo zlučieniny podľa príkladu 220 (117 mg, 0,183 mmol) a *O*-(1-naftyl)metylhydroxylamínu (80 mg, 0,462 mmol, 2,5 ekv.) postupom opísaným podľa príkladu 231. Po chromatografii (SiO₂, 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,1 % NH₄OH) bola získaná požadovaná látka (112 mg, zmes 2 : 1 izomérov oxímu) vo forme bielej pevnej látky. ¹³C NMR (CDCl₃) μ 217,8, 217,0, 205,0, 169,9, 169,7, 157,9, 157,8, 150,3, 147,7, 133,7, 133,1, 131,8, 128,7, 128,6, 128,4, 127,1, 126,8, 126,2, 125,6, 125,3, 124,1, 103,1, 103,1, 83,6, 79,5, 79,3, 77,2, 77,0, 76,9, 74,7, 74,3, 70,3, 69,6, 65,9, 60,5, 58,1, 58,0, 51,0, 50,9, 46,6, 46,3, 44,9, 44,8, 40,2, 38,8, 38,6, 37,5, 28,3, 22,4, 22,3, 21,2, 20,5, 20,0, 14,6, 14,5, 14,1, 13,6, 10,5, 10,3. MS(CI) m/e 796 (M+H)⁺. Anal. vypočítané pre C₄₃H₆₁N₃O₁₁. Namerané C 64,91, H 7,80, N 5,06.

40

O-(1-naftyl)metylhydroxylamínové činidlo bolo pripravené nasledujúcim spôsobom:

45

Krok 235a: *N*-(1-naftyl)metoxyftalimid

1-(Hydroxymetyl)naftalén (1,00 g, 6,33 mmol), trifenyfosfin (1,73 g, 6,60 mmol, 1,04 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 ekv.) boli rozpustené v 25 ml suchého THF. Po kvapkách bol pridaný dietylazodikarboxylát (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,09 ekv.) a reakčná zmes bola miešaná cez noc. Reakčná zmes bola zriedená 25 ml Et₂OH a na dve hodiny umiestnená do chladničky. Potom bola reakčná zmes filtrovaná za vzniku bielej pevnej látky. Pri rekryštalizácii z EtOH bola získaná požadovaná zlučienina (1,21 g) vo forme bielej pevnej látky. MS(CI) m/e 321 (M+NH₄)⁺.

50

Krok 235b: *O*-(1-naftyl)metylhydroxylamín

55 *N*-(1-naftyl)metoxyftalimid (1,21 g) bol suspendovaný v 95 % EtOH a potom bol pridaný hydrazín (0,20 ml). Reakčná zmes bola miešaná cez noc a potom filtrovaná. Filtrát bol zahustený za zníženého tlaku a vytrepán v malom množstve dichlórmetánu. Malé množstvo zostávajúceho ftalhydrazidu potom bolo odstránené filtráciou. Filtrát bol zahustený za zníženého tlaku za zisku požadovanej zlučieniny (480 mg) vo forme bezfarebného oleja. MS (CI) m/e 174(M+H)⁺.

60

Príklad 236

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(2\text{-naftyl})$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená zo zlúčeniny podľa príkladu 220 (122 mg, 0,191 mmol) a *O*-(2-naftyl)metylhydroxylamínu (62 mg, 0,358 mmol, 1,9 ekv.) postupom opísaným podľa príkladu 231. Po chromatografii (SiO_2 , 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,1 % NH_4OH) bola získaná požadovaná látka (100 mg, zmes 3 : 1 izomérov oxímu) vo forme bielej pevnej látky. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 217,8, 217,0, 204,9, 169,8, 169,6, 157,8, 157,7, 150,3, 147,8, 135,4, 135,1, 133,2, 132,9, 128,0, 127,9, 127,9, 127,5, 127,0, 126,7, 126,1, 125,8, 125,7, 125,7, 125,6, 103,1, 83,5, 83,5, 79,4, 79,3, 77,1, 76,9, 76,8, 76,1, 75,9, 70,2, 69,5, 65,8, 60,3, 58,0, 57,9, 57,9, 50,9, 46,6, 46,3, 44,8, 44,7, 40,1, 38,7, 38,5, 37,4, 28,1, 22,3, 22,1, 21,1, 20,4, 20,0, 18,0, 17,9, 14,6, 14,5, 14,4, 14,2, 13,5, 10,4, 10,2. MS(CI) *m/e* 796 (M+H)⁺. Anal. vypočítané pre $\text{C}_{43}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{11}$. Namerané C 64,59, H 7,72, N 5,14.

O-(2-naftyl)metylhydroxylamínové činidlo bolo pripravené nasledujúcim spôsobom:

15 Krok 236a: *N*-(2-naftyl)metoxyftalimid

2-(Hydroxymetyl)naftalén (1,00 g, 6,33 mmol), trifenyfosfín (1,73 g, 6,60 mmol, 1,04 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 ekv.) boli rozpustené v 25 ml suchého THF. Po kvapkách bol pridaný dietylazodikarboxylát (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,09 ekv.) a reakčná zmes bola miešaná cez noc. Reakčná zmes bola na dve hodiny umiestnená do chladničky a potom filtrovaná, prepláchnutá Et_2O . Týmto spôsobom bol získaný produkt (1,38 g) vo forme bielej pevnej látky. MS(CI) *m/e* 321 (M+ NH_4)⁺.

Krok 236b: *O*-(2-naftyl)metylhydroxylamín

N-(2-naftyl)metoxyftalimid (1,38 g) bol suspendovaný v 95 % EtOH a potom bol pridaný hydrazín (0,25 ml). Reakčná zmes bola miešaná cez noc a potom filtrovaná. Filtrát bol zahustený za zníženého tlaku a vytrepaný v malom množstve dichlórmetánu. Malé množstvo zostávajúceho ftalhydrazidu bolo odstránené filtráciou. Filtrát bol zahustený za zníženého tlaku za zisku požadovanej zlúčeniny (821 mg) ako bezfarebného oleja. MS (CI) *m/e* 174 (M+H)⁺.

Príklad 237

30 Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHOCH}_2(\text{fenylyl})$

Zlúčenina podľa príkladu 229 (120 mg, 0,161 mmol) bola rozpustená v MeOH (5 ml) a nechala sa reagovať s NaCNBH_3 (približne 120 mg) a dostatkom AcOH, až sa zmenil indikátor brómkrezolová zeleň z modrej farby na žltú. Po 20 hodinovom miešaní bola reakčná zmes naliata do nasýteného roztoku NaHCO_3 a extrahovaná dichlórmetánom. Organická fáza bola premytá nasýteným NaHCO_3 , H_2O a soľankou, sušená (Na_2SO_4) a zahustená za zníženého tlaku. Po chromatografii (SiO_2 , 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,2 % NH_4OH) bola získaná požadovaná látka (51 mg) vo forme bielej pevnej látky. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 219,0, 205,7, 170,5, 157,8, 138,3, 128,1, 127,5, 102,5, 83,6, 78,6, 77,0, 75,6, 70,2, 69,5, 66,0, 58,8, 58,3, 51,4, 50,7, 45,3, 45,0, 40,2, 39,1, 37,7, 28,3, 22,4, 21,3, 20,7, 18,2, 14,7, 13,7, 13,5, 12,8, 10,3. MS(CI) *m/e* 748 (M+H)⁺.

Príklad 238

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHOCH}_2(4\text{-NO}_2\text{-fenylyl})$

Zlúčenina podľa príkladu 230 (64 mg) bola rozpustená v MeOH (3 ml) a nechala sa reagovať s NaCNBH_3 (približne 100 mg) a dostatkom HCl, až sa sfarbil heliantínový indikátor do červena. Po 20 hodinovom miešaní bola reakčná zmes naliata do nasýteného roztoku NaHCO_3 a extrahovaná dichlórmetánom. Organická fáza bola premytá H_2O a soľankou, sušená (Na_2SO_4) a zahustená za zníženého tlaku. Po chromatografii (SiO_2 , 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,2 % NH_4OH) bola získaná požadovaná látka (35 mg) vo forme bielej pevnej látky. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 219,5, 205,5, 170,5, 157,8, 147,2, 146,8, 128,3, 123,4, 102,4, 83,6, 78,6, 76,8, 75,0, 74,3, 70,1, 69,5, 65,8, 58,4, 58,1, 51,3, 50,6, 45,3, 45,0, 40,1, 38,9, 37,7, 28,2, 22,2, 21,2, 20,7, 18,1, 14,6, 13,5, 13,3, 12,8, 10,2. MS(CI) *m/e* 793 (M+H)⁺.

