



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **51 730** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07H 17/08 A, A 61K 31/7048**
B

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99041886, 02.09.1997

(24) Дата начала действия патента: 16.12.2002

(30) Приоритет: 04.09.1996 US 08/707,776
03.07.1997 US 08/888,350

(46) Дата публикации: 15.12.2002

(86) Заявка PCT:
PCT/US97/15506, 19970902

(72) Изобретатель:

Ор Ят Сун, US,
Ма Женкун, US,
Кларк Ричард Ф., US,
Чу Дениел Т., US,
Платтнер Джекоб Дж., US

(73) Патентовладелец:

ЭББОТТ ЛАБОРАТОРИЗ, US

(54) 6-0-замещённые кетолиды с антибактериальной активностью

(57) Реферат:

Противомикробные соединения формулы (II), (III), (IV), (IV-A) или (V), а также их фармацевтически приемлимые соли, эстеры или пролекарства; фармацевтические композиции, содержащие такие соединения; способы лечения бактериальных инфекций путём введения таких соединений; способ получения этих соединений.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 12, 15.12.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 5 1 7 3 0 C 2

U A 5 1 7 3 0 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **51 730** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07H 17/08 A, A 61K 31/7048**
B

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 99041886, 02.09.1997

(24) Effective date for property rights: 16.12.2002

(30) Priority: 04.09.1996 US 08/707,776
03.07.1997 US 08/888,350

(46) Publication date: 15.12.2002

(86) PCT application:
PCT/US97/15506, 19970902

(72) Inventor:

Or Yat Sun, US,
Ma Renkun, US,
Clark Richard F., US,
Chu Daniel T., US,
Plattner Jacob J., US

(73) Proprietor:

ABBOT LABORATORIES, US

(54) 6-0-substituted ketolides having antibacterial activity

(57) Abstract:

Antimicrobial compounds having formula (II), (III), (IV), (IV-A) or (V) as well as pharmaceutically acceptable salts, esters or prodrugs thereof; pharmaceutical compositions comprising such compounds; methods of treating bacterial infections by the administration of such compounds; and processes for the preparation

of the compounds.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2002, N 12, 15.12.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 5 1 7 3 0 C 2

U A 5 1 7 3 0 C 2

Опис винаходу

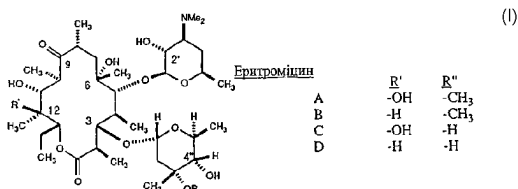
Ця заявка є частковим продовженням заявки США, реєстраційний номер 08/707,776, зареєстрованої 4 вересня 1996 року, яка розглядається одночасно.

Галузь винаходу

Цей винахід стосується нових напівсинтетичних макролідів з антибактеріальною активністю, фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, а також способу медичного лікування. Якщо більш конкретно, цей винахід стосується 6-О-заміщених похідних кетоліду еритроміцину, композицій, що містять ці сполуки, а також способу лікування бактеріальних заражень.

Рівень техніки

Еритроміцини від А до D, які представлені формулою (I),



добре відомі як сильнодіючі антибактеріальні агенти, що їх широко застосовують для лікування та запобігання бактеріальному зараженню. Проте, як і з іншими антибактеріальними агентами, було виявлено штами бактерій, які відзначаються опірністю або незначною сприйнятливістю до еритроміцину. Крім того, слабку активність проти грамнегативних бактерій було виявлено лише в еритроміцину А. Таким чином, існує нагальна потреба визначити нові похідні еритроміцину - сполуки з підвищеною антибактеріальною активністю, опірність бактерій до яких може розвиватися у меншій мірі, які мають потрібну активність до грамнегативних бактерій або мають непередбачену селективність щодо цільових мікроорганізмів. Через це численні дослідники створили різні хімічні похідні еритроміцину, намагаючись одержати аналоги зі зміненими або поліпшеними характеристиками з погляду на застосування їх як антибіотиків.

У патенті США 5,444,051 описано похідні 6-О-заміщеного-3-оксоеритроміцину А, в яких замісники вибираються з таких радикалів, як алкіл, -COMH₂, -COMHC(O)алкіл та -CONHSO₂алкіл. У заявці РСТ WO 97/10251, опублікованій 20 березня 1997 року, описано похідні 6-О-метил 3-декладиноза еритроміцину.

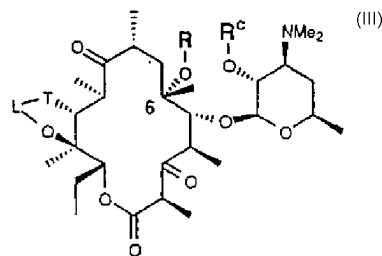
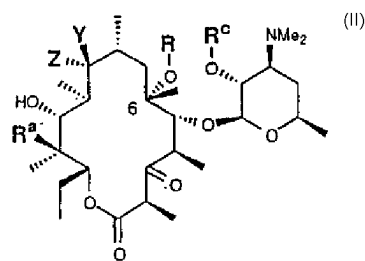
В Європейській патентній заявці 596802, опублікованій 11 травня 1994 року, описано біциклічні похідні 6-О-метил-3-оксоеритроміцину А.

У заявці РСТ WO 92/09614, опублікованій 11 червня 1992 року, описано трициклічні похідні 6-О-метилеритроміцину А.

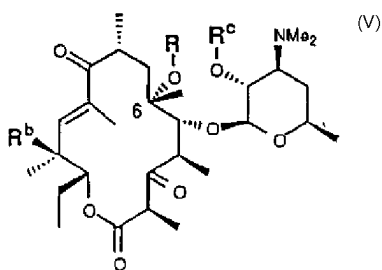
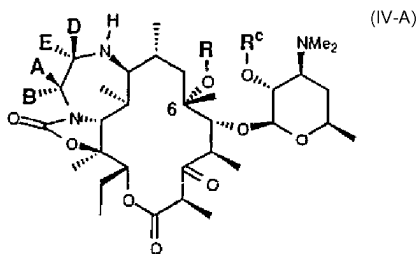
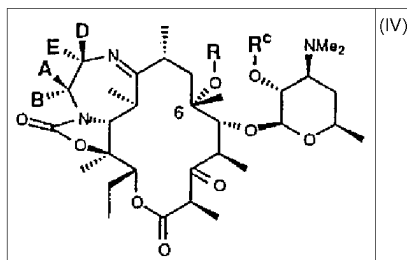
Опис винаходу

Цей винахід стосується нового класу похідних 6-О-заміщеного еритроміцину з підвищеною кислотостійкістю щодо еритроміцину А та 6-О-метил еритроміцину А, а також з підсиленою активністю по відношенню до грамнегативних бактерій і стійких до макролідів грампозитивних бактерій.

В одному з варіантів реалізації цей винахід стосується сполук, що їх вибирають з групи, до якої належать



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



або їх фармацевтично прийнятної солі, ефіру чи проліків (лікарських попередників), де
 будь-який з радикалів Y та Z, взяті разом, визначають групу X, де X вибирають з групи, до якої належать
 (1) =O,
 (2) =N-OH,
 (3) =N-O-R¹ де R¹ вибирають з групи, до якої належать
 (а) незаміщений C₁-C₁₂-алкіл
 (б) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений арилом,
 (в) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений заміщеним арилом
 (г) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений заміщеним гетероарилом,
 (д) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений заміщеним гетероарилом,
 (е) C₃-C₁₂-циклоалкіл, і
 (ж) -Si-(R²)(R³)(R⁴), де кожний з радикалів R², R³ та R⁴ незалежно вибирають з таких радикалів, як
 C₁-C₁₂-алкіл та арил;
 (4) =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹, де R¹ описано вище, і кожний з радикалів R⁵ - та R⁶ незалежно вибирають з групи,
 до якої належать
 (а) водень,
 (б) не заміщений C₁-C₁₂-алкіл,
 (в) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений арилом,
 (г) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений заміщеним арилом,
 (д) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений заміщеним гетероарилом,
 і
 (е) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений заміщеним гетероарилом,
 або
 R⁵ та R⁶, взяті разом, з атомом, до якого вони приєднуються, утворюють кільце C₃-C₁₂-циклоалкілу;
 або,
 один з радикалів Y та Z являє собою водень, а інший вибирають з групи, до якої належать
 (1) водень,
 (2) гідрокси,
 (3) захищена група гідрокси,
 і
 (4) NR⁷R⁸, де R⁷ та R⁸ незалежно вибирають з таких радикалів як водень та C₁-C₆-алкіл, або R⁷ та R⁸
 беруть разом із атомом азоту, до якого вони приєднуються, з утворенням 3-7-членного кільця, яке, якщо кільце
 є 5-7-членным, як варіант містить гетерофункцію, що її вибирають з групи, до якої належать -O-, -NH-,
 -N(C₁-C₆-алкіл)-, -N(арил)-, -N(арил- C₁-C₆-алкіл)-,

-N(заміщений-арил- C₁-C₆-алкіл)-, -N(гетероарил)-,
-N(гетероарил- C₁-C₆-алкіл)-, -N(заміщений-гетероарил- C₁-C₆-алкіл)-, а також -S- або -S(O)_n-, де n дорівнює 1 або 2,

5 R^a являє собою водень або гідрокси;

R^b вибирають з групи, до якої належать гідрокси, -O-C(O)-NH₂ та O-C(O)- імідазоліл;

R^c являє собою водень гідрокси-захисну групу;

L являє собою метилен або карбоніл, за умови, що коли L являє собою метилен, T являє собою -O-,

10 T вибирають з групи, до якої належать -O-, -NH-, а також -N(W-R^d)-, де

W відсутній або його вибирають з групи, до якої належать -O-, -NH-CO-,

-N=CH- та -NH-;

i

R^d вибирають з групи, до якої належать

(1) водень,

15 (2) C₁-C₆-алкіл, як варіант заміщений, як варіант заміщений одним чи декількома замісниками, що їх

вибирають з групи, до якої належать

(а) арил,

(б) заміщений-арил,

20 (в) гетероарил

(г) заміщений-гетероарил,

(д) гідрокси.

(е) C₁-C₆-алкокси,

(ж) NR⁷R⁸, де R⁷ та R⁸ є такими, як описано вище,

i

25 (з) -CH₂-M-R⁹

де M вибирають з групи, до якої належать:

(i) -C(O)-NH-,

(ii) -NH-C(O)-,

30 (iii) -NH-,

(iN) -N=,

(x) -N(CH₃)-,

(vi) -NH-C(O)-O-

(vii) -NH-C(O)-NH-

35 (viii) -O-C(O)-NH-

(ix) -O-C(O)-O-

(x) -O-,

(xi) -S(O)_n-, де n дорівнює 0, 1 або 2,

(xii) -C(O)-O-,

40 (xiii) -O-C(O)-,

i

(xiv) -C(O)-,

i

R⁹ вибирають з групи, до якої належать:

45 (i) C₁-C₆-алкіл, як варіант заміщений замісником, що його вибирають з групи, до якої належать

(aa) арил,

(bb) заміщений-арил,

(vv) гетероарил, а також

(гг) заміщений-гетероарил,

50 (ii) арил,

(iii) заміщений-арил,

(iv) гетероарил,

(x) заміщений-гетероарил,

та

55 (vi) гетероциклоалкіл,

(3) C₃-C₇-циклоалкіл,

(4) арил,

(5) заміщений-арил,

(6) гетероарил, та

60 (7) заміщений-гетероарил;

R вибирають з групи, до якої належать

(1) метил, заміщений складовою, що її вибирають з групи, до якої належать

(а) CN,

(б) F,

65 (в) -CO₂R¹⁰ де R¹⁰ являє собою C₁-C₃-алкіл, або арил, заміщений C₁-C₃-алкілом, або гетероарил, заміщений

C₁-C₃-алкілом

- (г) $S(O)_nR^{10}$, де n дорівнює 0, 1 або 2, і R^{10} описано вище,
 (д) $NHC(O)R^{10}$, де R^{10} описано вище,
 (е) $NHC(O)NR^{11}R^{12}$, де R^{11} та R^{12} незалежно вибирають з таких радикалів, як водень, C_1 - C_3 -алкіл,
 5 C_1 - C_3 -алкіл, заміщений арилом, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил,
 (ж) арил,
 (з) заміщений арил,
 (і) гетероарил,
 і
 10 (и) заміщений гетероарил,
 (2) C_2 - C_{10} -алкіл,
 (3) C_2 - C_{10} -алкіл, заміщений одним чи декількома замісниками, що їх вибирають з групи, до якої належать
 (а) галоген,
 (б) гідрокси,
 15 (в) C_1 - C_3 -алкокси,
 (г) C_1 - C_3 -алкокси- C_1 - C_3 -алкокси,
 (д) оксо,
 (е) $-N_3$,
 (ж) $-CHO$,
 20 (з) $O-SO_2$ -(заміщений C_1 - C_6 -алкіл),
 (і) $-NR^{13}R^{14}$ де R^{13} та R^{14} вибираються з таких радикалів, як група, до якої належать
 (i) водень,
 (ii) C_1 - C_{12} -алкіл,
 (iii) заміщений C_1 - C_{12} алкіл,
 25 (iv) C_1 - C_{12} -алкеніл,
 (N) заміщений C_1 - C_{12} -алкент,
 (vi) C_1 - C_{12} -алкініл
 (vii) заміщений C_1 - C_{12} -алкініл,
 (viii) арил,
 30 (ix) C_3 - C_8 -циклоалкіл)
 (X) заміщений C_3 - C_8 -циклоалкіл,
 (xi) заміщений арил,
 (xii) гетероциклоалкіл,
 (xiii) заміщений гетероциклоалкіл,
 35 (xiv) C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений арилом,
 (xv) C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений заміщеним арилом,
 (xvi) C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений гетероциклоалкілом,
 (xvii) C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений заміщеним гетероциклоалкілом,
 (xviii) C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений C_3 - C_8 -циклоалкілом,
 40 (xix) C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений заміщеним C_3 - C_8 -циклоалкілом.
 (xx) гетероарил,
 (xxi) заміщений гетероарил,
 (xxii) C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений заміщеним гетероарилом,
 і
 45 (xxiii) C_1 - C_{12} -алкіл, заміщений заміщеним гетероарилом,
 або
 R^{13} та R^{14} аге, взяті разом, із атомом, до якого вони приєднуються, утворюють 3-10-членне
 гетероциклоалкільне кільце, яке може заміщуватися, як варіант, одним чи декількома замісниками, що їх
 незалежно вибирають з групи, до якої належать
 50 (i) галоген,
 (ii) гідрокси,
 (iii) C_1 - C_3 -алкокси,
 (iv) C_1 - C_3 -алкокси- C_1 - C_3 -алкокси,
 (х) оксо,
 55 (vi) C_1 - C_3 -алкіл,
 (vii) гало- C_1 - C_3 -алкіл,
 та
 (vii) C_1 - C_3 -алкокси- C_1 - C_3 -алкіл,
 60 (и) $-CO_2R^{10}$, де R^{10} описано вище,
 (к) $-C(O)NR^{11}R^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,
 (л) $=N-O-R^{10}$, де R^{10} описано вище,
 (м) $-C=N$,
 (н) $O-S(O)_nR^{10}$, де n дорівнює 0, 1 або 2, і R^{10} є таким, як описано вище,
 65 (о) арил,
 (п) заміщений арил,

- 5 (р) гетероарил,
 (с) заміщений гетероарил,
 (т) C₃-C₈-циклоалкіл,
 (у) заміщений C₃-C₈-циклоалкіл,
 (ф) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений гетероарилом,
 (х) гетероциклоалкіл,
 (х) заміщений гетероциклоалкіл,
 (ц) NHC(O)R¹⁰, де R¹⁰ описано вище,
 10 (ч) NHC(O)NR¹⁰R¹², де R¹¹ та R¹² описано вище,
 (ш) =N-NR¹³R¹⁴, де R¹³ та R¹⁴ описано вище.
 (аа) =N-R⁹, де R⁹ описано вище,
 (бб) N-NHC(O)R¹⁰, де R¹⁰ описано вище,
 та,
 15 (вв) =N-NHC(O)NR¹¹R¹², де R¹¹ та R¹² описано вище;
 (4) C₃-алкеніл, заміщений складовою, що її вибирають з групи, до якої належать
 (а) галоген,
 (б) -CHO,
 20 (в) -CO₂R¹⁰, де R¹⁰ описано вище,
 (г) -C(O)-R⁹, де R⁹ описано вище,
 (д) -C(O)NR¹¹R¹², де R¹¹ та R¹² описано вище,
 (е) -C≡M,
 (ж) арил,
 25 (з) заміщений арил,
 (і) гетероарил,
 (й) заміщений гетероарил,
 (к) C₃-C₇-циклоалкіл,
 і
 30 (л) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений гетероарилом,
 (5) C₄-C₁₀-алкеніл;
 (6) C₄-C₁₀-алкеніл, заміщений, як варіант, одним чи декількома замісниками, що їх вибирають з групи, до
 якої належать
 (а) галоген,
 35 (б) C₁-C₃-алкокси,
 (в) оксо,
 (г) -CHO,
 (д) -CO₂R¹⁰, де R¹⁰ описано вище,
 (е) -C(O)NR¹¹R¹², де R¹¹ та R¹² описано вище,
 40 (ж) -NR¹³R¹⁴, де R¹³ та R¹⁴ описано вище,
 (з) =N-O-R¹⁰, де R¹⁰ описано вище,
 (і) -C≡N,
 (и) O-S(O)_nR¹⁰, де n дорівнює 0, 1 або 2, і R¹⁰ описано вище,
 45 (к) арил,
 (л) заміщений арил,
 (м) гетероарил,
 (н) заміщений гетероарил,
 (о) C₃-C₇-циклоалкіл,
 50 (п) C₁-C₁₂-алкіл, заміщений гетероарилом,
 (р) NHC(O)R₁₀, де R₁₀ описано раніше,
 (с) NHC(O)NR₁₁R₁₂ де R₁₁ та R₁₂ описано вище,
 (т) =N-NR¹³R¹⁴, де R¹³ та R¹⁴ описано вище,
 (у) N-R⁹, де R⁹ описано вище,
 55 (ф) N-NHC(O)R¹⁰, де R¹⁰ описано вище,
 і
 (х) =N-NHC(O)NR¹¹R¹², де R¹¹ та R¹² описано вище,
 (7) C₃-C₁₀-алкініл;
 і
 60 (8) C₃-C₁₀-алкініл, заміщений, як варіант, одним чи декількома замісниками, що їх вибирають з групи, до
 якої належать
 (а) тріалкілсиліл,
 (б) арил,
 (в) заміщений арил,
 65 (г) гетероарил,

i

(д) заміщений гетероарил,

i

5 А, В, D та E - за умови, що принаймні два з радикалів А, В, D та E являють собою водень - незалежно вибирають з групи, до якої належать:

(а) водень;

(б) C₁-C₆-алкіл, як варіант заміщений одним чи кількома замісниками, що їх вибирають з групи, до якої належать:

10 (i) арил;

(ii) заміщений-арил;

(iii) гетероарил;

(iv) заміщений-гетероарил;

(х) гетероциклоалкіл;

15 (vi) гідрокси;

(vii) C₁-C₆-алкокси;

(viii) галоген, до якої належать Br, Cl, F або I; i

(ix) NR⁷R⁸, де R⁷ та R⁸ описано вище;

(в) C₃-C₇-циклоалкіл;

20 (г) арил;

(д) заміщений-арил;

(е) гетероарил;

(ж) заміщений гетероарил:

(з) гетероциклоалкіл; i

25 (i) група, що її вибирають з варіанту (б) вище у тексті, додатково заміщена -M-R⁹, де M та R⁹ описано вище; або

будь-яку одну пару замісників, яка складається з АВ, AD, AE, BD, BE або DE, беруть разом із атомом або атомами, до яких вони приєднуються, з утворенням 3-7-членного кільця, що, як варіант, містить гетерофункцію, що її вибирають з групи, до якої належать -O-, -NH-, -N(C₁-C₆-алкіл-), -N(арил-C₁-C₆-алкіл-), -N(заміщений-арил-C₁-C₆-алкіл-), -N(гетероарил-C₁-C₆-алкіл-), -N(заміщений-гетероарил-C₁-C₆-алкіл-), -S- або -S(O)_n-, де n дорівнює 1 або 2, -C(O)-NH-, -C(O)-NR¹²-, де R¹² описано вище, -NH-C(O)-, -NR¹²-C(O)-, де R¹² описано вище, а також -C(=NH)-NH-.

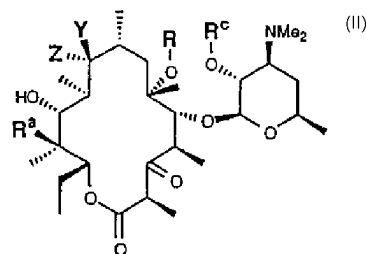
Цей винахід також стосується фармацевтичних композицій, які містять терапевтичне ефективну кількість розглянутої вище (сполуки у комбінації з фармацевтичне прийнятним носієм.

35 Винахід також стосується способу лікування бактеріальних заражень ссавців, що потребують такого лікування, включаючи введення в організм таких ссавців терапевтично ефективної кількості розглянутої вище сполуки.

Інший аспект цього винаходу стосується способів приготування похідних 6-О-заміщеного макроліду Формули (II), (III), (IV), (IV-A) та (V), які наведено вище у тексті.

40 Детальний опис винаходу

Одним з варіантів реалізації цього винаходу є сполуки формули II,



де X, Y, R, R^a та R^e є такими, як описано вище.

Еталонною сполукою Формули II є сполука Формули (II), R^a являє собою OH, R^c являє собою бензоїл, R являє собою аліл.

55 Оптимальним варіантом сполук Формули II цього винаходу є такі сполуки, де R^a являє собою гідрокси і R^c являє собою водень.