Príklad 239

Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-fenylyl}$

55 Krok 239a: Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{-fenylyl}$

Zlúčenina podľa príkladu 220 (550 mg, 0,87 mmol) bola rozpustená v 16 ml suchého THF a ochladená pod atmosférou dusíka na teplotu 0 °C. Po kvapkách bol striekačkou pridávaný fenylmagnéziumbromid (3,0 M roztok v Et_2O , 3,0 ml, 6,0 mmol, 6,9 ekv.). Reakčná zmes bola miešaná počas 50 minút a potom bola reakcia ukončená pridaním nasýteného roztoku NH_4Cl . Reakčná zmes bola extrahovaná EtOAc a organická fáza bola premytá H_2O a soľankou, sušená (Na_2SO_4) a zahustená za zníženého tlaku. Po chromatografii (SiO_2 , 5 %

MeOH/dichlórmetán s 0,2 % NH₄OH) bola získaná požadovaná látka (295 mg) vo forme bielej pevnej látky. MS(CI) *m/e* 719 (M+H)⁺.

Krok 239b: Zlúčenina vzorca (18) zo schémy 4; R* je H, R^p je Ac, R je -CH₂C(OH)-fenyľ

Zlúčenina z predchádzajúceho kroku (180 mg, 0,250 mmol) bola rozpustená v 5 ml suchého dichlórmetánu a nechala sa reagovať s anhydridom kyseliny octovej (25 μ l, 0,269 mmol, 1,08 ekv.) a miešať cez noc. Potom bola reakcia ukončená pridaním nasýteného roztoku NaHCO₃. Reakčná zmes bola extrahovaná dichlórmetánom a organická fáza bola premytá soľankou, sušená (Na₂SO₄) a zahustená za zníženého tlaku. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná látka (160 mg) vo forme bielej pevnej látky. MS(CI) *m/e* 761 (M+H)⁺.

Krok 239c: Zlúčenina vzorca (18) zo schémy 4; R* je H, R^p je Ac, R je -CH₂C(O)-fenyľ

DMSO (145 μ l, 2,04 mmol, 14 ekv.) bol pridaný do chladeného (-78 °C) roztoku oxalylchloridu (145 ml, 1,32 mmol, 9 ekv.) v 4 ml dichlórmetánu pod atmosférou dusíka. Zlúčenina z predchádzajúceho kroku (113 mg, 0,149 mmol) bola rozpustená v 2 ml dichlórmetánu a potom počas 15 minút pridávaná do reakcie striekačkou. Po 1 hodinovom miešaní bol do reakčnej zmesi pridávaný Et₃N (0,37 ml, 2,65 mmol, 18 ekv.) a teplota bola pomaly zvýšená na -20 °C. Reakcia bola ukončená pridaním 5 % roztoku KH₂PO₄ a extrahovaná dichlórmetánom. Organická fáza bola premytá 5 % roztokom KH₂PO₄, H₂O a soľankou, sušená (Na₂SO₄) a zahustená za zníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 1 : 1 acetón : hexán) bola získaná požadovaná látka (42 mg) vo forme bieleho prášku. MS(CI) *m/e* 759 (M+H)⁺.

Krok 239d: Zlúčenina vzorca (IX); L je CO, T je NH, R je -CH₂C(OH)-fenyľ

Zlúčenina z predchádzajúceho kroku bola rozpustená v 5 ml MeOH a nechala sa stáť cez noc. Reakčná zmes bola zahustená za zníženého tlaku. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (38 mg) vo forme bielej pevnej látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 215,4, 206,1, 194,4, 169,6, 157,7, 135,5, 133,0, 128,5, 127,6, 103,0, 83,8, 79,6, 77,1, 77,1, 70,2, 69,5, 65,9, 65,4, 57,6, 50,9, 46,0, 44,6, 40,2, 38,9, 37,9, 28,4, 22,4, 21,3, 20,2, 18,9, 14,9, 13,9, 13,7, 13,6, 10,5.

MS(CI) *m/e* 717(M+H)⁺.

Príklad 240

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂C(O)-(4-F-fenyľ)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená zo zlúčeniny podľa príkladu 220 a 4-fluórphenylmagnéziumbromidu postupom podľa príkladu 239. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 215,3, 206,0, 192,8, 169,6, 165,7, 157,7, 131,5, 130,2, 115,6, 103,1, 83,8, 79,7, 77,3, 76,8, 70,3, 69,6, 65,8, 65,1, 57,6, 50,9, 46,0, 44,6, 40,2, 38,8, 37,8, 28,3, 22,4, 21,3, 20,2, 18,8, 14,8, 13,9, 13,7, 13,5, 10,4.

MS(CI) *m/e* 735 (M+H)⁺.

Príklad 241

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=NNHC(O)fenyľ

Zlúčenina podľa príkladu 220 (100 mg, 0,156 mmol) a hydrazid kyseliny benzoovej (50 mg, 0,370 mmol, 2,4 ekv.) boli rozpustené v 3 ml suchého dichlórmetánu. Potom boli pridané molekulové sitá (4Å) a reakcia bola miešaná cez noc. Zmes bola filtrovaná a filtrát bol zahustený za zníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,2 % NH₄OH) bola získaná požadovaná látka (29 mg) vo forme bielej pevnej látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 216,9, 204,2, 169,6, 164,3, 159,0, 148,8, 133,4, 131,2, 128,0, 127,7, 103,2, 83,9, 79,6, 77,6, 76,5, 70,1, 69,5, 65,7, 62,7, 57,8, 50,8, 46,9, 44,4, 40,0, 38,4, 37,3, 28,1, 21,9, 21,1, 20,7, 17,8, 15,0, 14,2, 13,3, 13,1, 10,0. MS(CI) *m/e* 759 (M+H)⁺.

Príklad 242

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂CH₂CH₂O-chinolyl

Zmes zlúčeniny podľa príkladu 104 (230 mg) a 10 % Pd/C (50 mg) v 30 ml metanolu a 15 ml etylacetátu bola prebublávaná dusíkom a miešaná pri 1 atm. vodíka pri laboratórnej teplote počas 22 hodín. Zmes bola filtrovaná a filtrát bol zahustený za zníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 5 % MeOH/dichlórmetán s 0,5 % NH₄OH) bola získaná požadovaná látka (175 mg) vo forme bielej pevnej látky. Anal. vypočítané pre C₄₂H₆₅N₃O₁₀: C 65,35, H 8,49, N 5,44. Namerané: C 65,73, H 8,77, N 5,17.

Príklad 243

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂(2-(3-chinolyl)cyklopropyl)

Do roztoku diazometánu (0,64 M, 3,12 ml, 2,00 mmol) v éteri bol pridaný roztok zlúčeniny podľa príkladu 104 (153 mg, 0,200 mmol) v dichlórmetáne (5,0 ml) pri teplote 0 °C pod atmosférou dusíka. Potom sa pridalo malé množstvo (2 mg) octanu paládia a zmes bola miešaná počas 20 minút. Potom bol pridaný ďalší podiel diazometánu (3 ml) a zmes bola miešaná ďalšiu hodinu. Rozpúšťadlá boli odparené a zvyšok bol pre-

čistený chromatografiou na stĺpci silikagélu (5 % MeOH/dichlórmetán s 0,5 % NH₄OH) za zisku požadovanej zlučieniny (100 mg) vo forme bielej pevnej látky. Anal. vypočítané pre C₄₃H₆₁N₃O₁₀: C 66,22, H 7,88, N 5,39. Namerané: C 66,05, H 8,08, N 5,02.

5 Príklad 244

Zlučienina vzorca (III): R^p je propanoyl, L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=CH(3-chinoly)

Do roztoku zlučieniny podľa príkladu 104 (152 mg) v dichlórmetáne bol pridaný anhydrid kyseliny propiónovej (52 μl) a trietylamin (56 μl) a zmes bola miešaná počas 24 hodín pri laboratórnej teplote. Zmes bola zriedená etylacetátom a premytá 5 % roztokom NaHCO₃ a soľankou, sušená (Na₂SO₄) a zahustená za zníženého tlaku. Zvyšok bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu (1 : 1 acetón : hexán). Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlučienina (119 mg) vo forme bielej peny. Anal. vypočítané pre C₄₅H₆₃N₃O₁₁: C 65,75, H 7,72, N 5,11. Namerané: C 65,67, H 7,92, N 4,77.

Príklad 245

15 Zlučienina vzorca (III): R^p je etylsukcinoyl, L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=CH(3-chinoly)

Do roztoku zlučieniny podľa príkladu 104 (153 mg, 0,200 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) pri teplote 0 °C bol pridaný etylsukcinylchlorid (29 μl) a trietylamin (56 μl) a zmes bola miešaná počas 24 hodín pri laboratórnej teplote. Zmes bola zriedená etylacetátom a premytá 5 % roztokom NaHCO₃ a soľankou, sušená (Na₂SO₄) a zahustená za zníženého tlaku. Zvyšok bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu (1 : 1 acetón : hexán) za zisku požadovanej zlučieniny (110 mg) vo forme bielej peny. Anal. vypočítané pre C₄₈H₆₇N₃O₁₃·H₂O C 63,21, H 7,63, N 4,61. Namerané: C 63,08, H 7,50, N 4,20.

Príklad 246

Zlučienina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂-C≡C-H

25 Krok 246a: Zlučienina 4 zo schémy 1a: V je *N*-*O*-(1-izopropoxycyklohexyl), R je -CH₂-C≡C-H, R^p je trimetylsilyl

Do roztoku 9-[*O*-(1-izopropoxycyklohexyl)oxímu 2',4"-bis-*O*-trimetylsilylerytromycínu A (100 g, 96,9 mmol, pripraveného spôsobom podľa U. S. patenty č. 4 990 602) pod atmosférou dusíka v THF (200 ml) bol pridaný bezvodý DMSO (200 ml) a zmes bola ochladená na teplotu 0 °C. Do tohto roztoku miešaného pod atmosférou dusíka bol pridaný propargylbromid (27 ml, 240 mmol, 80 % hmotn. v toluéne) a počas 25 minút potom roztok suchého KOH (13,6 g, 240 mmol) v bezvodom DMSO (300 ml). Zmes bola dôkladne miešaná počas 1 hodiny pri teplote 0 °C. Potom bol pridaný ďalší KOH (10,9 g, 190 mmol) a propargylbromid (21 ml, 190 mmol) a zmes bola miešaná pri teplote 0 °C pod atmosférou dusíka počas 1,5-hodiny. Pridanie KOH a propargylbromidu bolo opakované ešte 3-krát v intervaloch 1,5-hodiny. Zmes potom bola extrahovaná etylacetátom a organické fázy boli premyté vodou a soľankou a sušené (MgSO₄). Po odstránení rozpúšťadla za vákua bol získaný surový produkt (108 g), ktorý bol použitý priamo v ďalšom kroku.

Krok 246b: Zlučienina 5 zo schémy 1a; R je -CH₂-C≡C-H

Do roztoku zlučieniny z kroku 246a (108 g) v CH₃CN (300 ml) bola pridaná voda (150 ml) a kyselina octová (ľadová, 200 ml) a zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote počas približne 20 hodín. Potom bolo rozpúšťadlo odstránené za vákua pri teplote 40 °C a zvyšok bol extrahovaný EtOAc a postupne premyvaný 5 % roztokom Na₂CO₃ a soľankou. Organická fáza bola sušená nad MgSO₄, filtrovaná a zahustená, čím bola získaná požadovaná zlučienina (74 g) vo forme hnedej peny, ktorá bola použitá priamo v ďalšom kroku.

45 Krok 246c: Zlučienina 6 zo schémy 1a; R je -CH₂-C≡C-H

Zlučienina z kroku 246b (74 g) bola rozpustená v etanole (550 ml) a zriedená vodou (550 ml). Do tohto roztoku bol pridaný dusitan sodný (33 g, 0,48 mmol) a reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote počas 15 minút. Potom bola pri laboratórnej teplote počas 15 minút pridaná 4M HCl (125 ml, 0,48 mol), zmes sa zahrieva počas 2 hodín pri teplote 70 °C a potom bola ochladená na laboratórnu teplotu, zmes bola extrahovaná etylacetátom a organická fáza bola premytá 5 % roztokom Na₂CO₃ a soľankou, sušená nad MgSO₄, filtrovaná a koncentrovaná. Surový produkt bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu s mobilnou fázou so zložením 1 % metanol/dichlórmetán obsahujúci 0,5 % hydroxidu amónneho. Zlučienina bola kryštalizovaná z acetonitrilu za zisku požadovanej zlučieniny (27 g).

55 Krok 246d: Zlučienina 6A zo schémy 1c; R je -CH₂-C≡C-H

Do roztoku 19 g (246 mmol) zlučieniny z kroku 246c v bezvodom dichlórmetáne (100 ml) bol pridaný 4-dometylaminopyridín (105 g) a trietylamin (7,16 ml, 52 mmol). Zmes bola ochladená približne na teplotu 15 °C v chladnom vodnom kúpeli a počas 5 minút bol pridaný anhydrid kyseliny octovej (5,5 ml, 59 mmol). Po 5 minútovom miešaní pri teplote 15 °C bol vodný kúpeľ so studenou vodou odstránený a reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote počas 4 hodín. Zmes bola zriedená etylacetátom a premytá postupne

5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (dvakrát), vodou (dvakrát) a soľankou. Organické extrakty boli sušené nad síranom horečnatým, filtrované a zahustené za vákuua. Po sušení na konštantnú hmotnosť za vysokého vákuua bola získaná požadovaná zlúčenina (21 g).

5 Krok 246e: Zlúčenina 6B zo schémy 1c; R^P je acetyl, R je -CH₂-C≡C-H

Do roztoku z kroku 246d (21 g, 24,5 mmol) v THF (128 ml) a dimetylsulfoxide (48 ml) s teplotou 0 °C bol pridaný 1,1'-karbonyldiimidazol (14,3 g, 88,3 mmol). Po 5 minútovom miešaní bol pod atmosférou dusíka po častiach počas 1 hodiny pridávaný hydrid sodný (60 % disperzia v minerálnom oleji, 1,3 g, 32,5 mmol). Po pridaní bol chladiaci kúpeľ odstránený a zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote počas 3,5-hodín. Reakčná zmes bola znovu ochladená na teplotu 0 °C, zriedená etylacetátom (asi 400 ml) a reakcia bola ukončená pridaním 5 % vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Organické vrstvy boli postupne premývané vodou a soľankou, potom sušené nad síranom horečnatým. Roztok bol filtrovaný a zahustený za vákuua a sušený na konštantnú hmotnosť za zisku požadovanej zlúčeniny (23 g), ktorá bola použitá priamo v ďalšom kroku.

15

Krok 246f: Zlúčenina 6C zo schémy 1c; R^P je acetyl, R je -CH₂-C≡C-H

Tlaková nádoba obsahujúca zlúčeninu z kroku 246e (23 g, 24 mmol) v acetonitrile (250 ml) bola ochladená na teplotu -78 °C. Rovnaký objem kvapalného amoniaku (250 ml) bol nakondenzovaný do reakčnej banky, ktorá bola potom uzavretá a nechala sa za miešania ohriať na laboratórnu teplotu. Po 20 hodinách bola reakčná zmes znovu ochladená na teplotu -78 °C, tlaková banka bola otvorená a reakčná zmes sa nechala ohriať na laboratórnu teplotu. Po odparení všetkého kvapalného amoniaku bol za vákuua odstránený acetonitril a zvyšok bol sušený na konštantnú hmotnosť. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (21 g).