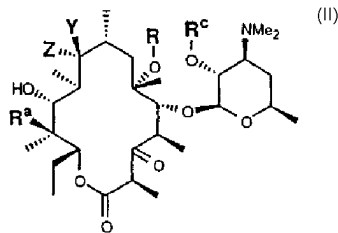
Варіантом сполук Формули II цього винаходу, яким віддається перевага, є сполуки формули VIII,

60

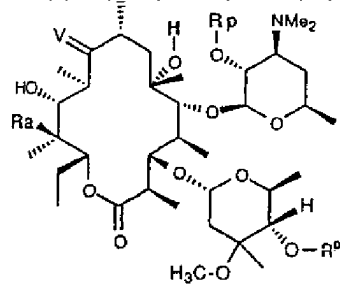
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

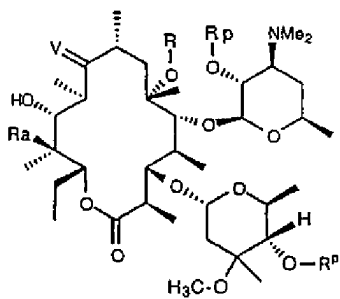
сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CCH}_3$;
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2$ -(2-піридил);
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2$ -(3-піридил);
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2$ -(4-піридил);
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2$ -(4-хіноліл);
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{NO}_2$;
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$;
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -феніл;
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$;
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{Cl}$;
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ -феніл;
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHBr}$;
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-хіноліл);
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(4-хіноліл);
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(5-хіноліл);
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -(5-хіноліл);
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-бензоксазоліл);
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(7-бензімідазоліл);
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою CH_2 -(3-йодфеніл);
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою CH_2 -(2-нафтил);
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою CH_2 - $\text{CH}=\text{CH}$ -(4-фторфеніл);
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою CH_2 - $\text{CH}(\text{OH})$ -CN.
 Найбільш прийнятні сполуки Формули VIII вибирають з таких радикалів, як група, до якої належать:
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою аліл;
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -феніл;
 і
 сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-хіноліл).
 Одним з варіантів реалізації винаходу є спосіб одержання сполук 6-O-заміщеного макроліду Формули:



де будь-які з радикалів Y, Z, R^a, R^c та R описано вище, причому цей спосіб включає:
 (а) обробку сполуки Формули

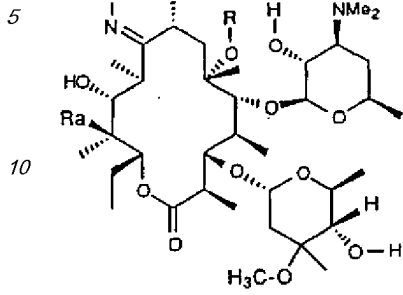


де R^p являє собою гідрокси - захисну групу і V являє собою $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^1$ або $=\text{N}-\text{O}-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-\text{O}-\text{R}^1$, де R¹, R⁹ та R¹⁰ описано вище, основою у апротонному розчиннику, після чого її обробляють алкілюючим агентом з одержанням сполуки формули



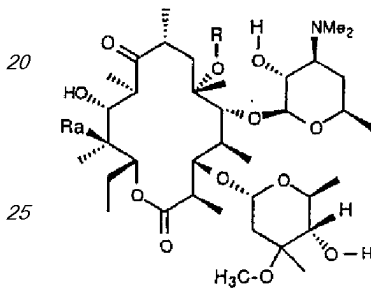
де R^a та R^P описано вище, V являє собою $=N-O-R^1$ або $=N-O-C(R^5)(R^6)-O-R^1$, де R^1 , R^5 та R^6 описано вище, а R являє собою "алкілну групу", яка є похідною відповідного алкілюючого агента;

(б), депротектування 2'- та 4"-гідроксильних груп з одержанням сполуки Формули

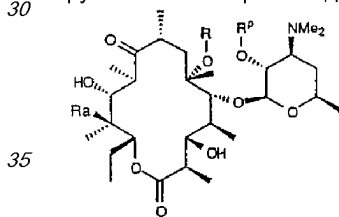


15 де R^a описано вище, і R являє собою "алкілну групу", яку створюють з відповідного алкілюючого агента;

(в) деоксимування у присутності кислоти у відповідному розчиннику з одержанням потрібної проміжної сполуки формули



(г) видалення кладинозної складової шляхом гідролізу під дією кислоти, а також захист 2' гідроксильної групи шляхом обробки гідрокси - захисним реагентом з одержанням сполуки 3-гідрокси еритроміцину Формули



(д) окиснення групи 3-гідрокси, як варіант - депротектування 2'-гідроксильної групи, і виділення потрібної сполуки.

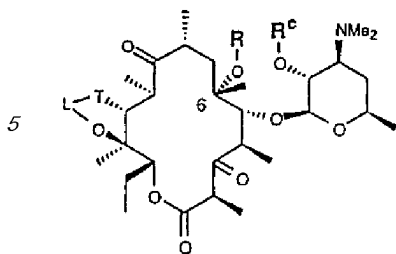
40 В оптимальному варіанті проміжного способу під час виконання стадії (а) основу вибирають з групи, до якої належать гідроксид калію, гідроксид цезію, гідроксид тетраалкіламонію, гідрид натрію, гідрид калію, ізопропоксид калію, трет-бутоксид калію та ізобутоксид калію, причому алкілюючий агент вибирають з групи, до якої належать алілбромід, пропаргілбромід, бензилбромід, 2-фторетилбромід, 4-нітробензилбромід, 4-хлорбензилбромід, 4-метоксибензилбромід, а-бром-р-толуїтрил, цинамілбромід, метил 4-бромкротонат, кротилбромід, 1-бром-2-пентен, 3-бром-1-пропенілфенілсульфон, 3-бром-1-триметилсиліл-1-пропін, 3-бром-2-октин, 1-бром-2-бутин, 2-піколілхлорид, 3-піколілхлорид, 4-піколілхлорид, 4-бромметилхінолін, бромацетонітрил, епіхлоргідрин, бромфторметан, бромнітрометан, метилбромацетат, метоксиметилхлорид, бромацетамід, 2-бромацетофенон, 1-бром-2-бутанон, бромхлорметан, бромметилфенілсульфон, 1,3-дибром-1-пропен, аліл О-тозилат, 3-фенілпропіл-О-трифторметансульфонат, а також

50 n-бутил-О-метансульфонат, причому реакцію виконують при температурі від близько - 15°C до близько 50°C протягом часу від 0,5 годин до 10 діб; під час виконання стадії (б), депротектування проводять з використанням оцтової кислоти у воді та ацетонітрилі; і під час виконання стадії (в) деоксимууючий реагент являє собою неорганічну сполуку оксиду сірки, що її вибирають з групи, до якої належать гідросульфід натрію, піросульфат натрію, тиосульфат натрію, сульфат натрію, сульфід натрію, гідросульфід натрію, метабісульфід натрію, дитіонат натрію, тиосульфат калію, а також метабісульфід калію, або неорганічний нітрил у присутності кислоти, що його вибирають з групи, до якої належать нітрил натрію та нітрил калію, а також розчинник, що його вибирають з групи, до якої належать вода, метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, триметилсиланол або суміш одної чи декількох цих сполук; під час виконання стадії (г) гідрокси - захисний реагент вибирають з групи, до якої належать тріалкілгалогенід, ацилапідрид або ацилгалогенід; під час виконання стадії (д), окиснюючий агент вибирають з N-хлорсукцинімід-диметилсульфіду та карбодімід-диметилсульфоксиду, а необов'язкове депротектування виконують шляхом перемішування в метанолі.

60

Ще одним варіантом реалізації цього винаходу є сполуки Формули III,

65



10 де R, R^c L та T є такими, як описано вище.

Найбільш прийнятними сполуками Формули III є ті, що їх вибирають з групи, до якої належать:

сполука Формули (III); R_c являє собою ацетил, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH₂;

15 сполука Формули (III): R^c являє собою ацетил, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл);

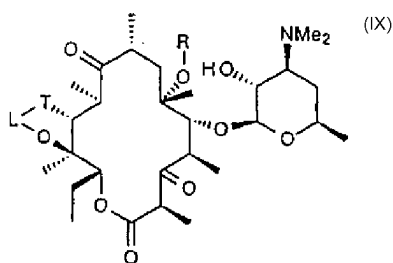
сполука Формули (III): R^c являє собою бензоїл, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл);

20 сполука Формули (III): R^c являє собою пропаноїл, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл); i

сполука Формули (III): R^c являє собою етилсукциноїл, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл).

Найбільш прийнятними сполуками Формули III цього винаходу є сполуки формули IX.

25



30

35 де L, T, а також R є такими, як описано вище.

До сполук, якими представлений цей варіант реалізації винаходу, належать, крім іншого:

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH₂;

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-феніл;

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-феніл;

40 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл);

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл);

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂CH₃;

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂NH₂;

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=NOH;

45 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂CH₂OH;

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂F;

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂-феніл;

сполука формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂-(4-піридил);

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂-(4-хіноліл);

50 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH(OH)CN;

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH(C(O)OCH₃)CH₂-феніл;

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CN;

сполука формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-метоксифеніл);

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-фторфеніл);

55 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(8-хіноліл);

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂-феніл;

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂-феніл;

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂-(4-піридил);

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂-(4-хіноліл);

60 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-піридил);

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-(4-піридил);

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хіноліл);

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-(4-хіноліл);

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(5-хіноліл);

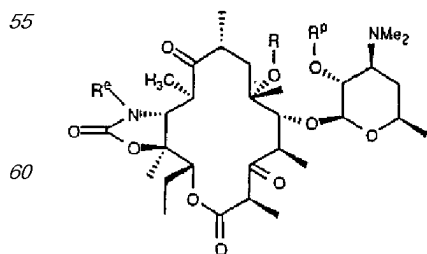
65 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-(5-хіноліл);

сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-бензоксазоліл);

- сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-(1-фенілетеніл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-OC-Br;
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою
 5 -CH₂-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH(OH)-феніл;
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH(OH)CH₂OH;
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NHHN₂, R являє собою -CH₂CH=CH₂;
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NHHN₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл);
 10 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NHHN₂, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-(3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-нафтил;
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(3-(2-фураніл)-6-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(8-хлор-3-хіноліл);
 15 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(4-хлор-2-трифторметил-6-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(9-флуоренон-2-іл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(6-бензоіл-2-нафтил);
 20 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(7-метокси-2-нафтил);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-феніл-6-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(3-(2-піридил)-6-хіноліл);
 25 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(3-(2-тіофеніл)-6-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-метилнафтил);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(6-P-D-галактопіранозил-2-нафтил);
 30 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(7-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-фторнафтил);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-біфеніл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(5-нітронафтил);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-піролілфеніл);
 35 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(6-метокси-2-нафтил);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3,5-дихлорфеніл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂-(3-йодфеніл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂-(3-(2-фураніл)Феніл);
 40 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(6-гідрокси-2-нафтил);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(6-(2-бромметокси)-2-нафтил);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою
 45 -CH₂CH=CH-(6-(2-(тетразолілетокси)-2-нафтил),
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-нафтил;
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-(2-фенілетеніл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою
 -CH₂-CH=CH-(5-(3-ізоксазоліл)-2-тіофеніл);
 50 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою
 -CH₂-CH=CH-(1,3-диметил-2,4-діоксо-5-піримідиніл); i
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою
 -CH₂-CH=CH-(5-(2-піридил)амокарбоніл-2-фураніл).
 Найбільш прийнятними сполуками Формули IX є ті, що їх вибирають з групи, до якої належать:
 55 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH₂;
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-феніл;
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH₂;
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-феніл;
 60 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою N(CH₃), R являє собою -CH₂CH=CH₂;
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою N(CH₃), R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R являє собою -CH₂CH=CH₂;
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R являє собою
 65 -CH₂CH=CH-(3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-піридил);

- 5 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(2-нафтил);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-ізохінолініл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(3,4-метилendioксифеніл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(8-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-нітрохіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(5-хіноліл);
 10 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-аміно-3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(1,8-нафтиридин-3-іл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(6-(ацетиламіно)-3-хіноліл);
 15 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-хіноксалініл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(6-гідрокси-3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(6-метокси-3-хіноліл);
 20 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(5-нітро-3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(8-нітро-3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(2-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою
 25 -CH₂CH=CH-(4-карбоксил-3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-фтор-3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою
 -CH₂CH=CH-(6-метоксикарбоніл-3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою
 30 -CH₂CH=CH-(6-амінокарбоніл-3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-ціано-3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-бром-6хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-(3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-(2-(3-хіноліл)циклопропіл);
 35 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-H;
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-(3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡SC-(6-нітро-3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-феніл;
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-нафтил;
 40 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-(2-нафтил);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-(6-метокси-2-нафтил);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-(6-хлор-2-нафтил);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-(6-хіноліл);
 45 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою N(NH₂), R являє собою -CH₂CH=CH₂;
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою N(NH₂), R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою N(NH₂), R являє собою -CH₂CH₂CH₂-(3-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-нафтил;
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою
 50 -CH₂CH=CH-(3-(2-піридил)-6-хіноліл);
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(7-хіноліл); і
 сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою
 -CH₂-CH=CH-(5-(3-ізоксазоліл)-2-тіофеніл).

Іншим варіантом реалізації цього винаходу є спосіб одержання сполук 6-О-заміщеного макроліду формули:



де R та R^P

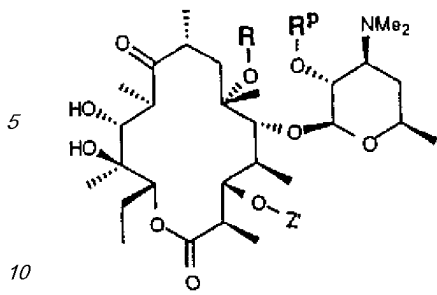
R вибирають з групи, до якої належать

(1) метил, заміщений складовою, що її вибирають з групи, до якої належать

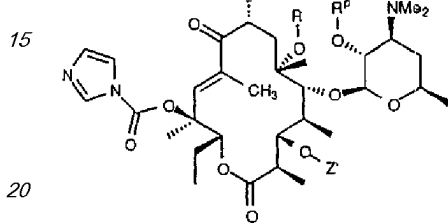
- (а) CN,
 (б) F,
 (в) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, де R^{10} являє собою $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл або заміщений арилом $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл, або заміщений гетероарилом
 5 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл,
 (г) $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$, де n дорівнює 0, 1 або 2, і R^{10} описано вище,
 (д) $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, де R^{10} описано вище,
 (е) $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} незалежно вибирають з таких радикалів як водень, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл,
 10 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл, заміщений арилом, заміщений арил, гетероарил, заміщений гетероарил,
 (ж) арил,
 (з) заміщений арил,
 (і) гетероарил,
 і
 (й) заміщений гетероарил,
 15 (2) $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -алкіл,
 (3) $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -алкіл, заміщений, як варіант, одним чи декількома замісниками, що їх вибирають з групи, до якої належать
 (а) галоген,
 (б) гідрокси,
 20 (в) $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси,
 (г) $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси,
 (д) оксо,
 (е) $-\text{N}_3$,
 (ж) $-\text{CHO}$,
 25 (з) O-SO_2 - (заміщений $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл),
 (і) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, де R^{13} та R^{14} вибираються з таких радикалів, як група до якої належать
 (і) водень,
 (ii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл
 (iii) заміщений $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл,
 30 (iv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкеніл,
 (N) заміщений $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкеніл,
 (vi) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкініл,
 (vii) заміщений $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкініл,
 (viii) арил,
 35 (ix) $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкіл,
 (x) заміщений $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкіл,
 (xi) заміщений арил,
 (xii) гетероциклоалкіл,
 (xiii) заміщений гетероциклоалкіл,
 40 (xiv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений арилом,
 (xv) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений заміщеним арилом,
 (xvi) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений гетероциклоалкілом,
 (xvii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений заміщеним гетероциклоалкілом,
 45 (xviii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкілом,
 (xix) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений заміщеним $\text{C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкілом,
 (xx) гетероарил,
 (xxi) заміщений гетероарил,
 (xxii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений гетероарилом,
 і
 50 (xxiii) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл, заміщений заміщеним гетероарилом,
 або
 R^{13} та R^{14} , взяті разом, з атомом, до якого вони приєднуються, утворюють 3-10-членне гетероциклоалкільне
 кільце, яке може заміщуватися, як варіант, одним чи декількома замісниками, що їх незалежно вибирають з
 групи, до якої належать
 55 (i) галоген,
 (ii) гідрокси,
 (iii) $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси,
 (iv) $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси,
 (x) оксо,
 60 (vi) $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл,
 (vii) гало- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл,
 і
 (vii) $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкокси- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл,
 (и) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ де R^{10} описано вище,
 65 (к) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,

- (л) $=N-O-R^{10}$, де R^{10} описано вище,
 (м) $-C \equiv N$,
 5 (н) $O-S(O)_nR^{10}$, де n дорівнює 0, 1 або 2, і R^{10} описано вище,
 (о) арил,
 (п) заміщений арил,
 (р) гетероарил,
 (с) заміщений гетероарил,
 10 (т) C_3-C_8 -циклоалкіл,
 (у) заміщений C_3-C_8 -циклоалкіл,
 (ф) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений гетероарилом,
 (х) гетероциклоалкіл,
 (ц) заміщений гетероциклоалкіл,
 15 (ч) $NHC(O)R^{10}$, де R^{10} описано вище,
 (ш) $NHC(O)NR^{11}R^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,
 (щ) $=N-NR^{13}R^{14}$, де R^{13} та R^{14} описано вище,
 (аа) $=N-R^9$, де R^9 описано вище,
 (бб) $=N-NHC(O)R^{10}$, де R^{10} описано вище,
 20 і
 (вв) $=N-NHC(O)NR^{11}R^{12}$, де R^{11} та R^{12} є такими як описано вище;
 (4) C_3 -алкеніл, заміщений складовою, що її вибирають з групи, до якої належать
 (а) галоген,
 25 (б) $-CHO$,
 (в) $-CO_2R^{10}$, де R^{10} описано вище,
 (г) $-C(O)-R^9$, де R^9 описано вище,
 (д) $-C(O)NR^{11}R^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,
 (е) $-C \equiv M$,
 30 (ж) арил,
 (з) заміщений арил,
 (і) гетероарил,
 (й) заміщений гетероарил.
 (к) C_3-C_7 -циклоалкіл
 та (л) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений гетероарилом,
 35 (5) C_4-C_{10} -алкеніл;
 (6) C_4-C_{10} -алкеніл, заміщений, як варіант, одним чи декількома замісниками, що їх вибирають з групи, до
 якої належать
 (а) галоген,
 40 (б) C_1-C_3 -алкокси,
 (в) оксо,
 (г) $-CHO$,
 (д) $-CO_2R^{10}$, де R^{10} описано вище,
 45 (е) $-C(O)NR^{11}R^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,
 (ж) $-NR^{13}R^{14}$, де R^{13} та R^{14} описано вище,
 (з) $=N-O-R^{10}$, де R^{10} описано вище,
 (і) $-C \equiv N$,
 (и) $O-S(O)_nR^{10}$, де n дорівнює 0, 1 або 2, і R^{10} описано вище,
 50 (к) арил,
 (л) заміщений арил,
 (м) гетероарил,
 (н) заміщений гетероарил,
 (о) C_3-C_7 -циклоалкіл,
 (п) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений гетероарилом,
 55 (р) $NHC(O)R^{10}$, де R^{10} описано вище,
 (с) $NHC(O)NR^{11}R^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище,
 (т) $=N-NR^{13}R^{14}$, де R^{13} та R^{14} описано вище,
 (у) $=N-R^9$, де R^9 описано вище,
 60 (ф) $=N-NHC(O)R^{10}$, де R^{10} описано вище, і
 (х) $=N-NHC(O)_nR^{11}R^{12}$, де R^{11} та R^{12} описано вище;
 (7) C_3-C_{10} -алкініл;
 і
 (8) C_3-C_{10} -алкініл заміщений одним чи декількома замісниками, що їх вибирають з групи, до якої належать
 65 (а) тріалкілсиліл,
 (б) арил,

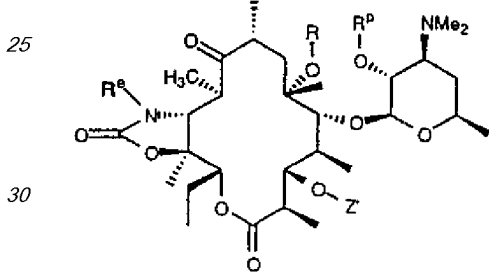
- (в) заміщений арил,
 (г) гетероарил, і
 (д) заміщений гетероарил;
- 5 R^e являє собою H або W-R^d, де W відсутній або його вибирають з групи, до якої належать -O-, -NH-CO-,
 -N=CH- та -NH-, а R^d вибирають з групи, до якої належать
- (1) водень,
 (2) C₁-C₆-алкіл, заміщений, як варіант, одним чи декількома замісниками, що їх вибирають з групи, до якої належать
- 10 (а) арил,
 (б) заміщений арил,
 (в) гетероарил,
 (г) заміщений гетероарил,
 (д) гідрокси,
 15 (е) C₁-C₆-алкокси,
 (ж) NR⁷R⁸, де R⁷ та R⁸ незалежно вибирають з таких радикалів, як водень та C₁-C₃-алкіл, або R⁷ та R⁸ беруть разом із атомом азоту, до якого вони приєднуються, з утворенням 3- 7-членного кільця, яке, якщо кільце є 5-7-членим, як варіант містить гетерофункцію, що її вибирають з групи, до якої належать -O-, -NH-,
 -N(C₁-C₃-алкіл)-, -N(арил)-, -N(арил- C₁-C₃-алкіл)-, -N(заміщений-арил- C₁-C₃-алкіл-□)-, -N(гетероарил)-,
 20 -N(гетероарил- C₁-C₃-алкіл)-, -N(заміщений-гетероарил- C₁-C₃-алкіл)-, а також -S-або-S(O)_n-, де n дорівнює 1 або 2,
 і
 (з) -CH₂-M-R⁹
 де M вибирають з групи, до якої належать:
- 25 (i) -C(O)-NH-,
 (ii) -MH-C(O)-,
 (iii) -NH-,
 (iv) -N=,
 (X) -N(CH₃)-,
 30 (vi) -NH-C(O)-O-
 (vii) -NH-C(O)-NH-
 (viii) -O-C(O)-NH-
 (ix) -O-C(O)-O-
 (x) -O-.
 35 (xi) -SO)_n-, де n дорівнює 0, 1 або 2,
 (xii) -C(O)-O-,
 (xiii) -O-C(O)-,
 і
 40 (xiv) -C(O)-.
 і
 R⁹ вибирають з групи, до якої належать:
- (i) C₁-C₆-алкіл, як варіант заміщений замісником, що його вибирають з групи, до якої належать (aa) арил,
 (бб) заміщений арил,
 (вв) гетероарил, а також
 45 (гг) заміщений-гетероарил,
 (ii) арил
 (iii) заміщений арил,
 (iv) гетероарил,
 (х) заміщений-гетероарил,
 50 і
 (vi) гетероциклоалкіл,
 (3) C₃-C₇-циклоалкіл,
 (4) арил,
 (5) заміщений-арил,
 55 (6) гетероарил, і
 (7) заміщений-гетероарил;
 причому цей спосіб включає:
 (а) обробку сполуки Формули
- 60
- 65



де R описано вище, а RP являє собою гідрокси-захисну групу і Z' являє собою 4"-гідрокси захищену кладинозу, з гексаметилдисилазидом натрію та карбонілдіімідазолом для одержання сполуки Формули



(б) обробку сполуки зі стадії (а) реагентом, що його вибирають з групи, до якої належать аміак, R^eNH_2 , гідразин, заміщений гідразин, гідроксиламін, а також заміщений гідроксиламін з одержанням сполуки Формули



де R^e являє собою H або $W-R^d$, де W відсутній або його вибирають з групи, до якої належать -O-, -NH-CO-, -N=CH- та -NH-, а R^d є таким, як описано вище.

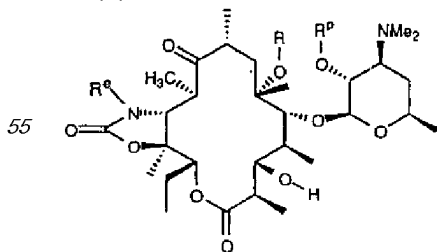
(в) як варіант, обробку сполуки зі стадії (б), де R^e являє собою H, алкілюючим агентом формули R^d - галоген, де R^d є таким, як описано вище, з одержанням сполуки формули, що утворилася під час виконання стадії (б), де R^e являє собою $W-R^d$, W відсутній і R^d є таким, як описано вище;

(г) як варіант, обробку сполуки зі стадії (б), де R^e являє собою $W-R^d$, W являє собою -NH- і R^d являє собою H, алкілюючим агентом, що його вибирають з групи, до якої належать P^d -галоген, де R^e є таким, як описано вище, з одержанням сполуки формули, що утворилася під час виконання стадії (б), де R^e являє собою $W-R^d$, W являє собою -NH- і R^d описано вище;

(д) як варіант, обробку сполуки зі стадії (б), де R^e являє собою $W-R^d$, W являє собою -NH- і R^d являє собою H, алкілюючим агентом, що його вибирають з групи, до якої належать $R^dC(CO)$ - галоген або $(R^dC(CO)-O)^2$ з одержанням сполуки, в якій R^e являє собою $W-R^d$, W являє собою -NH-CO- і R^d описано вище;

(е) як варіант, обробку сполуки зі стадії (б), де R^e являє собою $W-R^d$ and W являє собою -NH- і R^d являє собою H, альдегідом формули R^d-CHO , де R^d описано вище, з одержанням сполуки, в якій R^e являє собою $W-R^d$, W являє собою -N=CH- і R^d описано вище;

(ж) видалення кладинозної складової шляхом гідролізу під дією кислоти з одержанням сполуки Формули



(з) окиснення 3-гідроксильної групи; і

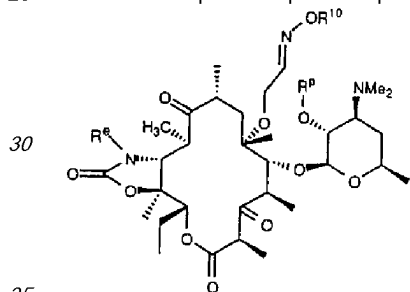
(і) як варіант, депротектування і виділення потрібної сполуки.