25 Krok 246g: Zlúčenina 6D zo schémy 1c; R^P je acetyl, R je -CH₂-C≡C-H

Do suspenzie zlúčeniny z kroku 246f (21 g) v zmesi 1 : 1 etanol/voda (200 ml) s teplotou 0 °C bola v priebehu 10 minút pridávaná 4 M kyselina chlorovodíková (125 ml). Po odstránení chladiaceho kúpeľa bola reakčná zmes miešaná pri laboratórnej teplote počas 26 hodín. Zmes bola zriedená vodou, ochladená na teplotu 0 °C a zalkalizovaná na pH 10 2N hydroxidom sodným. Zmes bola potom extrahovaná etylacetátom (400 ml) a organické vrstvy boli premyté vodou a soľankou. Organické extrakty boli sušené nad síranom horečnatým, filtrované a zahustené za vákuua. Po sušení na konštantnú hmotnosť bola získaná požadovaná zlúčenina (18 g), ktorá bola rekryštalizovaná zo zmesi etylacetát/hexán za vzniku prečistenej požadovanej zlúčeniny (8,5 g).

35 Krok 246h: Zlúčenina 6E zo schémy 1c; R^P je acetyl; R je -CH₂-C≡C-H

Do roztoku *N*-chlórsukcínimidu (2,3 g, 0,017 mol) v dichlórmetáne (100 ml) pri teplote -10 °C bol pridaný metylsírán (1,47 ml, 0,021 mol) počas 5 minút. Reakčná zmes bola miešaná počas 10 minút pri teplote -10 °C. Potom bol v priebehu 30 minút pridávaný roztok zlúčeniny získanej v kroku 246g (8,3 g, 0,012 mol) v dichlórmetáne (100 ml) a reakčná zmes bola miešaná počas 25 minút pri teplote -10 °C. Počas 5 minút bol pridaný trietylamin (1,6 ml, 0,021 mol) a reakčná zmes bola miešaná počas 50 minút pri teplote -10 °C. Reakcia potom bola ukončená pridaním 5 % vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a extrahovaná dichlórmetánom (300 ml). Organické vrstvy boli premyté 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a potom soľankou, sušené nad síranom horečnatým, filtrované a zahustené za vákuua. Surový produkt bol prečistený chromatografiou na kolóne silikagélu eluovanej postupne mobilnou fázou so zložením 30 % acetón-hexán a potom 50 % acetón-hexán. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (7,35 g).

45

Krok 246i: Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂-C≡C-H

Vzorka (72 mg) zlúčeniny z kroku 246h bola rozpustená v metanole (8 ml) a miešaná pri laboratórnej teplote počas 18 hodín. Po zahutnení za vákuua a sušení na konštantnú hmotnosť za vysokého vákuua bolo získané 65 mg čistej požadovanej zlúčeniny. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₃₃H₅₃N₂O₁₀ 637,3700; namerané *m/e* = 637,3718.

50

Príklad 247

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂-C≡C-(3-chinolyl)

55 Krok 247a: Zlúčenina 6E zo schémy 1c; R je -CH₂-C≡C-(3-chinolyl)

Do tlakovej banky vybavenej miešadlom bol vložený dichlór-bis(trifenylfosfín)-paládny komplex (6,2 mg), odplyný trietylamin (2,5 ml), odplyný *N,N*-dimetylformamid (0,5 ml), potom 3-bromchinolín (93 μl) a vzorka zlúčeniny z kroku 246h (300 mg) a nakoniec jodid meďnatý (0,84 mg). Reakčná zmes bola uzavretá pod atmosférou dusíka a zahrievaná pri teplote 60 °C počas 2 hodín. Po ochlodení na laboratórnu teplotu bola reakčná zmes zriedená zmesou 1 : 1 éter/etylacetát a premytá trikrát vodou a soľankou. Organické extrakty boli

60

sušené nad síranom horečnatým, filtrované a zahustené za vákua. Po sušení za vysokého vákua bolo získané 374 mg surovej zlúčeniny. Surový produkt bol prečistený chromatografiou na kolóne silikagélu eluovanej mobilnou fázou so zložením 30 % acetón-hexán za zisku požadovanej zlúčeniny (280 mg, 78 %). MS (APCI)⁺ *m/e* 806 (M+H)⁺.

5

Krok 247b: Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂-C≡C-(3-chinolylyl)

Zlúčenina podľa kroku 247a (270 mg) bola rozpustená v metanole a miešaná pri laboratórnej teplote počas 18 hodín. Po zahutnení za vákua a sušení na konštantnú hmotnosť za vysokého vákua bolo získané 260 mg surového produktu, ktorý bol prečistený chromatografiou na kolóne silikagélu eluovanej mobilnou fázou so zložením 98 : 1 : 1 dichlórmetán : metanol : hydroxid amónny za vzniku 221 mg požadovanej zlúčeniny. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₄₂H₅₈N₃O₁₀ = 764,4122; namerané *m/e* = 764,4121.

10

Príklad 248

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂-C≡C-(6-nitro-3-chinolylyl)

15

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 247, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu bol použitý 6-nitro-3-brómchinolín. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₄₂H₅₇N₄O₁₂ = 809,3973; namerané *m/e* = 809,3966.

Príklad 249

20

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂-C≡C-fenyl

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 247, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu bol použitý jódbenzén. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₃₉H₅₇N₂O₁₀ = 713,4013; namerané *m/e* = 713,3998.

25

Príklad 250

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂-C≡C-naftyl

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 247, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu bol použitý 1-jódnaftalén. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₄₃H₅₉N₂O₁₀ = 763,4170; namerané *m/e* = 763,4161.

30

Príklad 251

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂-C≡C-(2-naftyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 247, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu bol použitý 2-brómnaftalén. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₄₃H₅₉N₂O₁₀ = 763,4170; namerané *m/e* = 763,4150.

35

Príklad 252

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂-C≡C-(6-metoxi-2-naftyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 247, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu bol použitý 6-metoxi-2-brómnaftalén. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₄₄H₆₁N₂O₁₁ = 793,4275; namerané *m/e* = 793,4256.

40

Príklad 253

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂-C≡C-(6-chlór-2-naftyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 247, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu bol použitý 6-chlór-2-brómchinolín. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₄₂H₅₇N₃O₁₀Cl = 798,3732; namerané *m/e* = 798,3743.

45

Príklad 254

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂-C≡C-(6-chinolylyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 247, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu bol použitý 6-brómchinolín. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₄₂H₅₈N₃O₁₀ = 764,4122; namerané *m/e* = 764,4116.

50

Príklad 255

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂-C≡C-(2-metyl-6-chinolylyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 247, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu bol použitý 6-bróm-2-metylchinolín. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₄₃H₆₀N₃O₁₀ = 778,4279; namerané *m/e* = 778,4282.

55

Príklad 256

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(5-(N-(2\text{-pyridyl})\text{amino})\text{-karbonyl})\text{furanyl}$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 247, s tou výnimkou, že miesto 3-bróm-chinolínu bol použitý pyridín-2-yl-amid 5-bróm-furán-2-karboxylovej kyseliny. MS (FAB⁺): (M+H)⁺ *m/e* 823.

Príklad 257

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}-(1\text{-fenyletenyl})$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 247, s tou výnimkou, že miesto 3-bróm-chinolínu bol použitý α -brómstyrén. MS (ESI) *m/e* 739 (M+H)⁺.

Príklad 258

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-Br}$

Krok 258a: Zlúčenina 6E zo schémy 1c; R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-Br}$

Do roztoku zlúčeniny podľa príkladu 246, krok h (100 mg) v acetóne (1 ml) pod atmosférou dusíka bola pridaná kyselina octová (8,4 μl) pri laboratórnej teplote. Potom bol pripravený druhý roztok obsahujúci *N*-brómsukcinimid (39 mg) a dusičnan strieborný (2,5 mg) v 1 ml acetóne a miešaný pri laboratórnej teplote pod atmosférou dusíka počas 10 minút a ochladený na teplotu 0 °C. Potom bol do druhého roztoku naraz pridaný prvý roztok, chladiaci kúpeľ bol odstránený a vzniknutá reakčná zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote pod atmosférou dusíka počas 2 hodín. Reakčná zmes bola zriedená etylacetátom, potom bol pridaný nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote cez noc. Organická fáza bola oddelená, premytá soľankou a sušená (MgSO₄). Rozpúšťadlo bolo odstránené a zvyšok bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu eluovanom mobilnou fázou so zložením 40 % aceton/hexán za zisku požadovanej zlúčeniny (50 mg, 46 %).

Krok 258b: Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-Br}$

Vzorka (35 mg) zlúčeniny z kroku 258a bol rozpustený v metanole (2 ml) a miešaný pri laboratórnej teplote počas 16 hodín. Rozpúšťadlo bolo odstránené a zvyšok bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu eluovanom mobilnou fázou so zložením 5 : 94 : 1 metanol : dichlórmetán : 1 % NH₄OH za zisku požadovanej zlúčeniny (32 mg, 26 %). MS (ESI) *m/e* 715(M+H)⁺.

Príklad 259

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-(2,2\text{-dimetyl-1,3-dioxolán-4-yl})$

Krok 259a: Zlúčenina 6D zo schémy 1c: R je $-\text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH}$, R^p je acetyl

Do vzorky zlúčeniny z príkladu 176, krok d (5,0 g, 7,32 mmol, zlúčenina 6D zo schémy 1c, R je $-\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$, R^p je acetyl) a *N*-oxidu *N*-metylmorfolínu (1,7 g, 14,5 mmol) v THF (25 ml) pri laboratórnej teplote bol pridaný OsO₄ (4 % v H₂O, 0,090 ml, 0,0147 mmol) a zmes bola miešaná počas 24 hodín. Reakcia bola ukončená pridaním bisulfitu sodného (1,5 g) a vody (10 ml) a rozpúšťadlá boli odstránené za vákuu. Zvyšok bol rozpustený v etylacetáte a premytý nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodou a soľankou a sušený (Na₂SO₄). Rozpúšťadlo bolo odstránené za zisku požadovanej zlúčeniny (3,17 g).

Krok 259b: Zlúčenina 6D zo schémy 1c: R je $-\text{CH}_2-(2,2\text{-dimetyl-1,3-dioxolán-4-yl})$, R^p je acetyl, R^d je H

Do vzorky zlúčeniny z kroku 259a (500 mg, 0,70 mmol) a 2,2-dimetoxypropánu (0,26 ml, 2,1 mmol) v toluéne (7 ml) bola pridaná kyselina *p*-toluénsulfónová (160 mg, 0,84 mmol) a zmes bola miešaná pri teplote 55 °C počas 3 dní. Zmes bola zriedená etylacetátom a tento roztok bol premytý 10 % uhličitanom sodným, vodou a soľankou. Organická fáza bola sušená (Na₂SO₄) a rozpúšťadlo bolo odstránené za vzniku surovej zlúčeniny, ktorá bola prečistená chromatografiou na stĺpci silikagélu eluovanom mobilnou fázou so zložením 2 : 97 : 1 metanol : chloroform : hydroxid amónny. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (363 mg).

Krok 259c: Zlúčenina 6E zo schémy 1c: R je $-\text{CH}_2-(2,2\text{-dimetyl-1,3-dioxolán-4-yl})$, R^p je acetyl, R^d je H

Vzorka zlúčeniny z kroku 259b (356 mg, 0,47 mmol) bola oxidovaná *N*-chlórsukcinimidom a dimetylsulfidom podľa postupu z príkladu 1, krok f, za zisku požadovanej zlúčeniny (371 mg).

Krok 259d: Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-(2,2\text{-dimetyl-1,3-dioxolán-4-yl})$

Vzorka zlúčeniny z kroku 259c (100 mg, 0,13 mmol) bola miešaná v metanole (4 ml) cez noc pri laboratórnej teplote. Rozpúšťadlo bolo odstránené a zvyšok bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu eluovanom mobilnou fázou so zložením 0,9 : 98 : 1 metanol : chloroform : hydroxid amónny. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (87 mg). MS *m/e* 713 (M+H)⁺.

Príklad 260

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$

Vzorka zlúčeniny z príkladu 259 (100 mg, 0,13 mmol) bola miešaná pri refluxe s kyselinou *p*-toluénsulfónovou (35 mg, 0,18 mmol) v 4 : 1 THF/voda (2,5 ml) počas 3 hodín. Zmes bola zriedená etylacetátom a tento roztok bol premytý 10 % uhličitanom sodným, vodou a soľankou. Organická fáza bola sušená (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo bolo odstránené za vzniku surovej zlúčeniny, ktorá bola prečistená chromatografiou na stĺpci silikagélu eluovanom mobilnou fázou so zložením 2 : 97 : 1 metanol : chloroform : hydroxid amónny. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (61 mg). MS *m/e* 689 (M+H)⁺.

10 Príklad 261

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{fenyl}$

Do vzorky zlúčeniny z príkladu 220 (550 mg, 0,87 mmol) v suchom THF (16 ml) pri teplote 0 °C pod atmosférou dusíka bol po kvapkách pridávaný roztok fenylmagnéziumbromidu (3,0 M, 2,0 ml, 6,0 mmol) v éteri. Zmes bola miešaná počas približne 1 hodiny a reakcia bola ukončená pridaním nasýteného roztoku chloridu amónneho, zmes bola extrahovaná etylacetátom a tento roztok bol premytý 10 % uhličitanom sodným, vodou a soľankou a sušený (Na_2SO_4). Rozpúšťadlo bolo odstránené a zvyšok bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu eluovanom mobilnou fázou so zložením 10 : 90 : 0,5 metanol : chloroform : hydroxid amónny. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (235 mg) vo forme dvoch izomérov. Izomér A: MS *m/e* 719 (M+H)⁺. Izomér B: MS *m/e* 719 (M+H)⁺.

20

Príklad 262

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je N(NH₂), R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Do vzorky zlúčeniny z príkladu 102, krok b (793 mg, 1,00 mmol) v zmesi 9 : 1 acetonitril : voda (10 ml) bol pridávaný hydrazín (85 % vodný roztok, 0,50 ml, 10,0 mmol) a zmes bola miešaná pri laboratórnej teplote pod atmosférou dusíka počas 4 dní. Zmes bola zriedená etylacetátom a organická fáza bola premytá vodou a soľankou a sušená (Na_2SO_4). Rozpúšťadlo bolo odstránené a zvyšok bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu eluovanom mobilnou fázou so zložením 5 : 95 : 0,5 metanol : dichlórmetán : hydroxid amónny. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (91 mg). MS *m/e* 654 (M+H)⁺.

25

30 Príklad 263

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je N(NH₂), R je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinoly})$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto zlúčeniny podľa príkladu 177 bola použitá zlúčenina podľa príkladu 262. MS *m/e* 781 (M+H)⁺. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{10} = 781,4176$; namerané *m/e* = 781,4188.

35

Príklad 264

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je N(NH₂), R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-chinoly})$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 3, s tou výnimkou, že miesto zlúčeniny podľa príkladu 3 bola použitá zlúčenina podľa príkladu 262. MS *m/e* 768 (M+H)⁺. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{10} = 768,4435$; namerané *m/e* = 768,4437.

40

Príklad 265

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{naftyl}$

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 1-brómnaftalén. MS *m/e* 764 (M+H)⁺.

45

Príklad 266

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3-(2\text{-furanyl})-6\text{-chinoly})$

Zmes vzorky 2'-acetylovaného derivátu zlúčeniny podľa príkladu 219 (acetylovaného postupom podľa príkladu 177, krok a) (177 mg, 0,200 mmol), 2-(tributylstanyl)fúranu (78 μl, 0,200 mmol) a Pd(trifenylfosfinu)₄ (23 mg, 0,020 mmol) v suchom toluéne bola zahrievaná v uzavretej skúmavke pri teplote v rozmedzí 60 °C až 90 °C počas 20 hodín. Zmes bola potom zriedená etylacetátom a tento roztok bol premytý 5 % hydrogenuhlčitanom sodným a soľankou a sušený (Na_2SO_4). Rozpúšťadlo bolo odstránené a zvyšok bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu eluovanom mobilnou fázou so zložením 1 : 1 acetónhexán za zisku požadovanej zlúčeniny, ktorá bola potom miešaná počas 48 hodín s metanolom a rozpúšťadlo bolo odstránené. Zvyšok bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu eluovanom mobilnou fázou so zložením 95 : 5 : 0,5 dichlórmetán : metanol : dimetylamin. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (102 mg). MS *m/e* 832 (M+H)⁺. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: $\text{C}_{46}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{11} = 832,4384$; namerané *m/e* = 832,4384.

50

55

60

Príklad 267

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(8-chlór-3-chinoly)

- Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 3-bromchinolínu z príkladu 178 bol použitý 8-chlór-3-brómchinolín. MS *m/e* 800 (M+H)⁺. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₄₂H₅₈N₃O₁₀ = 800,3889; namerané *m/e* = 800,3890.