В оптимальному варіанті проміжного способу R являє собою групу алілу або пропаргілу, заміщену складовою, що її вибирають з групи, до якої належать 1-фенілетеніл, 2-хлорфеніл, 2-фтореніл, 2-метил-6-хіноліл, 2-нафтил, 2-фенілетеніл, 2-хіноліл, 3-(2-фураніл)-6-хіноліл, 3-(2-піридил)-6-хіноліл, 3-хіноліл, 3-(2-тіофеніл)-6-хіноліл, 3-біфеніл, 3-бром-6-хіноліл, 3-карбазоліл, 3-хлор-6-хіноліл, 3-ціано-6-хіноліл, 3-фтор-6-хіноліл, 3-гідрокси-2-(N-(2-метоксифеніл)амідо)-7-нафтил, 3-йодфеніл,

3-метокси-6-хіноліл, 3-нітрофеніл, 3-феніл-6-хіноліл, 3-хіноліл, 4-бензоксазоліл, 4-карбоксил-3-хіноліл, 4-хлор-2-трифторметил-6-хіноліл, 4-хлорфеніл, 4-фторнафтил, 4-фторфеніл, 4-ізохіноліліл, 4-метоксифеніл, 4-метилнафтил, 4-піридил, 4-піролілфеніл, 4-хіноліл, 5-(2-піридил)амінокарбоніл-2-фураніл, 5-(3-ізоксазоліл)-2-тіофеніл, 5-бензімідазоліл, 5-індоліл, 5-ізохіноліл, 5-нітро-3-хіноліл, 5-нітронафтил, 5-(N-(2-піридил)аміно)карбоніл)фураніл, 5-хіноліл, 6-(ацетиламіно)-3-хіноліл, 6-(2-(тетразоліл)етокси)-2-нафтил, 6-(2-бромметокси)-2-нафтил, 6-аміно-3-хіноліл, 6-амінокарбоніл-3-хіноліл, 6- β -D-галактопіранозил-2-нафтил, 6-бензоіл-2-нафтил, 6-ціано-3-хіноліл, 6-фтор-3-хіноліл, 6-гідрокси-2-нафтил, 6-гідрокси-3-хіноліл, 6-метокси-2-нафтил, 6-метокси-3-хіноліл, 6-метоксикарбоніл-3-хіноліл, 6-нітрохіноліл, 6-хіноліл, 6-хіноксалініл, 7-метокси-2-нафтил, 7-нітро-6-хіноксалініл, 7-хіноліл, 8-хлор-3-хіноліл, 8-нітро-3-хіноліл, 8-хіноліл, 9-оксофлуорен-2-іл, 1,3-диметил-2,4-діоксо-5-піримідиніл, 1,8-нафтиридин-3-іл, 3,4-метилендіоксифеніл, 3,5-дихлорфеніл, нафтил, а також феніл, під час виконання стадії (б) реагент вибирають з групи, до якої належать аміак та $R^e NH_2$; необов'язковими стадіями (в), (г) та (д) нехтують; під час виконання стадії (ж) окиснювальний реагент вибирають з N-хлорсукцинімід-диметилсульфіду та карбодімід-диметилсульфоксиду; під час виконання стадії (з) необов'язкове депротектування виконують шляхом перемішування в метанолі.

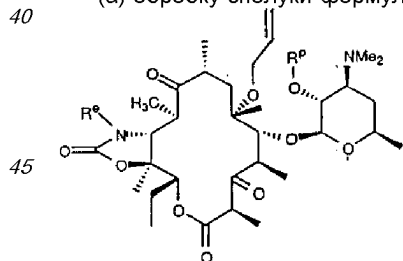
У більш прийнятному варіанті реалізації щойно згаданого способу R являє собою групу алілу або пропаргілу, заміщену складовою, що її вибирають з групи, до якої належать 2-метил-6-хіноліл, 2-хіноліл, 3-(2-фураніл)-6-хіноліл, 3-(2-піридил)-6-хіноліл, 3-хіноліл, 3-(2-тіофеніл)-6-хіноліл, 3-бром-6-хіноліл, 3-хлор-6-хіноліл, 3-ціано-6-хіноліл, 3-фтор-6-хіноліл, 3-метокси-6-хіноліл, 3-феніл-6-хіноліл, 3-хіноліл, 4-карбоксил-3-хіноліл, 4-хлор-2-трифторметил-6-хіноліл, 4-ізохіноліліл, 4-хіноліл, 5-ізохіноліл, 5-нітро-3-хіноліл, 5-хіноліл, 6-(ацетиламіно)-3-хіноліл, 6-аміно-3-хіноліл, 6-амінокарбоніл-3-хіноліл, 6-ціано-3-хіноліл, 6-фтор-3-хіноліл, 6-гідрокси-3-хіноліл, 6-метокси-3-хіноліл, 6-метоксикарбоніл-3-хіноліл, 6-нітрохіноліл, 6-хіноліл, 7-хіноліл, 8-хлор-3-хіноліл, 8-нітро-3-хіноліл та 8-хіноліл.

Іншим варіантом реалізації цього винаходу є спосіб приготування сполуки Формули

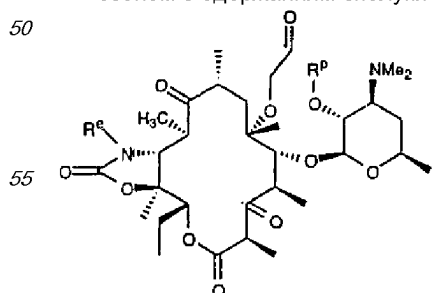


де R^e являє собою H або $W-R^d$, де W відсутній або його вибирають з групи, до якої належать -O-, -NH-CO-, -N=CH- та -NH-, R^d є таким, як описано вище, а R^{10} являє собою H або C_1-C_3 -алкіл, заміщений арилом C_1-C_3 -алкіл, або заміщений гетероарилом C_1-C_3 -алкіл, причому цей спосіб включає

(а) обробку сполуки формули



озоном з одержанням сполуки Формули

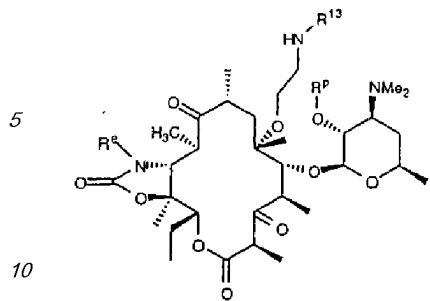


(б) обробку сполуки стадії (а) сполукою гідроксил аміну формули NH_2-O-R^{10} , де R^{10} описано вище; і (в) як варіант - депротектування і виділення потрібної сполуки.

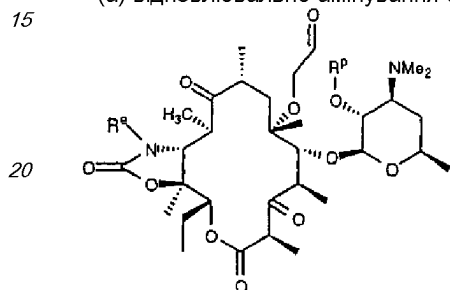
В оптимальному варіанті щойно згаданого способу R^e являє собою H.

Іншим варіантом реалізації цього винаходу є спосіб приготування сполуки Формули

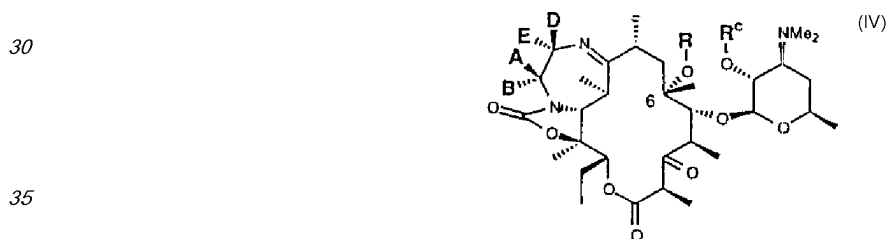
65



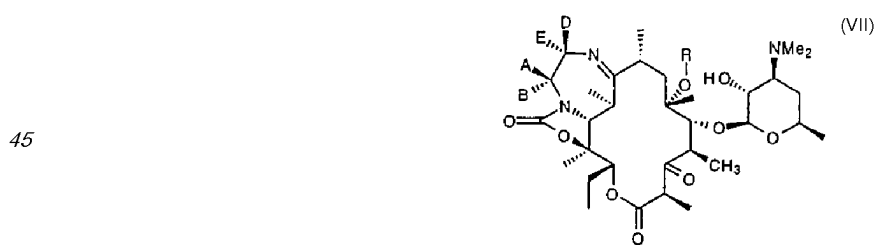
де R^e являє собою H або $W-R^d$, де W відсутній або його вибирають з групи, до якої належать $-O-$, $-NH-CO-$, $-N=CH-$ та $-NH-$, а R^d описано вище, причому цей спосіб включає



25 сполукою аміном формули NH^2-R^{13} , де R^{13} описано вище; і
 (б) як варіант - депротектування і виділення потрібної сполуки.
 Ще одним варіантом реалізації цього винаходу є сполуки Формули IV



40 де R , R^c , A , B , D та E є такими, як описано вище.
 Найбільш прийнятними сполуками Формули IV цього винаходу є сполуки Формули VII,

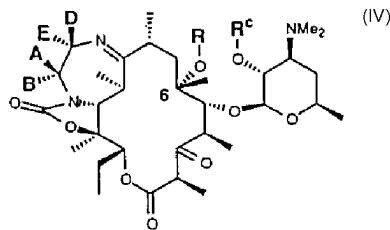


55 де A , B , D , E і R описано раніше.

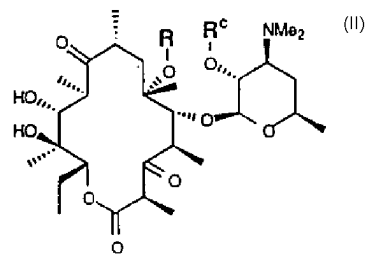
До сполук, що представляють варіант реалізації Формули VII, належать, крім іншого:

- 60 сполука Формули (VII): A , B , D , а також E являють собою H , R являє собою аліл;
 сполука Формули (VII): A , B , D , а також E являють собою H , R являє собою $-CH_2CH_2CH_3$;
 сполука Формули (VII): A , B , D , а також E являють собою H , R являє собою $-CH_2CH_2NH_2$;
 сполука Формули (VII): A , B , D , а також E являють собою H , R являє собою $-CH_2CH=NOH$;
 сполука Формули (VII): A , B , D , а також E являють собою H , R являє собою $-CH_2CH_2CH_2OH$;
 сполука Формули (VII): A , B , D , а також E являють собою H , R являє собою $-CH_2F$;
 сполука Формули (VII): A , B , D , а також E являють собою H , R являє собою $-CH_2CN$;
 сполука Формули (VII): A , B , D , а також E являють собою H , R являє собою $-CH_2CH(OH)CN$;
 сполука Формули (VII): A , B , D , а також E являють собою H , R являє собою $-CH_2$ -феніл;
 сполука Формули (VII): A , B , D , а також E являють собою H , R являє собою $-CH_2$ -(4-піридил);
 сполука Формули (VII): A , B , D , а також E являють собою H , R являє собою $-CH_2$ -(4-хіноліл);
 сполука Формули (VII): A , B , D , а також E являють собою H , R являє собою $-CH_2CH=CH$ -(4-піридил);
 сполука Формули (VII): A , B , D , а також E являють собою H , R являє собою $-CH_2CH=CH$ -(4-хлорфеніл);
 сполука Формули (VII): A , B , D , а також E являють собою H , R являє собою $-CH_2CH=CH$ -(4-фторфеніл);

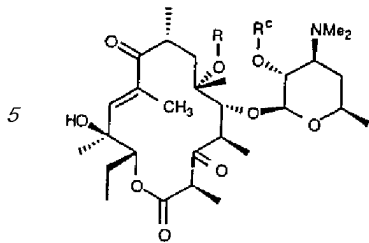
- 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65
- сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-метоксифеніл);
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-феніл;
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-піридил);
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-(4-піридил);
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хіноліл);
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-(4-хіноліл);
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH=CH-(5-хіноліл);
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-(5-хіноліл);
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-бензоксазоліл);
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-бензімідазоліл);
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH=CH-(8-хіноліл);
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂-феніл;
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂-(4-піридил);
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂-(4-хіноліл);
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH₂NHCH(CH₂-феніл)C(O)OCH₃;
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-(2-хлорфеніл);
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, D являє собою бензил, R являє собою аліл;
 сполука Формули (VII): A являє собою бензил, B, D та E являють собою H, R являє собою аліл;
 сполука Формули (VII): A та E являють собою феніл, B та D являють собою H, R являє собою аліл;
 сполука Формули (VII): A являє собою метил, B, D та E являють собою H, R являє собою аліл;
 сполука Формули (VII): A та D являють собою метил, B та E являють собою H, R являє собою аліл;
 сполука Формули (VII): A та E, взяті разом, являють собою -CH₂CH₂CH₂-, B та D являють собою H, R являє собою аліл;
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл); і
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою 3-(3-хіноліл)пропіл.
 Найбільш прийнятними сполуками Формули VII є сполуки з групи, до якої належать:
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою аліл;
 сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл); і
 сполука Формули (VII): A, B, D, та E являють собою H, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-(3-хіноліл).
 Ще одним варіантом реалізації цього винаходу є спосіб приготування сполуки формули IV



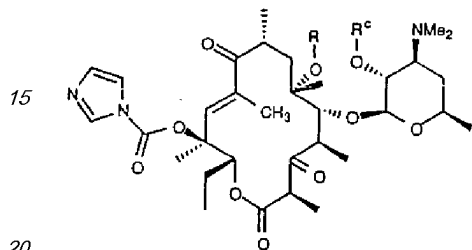
де R^c R, A, B, D та E є такими, як описано вище, причому цей спосіб включає:
 (а) обробку сполуки Формули



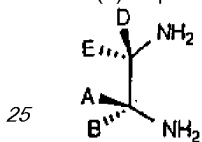
де R є таким, як описано раніше, а R_c являє собою гідрокси - захисну групу, метансульфоновим ангідридом у піридині, після чого обробку метансульфонільної похідної аміновою основою з одержанням сполуки Формули



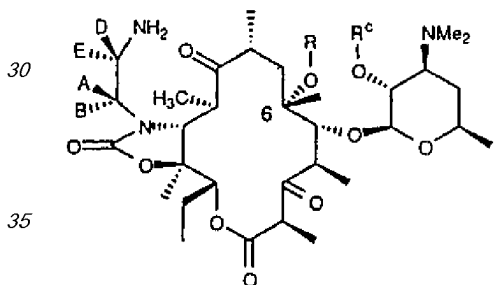
10 (б) обробку сполуки зі стадії (а) гідридною основою лужного металу та карбонілдіімідазолом з одержанням сполуки Формули



(в) обробку сполуки стадії (б) діаміном Формули



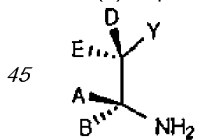
де А, В, D та Е є такими, як описано вище, з одержанням сполуки Формули



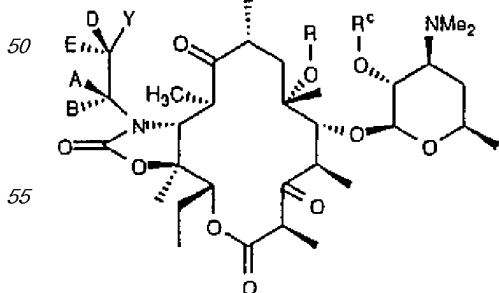
(г) циклізування сполуки стадії (в) розрідженою неорганічною або органічною сіллю, як варіант - депротектування і виділення потрібної сполуки.

40 Способом, альтернативним описаному вище, є такий спосіб, де стадії (в) та (г) замінюються стадіями (в) - (е), причому цей спосіб включає

(в) обробку сполуки стадії (б) аміном Формули



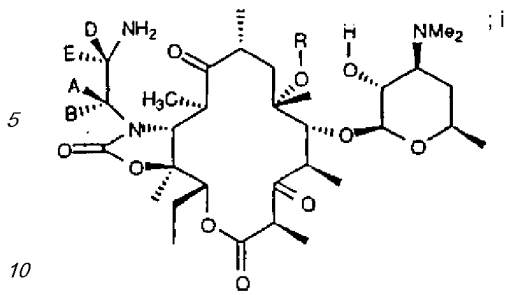
де А, В, D та Е є такими, як описано у цьому тексті, а Y являє собою гідрокси, з одержанням сполуки Формули



60 (г) обробку сполуки стадії (в) трифенілфосфіном і дифенілфосфорилазидом та діетилазодикарбоксилатом у тетрагідрофурані з одержанням аналогічної сполуки, в якій Y являє собою N₃, і видалення депротектуючої групи з одержанням аналогічної сполуки, де Y являє собою N₃ і R^c являє собою H;

(д) обробку сполуки стадії (г) відновлюючим агентом, що його вибирають з групи, до якої належать трифенілфосфін-вода, водень з каталізатором, боргідрід натрію, а також гідрид діалкілалюмінію, з одержанням сполуки Формули

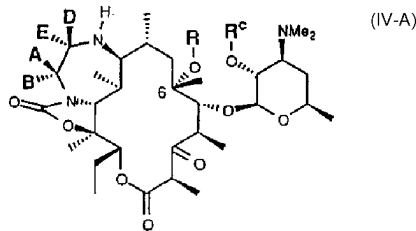
65



(e) циклізування сполуки стадії (д) розрідженою неорганічною або органічною сіллю, і виділення потрібної сполуки.

Ще одним варіантом реалізації цього винаходу є сполуки Формули IV-A

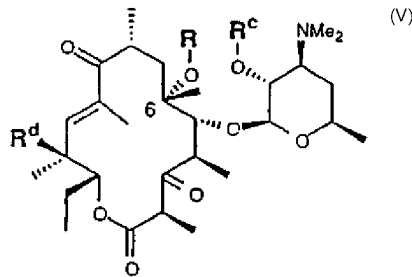
15



25 де R, R^c, A, B, D та E є такими, як описано вище. Оптимальним варіантом є сполуки Формули IV-A, де R^c являє собою H, а R, A, B, D та E є такими, як описано вище.

Ще одним варіантом реалізації цього винаходу є сполуки Формули V

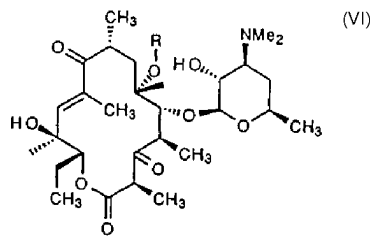
30



40 де R, R^c та R^d є такими, як описано вище.

Оптимальним варіантом сполук Формули V цього винаходу є сполуки Формули VI

45



де R є таким, як описано раніше.

Формула VI представлена, крім іншого, такими сполуками:

сполука Формули (VI): R являє собою -CH₂CH₂CH₃,

сполука Формули (VI): R являє собою -CH₂CH=CH,

сполука Формули (VI): R являє собою -CH₂CH=CH-феніл,

сполука Формули (VI): R являє собою -CH₂CH₂CH₂-феніл,

сполука Формули (VI): R являє собою -CH₂CH=NOH,

сполука Формули (VI): R являє собою -CH₂CH₂NH₂,

сполука Формули (VI): R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂-феніл,

сполука Формули (VI): R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂-(4-піридил),

сполука Формули (VI): R являє собою -CH₂CH₂NHCH₂-(4-хіноліл),

сполука Формули (VI): R являє собою -CH₂CH(OH)CN,

сполука Формули (VI): R являє собою -CH₂CH₂NHCH(CO₂CH₃)CH₂-феніл,

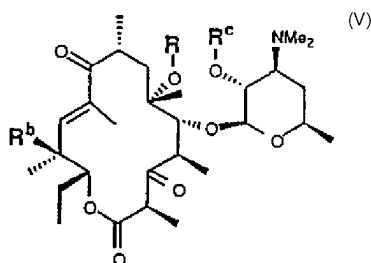
сполука Формули (VI): R являє собою -CH₂CN,

сполука Формули (VI): R являє собою -CH₂CH=CH-(4-метоксифеніл),

сполука Формули (VI): R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл),

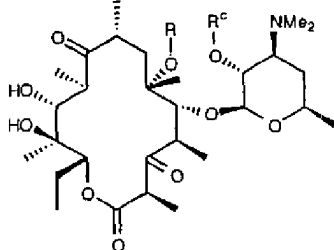
65

сполука Формули (VI): R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-фторфеніл})$,
 сполука Формули (VI): R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-хіноліл})$,
 сполука Формули (VI): R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-хіноліл})$, і
 сполука Формули (VI): R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-(2\text{-хлорфеніл})$.
 Іншим варіантом реалізації цього винаходу є спосіб приготування сполуки Формули



де R та R^c є такими, як описано вище, і R^b вибирають з групи, до якої належать гідрокси, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ та $-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -імідазоліл; причому цей спосіб включає:

(а) обробку сполуки Формули



де R^c являє собою гідрокси-захисну групу, а R є таким, як описано вище, з комбінацією реагентів, що її вибирають з

(1) гідриду лужного металу та реагентів групи фосгену, що їх вибирають з фосгену, дифосгену та трифосгену у безводних умовах, з подальшою обробкою шляхом каталізованого основою декарбоксілювання, а також

(2) суміші реакції з метансульфоновим ангідридом у піридині, після чого її обробляють аміною основою, з одержанням сполуки Формули V, де R^b являє собою гідрокси;

(б) як варіант, обробку сполуки Формули V стадії (б), де R^b являє собою гідрокси, гідридну основою лужного металу та карбонілдіімідазолем з одержанням сполуки Формули V, де R^b являє собою $-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -імідазоліл;

(в) як варіант, обробку сполуки Формули V стадії (а), де R^b являє собою $-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -імідазоліл аміном з одержанням сполуки Формули V, де R^b являє собою $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$;

(г) як варіант - депротектування і виділення потрібної сполуки.

Визначення

Для всього тексту цього опису та пунктів доданої формули винаходу терміни, що їх наведено нижче, мають такі значення.

Терміни " C_1 - C_3 -алкіл", " C_1 - C_3 -алкіл", а також " C_1 - C_{12} -алкіл" у цьому тексті стосуються насичених, з простим чи розгалуженим ланцюгом, вуглеводневих радикалів, що їх створюють з вуглеводневої складової, що містить відповідно від одного до трьох, від одного до шести, а також від одного до дванадцяти атомів вуглецю, шляхом видалення єдиного атома водню. Прикладами C_1 - C_3 -алкільних радикалів є метил, етил, пропіл та ізопропіл, прикладами C_1 - C_6 -алкільних радикалів є, крім іншого, метил, етил, пропіл, ізопропіл, n-бутил, трет-бутил, неопентил та n-гексил. Прикладами C_1 - C_{12} -алкільних радикалів є, крім іншого, усі попередні приклади, а також n-гептил, n-октил, n-ноніл, n-децил, n-ундецил and n-додецил.

Термін " C_1 - C_6 -алкокси" у цьому тексті стосується C_1 - C_6 -алкільної групи, описаної вище, приєднаної до батьківської молекулярної складової через атом кисню. Прикладами C_1 - C_6 -алкокси, крім іншого, є метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, n-бутокси, трет-бутокси, неопентокси та n-гексокси.