Príklad 268

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂-CH=CH-(4-chlór-2-trifluórmetyl-6-chinoly)

- Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 6-bróm-4-chlór-2-trifluórmetylchinolín. MS *m/e* 868 (M+H)⁺.

Príklad 269

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂-CH=CH-(2-fluórenyl)

- Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 2-brómfluorén. MS *m/e* 803 (M+H)⁺.

Príklad 270

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(9-fluorenón-2-yl)

- Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 2-jód-9-fluorenón. MS *m/e* 817 (M+H)⁺. C₄₆H₆₀N₂O₁₁: C 67,63, H 7,40, N 3,43. Namerané: C 68,11, H 8,08, N 3,21.

Príklad 271

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(6-benzoyl-2-naftyl)

- Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 6-benzoyl-2-(trifluórmetylsulfonyloxy)naftalén (pripravený zo 6-benzoyl-2-naftolu reakciou s anhydridom kyseliny trifluórmetylsulfónovej). MS *m/e* 869 (M+H)⁺.

Príklad 272

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(7-metoxy-2-naftyl)

- Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 7-metoxy-2-(trifluórmetylsulfonyloxy)naftalén (pripravený zo 7-metoxy-2-naftolu reakciou s anhydridom kyseliny trifluórmetylsulfónovej). MS *m/e* 795 (M+H)⁺. C₄₄H₆₂N₂O₁₁.0,5 H₂O: C 65,73, H 7,90, N 3,48. Namerané: C 65,62, H 8,06, N 3,49.

Príklad 273

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(3-fenyl-6-chinoly)

- Zmes vzorky 2'-acetylovaného derivátu zlúčeniny podľa príkladu 219 (acetylovaného postupom podľa príkladu 177, krok a) (177 mg, 0,200 mmol), Pd(trifenylfosfín)₄ (11,5 mg, 0,010 mmol), CuBr (1,43 mg) a (tributylstanyl)benzénu (78,3 μl) v dioxáne (2 ml) bol zahrievaný v uzavretej skúmavke pri 100 °C počas 15 hodín. Zmes potom bola zriedená etylacetátom a tento roztok bol premytý 5 % roztokom uhličitanu sodného a soľankou a sušený (Na₂SO₄). Rozpúšťadlo bolo odstránené a zvyšok bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu za vzniku acetylovanej požadovanej zlúčeniny, ktorá bola následne miešaná počas 48 hodín s metanolom a rozpúšťadlo bolo odstránené. Zvyšok bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu. Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (54,2 mg). MS *m/e* 842 (M+H)⁺.

Príklad 274

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(3-(2-pyridyl)-6-chinoly)

- Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 273, s tou výnimkou, že miesto 2-(tributylstanyl)furánu z príkladu 273 bol použitý 2-(tributylstanyl)pyridín. MS *m/e* 841 (M+H)⁺.

Príklad 275

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(3-(2-tiofenyl)-6-chinoly)

- Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 273, s tou výnimkou, že miesto 2-(tributylstanyl)furánu z príkladu 273 bol použitý 2-(tributylstanyl)tiofén. MS *m/e* 848 (M+H)⁺.

Príklad 276

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(4-metylnaftyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 2'-acetylovanej zlúčeniny podľa príkladu 177 bola použitá 2'-benzoylovaná zlúčenina podľa príkladu 102, krok c, a miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 1-bróm-4-metylnaftalén. MS *m/e* 779 (M+H)⁺. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₄₄H₆₂N₂O₁₀ 779,4483; namerané *m/e* = 779,4495.

Príklad 277

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(6-β-D-galaktopyranozyl-2-naftyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 2'-acetylovanej zlúčeniny podľa príkladu 177 bola použitá 2'-benzoylovaná zlúčenina podľa príkladu 102, krok c, a miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 6-bróm-2-naftyl-β-D-galaktopyranozid (získaný od Sigma Aldrich). MS *m/e* 943 (M+H)⁺.

Príklad 278

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(7-chinolyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 2'-acetylovanej zlúčeniny podľa príkladu 177 bola použitá 2'-benzoylovaná zlúčenina podľa príkladu 102, krok c, a miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 7-(trifluórmetylsulfonyl)chinolín. MS *m/e* 766 (M+H)⁺.

Príklad 279

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH-CH-(4-fluórnaftyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 2'-acetylovanej zlúčeniny podľa príkladu 177 bola použitá 2'-benzoylovaná zlúčenina podľa príkladu 102, krok c, a miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 1-bróm-4-fluórnaftalén. MS *m/e* 783 (M+H)⁺. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₄₃H₅₉N₂O₁₀ 783,4227; namerané *m/e* = 783,4223.

Príklad 280

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(3-bifenyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 2'-acetylovanej zlúčeniny podľa príkladu 177 bola použitá 2'-benzoylová zlúčenina podľa príkladu 102, krok c, a miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 3-brómbifenyl. MS *m/e* 791 (M+H)⁺. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₄₅H₆₃N₂O₁₀ = 791,4483; namerané *m/e* = 791,4492.

Príklad 281

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(5-nitronaftyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 2'-acetylovanej zlúčeniny podľa príkladu 177 bola použitá 2'-benzoylová zlúčenina podľa príkladu 102, krok c, a miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 1-bróm-5-nitronaftalén.

Príklad 282

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(4-pyrolylfenyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 2'-acetylovanej zlúčeniny podľa príkladu 177 bola použitá 2'-benzoylová zlúčenina podľa príkladu 102, krok c, a miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 1-(4-jódfenyl)-pyrol. MS *m/e* 780 (M+H)⁺. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₄₃H₆₁N₃O₁₀ = 780,4430; namerané *m/e* = 780,4424.

Príklad 283

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(6-metoxi-2-naftyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 2'-acetylovanej zlúčeniny podľa príkladu 177 bola použitá 2'-benzoylová zlúčenina podľa príkladu 102, krok c, a miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 2-bróm-6-metoxynaftalén. MS *m/e* 795 (M+H)⁺. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₄₄H₆₂N₂O₁₁ = 795,4426; namerané *m/e* = 795,4426.

Príklad 284

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(3,5-dichlórfenyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 2'-acetylovanej zlúčeniny podľa príkladu 177 bola použitá 2'-benzoylová zlúčenina podľa príkladu 102, krok c,

a miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 1,3-dichlór-5-jódbenzén. MS m/e 783 (M+H)⁺. HR-MS (FAB): vypočítané m/e pre (M+H)⁺: C₃₉H₃₇Cl₂N₂O₁₀ = 783,3390; namerané m/e = 783,3392.

Príklad 285

5 Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂-(3-jodfenyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 1, kroky a-f, s tou výnimkou, že na prípravu zlúčeniny 9 zo schémy 1b, kde R je 3-jódfenylmetyl a R^p je benzoyl, bol miesto alylbromidu z príkladu 1, krok a, použitý 3-jódbenzylbromid. Potom bolo uskutočnené spracovanie tejto zlúčeniny podľa postupu z príkladu 102. MS m/e 815 (M+H)⁺.

10

Príklad 286

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂-(3-(2-furanyl)fenyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 266, s tou výnimkou, že miesto zlúčeniny podľa príkladu 265 bola použitá zlúčenina podľa príkladu 285. MS m/e 689 (M+H)⁺.

15

Príklad 287

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(6-hydroxy-2-naftyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 2'-acetylovannej zlúčeniny podľa príkladu 177 bola použitá 2'-benzoylová zlúčenina podľa príkladu 102, krok c, a miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 6-bróm-2-naftol. MS m/e 781 (M+H)⁺.

20

Príklad 288

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(6-(2-brómetoxy)-2-naftyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 6-bróm-2-(brómetoxy)naftalén. MS m/e 887 (M+H)⁺.

25

Príklad 289

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(6-(2-tetrazolyl)etoxy)-2-naftyl)

30 Do vzorky zlúčeniny z príkladu 288 (371 mg, 0,4 mmol) v acetonitrile (4 ml) bol pridaný tetrazol (138 mg, 2 mmol) a trietylamin (0,556 ml, 4 mmol) a zmes bola zahrievaná pri teplote 60 °C pod atmosférou dusíka cez noc. Prehавé zložky boli odstránené za vákuu a zvyšok bol rozpustený v etylacetáte. Tento roztok bol premytý 5 % vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a soľankou, sušený (Na₂SO₄) a zahustený. Zvyšok bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu eluovanom mobilnou fázou so zložením 97 : 3 : 35 : 0,5 dichlórmetán : metanol : hydroxid amónny. Tento produkt bol potom miešaný počas 2 dní v metanole pri laboratórnej teplote a prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu eluovanom 99 : 1 : 0,5 dichlórmetán : metanol : hydroxid amónny. MS m/e 877 (M+H)⁺.