Термін " C_1 - C_{12} -алкеніл" означає моновалентну групу, яку створюють з вуглеводневої складової, що містить від двох до дванадцяти атомів вуглецю і має принаймні один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, шляхом видалення єдиного атома водню. До алкенільних груп належать, наприклад, етеніл, пропеніл, бутеніл, 1-метил-2-бутен-1-іл і т.п.

Термін " C_1 - C_{12} -алкініл" у цьому тексті стосується моновалентної групи, яку створюють з вуглеводню, що містить від двох до дванадцяти атомів вуглецю і має принаймні один потрійний зв'язок вуглець-вуглець, шляхом видалення єдиного атому водню. До головних алкінільних груп належать етиніл, 2-пропініл (пропаргіл), 1-пропініл і т.п.

Термін "алкілен" означає дивалентну групу, яку створюють з насиченого вуглеводню з простим або розгалуженим ланцюгом, шляхом видалення двох атомів водню, наприклад, метилен, 1,2-етилен, 1,1-етилен, 1,3-пропілен, 2,2-диметилпропілен, і т.п.

Термін " C_1 - C_3 -алкіламіно" у цьому тексті стосується однієї чи двох C_1 - C_3 -алкільних груп, описаних вище,

приєднаних до батьківської молекулярної складової через атом азоту. Прикладами C₁-C₃-алкіламіно є, крім іншого, метиламіно, диметиламіно, етиламіно, діетиламіно, а також пропіламіно.

Термін "оксо" означає групу, де два атоми водню на єдиному атомі вуглецю в алкільній групі, описаній вище, заміщуються єдиним атомом кисню (тобто карбонільну групу).

Термін "апротонний розчинник" у цьому тексті стосується розчинника, що є відносно інертним до активності протонів, тобто не діє як протонний донор. Прикладами є, крім іншого, вуглеводні, такі як гексан і толуол, наприклад, галогенізовані вуглеводні, такі як метиленхлорид, етиленхлорид, хлороформ і т.п., гетероарильні сполуки, такі як тетрагідрофуран та N-метилпіролідинон, а також ефіри, такі як діетиловий ефір, біметоксиметиловий ефір. Такі сполуки є добре відомими фахівцям, і для фахівців очевидно, що окремі їх розчинники або суміші є більш прийнятними для конкретних сполук та умов проведення реакції, в залежності від таких факторів, як, наприклад, розчинність реагентів, реактивність реагентів та оптимальні діапазони температур. Додатковий розгляд апротонних розчинників можна знайти у підручниках з органічної хімії або у спеціалізованих монографіях, наприклад: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification. 4-е вид., під редакцією John A. Riddick et al., Vol. II, у Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1986р.

Термін "арил" у цьому тексті стосується системи моно- або біциклічних карбоциклічних кілець з одним чи двома ароматичними кільцями, включаючи, крім іншого, феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл, інденіл і т.п. Арильні групи (включаючи біциклічні арильні групи) бувають незаміщеними або заміщеними одним, двома або трьома замісниками, що їх незалежно вибирають з групи таких радикалів, як нижчий алкіл, заміщений нижчий алкіл, галоалкіл, алкокси, тіоалкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ациламіно, ціано, гідрокси, гало, меркапто, нітро, карбоксальдегід, карбокси, алкоксикарбоніл та карбоксамід. Крім того, заміщені арильні групи включають тетрафторфеніл та пентафторфеніл.

Термін "C₃-C₁₂-циклоалкіл" означає моновалентну групу, яку створюють зі сполуки, представленої моноциклічним або біциклічним насиченим карбоциклічним кільцем, шляхом видалення єдиного атома водню. Прикладами є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, біцикло [2,2,1]гептил, а також біцикло [2,2,2]октил.

Терміни "гало" та "галоген" у цьому тексті стосуються атома, що його вибирають з групи таких елементів, як фтор, хлор, бром та йод.

Термін "алкіламіно" стосується групи, що має структуру -NHR', де R' являє собою алкіл, описаний вище. Прикладами алкіламіно є метиламіно, етиламіно, ізо-пропіламіно і т.п.

Термін "діалкіламіно" стосується групи, що має структуру -NR'R", де R' та R" незалежно вибирають з таких радикалів як алкіл, описаний вище. До того ж R' та R", взяті разом, як варіант можуть являти собою -(CH₂)_k, де k є цілим числом від 2 до 6. До прикладів діалкіламіно належать диметиламіно, діетиламінокарбоніл, метилетиламіно, піперидино і т.п.

Термін "галоалкіл" означає алкільну групу, описану вище, яка має один, два або три атоми галогену, приєднаних до неї, і представлену такими групами, як хлорметил, бромметил, трифторметил і т.п.

Термін "алкоксикарбоніл" характеризує групу естеру; тобто групу алкокси, приєднану до батьківської молекулярної складової через карбонільну групу, таку як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і т.п.

Термін "тіоалкокси" стосується описаної вище алкільної групи, приєднаної до батьківської молекулярної складової через атом сірки.

Термін "карбоксальдегід" у цьому тексті стосується групи формули -CHO.

Термін "карбокси" у цьому тексті стосується групи формули -CO₂H.

Термін "карбоксамід" у цьому тексті стосується групи формули -CONHR'R", де R' та R" незалежно вибирають з таких радикалів, як водень або алкіл, або R' та R", взяті разом, як варіант можуть являти собою -(CH₂)_k, де k є цілим числом у діапазоні від 2 до 6.

Термін "гетероарил" у цьому тексті стосується циклічного ароматичного радикалу, що має від п'яти до десяти розташованих на кільці атомів, один з яких вибирають з групи S, O та N; нуль, один чи два розташованих на кільці атомів є додатковими гетероатомами, що їх незалежно вибирають з групи S, O та N; решта розташованих на кільці атомів є атомами вуглецю, при цьому радикал приєднується до решти молекули через будь-який з розташованих на кільці атомів, наприклад, радикал піридил, піразиніл, піримідиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, тіазоліл, оксазоліл, ізооксазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, тіофеніл, фураніл, хінолініл, ізохінолініл і т.п.

Термін "гетероциклоалкіл" у цьому тексті стосується системи неароматичних, частково насичених або повністю насичених 3- 10-членних кілець, яка включає прості кільця розміром 3 - 8 атомів і бі- або трициклічні системи кілець, які можуть включати ароматичні шестичленні арильні або гетероарильні кільця, злиті з неароматичним кільцем. До цих гетероциклоалкільних кілець належать такі, які мають від одного до трьох гетероатомів, що їх незалежно вибирають з групи таких елементів, як кисень, сірка та азот, в яких гетероатоми азоту та сірки, як варіант, бувають окисненими, а гетероатом азоту, як варіант, буває кватернізованим (катионним).

До характерних гетероциклів, належать, крім іншого, піролідиніл, піразолініл, піразолідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, оксазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, тіазолідиніл, ізотіазолідиніл, а також тетрагідрофурил.

До конкретних гетероциклоалкільних кілець, що їх вважають корисними для приготування сполук цього винаходу, належать: 3-метил-4-(3-метилфеніл)піперазин, 3-метилпіперидин, 4-(біс-(4-фторфеніл)метил)піперазин, 4-(дифенілметил)піперазин, 4-(етоксикарбоніл)піперазин,

4-(етоксикарбонілметил)піперазин, 4-(фенілметил)піперазин, 4-(1-фенілетил)піперазин,
 4-(1,1-диметилетоксикарбоніл)піперазин, 4-(2-(біс-(2-пропеніл)аміно)етил)піперазин,
 4-(2-(діетиламіно)етил)піперазин, 4-(2-хлорфеніл)піперазин, 4-(2-ціанофеніл)піперазин,
 5 4-(2-етоксифеніл)піперазин, 4-(2-етилфеніл)піперазин, 4-(2-фторфеніл)піперазин, 4-(2-гідроксиетил)піперазин,
 4-(2-метоксиетил)піперазин, 4-(2-метоксифеніл)піперазин, 4-(2-метилфеніл)піперазин,
 4-(2-метилтіофеніл)піперазин, 4-(2-нітрофеніл)піперазин, 4-(2-нітрофеніл)піперазин, 4-(2-фенілетил)піперазин,
 4-(2-піридил)піперазин, 4-(2-піримідиніл)піперазин, 4-(2,3-диметилфеніл)піперазин,
 4-(2,4-дифторфеніл)піперазин, 4-(2,4-диметоксифеніл)піперазин, 4-(2,4-диметилфеніл)піперазин,
 10 4-(2,5-диметилфеніл)піперазин, 4-(2,6-диметилфеніл)піперазин, 4-(3-хлорфеніл)піперазин,
 4-(3-метилфеніл)піперазин, 4-(3-трифторметилфеніл)піперазин, 4-(3,4-дихлорфеніл)піперазин,
 4-(3,4-диметоксифеніл)піперазин, 4-(3,4-диметилфеніл)піперазин, 4-(3,4-метилендіоксифеніл)піперазин,
 4-(3,4,5-триметоксифеніл)піперазин, 4-(3,5-дихлорфеніл)піперазин, 4-(3,5-диметоксифеніл)піперазин,
 4-(4-(фенілметокси)феніл)піперазин, 4-(4-(1,1-диметилетил)фенілметил)піперазин,
 15 4-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)піперазин, 4-(4-хлорфеніл)-3-метилпіперазин, 4-(4-хлорфеніл)піперазин,
 4-(4-хлорфеніл)піперазин, 4-(4-хлорфенілметил)піперазин, 4-(4-фторфеніл)піперазин,
 4-(4-метоксифеніл)піперазин, 4-(4-метилфеніл)піперазин, 4-(4-нітрофеніл)піперазин,
 4-(4-трифторметилфеніл)піперазин, 4-циклогексилпіперазин, 4-етилпіперазин,
 4-гідрокси-4-(4-хлорфеніл)метилпіперидин, 4-гідрокси-4-фенілпіперидин, 4-гідроксипіролідин, 4-метилпіперазин,
 20 4-фенілпіперазин, 4-піперидинілпіперазин, 4-((2-фураніл)карбоніл)піперазин,
 4-((1,3-діоксолан-5-іл)метил)піперазин, 6-фтор-1,2,3,4-тетрагідро-2-метилхінолін, 1,4-діазаціклогептан,
 2,3-дигідроіндоліл, 3,3-диметилпіперидин, 4,4-етилендіоксипіперидин, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін,
 1,2,3,4-тетрагідрохінолін, азаціклооктан, декагідрохінолін, піперазин, піперидин, піролідин, тіоморфолін, а
 також триазол.

25 Термін "гетероарилалкіл" у цьому тексті стосується описаної вище гетероарильної групи, приєднаної до батьківської молекулярної складової через алкіленову групу, де алкіленова група включає від одного до чотирьох атомів вуглецю.

Термін "гідрокси - захисна група" у цьому тексті стосується групи, що легко видаляється, про яку відомо, що вона захищає гідроксильну групу від непотрібної реакції під час проведення процедур синтезування і підлягає вибірковому видаленню. Фахівцям добре відоме використання гідрокси - захисних груп з метою захисту груп від непотрібних реакцій під час проведення процедури синтезування, і відомо багато таких захисних груп, наприклад, за даними Т.Н. Greene та P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2-е видання, John Wiley & Sons, Нью-Йорк (1991). Прикладами гідрокси - захисних груп є, крім іншого, метилтіометил, трет-диметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл, ефіри - такі як метоксиметил, а також естери, включаючи ацетилбензоїл і т.п.

35 Термін "кетон - захисна група" у цьому тексті стосується групи, що легко видаляється, яку застосовують у галузі для захисту кетонної групи від непотрібних реакцій під час проведення процедур синтезування і яка підлягає вибірковому видаленню. Використання кетон - захисних груп добре відомо фахівцям з погляду на захист груп від непотрібних реакцій під час проведення процедури синтезування, і таких захисних груп відомо багато, наприклад, Т.Н. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2-е видання, John Wiley & Sons, Нью-Йорк (1991). Прикладами кетон-захисних груп є, крім іншого, кетали, оксими, О-заміщені оксими, наприклад, О-бензилоксим, О-фенілтіометилоксим, 1-ізопропоксициклогексилоксим і т.п.

40 Термін "захищений гідрокси" стосується групи гідрокси, захищеної гідрокси-захисною групою, описаною вище, включаючи, наприклад, групи бензоїлу, ацетилу, триметилсилілу, тріетилсилілу, метоксиметилу.

45 Термін "протоногенний органічний розчинник" у цьому тексті стосується розчинника, який сприяє утворенню протонів, такого як спирт, наприклад, метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, бутанол, t-бутанол і т.п. Такі розчинники добре відомі фахівцям, і для фахівців очевидно, що окремі розчинники або суміші є більш прийнятними для конкретних сполук та умов проведення реакції, в залежності від таких факторів, як, наприклад, розчинність реагентів, реактивність реагентів та оптимальні діапазони температур. Додатковий розгляд протогенних розчинників можна знайти у підручниках з органічної хімії або у спеціалізованих монографіях, наприклад:

Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification. 4-е вид., під редакцією John A. Riddick et al., Vol. II, у Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1986р.

55 Термін "заміщений арил" у цьому тексті стосується описаної в цьому тексті арильної групи, заміщеної шляхом незалежної заміни в ній одного, двох або трьох атомів водню Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃-алкілом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-злкокси, заміщеними арилом, галоалкілом, тіоалкокси, зміно, алкіламіно, діалкіламіно, меркапто, нітро, карбоксальдегідом, карбокси, алкоксикарбонілом та карбоксамідом. Крім того, будь-який замісник може бути арильною, гетероарильною або гетероциклоалкільною групою. До заміщених арильних груп належать також тетрафторфеніл та пентафторфеніл.

60 Термін "заміщений гетероарил" у цьому тексті стосується описаної в цьому тексті гетероарильної групи, заміщеної шляхом незалежної заміни в ній одного, двох або трьох атомів водню Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃-алкілом, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси, заміщеними арилом, галоалкілом, тіоалкокси, зміно, алкіламіно, діалкіламіно, меркапто, нітро, крбоксальдегідом, карбокси, алкоксикарбонілом та карбоксамідом. Крім того, будь-який замісник може бути арильною, гетероарильною або гетероциклоалкільною групою.

65 Термін "заміщений гетероциклоалкіл" у цьому тексті стосується а описаної вище гетероциклоалкільної групи, заміщеної шляхом незалежної заміни в ній одного, двох або трьох атомів водню Cl, Br, F, I, OH, CN,

C₁-C₃-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкокси, заміщеними арилом, галоалкілом, тіоалкокси, зміно, алкіламіно, діалкіламіно, меркапто, нітро, карбоксальдегідом, карбокси, алкоксикарбонілом та карбоксамідом. Крім того, будь-який замісник може бути арильною, гетероарильною або гетероциклоалкільною групою.

У сполуках цього винаходу можуть існувати численні асиметричні центри. За винятком окремо зазначених випадків, цей винахід стосується різних стереоізомерів та їх сумішей. Отже у тих випадках, коли зв'язок відображено хвилястою лінією, слід розуміти, що може бути присутня суміш стереорієнтацій або окремих ізомер визначеної або невизначеної (заданої або незаданої) орієнтації.

Термін "фармацевтичне прийнятна сіль" у цьому тексті стосується тих солей, які на підставі поглиблених медичних досліджень можна вважати прийнятними для застосування в умовах безпосереднього контактування з тканинами організму людини та нижчих тварин без викликання надмірної токсичності, подразнень, алергічних реакцій і т.п., а також задовольняють допустимому співвідношенню користь/ризик. Фармацевтичне прийнятні солі є добре відомими в галузі. Наприклад, S. M. Berge et al., детально описують фармацевтично прийнятні солі у публікації J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1 - 19 (1977), посилання на яку наведено у цьому тексті. Солі приготують *in situ* під час остаточного виділення та очищення сполук цього винаходу, або окремо шляхом проведення реакції функції вільної основи з відповідною органічною кислотою. Прикладами фармацевтично прийнятних, нетоксичних кислотно-адитивних солей є солі аміногрупи, що створюються з використанням неорганічних кислот, таких як хлористоводнева (соляна) кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота та хлорна кислота, або з використанням органічних кислот, таких як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна (цитринова) кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, шляхом використання інших застосовуваних у галузі способів, таких як іонний обмін. До інших фармацевтичних прийнятних солей належать адипат, альгінат, аскорбат, аспартат, бензенсульфонат, бензоат, бісульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропіанат, диглюконат, додецилсульфат, етансульфонат, формат, фумарат, глюкогептонат, гліцерофосфат, глюконат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гідродрид, 2-гідроксиетансульфонат, лактобіонат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, олеат, оксалат, палмітат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенілпропіанат, фосфат, пікрат, півалат, пропіанат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тіоціанат, р-толуолсульфонат, ундеканоат, валерат і т.п. До головних солей лужних або лужноземельних металів належать солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію і т.п. Додатковими фармацевтично прийнятними солями можуть бути - за необхідністю - нетоксичні солі амонію, четвертинні солі амонію, а також амінокатіони, створювані за допомогою протионів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, нижчий алкіл сульфат або арилсульфонат.

У цьому тексті термін "фармацевтичне прийнятний естер" стосується естерів, які гідролізуються *in vivo*, включаючи такі, що легко розщеплюються в організмі людини з відщепленням початкової сполуки або її солі. До відповідної групи естерів належать, наприклад, такі, які створюють з фармацевтично прийнятних аліфатичних карбонових кислот, зокрема алканові, алкенові, циклоалканові та алкандієєві кислоти, в яких кожна алкілова або алкенілова складова переважно має не більше, ніж 6 атомів вуглецю. Конкретними прикладами естерів є формати, ацетати, пропіанати, бутирати, акрилати та етилсукцинати.

Термін "фармацевтично прийнятні проліки" у цьому тексті стосується тих сполук-проліків цього винаходу, які на підставі поглиблених медичних досліджень можна вважати прийнятними для застосування в умовах безпосереднього контактування з тканинами організму людини та нижчих тварин без викликання надмірної токсичності, подразнень, алергічних реакцій і т.п., а також задовольняють допустимому співвідношенню користь/ризик, є ефективними, а також цвітеріонних форм - де це можливо - сполук цього винаходу. Термін "проліки" стосується сполук, які швидко перетворюються *in vivo* з одержанням вихідної сполуки описаної вище формули, наприклад, шляхом гідролізування в крові. Докладний огляд цієї проблеми наведено у T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as New Delivery Systems, Vol. 14, опублікованій у A.C.S. Symposium Series, а також у Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, причому посилання на кожну з них наведено у цьому тексті.

Антибактеріальна активність

Типові сполуки цього винаходу випробовували *in vitro* на предмет антибактеріальної активності у такий спосіб. Готували дванадцять чашок Петрі, що містили послідовні водні розбавлення тестової сполуки, змішаної з 10мл стерилізованого агару (Difco 0418-01-5) для мозково-серцевої інфузії (BHI). Кожний планшет інокулювали розбавленнями 1 : 100 (або 1 : 10 для штамів з уповільненим ростом, таких як *Micrococcus* та *Streptococcus*) до 32 різноманітних мікроорганізмів, з використанням реплікаторного блоку Steers. Інокульовані планшети інкубували при 35 - 37°C протягом часу від 20 до 24 годин. Крім того, контрольний планшет, з використанням агару BHI, який не містив тестової сполуки, приготували та інкубували на початку та наприкінці кожного тесту.

Додатковий планшет, що містив сполуки, які мали відомі характеристики сприйнятливості для тестованих організмів і належали до того ж самого класу антибіотиків, що і тестові сполуки, також приготували та інкубували як додатковий контроль, забезпечуючи до того ж співставність (рос. "сопоставимость" - прим.ред) тестів. З цією метою використовували еритроміцин.

Після інкубування кожний планшет піддавали візуальному аналізу. Мінімальну дозу антибіотика, що пригнічує ріст бактерій *in vitro* (MIC), визначали як найнижчу концентрацію ліків, яка пригнічує ріст, розріджує щільність або розриває масив інокуляту на окремі колонії, у порівнянні з контрольним інокулятом з нормальним ростом. Результати цього тесту, наведені нижче у Таблиці 2, відображають антибактеріальну активність сполук цього винаходу.

Таблиця 1

Антибактеріальна активність (МІС) вибраних сполук

Мікроорганізм	Код організму	Еритр. А. стандартн.
5	Staphylococcus aureus ATCC 6538P	АА 0,2
	Staphylococcus aureus A5177	ББ 3,1
	Staphylococcus aureus A-5278	ВВ >100
	Staphylococcus aureus CMX 642A	ГГ 0,39
	Staphylococcus aureus NCTC10649M	ДД 0,39
10	Staphylococcus aureus CMX 553	ЕЕ 0,39
	Staphylococcus aureus 1775	ЖЖ >100
	Staphylococcus epidermidis 3519	ЗЗ 0,39
	Enterococcus faecium ATCC 8043	ІІ 0,05
	Streptococcus bovis A-5169	ИИ 0,02
15	Streptococcus agalactiae CMX 508	КК 0,05
	Streptococcus pyogenes EES61	ЛЛ 0,05
	Streptococcus pyogenes 930	ММ >100
	Streptococcus pyogenes PIU 2548	НН 6,2
	Micrococcus luteus ATCC 9341	ОО 0,05
	Micrococcus luteus ATCC 4698	ПП 0,2
20	Escherichia coli JUHL	РР >100
	Escherichia coli SS	СС 0,78
	Escherichia coli DC-2	ТТ >100
	Candida albicans CCH 442	УУ >100
	Mycobacterium smegmatis ATCC 114	ФФ 3,1
25	Nocardia Asteroides ATCC9970	ХХ 0,1
	Haemophilis Influenzae DILL AMP R	ЦЦ 4
	Streptococcus Pneumonia ATCC6303	ЧЧ 0,06
	Streptococcus Pneumonia GYR 1171	ШШ 0,06
	Streptococcus Pneumonia 5979	ЩЩ >128
30	Streptococcus Pneumonia 5649	ЩЩА 16

Продовження Таблиці 1

Код організ.	Приклад 1	Приклад 2	Приклад 3	Приклад 5	Приклад 7	Приклад 8	Приклад 9
35	АА 12,5	3,1	25	6,2	3,1	25	3,1
	ББ 50	3,1	>100	6,2	3,1	25	1,56
	ВВ >100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ГГ 50	3,1	100	12,5	3,1	6,2	6,2
	ДД 6,2	1,56	25	12,5	3,1	6,2	0,78
	ЕЕ 25	3,1	25	12,5	3,1	50	3,1
	ЖЖ >100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ЗЗ 50	6,2	50	6,2	3,1	100	3,1
40	ІІ 12,5	6,2	25	6,2	1,56	6,2	0,78
	ИИ 25	3,1	25	1,56	0,78	3,1	0,05
	КК 6,2	1,56	25	1,56	0,78	6,2	0,39
	ЛЛ -*	3,1	100	3,1	1,56	6,2	0,39
	ММ >100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	НН 12,5	3,1	100	6,2	3,1	12,5	0,78
	ОО 3,1	1,56	12,5	0,78	0,39	6,2	0,2
45	ПП 6,2	3,1	100	6,2	1,56	12,5	0,78
	РР >100	>100	>100	>100	>100	>100	25
	СС 12,5	3,1	50	6,2	3,1	6,2	0,39
	ТТ >100	>100	>100	>100	100	>100	25
	УУ >100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ФФ >100	25	100	>100	100	100	6,2
	ХХ 6,2	0,2	12,5	6,2	0,78	12,5	0,2
50	ЦЦ >128	-	-	>128	-	-	16
	ЧЧ 4	-	-	8	-	-	0,25
	ШШ 4	-	-	4	-	-	0,25
	ЩЩ >128	-	-	>128	-	-	>64
	ЩЩА 8	-	-	16	-	-	4

* пропущені дані позначено "-"

У А 5 1 7 3 0 С 2

У А 5 1 7 3 0 С 2

Продовження Таблиці 1

Код організ.	Приклад 10	Приклад 12	Приклад 14	Приклад 15	Приклад 16	Приклад 17	Приклад 18	
5	АА	6,2	6,2	1,56	6,2	1,56	1,56	0,2
	ББ	6,2	3,1	1,56	6,2	1,56	1,56	0,2
	ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
	ГГ	6,2	6,2	3,1	6,2	1,56	1,56	0,2
	ДД	6,2	6,2	3,1	6,2	1,56	1,56	0,2
	ЕЕ	6,2	6,2	3,1	6,2	1,56	1,56	0,2
10	ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
	ЗЗ	6,2	12,5	1,56	6,2	1,56	1,56	0,2
	ІІ	6,2	1,56	0,78	1,56	0,78	1,56	0,2
	ИИ	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,39	-
	КК	1,56	0,78	0,2	0,2	0,39	0,78	0,2
	ЛЛ	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,78	0,2
15	ММ	>100	>100	50	100	>100	25	100
	НН	1,56	1,56	0,78	3,1	0,78	0,78	0,1
	ОО	0,2	0,39	0,39	0,78	0,2	0,39	-
	ПП	1,56	0,78	0,78	3,1	0,78	0,78	0,2
	РР	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	СС	1,56	0,39	6,2	6,2	6,2	12,5	0,39
20	ТТ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	УУ	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
	ФФ	12,5	-	3,1	6,2	3,2	3,1	-
	ХХ	1,56	0,39	3,1	1,56	1,56	3,1	0,1
	ЦЦ	64	32	128	>64	128	64	16
	ЧЧ	2	0,25	1	1	1	1	0,03
25	ШШ	2	-	0,25	1	0,25	0,5	-
	ЩЩ	>128	>128	128	32	128	32	128
	ЩЩА	4	2	2	1	2	2	0,25

Продовження Таблиці 1

Код організму	Приклад 71	Приклад 72	Приклад 73	Приклад 74	Приклад 75	Приклад 102	Приклад 103	
30	АА	0,78	0,1	0,39	0,2	0,1	0,78	0,1
	ББ	0,39	0,1	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
	ВВ	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
	ГГ	1,56	0,1	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
	ДД	0,78	0,1	0,39	0,2	0,1	0,78	0,1
	ЕЕ	3,1	0,2	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
35	ЖЖ	>100	100	100	>100	>100	>100	>100
	ЗЗ	3,1	0,1	0,39	0,2	0,1	1,56	0,1
	ІІ	1,56	0,05	0,1	0,1	0,1	0,78	0,05
	ИИ	0,2	0,01	0,05	0,05	<0,005	0,2	0,01
	КК	0,2	0,01	0,05	0,05	0,01	0,2	0,02
	ЛЛ	0,39	<0,005	0,05	0,05	0,02	0,2	0,02
40	ММ	>100	50	12,5	50	3,1	>100	100
	НН	0,39	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1
	ОО	-	0,01	0,1	0,05	0,02	0,2	0,01
	ПП	0,78	0,1	0,2	0,2	0,2	0,78	0,1
	РР	>100	-	>100	>100	50	>100	100
45	СС	3,1	0,78	3,1	3,1	0,39	1,56	0,39
	ТТ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
	УУ	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100
	ФФ	25	0,78	0,78	0,39	0,39	25	0,2
	ХХ	0,39	0,1	0,39	0,39	0,05	1,56	0,02
	ЦЦ	64	8	16	4	3	64	4
50	ЧЧ	0,25	0,06	0,125	0,125	0,03	0,5	0,03
	ШШ	0,25	0,06	0,125	0,125	0,03	0,25	0,03
	ЩЩ	>128	64	64	32	64	>64	128
	ЩЩА	1	0,5	1	0,5	0,5	0,25	0,25

У А 5 1 7 3 0 С 2

У А 5 1 7 3 0 С 2

55

60

65

Продовження Таблиці 1

Код організму	Приклад 104	Приклад 171	Приклад 172	Приклад 173	Приклад 174	Приклад 175	Приклад 176
5	AA	0,05	0,1	100	12,5	3,1	0,2
	BB	0,05	0,05	100	50	3,1	0,39
	ВВ	>100	>100	100	100	>100	25
	ГГ	0,05	0,05	100	12,5	3,1	0,78
	ДД	0,1	0,02	100	12,5	3,1	0,78
	ЕЕ	0,1	0,05	>100	12,5	3,1	0,78
	ЖЖ	>100	>100	100	100	>100	12,5
	ЗЗ	0,05	0,2	100	12,5	3,1	0,78
10	II	0,05	0,05	100	1,56	3,1	0,02
	ИИ	0,01	<=0,005	25	0,78	0,2	0,02
	КК	0,0)	0,02	50	0,78	0,39	0,02
	ЛЛ	<=0,005	<=0,005	50	0,78	0,39	0,01
	ММ	1,56	25	50	50	>100	3,1
	НН	0,1	0,2	25	3,1	1,56	0,39
	ОО	<=0,005	0,01	50	0,78	0,39	0,05
15	ПП	0,05	0,39	100	3,1	0,78	0,1
	РР	50	25	>100	>100	>100	>100
	СС	0,39	0,39	>100	50	12,5	0,78
	ТТ	50	25	>100	>100	>100	>100
	УУ	>100	>100	>100	100	>100	>100
	ФФ	0,39	0,78	50	3,1	3,1	0,78
20	ХХ	0,01	0,05	25	6,2	0,78	0,39
	ЦЦ	2	2	>128	128	128	64
	ЧЧ	0,03	0,03	16	2	1	0,03
	ШШ	0,03	0,03	16	2	1	0,03
	ЩЩ	16	>16	64	32	>128	8
	ЩЩА	0,25	1	32	4	2	2

Продовження Таблиці 1

Код організму	Приклад 179	Приклад 180	Приклад 181	Приклад 182	Приклад 183	Приклад 184	Приклад 185
25	AA	6,2	0,1	6,2	0,39	25	3,1
	BB	6,2	0,1	6,2	0,2	25	1,56
	ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ГГ	6,2	0,1	6,2	0,39	25	3,1
30	ДД	6,2	0,1	6,2	0,39	25	3,1
	ЕЕ	6,2	0,1	6,2	0,39	25	1,56
	ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ЗЗ	12,5	0,1	12,5	0,78	25	3,1
	II	1,56	0,05	0,78	0,1	3,1	0,2
	ИИ	0,39	0,02	0,1	0,01	0,78	0,1
35	КК	0,39	0,05	0,2	0,05	1,56	0,1
	ЛЛ	0,39	0,02	0,1	0,01	1,56	0,1
	ММ	>100	25	>100	100	>100	25
	НН	0,78	0,2	0,78	0,39	3,1	1,56
	ОО	1,56	0,02	0,78	0,02	6,2	0,39
	ПП	3,1	0,1	1,56	0,39	25	0,78
40	РР	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	СС	6,2	0,2	1,56	0,39	25	12,5
	ТТ	>100	>100	>100	>100	>100	100
	УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ФФ	12,5	0,2	12,5	0,39	>100	6,2
45	ХХ	3,1	0,1	0,39	0,2	1,56	3,1
	ЦЦ	>128	4	64	8	>128	>128
	ЧЧ	0,5	0,03	1	0,125	2	1
	ШШ	0,5	0,03	1	0,25	2	0,5
	ЩЩ	>128	128	>128	>128	>128	32
	ЩЩА	0,5	0,25	2	2	2	0,5

У А 5 1 7 3 0 С 2

У А 5 1 7 3 0 С 2

50

55

60

65

Продовження Таблиці 1

	Код організ.	Приклад 186	Приклад 187	Приклад 188	Приклад 189	Приклад 190	Приклад 191	Приклад 192
5	АА	0,1	0,1	0,1	0,2	0,05	0,05	0,1
	ББ	0,01	0,1	0,1	0,1	0,05	0,05	0,1
	ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ГГ	0,1	0,1	0,1	0,2	0,05	0,05	0,1
	ДД	0,1	0,1	0,2	0,1	0,02	0,1	0,2
	ЕЕ	0,01	0,1	0,1	0,1	0,02	0,05	0,1
	ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ЗЗ	0,1	0,1	0,2	0,2	0,05	0,05	0,1
10	ИИ	0,05	0,02	0,05	0,05	0,02	0,05	0,02
	ИИ	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,005	-	0,01
	КК	0,01	0,02	<=0,005	<=0,005	<=0,005	0,05	0,01
	ЛЛ	0,01	0,01	0,01	<=0,005	<=0,005	0,02	0,01
	ММ	3,1	25	25	50	12,5	3,1	50
	НН	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
	ОО	<=0,005	0,01	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01
	ПП	0,1	0,02	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2
15	РР	>100	100	>100	100	100	50	>100
	СС	0,39	0,39	0,78	0,39	0,2	0,2	0,2
	ТТ	>100	>100	>100	50	100	100	100
	УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ФФ	0,2	0,78	0,78	0,78	0,78	0,39	3,1
	ХХ	0,1	0,1	0,39	0,05	0,1	0,02	0,1
	ЦЦ	16	2	8	8	4	2	4
	ЧЧ	0,03	0,03	0,03	0,125	0,06	0,03	0,03
25	ШШ	0,015	0,03	0,03	0,06	0,03	0,03	0,03
	ЩЩ	>128	>16	>64	>32	>128	2	>128
	ЩЩА	1	0,25	1	0,5	0,5	0,25	0,25

Продовження Таблиці 1

	Код організ.	Приклад 193	Приклад 194	Приклад 195	Приклад 196	Приклад 197	Приклад 198	Приклад 199
30	АА	0,05	0,05	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1
	ББ	0,1	0,05	-	-	0,1	0,05	0,1
	ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ГГ	0,1	0,05	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1
	ДД	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	0,05	0,1
	ЕЕ	0,1	0,05	0,05	0,1	0,2	0,02	0,1
	ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ЗЗ	0,1	0,05	0,05	0,2	0,1	0,1	0,1
35	ИИ	0,02	0,02	0,05	0,05	0,05	0,02	<=0,05
	ИИ	0,01	<=0,005	0,01	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,05
	КК	0,01	0,01	0,05	<=0,005	<=0,005	<=0,005	<=0,05
	ЛЛ	<=0,005	0,01	0,02	<=0,005	<=0,005	<=0,005	-
	ММ	25	0,78	1,56	>100	100	0,39	50
	НН	0,05	0,05	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
	ОО	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	<=0,005	0,05
	ПП	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1
40	РР	100	50	50	>100	100	50	100
	СС	0,2	0,39	0,2	0,39	0,2	0,1	0,39
	ТТ	>100	100	50	>100	100	50	>100
	УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ФФ	0,39	0,78	0,39	0,2	1,56	0,39	0,78
	ХХ	0,05	<=0,005	0,05	0,1	0,1	0,02	0,1
	ЦЦ	4		1	8	2	1	4
	ЧЧ	0,03	<=0,004	0,03	0,03	0,03	<=0,004	0,008
45	ШШ	0,015	<=0,004	0,015	0,03	0,03	<=0,004	0,008
	ЩЩ	>128	64	4	>128	64	4	>128
	ЩЩА	0,25	0,25	0,25	0,25	0,5	0,125	0,25

55

60

65

Продовження Таблиці 1

Код організації.	Приклад 200	Приклад 201	Приклад 202	Приклад 203	Приклад 204	Приклад 205	Приклад 206	
5	АА	0,1	0,1	-	0,2	0,1	-	0,78
	ББ	0,1	0,1	-	0,39	0,1	-	0,39
	ВВ	>100	>100	-	>100	>100	-	>100
	ГГ	0,1	0,1	-	0,2	0,1	-	0,78
	ДД	0,1	0,1	-	0,2	0,1	-	0,78
	ЕЕ	0,1	0,1	-	0,39	0,1	-	0,78
10	ЖЖ	>100	>100	-	>100	>100	-	>100
	ЗЗ	0,1	0,1	-	0,2	0,1	-	0,78
	ІІ	0,02	0,05	-	0,2	0,05	-	0,39
	ІІІ	,001	0,01	-	<=0,005	0,01	-	0,1
	КК	0,02	0,01	-	0,01	0,01	-	0,39
	ЛЛ	-	0,01	-	0,01	0,01	-	0,39
15	ММ	50	1,56	-	1,56	3,1	-	>100
	НН	0,2	0,2	-	0,39	0,2	-	1,56
	ОО	0,01	0,05	-	0,02	0,02	-	0,2
	ПП	0,2	0,1	-	0,39	0,1	-	1,56
	РР	50	50	-	100	>100	-	>100
	СС	0,39	0,2	-	0,39	0,78	-	25
20	ТТ	12,5	50	-	100	>100	-	>100
	УУ	>100	>100	-	>100	>100	-	>100
	ФФ	0,78	6,2	-	6,2	0,78	-	3,1
	ХХ	0,1	0,2	-	0,39	0,1	-	3,1
	ЦЦ	2	2	-	4	4	-	>128
	ЧЧ	<=0,004	0,03	0,03	0,03	0,06	0,03	0,5
25	ШШ	<=0,004	0,03	0,03	0,03	0,06	0,06	0,5
	ЩЩ	>128	16	32	16	8	>64	>128
	ЩЩА	0,25	1	2	2	0,5	4	4

Продовження Таблиці 1

Код організації.	Приклад 207	Приклад 208	Приклад 209	Приклад 210	Приклад 211	Приклад 212	Приклад 213	
30	АА	0,1	0,1	0,05	0,1	0,05	0,39	0,2
	ББ	0,1	0,39	-	-	0,05	0,39	0,2
	ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ГГ	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2
	ДД	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2
	ЕЕ	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2
	ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
35	ЗЗ	0,1	0,2	0,1	0,1	0,05	0,39	0,2
	ІІ	0,02	0,1	0,02	0,02	0,01	0,1	0,1
	ІІІ	<=0,005	0,01	0,01	<=0,005	0,01	<=0,005	0,05
	КК	<=0,005	0,01	0,01	<=0,005	0,01	0,1	0,05
	ЛЛ	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,05	0,02
40	ММ	1,56	0,78	3,1	0,78	3,1	25	100
	НН	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1	0,39	0,39
	ОО	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,05	0,05
	ПП	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,39	0,2
	РР	25	25	100	50	25	>100	100
	СС	0,2	0,39	0,2	0,2	0,2	0,39	0,39
	ТТ	50	50	>100	>100	50	>100	>100
	УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
45	ФФ	0,39	0,78	0,78	0,78	0,39	0,78	0,39
	ХХ	0,02	0,2	0,02	0,02	0,05	0,2	0,39
	ЦЦ	2	2	2	2	8	8	4
	ЧЧ	0,015	0,03	0,03	0,015	<=0,004	0,125	0,03
	ШШ	0,015	0,03	0,03	<=0,004	<=0,004	0,25	0,03
	ЩЩ	64	4	4	4	16	128	>128
50	ЩЩА	0,5	1	0,5	0,25	0,25	1	1

У А 5 1 7 3 0 С 2

У А 5 1 7 3 0 С 2

65

Продовження Таблиці 1

	Код організа.	Приклад 214	Приклад 215	Приклад 216	Приклад 217	Приклад 218	Приклад 219	Приклад 221
5	АА	6,2	0,05	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
	ББ	25	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
	ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
	ГГ	12,5	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
	ДД	12,5	0,1	0,2		0,1	0,2	0,2
	ЕЕ	12,5	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2
	ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
10	ЗЗ	25	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,2
	ІІ	25	0,05	0,05	0,2	0,05	0,05	0,05
	ИИ	6,2	0,01	0,01	0,02	0,01	<=0,005	<=0,005
	КК	3,1	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02
	ЛЛ	1,56	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01
	ММ	12,5	0,78	0,78	0,78	6,2	3,1	>100
	НН	25	0,1	0,2	0,78	0,2	0,2	0,39
15	ОО	12,5	0,01	0,05	0,1	0,05	0,05	0,02
	ПП	12,5	0,2	0,1	0,39	0,05	0,2	0,2
	РР	>100	25	100	50	50	100	12,5
	СС	3,1	0,2	0,39	0,39	0,39	0,78	0,1
	ТТ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	12,5
	УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ФФ	100	0,78	0,78	12,5	0,78	0,39	3,1
20	ХХ	50	0,02	0,1	0,78	0,05	0,05	0,2
	ЦЦ	64	2	2	2		2	2
	ЧЧ	1	0,015	0,015	0,03	0,015	0,03	0,03
	ШШ	1	<=0,004	0,015	0,03	0,015	0,03	0,06
	ЩЩ	>128	16	0,5	2	4	2	>128
	ЩЩА	32	0,25	0,25	2	0,25	0,25	2

Продовження Таблиці 1

	Код організа.	Приклад 222	Приклад 223	Приклад 224	Приклад 225	Приклад 226	Приклад 227	Приклад 228
30	АА	0,2	0,2	0,39	0,2	0,1	0,2	0,39
	ББ	0,1	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,78
	ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ГГ	0,39	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,78
	ДД	0,2	0,2	0,2	0,39	0,1	0,2	0,78
	ЕЕ	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78
	ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
35	ЗЗ	0,2	0,39	0,39	0,2	0,1	0,2	0,78
	ІІ	0,02	0,05	0,01	0,05	0,05	0,05	0,1
	ИИ	<=0,005	<=0,005	0,01	0,01	0,01	<=0,005	0,02
	КК	0,02	<=0,005	<=0,005	0,01	0,02	0,05	<=0,005
	ЛЛ	<=0,005	<=0,005	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01
	ММ	>100	>100	>100	>100	6,2	50	25
	НН	0,39	0,1	0,2	0,39	0,39	0,39	0,78
40	ОО	0,01	0,05	0,02	0,02	0,02	0,05	0,2
	ПП	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,39	0,39
	РР	25	50	25	12,5	6,2	6,2	>100
	СС	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,78
	ТТ	25	100	25	12,5	12,5	25	>100
	УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ФФ	0,78	3,1	3,1	3,1	0,78	1,56	3,1
45	ХХ	0,2	0,2	0,1	0,2	0,05	0,05	0,78
	ЦЦ	4	4	4	4	2	2	8
	ЧЧ	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,125
	ШШ	0,06	0,03	0,03	0,06	0,03	0,03	0,125
	ЩЩ	>128	>128	>128	>128	>128	>64	>128
	ЩЩА	2	0,5			2	2	1

55

60

65

У А 5 1 7 3 0 С 2

У А 5 1 7 3 0 С 2

Продовження Таблиці 1

	Код організа.	Приклад 229	Приклад 230	Приклад 231	Приклад 232	Приклад 233	Приклад 234	Приклад 235
5	АА	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
	ББ	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
	ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ГГ	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
	ДД	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
	ЕЕ	0,2	0,2	0,05	0,1	0,1	0,1	0,2
	ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
10	ЗЗ	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2
	ІІ	0,05	0,05	0,02	0,02	0,05	0,05	0,05
	ИИ	<=0,005	<=0,005	0,02	0,02	0,02	<=0,005	0,01
	КК	0,02	<=0,005	0,02	0,02	0,02	0,05	0,01
	ЛЛ	0,01	<=0,005	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01
	ММ	50	>100	100	>100	100	100	25
	НН	0,2	0,05	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2
15	ОО	0,02	0,05	0,02	0,02	0,02	0,01	0,05
	ПП	0,05	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,39
	РР	>100	100	100	25	50	50	>100
	СС	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,78
	ТТ	>100	>100	100	>100	50	50	>100
	УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ФФ	1,56	0,78	0,78	0,39	0,78	0,78	0,78
20	ХХ	0,2	0,05	0,05	0,05	0,05	0,1	3,1
	ЦЦ	2	2	2	2	2	2	4
	ЧЧ	<=0,004	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
	ШШ	<=0,004	0,015	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
	ЩЩ	>128	128	>128	>128	64	>128	32
	ЩЩА	0,125	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5

Продовження Таблиці 1

	Код організа.	Приклад 236	Приклад 237	Приклад 238	Приклад 239	Приклад 240	Приклад 241	Приклад 242
30	АА	0,2	0,39	0,2	6,2	3,1	3,1	0,2
	ББ	0,2	0,39	0,2	6,2	3,1	-	-
	ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ГГ	0,2	0,39	0,39	6,2	6,2	6,2	0,2
	ДД	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,2
	ЕЕ	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,2
	ЖЖ	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
35	ЗЗ	0,2	0,39	0,39	6,2	3,1	6,2	0,39
	ІІ	0,05	0,1	0,05	1,56	0,78	1,56	0,1
	ИИ	0,05	0,05	0,02	0,39	0,39	0,39	0,02
	КК	0,05	0,05	0,02	0,39	0,39	1,56	0,05
	ЛЛ	0,01	0,05	0,02	0,39	0,39	0,78	0,01
	ММ	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	НН	0,2	0,2	0,2	1,56	0,78	6,2	0,2
40	ОО	0,05	0,05	0,05	0,39	0,39	0,78	0,05
	ПП	0,2	0,39	0,2	1,56	1,56	3,1	0,39
	РР	50	>100	100	>100	>100	>100	>100
	СС	0,39	0,39	0,39	6,2	3,1	1,56	0,78
	ТТ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ФФ	0,39	0,78	0,2	50	6,2	100	0,78
45	ХХ	0,2	0,39	0,1	3,1	1,56	6,2	0,39
	ЦЦ	4	16	8	64	32	16	8
	ЧЧ	0,03	0,03	0,03	0,25	0,25	0,5	0,03
	ШШ	0,03	0,03	0,03	0,25	0,25	0,25	0,03
	ЩЩ	32	>128	>64	>128	>128	>128	>128
	ЩЩА	0	0,5	0,25	1	1	4	0,25

55

60

65

У А 5 1 7 3 0 С 2

У А 5 1 7 3 0 С 2

Продовження Таблиці 1

Код організ.	Приклад 243	Приклад 244	Приклад 245	Приклад 246	Приклад 247	Приклад 248	Приклад 249
5	АА	0,05	0,1	0,1	0,78	0,05	0,05
	ББ	0,05	0,2	0,2	0,78	0,05	0,05
	ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ГГ	0,05	0,2	0,2	0,78	0,05	0,05
	ДД	0,1	0,2	0,2	0,78	0,05	0,05
	ЕЕ	0,05	0,1	0,2	0,78	0,05	0,02
10	ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ЗЗ	0,1	0,2	0,1	0,78	0,05	0,05
	ИИ	0,02	0,05	0,05	0,2	0,02	0,02
	ИИ	0,02	0,01	0,05	0,1	<=0,005	0,02
	КК	0,02	<=0,005	0,02	0,2	0,01	<=0,005
	ЛЛ	0,02	0,02	0,02	0,2	0,01	<=0,005
15	ММ	6,2	1,56	0,78	>100	0,39	0,39
	НН	0,1	0,2	0,1	0,39	0,1	0,1
	ОО	0,02	0,02	0,05	0,2	0,01	0,02
	ПП	0,02	0,2	0,2	0,78	0,02	0,1
	РР	50	50	50	>100	25	50
	СС	0,2	0,1	0,05	0,78	0,2	0,39
20	ТТ	50	25	25	>100	25	50
	УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ФФ	0,39	0,78	0,78	50	0,39	0,39
	ХХ	0,05	0,02	0,05	0,78	0,01	0,02
	ЦЦ	4	2	2	16	1	1
	ЧЧ	0,03	0,03	0,03	0,25	<=0,004	0,03
25	ШШ	0,03	0,03	0,03	0,125	<=0,004	0,03
	ЩЩ	128	64	64	>128	4	4
	ЩЩА	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25