Príklad 290

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-naftyl

40 Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 178, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu z príkladu 178 bol použitý 1-brómnaftalén. MS m/e xxx (M+H)⁺.

Príklad 291

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂C≡C-(2-fenyletenyl)

45 Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 247, s tou výnimkou, že miesto 3-brómchinolínu bol použitý beta-brómstyren. MS m/e 739 (M+H)⁺.

Príklad 292

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=CH-(5-(3-izoxazolyl)-2-tiofenyl)

50

Krok 292a: Zlúčenina 37 zo schémy 7, kde RBB je OH

55 Do 11,8 ml (11,8 mmol) borán-THF komplexu (1 molárny roztok v tetrahydrofuráne) pri teplote -10 °C bol pridaný 2-metyl-2-butén (2,7 ml, 24 mmol). Reakčná zmes bola miešaná pri teplote 0 °C počas 2 hodín a naraz bol pridaný oddelene pripravený roztok obsahujúci zlúčeninu z príkladu 246, krok h (zlúčenina 6E zo schémy 1c; R^p je acetyl, R je -CH₂-C≡C-H, 2 g, 2,95 mmol) v 10 ml tetrahydrofuráne. Reakčná zmes bola miešaná pri teplote 0 °C počas 1 hodiny, potom sa nechala ohriať na laboratórnu teplotu. Po 3 hodinách bola reakčná zmes ochladená na teplotu 0 °C a potom bol pridaný 5 % vodný roztok uhličitanu sodného, zmes bola extrahovaná etylacetátom a organické vrstvy boli premyté soľankou a sušené nad síranom horečnatým. Zahustením a sušením za vákuu bolo získané 3,6 g surovej zlúčeniny, ktorá bola prečistená chromatografiou

na stĺpci silikagélu eluovanom mobilnou fázou acetón/hexán (1 : 1). Týmto spôsobom bola získaná požadovaná zlúčenina (0,85 g, 40 %).

Krok 292b: Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R^P je acetyl, R je -CH₂-CH=CH-(5-(3-izoxazolyl)-2-tiofenyl)

Tlaková nádoba vybavená miešadlom bola naplnená 100 mg (0,138 mmol) zlúčeniny z kroku 292a, uhlíčanom draselným (42 mg, 0,3 mmol), 2-bróm-5-(izoxazolyl-3-yl)tiofénom (48 mg, 0,21 mmol), octanom paládnatým (0,15 mg, 0,7 mmol), 0,75 ml acetónu a 0,75 ml vody. Na odplynutie reakčnej zmesi boli uskutočnené dva cykly zmrazenia a roztavenia. Potom bola reakčná nádoba uzavretá pod atmosféru dusíka a zahrievaná pri teplote 65 °C počas 2 hodín. Zmes bola zriedená etylacetátom a premytá postupne vodou a soľankou. Organické extrakty boli sušené nad síranom horečnatým, zahustené za vákuua a sušené na konštantnú hmotnosť za vysokého vákuua za vzniku 140 mg surovej zlúčeniny.

Krok 292c: Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂-CH=CH-(5-(3-izoxazolyl)-2-tiofenyl)

Zlúčenina z kroku 292b (140 mg) bola rozpustená v 5 ml metanolu a roztok bol miešaný pri laboratórnej teplote počas 20 hodín, potom bol zahustený za vákuua a sušený na konštantnú hmotnosť. Surový produkt bol prečistený chromatografiou na stĺpci silikagélu eluovanom mobilnou fázou so zložením 98 : 1 : 1 dichlórmetán : metanol : hydroxid amónny za vzniku 34 mg požadovanej zlúčeniny. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₄₀H₅₈N₃O₁₁S = 788,3792; namerané *m/e* = 788,3809.

Príklad 293

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=CH-(1,3-dimetyl-2,4-dioxo-5-pyrimidinyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 292, s tou výnimkou, že miesto 2-bróm-5-(izoxazol-3-yl)tiofénu bol použitý 5-bróm-1,3-dimetyluracil. HR-MS (FAB): vypočítané *m/e* pre (M+H)⁺: C₃₉H₆₁N₄O₁₂ = 777,4286; namerané *m/e* = 777,4291.

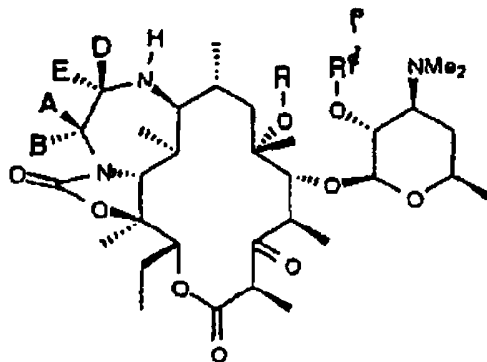
Príklad 294

Zlúčenina vzorca (IX): L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=CH-(5-(2-pyridyl)aminokarbonyl-2-furanyl)

Požadovaná zlúčenina bola pripravená postupom podľa príkladu 292, s tou výnimkou, že miesto 2-bróm-5-(izoxazol-3-yl)tiofénu bol použitý pyridín-2-yl-amid 5-bróm-furán-2-karboxylovej kyseliny. MS (ESI)⁺: (M+H)⁺ @ *m/e* 825.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina vzorca



(IV-A)

alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, v ktorej
R^P je vodík alebo ochranná skupina hydroxyskupiny;

R je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z

(1) metylu substituovaného časťou vybranou zo skupiny pozostávajúcej z

(a) CN,

(b) F,

(c) S(O)_nR¹⁰, kde n je 0, 1 alebo 2 a

kde R¹⁰ je C₁-C₃-alkyl alebo arylom substituovaný C₁-C₃-alkyl alebo heteroarylom substituovaný C₁-C₃-alkyl,

(d) NHC(O)R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,

- (e) $\text{NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, kde R^{11} a R^{12} sú nezávisle vybrané z vodíka, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylu, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylu substituovaného arylom, substituovaného arylu, heteroarylu, substituovaného heteroarylu,
- (f) arylu,
- (g) substituovaného arylu,
- 5 (h) heteroarylu a
- (i) substituovaného heteroarylu,
- (2) $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alkylu substituovaného jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z
- (a) halogénu,
- 10 (b) hydroxyskupiny,
- (c) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxyskupiny,
- (d) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy- $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxyskupiny,
- (e) oxoskupiny,
- (f) $-\text{N}_3$,
- 15 (g) $-\text{CHO}$,
- (h) $-\text{O}-\text{SO}_2$ -(substituovaný $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl),
- (i) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, kde R^{13} a R^{14} sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z
- (i) vodíka,
- (ii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkylu,
- 20 (iii) substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkylu,
- (iv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkenylu,
- (v) substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkenylu,
- (vi) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkinylu,
- (vii) substituovaného $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkinylu,
- 25 (viii) arylu,
- (ix) $\text{C}_3\text{-C}_8$ cykloalkylu,
- (x) substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_8$ cykloalkylu,
- (xi) substituovaného arylu,
- (xii) heterocykloalkylu,
- 30 (xiii) substituovaného heterocykloalkylu,
- (xiv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkylu substituovaného arylom,
- (xv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkylu substituovaného substituovaným arylom,
- (xvi) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkylu substituovaného heterocykloalkylom,
- (xvii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkylu substituovaného substituovaným heterocykloalkylom,
- 35 (xviii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkylu substituovaného $\text{C}_3\text{-C}_8$ cykloalkylom,
- (xix) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkylu substituovaného substituovaným $\text{C}_3\text{-C}_8$ cykloalkylom,
- (xx) heteroarylu,
- (xxi) substituovaného heteroarylu,
- (xxii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkylu substituovaného heteroarylom a
- 40 (xxiii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkylu substituovaného substituovaným heteroarylom,
- alebo
- R^{13} a R^{14} vytvárajú spolu s atómom, na ktorý sú naviazané, 3 až 10 členný heterocykloalkylový kruh, ktorý môže byť substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny pozostávajúcej z
- 45 (i) halogénu,
- (ii) hydroxyskupiny,
- (iii) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxyskupiny,
- (iv) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy- $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxyskupiny,
- (v) oxoskupiny,
- 50 (vi) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylu,
- (vii) halogén- $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylu a
- (viii) $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy- $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylu,
- (j) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^{10} má definovaný význam,
- (k) $-\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, kde R^{11} a R^{12} majú definovaný význam,
- 55 (l) $=\text{N-O-R}^{10}$, kde R^{10} má definovaný význam,
- (m) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
- (n) $\text{O-S(O)}_n\text{R}^{10}$, kde n je 0, 1 alebo 2 a R^{10} má definovaný význam,
- (o) arylu,
- (p) substituovaného arylu,
- 60 (q) heteroarylu,