Продовження Таблиці 1

Код організ.	Приклад 250	Приклад 251	Приклад 252	Приклад 253	Приклад 254	Приклад 255	Приклад 256
30	АА	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1
	ББ	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2
	ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ГГ	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2
	ДД	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
	ЕЕ	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2
35	ЖЖ	100	>100	>100	>100	>100	>100
	ЗЗ	0,2	0,1	0,1	0,05	0,1	0,1
	ИИ	0,05	0,1	0,05	0,05	0,02	0,05
	ИИ	0,01	0,02	0,02	0,02	<=0,005	0,02
	КК	0,01	0,05	0,02	0,02	0,01	0,02
	ЛЛ	0,01	0,05	0,05	0,01	0,01	0,02
40	ММ	6,2	6,2	3,1	0,78	0,78	50
	НН	0,2	0,2	0,1	0,05	0,1	0,2
	ОО	0,1	0,02	0,02	0,01	0,02	0,05
	ПП	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2
	РР	100	>100	>100	50	25	100
45	СС	0,39	1,56	0,78	0,2	0,2	0,2
	ТТ	>100	>100	>100	50	100	>100
	УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ФФ	0,78	0,2	0,2	0,2	0,78	3,1
	ХХ	0,1	0,05	0,05	0,02	0,01	0,05
	ЦЦ	4	16	2	2	2	2
	ЧЧ	0,03	0,125	0,03	0,015	<=0,004	0,03
50	ШШ	0,03	0,25	0,03	0,03	<=0,004	0,03
	ЩЩ	16	>128	4	1	2	16
	ЩЩА	0,5	1	0,25	0,25	0,25	0,25

У А 5 1 7 3 0 С 2

У А 5 1 7 3 0 С 2

55

60

65

Продовження Таблиці_1

Код організації	Приклад 257	Приклад 258	Приклад 259	Приклад 260	Приклад 261А	Приклад 261В	Приклад 262	
5	АА	0,2	0,78	6,2	25	6,2	3,1	0,78
	ББ	0,2	0,39	6,2	25	6,2	3,1	0,78
	ВВ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ГГ	0,2	0,78	12,5	25	12,5	6,2	0,78
	ДД	0,2	0,39	6,2	25	12,5	3,1	0,78
	ЕЕ	0,2	0,78	6,2	25	12,5	3,1	0,78
	ЖЖ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ЗЗ	0,2	0,78	6,2	25	6,2	6,2	0,78
10	ІІ	0,1	0,39	0,78	3,1	1,56	0,78	0,39
	ИИ	0,01	0,05	0,39	0,78	0,39	0,39	<=0,005
	КК	0,05	0,1	0,78	0,78	0,39	0,39	0,05
	ЛЛ	0,01	0,05	0,39	0,78	0,39	0,39	0,1
	ММ	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	НН	0,2	0,2	1,56	12,5	1,56	0,78	0,78
	ОО	0,05	0,1	0,78	1,56	0,78	0,39	0,1
15	ПП	0,2	0,39	1,56	3,1	3,1	1,56	0,39
	РР	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	СС	0,78	0,78	1,56	6,2	6,2	6,2	1,56
	ТТ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
20	ФФ	0,39	12,5	12,5	>100	25	25	6,2
	ХХ	0,2	0,39	3,1	50	6,2	6,2	0,39
	ЦЦ	8	32	128	64	64	32	16
	ЧЧ	0,125	0,03	1	2	1	0,5	0,03
	ШШ	0,125	0,03	1	1	1	0,5	0,03
	ЩЩ	128	>128	>128	>64	>128	>128	>128
	ЩЩА	0,5	0,125	4	16	2	1	0,5

Продовження Таблиці_1

Код організації	Приклад 263	Приклад 264	Приклад 265	Приклад 266	Приклад 267	Приклад 268	Приклад 269	
25	АА	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-
	ББ	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-
	ВВ	>100	>100	50	>100	>100	25	-
30	ГГ	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-
	ДД	0,1	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-
	ЕЕ	0,05	0,01	0,1	0,2	0,05	0,39	-
	ЖЖ	>100	>100	25	>100	>100	25	-
	ЗЗ	0,1	0,05	0,1	0,2	0,05	0,39	-
	ІІ	0,02	0,01	0,05	0,1	0,05	0,2	-
35	ИИ	0,01	<=0,005	<=0,005	0,01	<=0,005	0,1	-
	КК	0,02	0,01	<=0,005	0,01	<=0,005	0,1	-
	ЛЛ	0,02	0,01	0,01	0,01	<=0,005	0,1	-
	ММ	50	3,1	6,2	6,2	1,56	25	-
	НН	0,2	0,2	0,1	0,2	0,1	0,39	-
	ОО	0,02	<=0,005	0,01	0,02	<=0,005	0,1	-
40	ПП	0,2	0,1	0,05	0,2	0,05	0,39	-
	РР	>100	100	>100	>100	25	>100	-
	СС	0,78	0,1	0,78	0,78	0,2	3,1	-
	ТТ	>100	100	>100	>100	25	>100	-
	УУ	>100	>100	50	>100	>100	>100	-
	ФФ	0,78	0,78	0,2	0,39	0,39	0,39	-
45	ХХ	0,2	0,01	0,2	0,1	0,02	0,39	-
	ЦЦ	4	2	4	4	2	16	-
	ЧЧ	0,015	0,03	0,015	0,06	0,03	0,125	0,06
	ШШ	0,015	0,015	0,015	0,03	0,03	0,125	0,06
	ЩЩ	>128	>128	32	2	8	8	2
50	ЩЩА	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25	1	0,5

У А 5 1 7 3 0 С 2

У А 5 1 7 3 0 С 2

55

60

65

Продовження Таблиці 1

	Код організа.	Приклад 270	Приклад 271	Приклад 272	Приклад 273	Приклад 274	Приклад 275	Приклад 276
5	АА	0,1	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,39
	ББ	0,1	0,78	0,1	0,2	0,1	0,2	0,78
	ВВ	>100	>100	100	>100	>100	>100	50
	ГГ	0,1	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,39
	ДД	0,2	0,78	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78
	ЕЕ	0,1	0,39	0,1	0,2	0,05	0,2	0,78
10	ЖЖ	>100	100	50	>100	>100	>100	25
	ЗЗ	0,1	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78
	ІІ	0,05	0,39	0,05	0,1	0,05	0,1	0,2
	ИИ	0,05	0,1	0,02	0,02	0,01	0,01	0,02
15	КК	0,05	0,2	0,02	0,02	0,01	0,05	0,1
	ЛЛ	0,05	0,1	0,05	0,05	0,01	0,02	0,02
	ММ	3,1	6,2	3,1	12,5	6,2	12,5	25
	НН	0,2	0,39	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
	ОО	0,02	0,2	0,05	0,05	0,01	0,02	0,1
	ПП	0,2	0,78	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
	РР	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	СС	0,39	3,1	0,78	0,78	0,2	0,78	6,2
20	ТТ	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
	ФФ	0,39	1,56	0,2	0,78	0,78	0,39	0,78
	ХХ	0,1	0,78	0,2	0,39	0,05	0,2	1,56
	ЦЦ	16	64	32	8	4	8	8
	ЧЧ	0,03	0,25	0,03	0,03	<=0,004	0,03	0,125
25	ШШ	0,03	0,25	0,03	0,03	<=0,004	0,03	0,125
	ЩЩ	2	8	16	16	8	4	16
	ЩЩА	0,25	1	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5

Продовження Таблиці 1

	Код організа.	Приклад 277	Приклад 278	Приклад 279	Приклад 280	Приклад 281	Приклад 282	Приклад 283
30	АА	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,2	0,1
	ББ	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,1	0,1
	ВВ	>100	>100	50	50	>100	100	100
	ГГ	1,56	0,05	0,78	0,39	0,78	0,2	0,1
	ДД	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,2	0,1
	ЕЕ	1,56	0,05	0,39	0,39	0,78	0,1	0,1
35	ЖЖ	>100	>100	50	25	>100	100	50
	ЗЗ	1,56	0,1	0,39	0,39	0,78	0,2	0,2
	ІІ	0,78	0,05	0,2	0,2	0,39	0,05	0,05
	ИИ	0,39	0,01	0,05	0,05	0,05	0,01	0,01
40	КК	0,2	0,01	0,02	0,05	0,1	<=0,005	0,02
	ЛЛ	0,2	<=0,005	-	0,1	0,1	<=0,005	<=0,005
	ММ	50	1,56	25	12,5	50	25	3,1
	НН	1,56	0,2	0,39	0,39	0,39	0,1	0,2
	ОО	0,39	0,01	0,05	0,1	0,2	0,05	0,01
	ПП	3,1	0,1	0,39	0,78	0,78	0,2	0,2
	РР	>100	25	>100	>100	>100	>100	>100
	СС	6,2	0,39	1,56	1,56	3,1	0,78	0,78
45	ТТ	>100	12,5	>100	>100	>100	>100	>100
	УУ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	ФФ	3,1	0,78	0,78	3,1	3,1	1,56	0,39
	ХХ	3,1	0,02	0,78	6,2	3,1	0,2	0,2
	ЦЦ	>128	4	8	8	32	8	2
	ЧЧ	0,5	0,03	0,03	0,06	0,25	0,03	<=0,004
	ШШ	0,5	0,03	0,03	0,06	0,25	0,03	<=0,004
	ЩЩ	32	128	32	16	64	16	4
50	ЩЩА	4	0,5	0,5	1	1	0,25	0,125

55

60

65

Продовження Таблиці 1

	Код організ.	Приклад 284	Приклад 285	Приклад 286	Приклад 282	Приклад 288	Приклад 289
5	АА	0,2	3,1	6,2	0,1	0,1	0,2
	ББ	0,2	3,1	6,2	0,1	0,2	0,2
	ВВ	50	>100	>100	>100	>100	>100
	ГГ	0,2	3,1	6,2	0,1	0,39	0,2
	ДД	0,2	3,1	6,2	0,1	0,39	0,2
10	ЕЕ	0,2	3,1	6,2	0,02	0,39	0,2
	ЖЖ	50	>100	>100	>100	100	>100
	ЗЗ	0,2	3,1	6,2	0,1	0,39	0,2
	ІІ	0,05	0,39	1,56	0,05	0,39	0,2
	ИИ	0,02	0,2	0,39	0,02	0,01	0,02
15	КК	0,02	0,2	0,2	0,02	0,02	0,1
	ЛЛ	<=0,005	0,05	0,78	0,02	0,1	0,1
	ММ	25	100	100	3,1	12,5	>100
	НН	0,2	0,78	1,56	0,1	0,39	0,39
	ОО	0,05	0,39	1,56	0,02	0,02	0,05
20	ПП	0,2	0,39	3,1	0,2	0,39	0,39
	РР	>100	>100	>100	50	>100	>100
	СС	1,56	12,5	12,5	0,39	3,1	3,1
	ТТ	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	УУ	50	>100	>100	>100	>100	>100
25	ФФ	0,2	6,2	25	0,39	0,39	1,56
	ХХ	0,78	1,56	12,5	0,05	0,39	0,39
	ЦЦ	4	>128	128	2	8	64
	ЧЧ	0,03	0,25	1	0,03	0,125	0,25
	ШШ	0,03	0,25	0,5	0,03	0,125	0,25
30	ЩЩ	32	64	64	4	16	>128
	ЩЩА	0,25	1	2	0,5	1	1

Продовження Таблиці 1

	Код організ.	Приклад 290	Приклад 291	Приклад 292	Приклад 293
35	АА	0,1	0,05	0,1	0,39
	ББ	0,1	0,05	0,1	0,39
	ВВ	50	>100	>100	>100
	ГГ	0,1	0,05	0,1	0,39
	ДД	0,1	0,05	0,1	0,39
40	ЕЕ	0,1	0,05	0,1	0,39
	ЖЖ	25	>100	>100	>100
	ЗЗ	0,1	0,05	0,05	0,39
	ІІ	0,05	0,02	0,02	0,1
	ИИ	<=0,005	<=0,005	<=0,005	0,02
45	КК	<=0,005	<=0,005	0,02	0,05
	ЛЛ	0,01	<=0,005	0,01	0,02
	ММ	6,2	3,1	12,5	>100
	НН	0,1	0,1	0,05	0,78
	ОО	0,01	<=0,005	0,02	0,05
50	ПП	0,05	0,05	0,1	0,2
	РР	>100	25	50	>100
	СС	0,78	0,1	0,2	0,78
	ТТ	>100	50	100	>100
	УУ	50	>100	>100	>100
55	ФФ	0,2	0,39	0,78	12,5
	ХХ	0,2	0,01	0,02	0,78
	ЦЦ	4	2	2	16
	ЧЧ	0,015	<=0,004	0,03	0,03
	ШШ	0,015	<=0,004	0,03	0,03
60	ЩЩ	32	1	16	>128
	ЩЩА	0,25	0,125	0,25	0,5

Фармацевтичні композиції

65 Фармацевтичні композиції цього винаходу містять терапевтичне ефективну кількість сполуки цього винаходу, приготовленої разом з одним чи кількома фармацевтичне прийнятними носіями. У цьому тексті термін "фармацевтичне прийнятний носій" означає нетоксичний, інертний твердий, напівтвердий або рідкий наповнювач, розріджувач, речовина для інкапсуляції або допоміжна композиція будь-якого типу. Деякими

прикладами речовин, які можуть служити фармацевтичне прийнятними носіями, є цукри, такі як лактоза, глюкоза та сахароза; крохмалі, такі як зерновий крохмаль та картопляний крохмаль; целюлоза та її похідні, такі як натрій карбоксиметилцелюлоза, етилцелюлоза та ацетатцелюлоза; порошкоподібний трагакант; мальт;
5 желатин; тальк; наповнювачі, такі як какао-масло і парафін для супозиторіїв; олії, такі як арахісова олія, олія насіння бавовни; соняшникова олія; кунжутова олія; маслинна олія; кукурудзяна олія та олія сої; гліколи, такі як пропіленгліколь; естери, такі як етилолеат та етиллаурат; агар, буферні агенти, такі як гідроксид магнію та гідроксид алюмінію; алгінова кислота; вода без пірогену; ізотонічний соляний розчин; розчин Рингера; етиловий спирт; крім того, фосфатні буферні розчини, як і інші нетоксичні сумісні змащувачі, такі як
10 лаурилсульфат натрію та стеарат магнію, а також забарвлюючі агенти, вивільнючі агенти, агенти для створення покриття, підсолджувальні агенти, агенти для створення приємного смаку та запаху, консерванти та антиоксиданти можуть також бути присутніми у композиції, на розсуд того, хто створює композицію. Фармацевтичні композиції цього винаходу вводять в організм людини та інших тварин оральним, ректальним, парентеральним, внутрішньоцистернальним, внутрішньоматочним, внутрішньочеревним, поверхнево-місцевим
15 (тобто за допомогою порошоків, мазі або краплини), букально або у вигляді вприскування через ротову або носову порожнину.

До рідких дозованих форм для орального введення належать фармацевтичне прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. Крім активних сполук, рідкі дозовані форми містять інертні розріджувачі, які зазвичай використовують у галузі, такі як, вода або інші розчинники, солюбілізуючі
20 агенти та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олія (зокрема, олія бавовни, земляних горіхів, кукурудзи, олія з зародків, маслинова, касторова, а також кунжутова олія), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленові гліколи та естери жирної кислоти або сорбіт, а також їх суміші. Крім інертних розріджувачів, композиції для орального введення можуть також включати допоміжні компоненти,
25 такі як зволожувальні агенти, емульгуючі та суспендуючі агенти, підсолджувальні агенти, агенти для створення приємного смаку, а також запаху.

Препарати для ін'єкцій, наприклад, стерильні водні розчини та масляні суспензії приготують згідно з відомими в галузі способами, з використанням відповідних диспергуючих або зволожуючих агентів, а також суспендуючих агентів. Стерильною композицією для ін'єкцій може також бути стерильний розчин, суспензія або
30 емульсія у нетоксичному, прийнятному для парентерального введення розріджувачі або розчиннику, наприклад, такому як розчин у 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних носіїв та розчинників, які можуть використовуватися у цьому винаході, є вода, розчин Рингера, U.S.P. та ізотонічного розчину хлориду натрію. Крім того, стерильні, стабілізовані олії звичайно використовують як розчинник або суспендує середовище. З цієї метою можуть застосовувати будь-яку м'яку стабілізовану олію, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, для
35 приготування композицій для ін'єкції використовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Композиції для ін'єкції стерилізують, наприклад, шляхом фільтрування через фільтр, що затримує бактерії, або шляхом введення стерилізуючих агентів у вигляді стерильних твердих композицій, які перед використанням розчиняють або диспергують у стерильній воді або іншому стерильному придатному для ін'єкції середовищі.

З метою продовження терміну дії препарату часто потрібно сповільнити поглинання препарату після виконання підшкірної або внутрішньо м'язової ін'єкції. Цього можна досягти шляхом використання рідкої суспензії кристалічної або аморфної речовини зі слабкою розчинністю у воді. Швидкість поглинання препарату у
40 такому разі залежить від швидкості його розчинення, яка, у свою чергу, може залежати від розмірів та форми кристалів. Як варіант, уповільнення поглинання препарату, що його вводять парентеральним шляхом, досягається шляхом розчинення або перетворення препарату на суспензію у олійному носії. Придатні для
45 ін'єкцій форми препаратів виготовляють шляхом запаювання серії мікрокапсул препарату у біорозщеплюваних полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення кількості препарату та кількості полімеру і від природи конкретного застосованого полімеру швидкість вивільнення препарату можна контролювати. До прикладів інших біорозщеплюваних полімерів належать полі(ортоестери) та полі(ангідриди). Придатні для ін'єкцій композиції уповільненої дії приготують також шляхом "уловлювання" препарату у
50 ліпосомах або мікроемульсіях, які є сумісними зі тканинами організму.

Композиції для ректального або вагінального введення представлені переважно супозиторіями, які приготують шляхом змішування сполук цього винаходу з відповідними неподразнюючими наповнювачами або носіями, такими як какао-масло, поліетиленгліколь або парафін для супозиторіїв, які є твердими при
55 температурі оточуючого середовища, але стають рідкими при температурі тіла, і, таким чином, розплавляються у ректальній чи вагінальній порожнині та вивільнюють активну сполуку.

До твердих лікарських форм препарату для орального введення належать капсули, таблетки, драже, порошки, а також гранули. У таких твердих формах дозування активну сполуку змішують з принаймні одним інертним, фармацевтичне прийнятним наповнювачем або носієм, таким як цитрат натрію або дикальцій фосфат та/або а) наповнювачі або додаткові речовини, такі як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт, а також кремнієва кислота, б) зв'язувачі, такі як карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза, а також акація, в) зволожувальні агенти, такі як гліцерин, г) розщеплюючі агенти, такі як агар-агар, карбонат кальцію, крохмаль з картоплі або тапіоки, алгінова кислота, деякі силікати, а також карбонат натрію, д) агенти для сповільнення розчинення, такі як парафін, е) прискорювачі поглинання, такі як четвертинні солі амонію, ж) зволожуючі агенти, такі як цетиловий спирт та моностеарат гліцерину, з) абсорбенти, такі як каолінова та бентонітова глина, а також і) змащувачі, такі як тальк, стеарат кальцію,
60 стеарат магнію, тверді поліетиленгліколи, лаурилсульфат натрію, а також їх суміші. У разі застосування
65

капсул, таблеток та драже у формі дозування також використовують буферні агенти.

Тверді композиції аналогічного типу також застосовують як наповнювачі у м'яких та твердих заповнених желатином капсулах з використанням таких наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколей з високою молекулярною вагою і т.п.

Тверді лікарські форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок, а також гранул приготують у покритті та у оболонках, таких як покриття, розраховане для розчинення у кишечнику, та іншому покритті, добре відомому у галузі приготування фармацевтичних композицій. Вони, як варіант, містять агенти, що роблять покриття непрозорим, і їх виготовляють з композицій, які вивільнюють лише активний компонент(и), або в оптимальному варіанті у певних частинах шлунково-кишкового тракту, як варіант, з продовженою у часі дією. До прикладів варіантів реалізації композицій, які можуть застосовувати для цього, належать полімерні речовини та парафіни.

Тверді композиції аналогічного типу також застосовують як наповнювачі у м'яких та твердих заповнених желатином капсулах з використанням таких наповнювачів, як лактоза або молочний цукор, а також поліетиленгліколей з високою молекулярною вагою і т.п.

Активні сполуки можуть також бути у мікроінкапсульованій формі з одним чи кількома наповнювачами, описаними вище. Тверді лікарські форми у вигляді таблеток, драже, капсул, пігулок, а також гранул приготують у покритті та у оболонках, таких як покриття, розраховане для розчинення у кишечнику, вивільнення контрольованого покриття, і іншому покритті, добре відомому у галузі приготування фармацевтичних композицій. У таких твердих формах дозування активну сполуку змішують з принаймні одним інертним розріджувачем, таким як сахароза, лактоза або крохмаль. Такі лікарські форми можуть також включати, за звичайних умов, додаткові речовини, інші, ніж інертні розріджувачі, наприклад, введені до складу таблетки змащувачі та інші додані до складу таблеток допоміжні агенти, такі як стеарат магнію та мікрокристалічна целюлоза. У разі застосування капсул, таблеток та драже у формі дозування також використовують буферні агенти. Вони, як варіант, містять агенти, що роблять покриття непрозорим, і їх виготовляють з композицій, які вивільнюють лише активний компонент(и), або в оптимальному варіанті у певних частинах шлунково-кишкового тракту, як варіант, з продовженою у часі дією. До прикладів композицій, які можуть застосовувати для цього, належать полімерні речовини та парафіни.

До лікарських форм, для місцевого - поверхневого або трансдермального введення сполуки цього винаходу належать мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, аерозолі, лікарські форми для інгаляції або пластирі. Активний компонент змішують в умовах стерильності з фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими потрібними консервантами або буферами, якщо у цьому виникає необхідність. Препарати для лікування очей, краплини для закапування у вухо, стандартні дози для лікування очей також мають бути включені до об'єму цього винаходу.

Мазі, пасти, креми та гелі містять, на додачу до активної сполуки цього винаходу, наповнювачі, такі як тваринні та рослинні жири, олії, віск, парафіни, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколі, сполуки кремнію, бентоніти, кремнієва кислота, тальк та оксид цинку або їх суміші.

Порошки та аерозолі можуть містити, на додачу до сполук цього винаходу, наповнювачі, такі як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію та поліамідний порошок або суміші цих речовин. Аерозолі можуть додатково містити побутові пропеланти (леткі речовини), такі як хлорфторвуглеводні.

Трансдермальні пластирі мають додаткову перевагу у тому розумінні, що дозволяють здійснювати контрольоване введення сполуки до організму. Такі лікарські форми можна приготувати шляхом розчинення або диспергування сполуки у нормальному середовищі. Підсилювачі поглинання також використовують для збільшення проникнення сполуки крізь шкіру. Швидкість проникнення контролюють або шляхом встановлення контрольованої мембрани, або шляхом диспергування сполуки у полімерному каркасі або гелі.

Згідно зі способами лікування цього винаходу від бактеріальних заражень лікують або їх виникненню запобігають - в організмі таких пацієнтів, як людина або нижчий ссавець - шляхом введення пацієнтові терапевтичної ефективної кількості сполуки цього винаходу, у таких кількостях і протягом такого часу, який є необхідним для досягнення потрібного результату. Під "терапевтичною ефективною кількістю" сполуки цього винаходу слід розуміти необхідну та достатню кількість сполуки для лікування бактеріальних заражень, при обґрунтованому співвідношенні користь/ризик, прийнятному для будь-якого способу медичного лікування. Проте слід розуміти, що сумарну дозу введення на добу сполук та композицій цього винаходу має визначати на свій розсуд лікар-куратор. Конкретний рівень терапевтичної ефективної дози для будь-якого конкретного пацієнта залежить від багатьох різних факторів, включаючи характер та тяжкість захворювання; активності конкретної застосовуваної сполуки; конкретної застосовуваної композиції; віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі та режиму харчування пацієнта; часу введення, шляху введення, швидкості виділення конкретної застосовуваної сполуки; тривалості лікування; ліків, застосовуваних у комбінації з препаратом цього винаходу або тих ліків, що випадково вживалися паралельно з конкретною застосовуваною сполукою; а також від інших факторів, добре відомих у галузі.

Сумарна доза сполук цього винаходу на добу, що її вводять людині або іншому ссавцеві у єдиній чи у окремих дозах може становити, наприклад, від 0,01 до 50мг/кг ваги тіла або більше, зазвичай від 0,1 до 25мг/кг ваги тіла. Єдина доза може містити таку кількість композиції або кратних цій кількості частин, щоб вона могла дорівнювати сумарній дозі на добу. Зазвичай схеми лікування згідно з цим винаходом передбачають введення в організм хворого від близько 10мг до близько 2000мг сполуки(сполук) цього винаходу на добу в єдиній або кількох дозах.

Скорочення

Скорочення, які використано у описах схеми та наведених нижче Прикладах, є такими: AIBN означає азобісізобутиронітрил; Bu_3SnH означає трибутилтингідрід; CDI означає карбонілдіімідазол; DBU означає 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен; DEAD означає діетилазодикарбоксилат; DMФ означає диметилформамід; DMSO означає диметилсульфоксид; DPPA означає дифенілфосфорилазид; Et_3N означає тріетиламін; EtOAc означає етилацетат; Et_2O означає діетиловий ефір; EtOH означає етанол; HOAc означає оцтову кислоту; MeOH означає метанол; $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ означає біс(триметилсиліл)амід натрію; NMMO означає N-метилморфолін N-оксид; TEA означає тріетиламін; THF означає тетрагідрофуран; і TPP означає трифенілфосфін.

Синтетичні способи

Сполуки та способи цього винаходу можна краще зрозуміти у зв'язку з наведеними нижче синтетичними схемами I-VI (їх слід шукати у тексті одразу після опису схем), які ілюструють способи, за допомогою яких приготують сполуки цього винаходу. Сполуки цього винаходу приготують стандартними способами, описаними нижче. Групи A, B, D, E, W, X, Y, Z, R^a , R^b , R^c та R^d є такими, як описано вище, за винятком спеціально зазначених випадків.

Приготування сполук цього винаходу Формули VIII з еритроміцину A відображено на Схемах Ia та Ib. Приготування захищеного еритроміцину A описано у таких патентах США, як US 4,990,602; US 4,331,803, US 4,680,368, а також US 4,670,549, посилання на які наведено у цьому тексті.

Також наведено посилання на Європейську патентну заяву EP 260,938. У загальному випадку C-9-карбонільна група сполуки 1 захищена як оксим, (V являє собою $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^3$ або $=\text{N}-\text{O}-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{O}-\text{R}^3$, де R^3 описано вище і R^8 та R^9 незалежно вибирають з групи, до якої належать (а) водень, (б) незаміщений C_1-C_{12} -алкіл, (в) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений арилом, а також (г) C_1-C_{12} -алкіл, заміщений арилом, або R^9 та R^{10} , взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднуються, утворюють C_3-C_{12} -циклоалкільне кільце. Найкращою карбоніл-захисною групою V є O-(1-ізопропоксициклогексил) оксим.

Групи 2'- та 4"-гідрокси з 2 захищені шляхом реакції з відповідним гідрокси-захисним реагентом, таким як ті, що їх описали T.W. Greene та P.G.M. Wuts у роботі Protective Groups in Organic Synthesis, 2-е вид., John Wiley & Son, Inc., 1991, на яку у цьому тексті наведено посилання. До гідрокси-захисних груп належать, наприклад, оцтовий ангідрид, бензойний ангідрид, бензилхлороформат, гексаметилдисилазан або тріалкілсилілхлорид у апротонному розчиннику. Прикладами апротонних розчинників є дихлорметан, хлороформ, ДМФ, тетрагідрофуран (THF), N-метил піролідинон, диметилсульфоксид, діетилсульфоксид, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, гексаметилфосфорний триамід, їх суміш або суміш одного з цих розчинників з ефіром, тетрагідрофураном, 1,2-диметоксіетаном, ацетонітрилом, етилацетатом, ацетоном і т.п. Апротонні розчинники не справляють шкідливого впливу на реакцію і у оптимальному варіанті являють собою дихлорметан, хлороформ, ДМФ, тетрагідрофуран (THF), N-метилпіролідинон або їх суміш. Захист груп 2'- та 4"-гідрокси з 2 виконують послідовно або одночасно з одержанням сполуки 3, де RP являє собою гідрокси-захисну групу. Оптимальною захисною групою RP є триметилсиліл.

Групу 6-гідрокси сполуки 3 після цього алкілували шляхом реакції з алкілуєчим агентом у присутності основи з одержанням сполуки 4. До алкілуєчих агентів належать алкілхлориди, броміди, йодиди або алкілсульфонати. Конкретними прикладами алкілуєчих агентів є аліл бромід, пропаргіл бромід, бензил бромід, 2-фторетил бромід, 4-нітробензил бромід, 4-хлорбензил бромід, 4-метокси бензил бромід, α -бром-р-толуїтрил, цинаміл бромід, метил 4-бромкратонат, кротил бромід, 1-бром-2-пентен, 3-бром-1-пропеніл фенілсульфон, 3-бром-1-триметилсиліл-1-пропін, 3-бром-2-октин, 1-бром-2-бутин, 2-піколілхлорид, 3-піколілхлорид, 4-піколілхлорид, 4-бромметилхінолін, бромацетонітрил, епіхлоргідрин, бромфторметан, бромніторметан, метилбромацетат, метоксиметилхлорид, бромацетамід, 2-бромацетофенон, 1-бром-2-бутанон, бромхлорметан, бромметилфенілсульфон, 1,3-дибром-1-пропен і т.п. Прикладами алкілсульфонатів є: аліл O-тозилат, 3-фенілпропіл-O-трифторметансульфонат, n-бутил -O-метансульфонат і т.п. Прикладами застосовуваних розчинників є апротонні розчинники, такі як диметилсульфоксид, діетилсульфоксид, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метил-2-піролідон, гексаметилфосфорний триамід, їх суміш або суміш одного з тих розчинників з ефіром, тетрагідрофураном, 1,2-диметоксіетаном, ацетонітрилом, етилацетатом, ацетоном і т.п. Прикладами застосовуваних основ є гідроксид калію, гідроксид цезію, гідроксид тетраалкіламонію, гідрид натрію, гідрид калію, ізопропоксид калію, калію трет-бутоксид, калію ізобутоксид і т.п.

1. Депротектування 2'- та 4"-гідроксильних груп після цього виконують згідно з описаними у спеціальній літературі способами, наприклад, у T.W. Greene та P.G.M. Wuts у Protective Groups in Organic Synthesis, 2-е вид., John Wiley & Son, Inc., 1991, посилання на яку наведено у цьому тексті. Умови, в яких проводили депротектування 2'- та 4"-гідроксильних груп, зазвичай призводили до перетворення X на $=\text{N}-\text{OH}$. (Наприклад, використання оцтової кислоти у ацетонітрилі та воді призводило до депротектування 2'- та 4"-гідроксильних груп і перетворення X з $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^3$ -або $=\text{N}-\text{O}-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{O}-\text{R}^3$, де R^3 , R^8 та R^9 є такими, як описано вище, на $=\text{N}-\text{OH}$). В інших випадках конверсію проводять як окрему стадію.

Реакцію деоксимування проводять згідно зі способами, описаними у спеціальній літературі, наприклад, у Greene (op. cit.) та ін. Прикладами деоксимуєчого агента є неорганічні сполуки оксидів сірки, такі як гідросульфід натрію, піросульфат натрію, тиосульфат натрію, сульфат натрію, сульфід натрію, гідросульфід натрію, метабісульфід натрію, дитіонат натрію, тиосульфат калію, метабісульфід калію і т.п. Прикладами застосовуваних розчинників є протонні розчинники, такі як вода, метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, триметилсиланол або суміш одного чи декількох зазначених розчинників і т.п. Реакцію деоксимування краще виконувати у присутності органічної кислоти, такої як мурашина кислота, оцтова кислота та трифтороцтова

кислота. Кількість застосовуваної кислоти складає від близько 1 до близько 10 еквівалентів застосовуваної кількості сполуки 5. У оптимальному варіанті деоксимування виконують з використанням органічної кислоти, такої як мурашина кислота, у етанолі та воді з одержанням потрібного продукту 6.

Перетворення 6-6-заміщеної похідної еритроміцину на 6-заміщений кетолід описано у схемі 1б. Кладнозну складову макролідів 6 видаляють або за допомогою гідролізу з використанням слабкого водного розчину кислоти, або за допомогою ферментного гідролізу з одержанням 7. До типових кислот належать розбавлена хлористоводнева (соляна) кислота, сірчана кислота, хлорна кислота, хлороцтова кислота, дихлороцтова кислота або трифтороцтова кислота. До відповідних розчинників для реакції належать метанол, етанол, ізопропанол, бутанол і т.п. Час проведення реакції зазвичай становить від 0,5 до 24 годин. Температура реакції в оптимальному варіанті становить від -10 до 35°C. Група 2'-гідрокси 7 є захищеною з використанням відповідного гідрокси-захисного реагента, такого як оцтовий ангідрид, бензоїл ангідрид, бензилхлороформат або триалкілсиліліл хлорид у апротонному розчиннику, описаному вище, у оптимальному варіанті у дихлорметані, хлороформі, ДМФ (DMF), тетрагідрофурані (THF), N-метилпіролідіноні або їх суміші. Найкращою захисною групою R^p є бензоат. Можна поміняти місцями стадії видалення кладнози і захисту груп гідрокси без впливу на результат.

Групу 3-гідрокси з 8 окиснюють до утворення кетону 9 з використанням модифікованої процедури окиснення (Swern oxidation procedure). Прийнятними агентами окиснення є N-хлорсукцинімід-диметилсульфід або карбодіімід-диметилсульфоксид. У типовому Прикладі, 8 додають у заздалегідь приготовлену комплексну сполуку N-хлорсукциніміду та дим етил сульфід у хлорованому розчиннику, такому як метиленхлорид, при температурі від -10 до 25°C. Після перемішування протягом 0,5 - 4 годин додають третинний амін, такий як тріетиламін або основа Хюніга (Hunig's base), з одержанням відповідного кетону. 2'-гідрокси-захисну групу з 9 після цього видаляють стандартними способами, з одержанням потрібного кетоліду VIII. Якщо R^p являє собою естер, такий як ацетат або бензоат, сполуки депротектують шляхом обробки метанолом або етанолом. Якщо R^p являє собою триалкілсиліліну групу, сполуки депротектують шляхом обробки фторидом у THF або ацетонітрилі.

Оксимну похідну після цього приготують шляхом реакції сполуки VIII, де X являє собою O, з гідроксиламіном гідрохлоридом у присутності основи, або гідроксиламіном у присутності кислоти, як описано у Пат. США №5,274,085з утворенням сполук, де R¹ являє собою H. Реакція із заміщенням гідроксиламіном R¹ONH₂ призводить до утворення сполук, в яких R¹ є іншим, ніж H. Як варіант сполуки, де R¹ є іншим, ніж H, приготують шляхом створення спочатку незаміщеного оксиму, описаного вище, який далі піддають реакції з R¹X', де X' являє собою відповідну відщеплювану групу, наприклад, галоген.

Приготування сполук цього винаходу Формули (IX), де L являє собою CO і T являє собою -NH- або -N(W-R^d)- відображено на Схемах 1в та 4. Згідно зі схемою 1в 6-О-заміщену сполуку 6 перше захищають відповідною гідрокси-захисною групою з одержанням сполуки 6А, за допомогою процедур, згаданих вище. Сполуку 6А після цього обробляють гексаметилдисилазидом натрію та карбонілдіімідазолом з одержанням сполуки 6В. Зокрема, обробка сполуки 6В водним розчином аміаку призводить до утворення циклічного карбамату 6В, де R^e являє собою H. Аналогічним чином реакція сполуки 6В зі сполукою зміною Формули H²N-W-R^d призводить до утворення циклічного карбамату, в якому R^e являє собою -W-R^d.

Інші або додаткові процедури використовують для приготування сполуки Формули (IX), де L являє собою CO і T являє собою -N(W-R^d)-. Наприклад, обробка сполуки 6В, де R^e являє собою H, алкілюючим агентом формули R^d-галоген, де R^d є таким, як описано вище, дає сполуки 6В, в яких R^e являє собою W-R^d, W відсутній і R^d є таким, як описано вище.

Реакція сполуки 6В з гідразинном формули H₂N-NH-R^d призводить до утворення циклічного карбамату і дає сполуку 6В, де R^e являє собою W-R^d, W являє собою -NH- і R^d є такими, як описано вище. Якщо незаміщений гідразин являє собою реагент, остаточним продуктом є сполука 6В, де R^e являє собою -N(W-R^d)-, де (W-R^d) являє собою (NH₂).

Обробка сполуки 6В, де R^e являє собою -N(W-R^d)-, де (W-R^d) являє собою (NH₂), з алкілюючим агентом формули R^d-галоген, де R^d є таким, як описано вище, дає сполуку 6В, де R^e являє собою W-R^d, W являє собою -NH- і R^d є таким, як описано вище.

Обробка сполуки 6В алкілюючим агентом, що його вибирають з групи, до якої належать R^d-C(CO)- галоген або (R^d-C(CO)-O)₂ дає сполуку 6В, де R^e являє собою W, тобто -NH-CO-, і R^d є таким, як описано вище.

Обробка сполуки 6В, де R^e являє собою -N(W-R^d)-, де (W-R^d) являє собою (NH₂), альдегідом R^d-CHO, де R^d є таким, як описано вище, дає сполуку 6В, де W являє собою -N=CH- і R^d є таким, як описано вище.

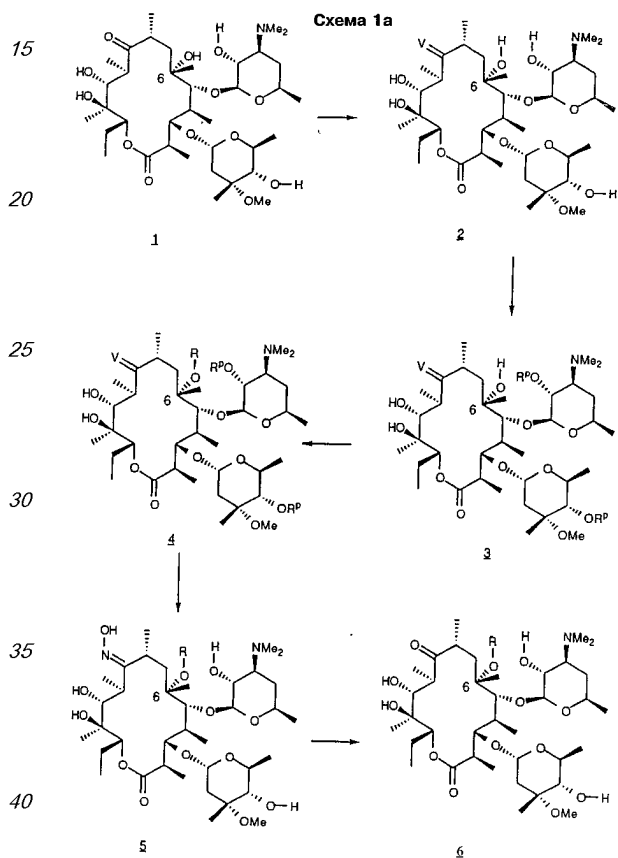
Обробка сполуки формули (IX), де L являє собою CO і T являє собою -N(W-R^d)-, де (W-R^d) являє собою (NH₂), алкілюючим агентом формули R^d-галоген, де R^d є таким, як описано вище, дає сполуку формули (IX), де L являє собою CO, T являє собою -N(W-R^d)-, W відсутній і R^d є таким, як описано вище.

Реакція сполуки 6В зі сполукою гідроксиламіном формули H₂N-O-R^d призводить до утворення циклічного карбамату, в якому R^e являє собою -O-R^d.

Видалення кладнозної складової шляхом гідролізу з використанням кислоти, як описано вище, дає сполуки 6D, де Z' являє собою H. Сполуку 6D після цього окиснюють до 6E за допомогою модифікованої процедури окиснення (Swern oxidation procedure), описаної для Схеми 1б вище у тексті щодо перетворення сполуки 8 на кетон 9.

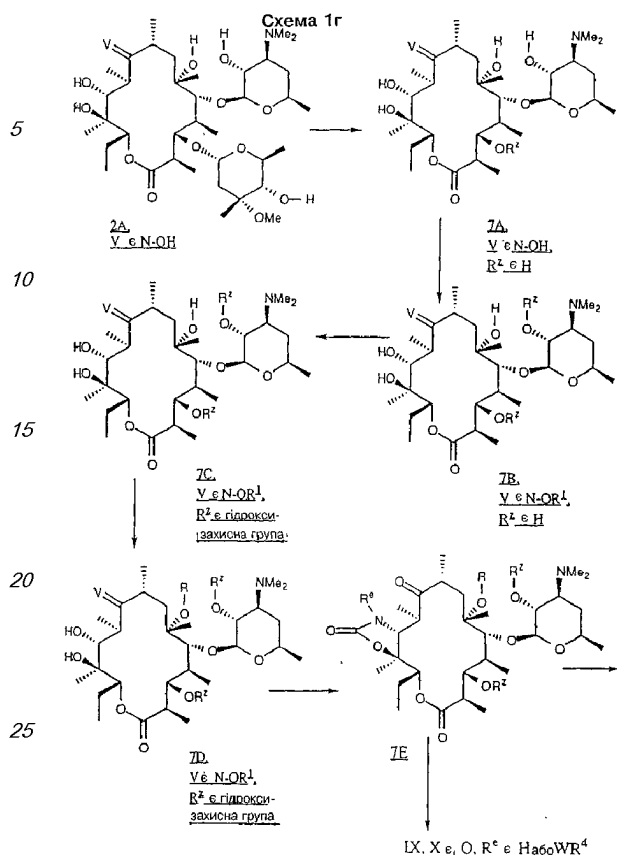
Депротектування групи 2'-гідрокси, описаної вище, призводить до створення потрібного кетоліду IX.

Згідно з альтернативною процедурою, показаною у схемі 1г, сполуку 2А, яка являє собою сполуку 9-оксим еритроміцину А, піддають кислотному гідролізу розрідженою неорганічною або органічною сіллю, як описано вище, з видаленням кладинозної складової і одержанням сполуки 7А. Оксим 7А після цього перетворюють на захищений оксим 7Б, де V являє собою =N-O-R¹ (показано) або =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹, де R¹, R⁵ та R⁶ є такими, як описано вище, шляхом реакції з відповідним заміщеним оксим-захисним реагентом. 3- та 2'-гідрокси групи 7Б захищають після цього, як описано вище, у оптимальному варіанті триметилсилільною захисною групою, з одержанням сполуки 7В. Сполуку 7В після цього алкілували, як описано вище для Схеми 1а, з одержанням сполуки 7Г, а сполуку 7Г спочатку деоксимували, як описано вище для Схеми 1а, після чого деоксимований продукт перетворюють на сполуку 7Д за допомогою процедури, описаної для приготування сполуки 6В зі сполуки 6А у схемі 1в. Сполуку 7Д після цього депротектують та окиснюють до похідної 3-кетоліду Формули ЕХ, де Х являє собою О, L являє собою СО і Т являє собою -NH- або -N(W-R^d)-, за допомогою процедури, описаної вище.



UA 51730 C2

UA 51730 C2



30 Приготування сполук цього винаходу Формули (IX), де L являє собою CO і T являє собою O і сполуки Формули VI відображено у Схемі 2. У Схемі 2 приготування слідує за процедурою, описаною Baker et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 2340, посилання на яку наведено у цьому тексті. Зокрема, похідну 2'-захисненого кетоліду 9, що її приготувляли так, як описано у Схемі 1 вище у тексті, перетворюють на циклічний карбонат 10 шляхом реакції з карбонілдіімідазолом тагексаметилдисилазидом натрію. Депротектування, описане вище, дає сполуку IX, де L являє собою CO і T являє собою O.

35 Сполуки Формули VI приготувляють з 9 шляхом реакції згідридом натрію або літію та фосгеном, дифосгеном або трифосгеном у безводних умовах, після чого розводять у водному розчині (шляхом каталізованого основою декарбоксілювання). Як варіант 9 перетворюють на відповідний мезилат (метилсульфонат) шляхом реакції з метансульфоновим ангідридом у піридині. Мезилат (метилсульфонат) після цього перетворюють на 11 шляхом обробки аміновою основою, такою як DBU або диметиламінопіридин у ацетоні або ацетонітрилі. Захиснугрупу 2' видаляють, як описано вище, з одержанням сполуки VI.

40 Сполуки Формули VI приготувляють також з 10 шляхом обробки аміновою основою, такою як 1,8-діазобіцикло[5,5,0]ундек-7-ен (DBU) або 4-диметиламінопіридин (DMAP) у розчиннику, такому як бензен або ацетонітрил, або шляхом реакції згідридом натрію або літію у тетрагідрофурані або N,N-диметилформаміді (DMF) з одержанням 11, яку після цього депротектують, як описано вище, з одержанням потрібної сполуки.

45 Сполуки Формули VII приготувляють, як описано у Схемах 3а та 3б. Згідно зі Схемою 3а кетолід 11, що його приготувляють як у Схемі 2, перетворюють на 12 шляхом реакції з карбонілдіімідазолом тагідридною основою лужного металу, такою якгідрид натрію,гідрид літію абогідрид калію у відповідному апротонному розчиннику при температурі від близько 0°C до температури оточуючого середовища. Сполуку 12 також приготувляють шляхом реакції діолу 9, або циклічного карбонату 10, що його приготувляють як описано у схемі 2 вище у тексті, з карбонілдіімідазолом ігідридом натрію або літію в аналогічних умовах. Сполуку 12 після цього піддають реакції з діаміном 13, що має замісники A, B, D та E, описані вище, у відповідному розчиннику, такому як водний розчин ацетонітрилу, DMF або водний розчин DMF, з одержанням біциклічної сполуки 14. Сполуку 14 далі циклізують шляхом обробки розбавленою кислотою, такою як оцтова кислота або HCl, у відповідному органічному розчиннику, такому як етанол або пропанол, і депротектують, як описано вище, з одержанням трициклічного кетоліду VII. Як варіант 2'-захиснугрупу біциклічного кетоліду 14 можуть видаляти перед циклізуванням, з використанням способів, описаними у Схемі 1. Сполуку Формули IV або VII відновляють до сполуки Формули IV-A шляхом обробки відновлюючим агентом, а саме воднем, у присутності паладію як каталізатора, алкілборгідриду тагідриду літію алюмінію у відповідному органічному розчиннику.

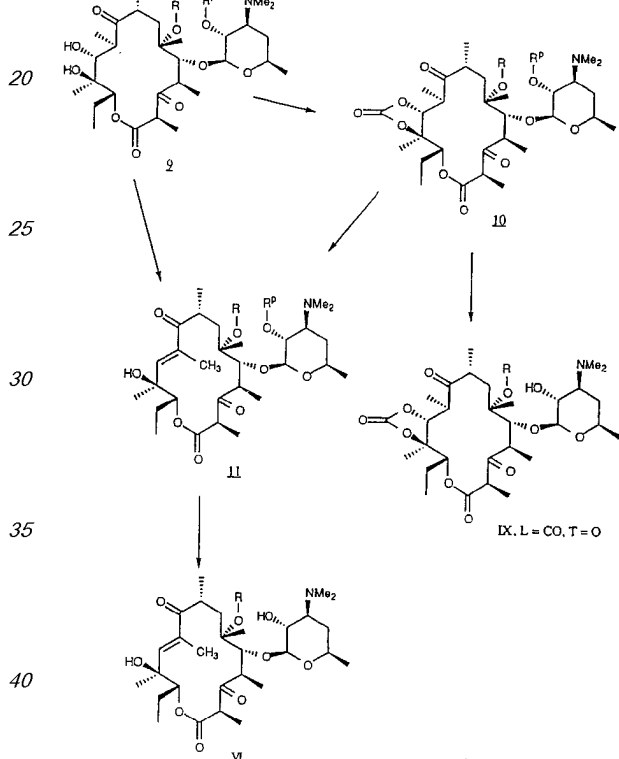
60 На Схемі 3б показано альтернативний спосіб приготування сполук Формули VII. Вихідний (початковий) матеріал 12 піддають реакції з бета-аміноспиртом 15 (Y=OH) у відповідному розчиннику, такому як водний розчин ацетонітрилу, DMF або водний розчин DMF при температурі 0 - 70°C з одержанням 16, яку перетворюють на азид шляхом проведення реакції Міцунобу (Mitsunobu) з використанням трифенілфосфіну та дифенілфосфорилазиду і DEAD у тетрагідрофурані. Як варіант,групугідрокси у 16 активують шляхом обробки сульфонілхлоридом, алкілом або арилсульфоновим ангідридом або трифторметансульфоновим ангідридом у

апротонному розчиннику. Активовану групу гідрокси після цього перетворюють на відповідний азид шляхом реакції з азидом літію або натрію азид у апротонному розчиннику. 2'-захисну групу після цього видаляють, як описано вище, і азид відновлюють до аміну 17. Придатними відновлюючими реагентами є трифенілфосфін-вода, водень із каталізатором, боргідрид натрію або гідрид діалкілалюмінію у підходящому для таких реакцій розчиннику, який є добре відомим угалузі. Сполуку 17 далі циклізують, як описано у схемі 3а вище у тексті.