- (r) substituovaného heteroarylu,
 (s) substituovaného C₃-C₈cykloalkylu,
 (t) C₁-C₁₂alkylu substituovaného heteroarylom,
 (u) heterocykloalkylu,
 5 (v) substituovaného heterocykloalkylu,
 (w) NHC(O)R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 (x) NHC(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam,
 (y) =N-NR¹³R¹⁴, kde R¹³ a R¹⁴ majú definovaný význam,
 (z) =N-R⁹, kde R⁹ je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:
 10 (i) C₁-C₆-alkylu prípadne substituovaného substituentom vybraným zo skupiny pozostávajúcej z
 (aa) arylu,
 (bb) substituovaného arylu,
 (cc) heteroarylu a
 (dd) substituovaného heteroarylu,
 15 (ii) arylu,
 (iii) substituovaného arylu,
 (iv) heteroarylu,
 (v) substituovaného heteroarylu a
 (vi) heterocykloalkylu,
 20 (aa) =N-NHC(O)R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam, a
 (bb) =N-NHC(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam;
 (3) C₃-alkenylu substituovaného časťou vybranou zo skupiny pozostávajúcej z
 (a) halogénu,
 (b) -CHO,
 25 (c) -CO₂R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 (d) -C(O)-R⁹, kde R⁹ má definovaný význam,
 (e) -C(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam,
 (f) -C≡N,
 (g) arylu,
 30 (h) substituovaného arylu,
 (i) heteroarylu,
 (j) substituovaného heteroarylu,
 (k) C₃-C₇cykloalkylu a
 (l) C₁₂alkylu substituovaného heteroarylom,
 35 (4) C₄-C₁₀alkenylu;
 (5) C₄-C₁₀-alkenylu substituovaného jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny pozos-
 távajúcej z
 (a) halogénu,
 (b) C₁-C₃alkoxyskupiny,
 40 (c) oxoskupiny,
 (d) -CHO,
 (e) -CO₂R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 (f) -C(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam,
 (g) -NR¹³R¹⁴, kde R¹³ a R¹⁴ majú definovaný význam,
 45 (h) =N-O-R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 (i) -C≡N,
 (j) O-S(O)_nR¹⁰, kde n je 0, 1 alebo 2 a R¹⁰ má definovaný význam,
 (k) arylu,
 (l) substituovaného arylu,
 50 (m) heteroarylu,
 (n) substituovaného heteroarylu,
 (o) C₃-C₇-cykloalkylu,
 (p) C₁-C₁₂alkylu substituovaného heteroarylom,
 (q) NHC(O)R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam,
 55 (r) NHC(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam,
 (s) =N-NR¹³R¹⁴, kde R¹³ a R¹⁴ majú definovaný význam,
 (t) =N-R⁹, kde R⁹ má definovaný význam,
 (u) =N-NHC(O)R¹⁰, kde R¹⁰ má definovaný význam, a
 (v) =N-NHC(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² majú definovaný význam;
 60 (6) C₃-C₁₀alkinylu; a

(7) C₃-C₁₀alkynylu substituovaného jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z

- (a) trialkylsilylu,
- (b) arylu,
- (c) substituovaného arylu,
- (d) heteroarylu a
- (e) substituovaného heteroarylu;

a

A, B, D a E, s podmienkou, že aspoň dve z A, B, D a E sú vodík, sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z:

- (a) vodíka;
- (b) C₁-C₆alkylu, prípadne substituovaného jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z:

- (i) arylu;
- (ii) substituovaného arylu;
- (iii) heteroarylu;
- (iv) substituovaného heteroarylu;
- (v) heterocykloalkylu;
- (vi) hydroxyskupiny;
- (vii) C₁-C₆alkoxyskupiny;
- (viii) halogénu vybraného z Br, Cl, F alebo I; a

(ix) NR⁷R⁸, kde R⁷ a R⁸ sú nezávisle vybrané z vodíka a C₁-C₆alkylu, alebo R⁷ a R⁸ vytvárajú dohromady s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, 3 až 7 členný kruh, ktorý môže, pokiaľ ide o 5 až 7 členný kruh, prípadne obsahovať heteroskupinu vybranú zo skupiny pozostávajúcej z -O-, -NH-, -N-(C₁-C₆alkyl)-, -N(aryl)-, -N(aryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(substituovaný aryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(substituovaný heteroaryl-C₁-C₆alkyl)- a -S- alebo -S(O)_n-, kde n je 1 alebo 2,

(c) C₃-C₇cykloalkylu;

(d) arylu;

(e) substituovaného arylu;

(f) heteroarylu;

(g) substituovaného heteroarylu;

(h) heterocykloalkylu a

(i) skupiny vybranej z bodu (b) ďalej substituovanej -M-R⁹, kde M a R⁹ majú definovaný význam;

alebo

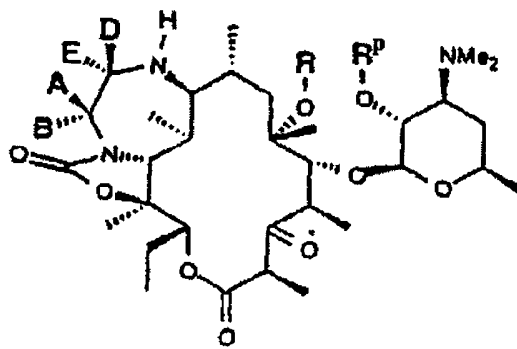
môže akýkoľvek pár substituentov z AB, AD, AE, BD, BE alebo DE spolu s atómom alebo atómami, na ktoré sú naviazané, tvoriť 3 až 7 členný kruh prípadne obsahujúci heteroskupinu vybranú zo skupiny pozostávajúcej z -O-, -NH-, -N(C₁-C₆alkyl)-, -N(aryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(substituovaný aryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(substituovaný heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-, -S- alebo -S(O)_n-, kde n je 1 alebo 2, -C(O)-NH-, -C(O)-NR¹², kde R¹² má definovaný význam, -NH-C(O)-, -NR¹²-C(O)-, kde R¹² má definovaný význam, a -C(=NH)-NH-

2. Farmaceutická kompozícia, vyznačujúca sa tým, že obsahuje terapeuticky účinné množstvo zlučieniny podľa nároku 1 v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.

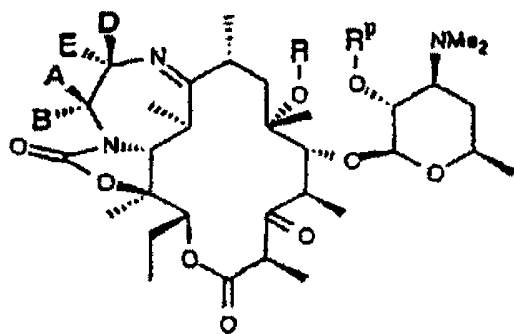
3. Použitie zlučieniny podľa nároku 1 na prípravu liečebného prostriedku na kontrolu bakteriálnej infekcie u cicavcov.

4. Zlučienina podľa nároku 1, kde R^p je vodík.

5. Spôsob prípravy zlučieniny vzorca



kde R, R^p, A, B, D a E majú definovaný význam, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa (a) reakciu zlučieniny vzorca



(IV)

;

kde A, B, D, E a R majú definovaný význam a R^p znamená vodík, s redukčným činidlom.

5

Koniec dokumentu