Сполуки Формули IX, де L являє собою CO і T являє собою NH або N-W-R^d, приготавляють як показано у Схемі 4. Приготування слідує за процедурою, описаною у публікації Baker et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 2340, посилання на яку наведено у цьому тексті. Зокрема, обробка сполуки 12, що його приготавляють як описано у Схемі 3 вище у тексті, водним розчином аміаку призводить до утворення циклічного карбамату 18, де R^e являє собою H. Аналогічним чином реакція сполуки 12 зі сполукою аміно формули H₂N-W-R^d призводить до утворення циклічного карбамату, в якому R^e являє собою -W-R^d.

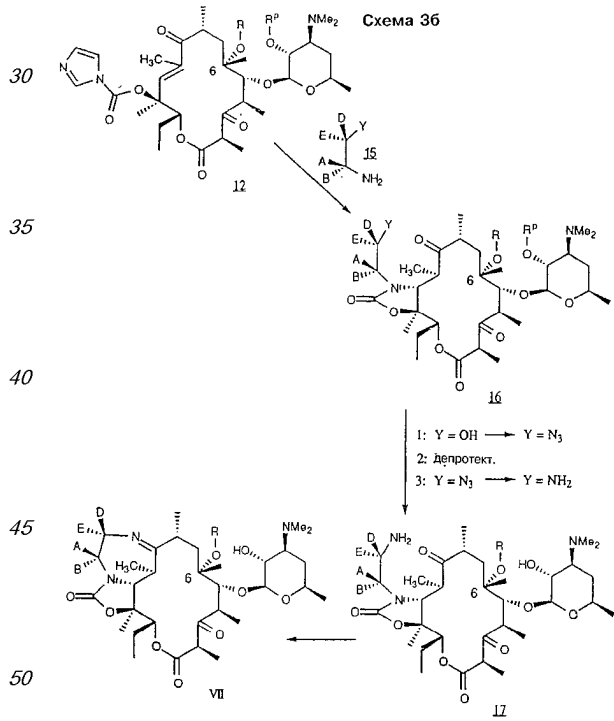
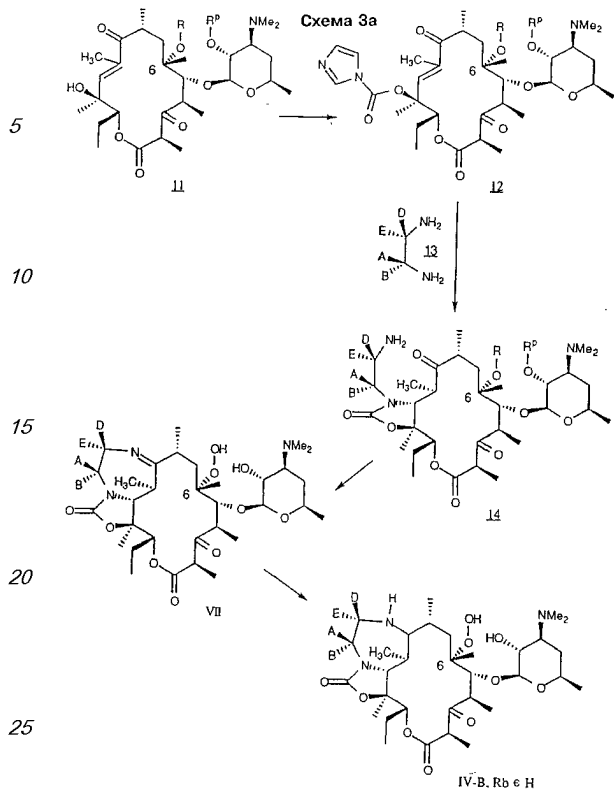
Депротектування групи 2'-гідрокси, що його описано вище, призводить до створення потрібного кетоліду IX. Зокрема, обробка сполуки 6B водним розчином аміаку призводить до утворення циклічного карбамату 6B, де R^e являє собою H. Аналогічним чином реакція сполуки 6B зі сполукою аміно Формули H₂N-W-R^d призводить до утворення циклічного карбамату, в якому R^e являє собою -W-R^d.

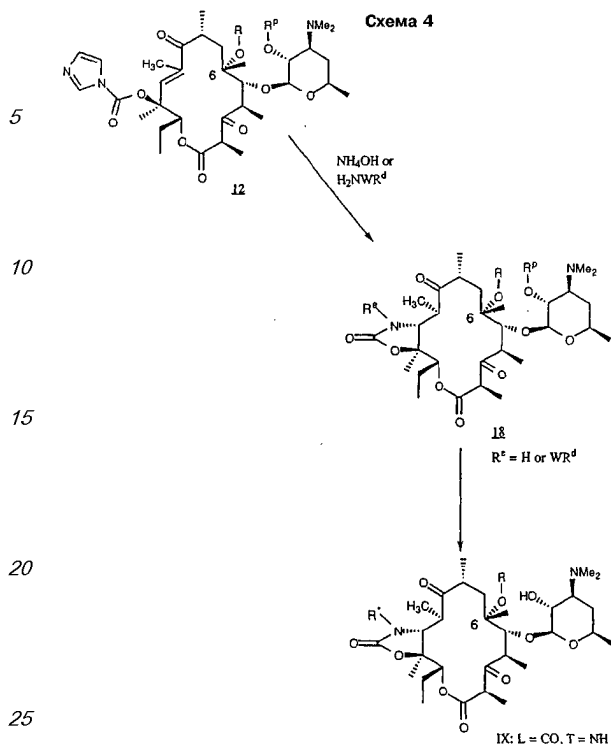
Схема 2



UA 51730 C2

UA 51730 C2

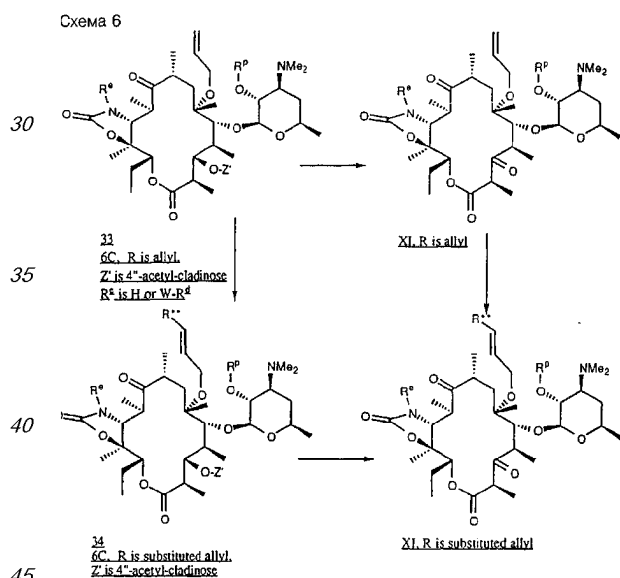
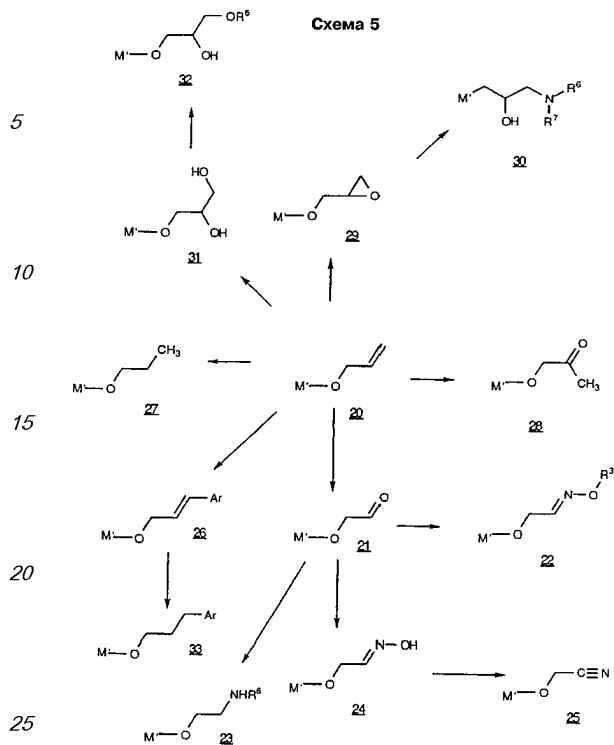




Потрібну 6-О-заміщену сполуку приготують безпосередньо так, як описано вище, або одержують з хімічної модифікації первісно приготовленої 6-О-заміщеної сполуки. Типові приклади подальших розробок у справі застосування положення 6 показано у схемі 5. Наприклад, зі сполуки 20, де R являє собою 6-О-CH₂CH=CH₂ і M' представляє систему макролідних кілець, можна одержати додаткові похідні. Подвійний зв'язок алільної сполуки можна (а) каталітично відновлювати з одержанням сполуки 6-О-пропілу 21; (б) обробляти тетроксидом осмію з одержанням 2,3-дигідроксипропілу 31, який у свою чергу функціоналізують, наприклад, шляхом естерифікації (перетворення на складний ефір) алкілюючим агентом, таким як ацилгалогенід або ацилангідрид, на кожному з атомів кисню, з одержанням 32; (в) окиснювати m-хлорпероксибензойною кислотою у апротонному розчиннику з одержанням епоксиметилу 29, який можна розімкнути нуклеофільними сполуками, наприклад, амінами або N-вмісними гетероарильними сполуками, з одержанням сполук з N-вмісними боковими ланцюгами 30; (г) окиснювати у Wacker-умовах як описано Henry у монографії "Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons", Reidel Publishing Co., Дордрехт, голландія (1980), з одержанням сполуки 6-О-CH₂-C(O)-CH₃ 28; і (д) озонувати з одержанням альдегіду 21, який у свою чергу можна (1) перетворювати на оксими 22 та 24 шляхом реакції з H₂NOR³ або H₂NOH, відповідно, або (2) амінувати з відновленням, наприклад, відповідним аміном у присутності відновлюючого агента боргідриду або шляхом створення іміну та подальшого каталітичного відновлення, з одержанням аміну 23. Реакція оксиму 24 з діізопропілкарбодіімідом в апротонному розчиннику у присутності CuCl дає нітрил 25. Реакція 20 з арилгалогенідом в Неск-умовах (Pd(II) або Pd(O), фосфін і амін або неорганічна основа, див. Organic Reactions, 1982, 27, 345-390) дає 26. Відновлення подвійного зв'язку в 26, наприклад, з використанням H₂ та паладію на вугіллі дає сполуку 33.

Схема 6 відображає альтернативні процедури приготування сполук Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою -NH- або -N(W-R^d)- і R являє собою заміщений алкеніл. 6-О-алільну сполуку еритроміцину 33 перетворюють на сполуки Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою -NH- або N(W-R^d)- і R являє собою аліл, шляхом видалення кладинози і окиснення групи 3-гідрокси, як описано для більш ранніх схем. Подальша реакція сполуки Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою -NH- або -N(W-R^d)- і R являє собою аліл, зі сполукою формули R^{**}-галоген, де R^{**} являє собою арил, заміщений арил, гетероарил або заміщений гетероарил, в Неск-умовах із (Pd(II) або Pd(O), фосфін і амін або неорганічною основою (див. Organic Reactions, 1982, 27, 345 - 390) дає потрібний продукт Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою N(R^d) і R являє собою заміщений алкеніл.

Як варіант, сполуку 33 перетворюють на сполуку 6-О-(заміщений алкеніл) Формули 34, шляхом реакції з арилгалогенідом, заміщеним арилгалогенідом, гетероарилгалогенідом або заміщеним/гетероарилгалогенідом в Неск-умовах з Pd(II) або Pd(O), фосфін і аміном або неорганічною основою, вже описаними вище. Сполуку 34 після цього перетворюють на потрібний продукт Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою -NH- або -N(W-R^d)-, а R являє собою заміщений алкеніл, шляхом видалення кладинози та окиснення (оксидативної) групи 3-гідрокси, як описано у більш ранніх схемах.



6B, R являє собою аліл.

Z' являє собою 4"-аллетилкладинозу

R являє собою H або W-R^d

XI, R являє собою аліл

6B, R являє собою заміщений аліл.

Z' являє собою 4"-ацетил-кладиноза,

XI, R являє собою заміщений аліл.

Типові приклади додаткових подальших розробок щодо застосування положення 6 показано у схемі 7. Потрібну 6-O-заміщену сполуку приготують шляхом хімічної модифікації початково приготовленої сполуки 6-O-пропаргіл. Наприклад, зі сполуки 35, де R являє собою 6-O-CH₂-C≡CH і M' представляє систему макролідних кілець, можна одержати додаткові похідні. Потрійний зв'язок алкінової сполуки 35 обробляють арилгалогенідом, заміщеним арилгалогенідом, гетероарилгалогенідом або заміщеним гетероарилгалогенідом у присутності Pd(трифенілфосфін)₂Cl₂ і CuI у присутності органічного аміну, наприклад, тріетиламіну, з одержанням сполуки 36. Сполуку 35 також обробляють похідною борної кислоти HB(OR^{ZZ}), де R^{ZZ} являє собою H або C₁-C₁₀-алкіл, у апротонному розчиннику при температурі від 0°C до кімнатної температури з одержанням сполук 37, які після цього обробляють Pd(трифенілфосфін)₄ та арилгалогенідом, заміщеним арилгалогенідом, гетероарилгалогенідом або заміщеним гетероарилгалогенідом в умовах реакції Сузукі (Suzuki reaction conditions) з одержанням сполук 38. Сполуку 35 також обробляють N-галосукцинімідом у оцтовій кислоті з одержанням сполук 39. До того ж сполуку 35 обробляють заміщеним алкенилгалогенідом, наприклад Ar-CH=CH-галогеном, де Ar являє собою арил, заміщений арил, гетероарил або заміщений гетероарил, у присутності Pd(трифенілфосфін)₂Cl₂ і CuI у присутності органічного аміну, наприклад, тріетиламіну, з

одержанням відповідним чином заміщених сполук 41. Крім того, сполуку 36 вибірково відновлюють до відповідної цис-олефінової сполуки 40 каталітичноїгідрогенізації в етанолі в умовах атмосферного тиску у присутності 5%-ого Pd/BaSO₄ та хіноліну (Rao et al, J, Org. Chem., (1986), 51: 4158 - 4159).

Схема 8 відображає альтернативні процедури приготування сполук Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою -NH- або -N(W-R^d)- і R являє собою заміщений алкініл. Сполуку еритроміцину 6-О-пропаргіл (42) перетворюють на сполуку Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою N(R^d) і R являє собою пропаргіл, шляхом видалення кладинози та окиснення (оксидації)групи 3-гідрокси, як описано у більш ранніх схемах.

Подальша реакція сполуки Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою N(R^d) і R являє собою пропаргіл, зі сполукою формули R^{**}-галоген, де R^{**} являє собою арил, заміщений арил,гетероарил або заміщенийгетероарил, у присутності Pd(трифенілфосфін)₂Cl₂ і Cul у присутності органічного аміну, наприклад, тріетиламіну, дає потрібний продукт Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою -NH- або -N(W-R^d)-, а R являє собою заміщений алкініл.

Сполуку 42 перетворюють на сполуку 6-О-(заміщений алкініл) Формули 43 шляхом реакції зі сполукою формули R^{**}-галоген, де R^{**} являє собою арил, заміщений арил,гетероарил або заміщенийгетероарил, у присутності Pd(трифенілфосфін)₂Cl₂ і Cul у присутності органічного аміну, наприклад, тріетиламіну, вже описаних вище. Сполуку 43 після цього перетворюють на потрібний продукт Формули XI, де L являє собою CO, T являє собою -NH- або -N(W-R^d)- і R являє собою заміщений алкініл, шляхом видалення кладинози та окиснення (оксидації)групи 3-гідрокси, як описано у більш ранніх схемах.

Схема 7

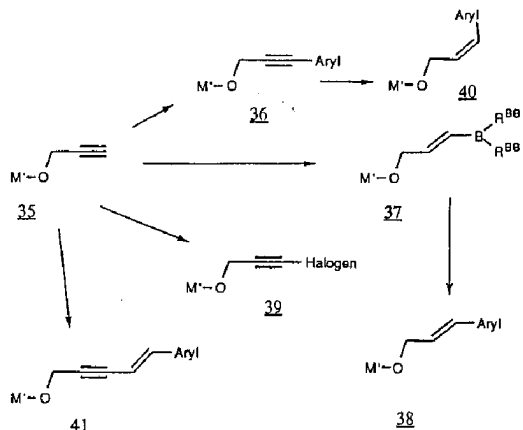
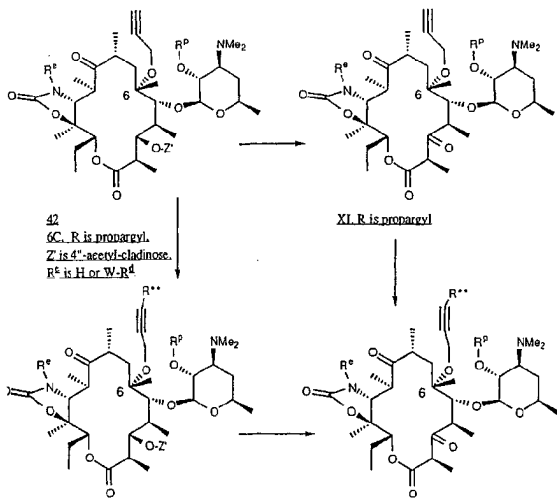


Схема 8



42
6C, R is propargyl.
Z is 4'-acetyl-cladinose.
R^e is H or W-R^d

XI, R is propargyl

43
6C, R is substituted propargyl.
Z is 4'-acetyl-cladinose

XI, R is substituted propargyl

XI, R являє собою пропаргіл

42

6B, R являє собою пропаргіл,

Z' являє собою 4"-ацетилкладинозу.

R^e являє собою H або W-R^d

43

6B, R являє собою заміщений пропаргіл.

Z' являє собою 4"-ацетилкладинозу

XI, R являє собою заміщений пропаргіл

З метою більш детального пояснення цього опису автори наводять приклади, які служать для ілюстрації, але жодним чином не обмежують об'єму ідеї винаходу.

Приклад 1

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою аліл

Стадія 1а: Сполука 4 зі Схеми 1а: V являє собою N-O-(1-ізопропоксициклогексил), R являє собою аліл, R являв собою триметилсиліл.

До розчину (0°C) 2', 4"-біс-О-триметилсиліперитроміцину А 9-[0-(1-ізопропоксициклогексил)оксиму (1,032г, 1,00ммоль), приготовленого за способом по Пат. США №4,990,602 у 5мл ДМСО та 5мл тетрагідрофурану, додавали щойно розведений аліл бромід (0,73мл, 2,00ммоль). Приблизно через 5хвилин протягом 4годин по краплинах додавали розчин трет-бутоксид калію (1М 2,0мл, 2,0мл) у 5мл ДМСО та 5мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водою та розчином солі. Органічну фазу концентрували у вакуумі з одержанням потрібної сполуки (1,062г) у вигляді білої пінки.

Стадія 1б: Сполука 5 зі Схеми 1а; V являє собою NOH, R являє собою аліл,

До розчину сполуки, одержаної після виконання Стадії 1а (1,7г) у 17мл ацетонітрилу і 8,5мл води додавали 9мл оцтової кислоти при кімнатній температурі. Через декількагодин знаходження при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляли 200мл толуолу і концентрували у вакуумі. Виявилось, що одержаний залишок містив непрореагований початковий матеріал, через що додавали ще ацетонітрилу (15мл), води (70мл) та HOAc (2мл). Через 2години додавали ще 1мл HOAc. Приблизно через тригодини реакційну суміш поміщали на ніч у морозильник. Суміші реакції давали нагрітися до кімнатної температури, розбавляли 200мл толуолу і концентрували у вакуумі. Осад двічі промивали толуолом і висушували до утворення постійної маси (1,524г).

Стадія 1в: Сполука 6 зі Схеми 1а: R являє собою аліл.

Сполуку, одержану після виконання Стадії 1б (1,225г) у 16мл суміші етанол-вода у співвідношенні 1 : 1, обробляли NaHSO₃ (700мг) та мурашиною кислотою (141л) і нагрівали при 86°C протягом 2,5годин. Суміші реакції давали охолонути до кімнатної температури, розбавляли 5 - 6мл води, підлучували 1 N NaOH до pH 9 - 10 і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти органічного матеріалу промивали розчином солі (2х), висушували над MgSO₄ фільтрували і концентрували у вакуумі. Напівфабрикат очищали за допомогою колонкової хроматографії шляхом елюювання з 1%-им MeOH у метиленхлориді, що містив 1%-ийгідроксид амонію з одержанням 686мг (57%) головної сполуки. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 219,3 (C-9), 174,8 (C-1), 135,5 (C-17), 116,3 (C-18), 101,9 (C-1'), 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)⁺.

Стадія 1г: Сполука 7 зі Схеми 1б; R являє собою аліл.

До суспензії сполуки, приготовленої на Стадії 1в (7,73г, 10,0ммоль) в етанолі (25мл) та воді (75мл), протягом 10хв додавали водний розчин 1 M HCl (18мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 9годин при кімнатній температурі і після цього залишали відстоюватися у холодильнику на ніч. Додавали водний розчин 2 M NaOH (9мл, 18ммоль), що призводило до утворення білого осаду. Суміш розбавляли водою та фільтрували. Твердий матеріал промивали водою та висушували у вакуумі з одержанням сполуки декладинозилу 7 (3,11г).

Стадія 1д: Сполука 8 зі Схеми 1б; R являє собою аліл, R^p являє собою бензоїл.

До розчину продукту Стадії 1г (2,49г, 4,05ммоль) у дихлорметані (20мл) додавали бензойний ангідрид (98%, 1,46г, 6,48ммоль) та тріетиламін (0,90мл, 6,48ммоль), і білу суспензію перемішували протягом 26годин при кімнатній температурі. Додавали водний розчин 5%-го карбонату натрію, і суміш перемішували впродовж 20хв. Суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням білої пінкоподібної речовини. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексани) дозволила одержатиголовну сполуку (2,46г) у вигляді твердої маси білого кольору.

Стадія 1е: Сполука 9 зі Схеми 1б: R являє собою аліл, R являє собою бензоїл;

Така сама, як сполука Формули (II), R^a являє собою OH, R^c являє собою бензоїл.

До розчину (при - 10°C, у штучній атмосфері азоту (N₂)) N-хлорсукциніміду (0,68г, 5,07ммоль) у дихлорметані (20мл) додавали диметилсульфід (0,43мл, 5,92ммоль) впродовж 5хв. Одержану білу завись перемішували впродовж 20хв при температурі - 10°C і далі додавали розчин сполуки, одержаної після виконання Стадії 1д (2,43г, 3,38ммоль), у дихлорметані (20мл), і реакційну суміш перемішували впродовж 30хв при температурі від - 10 до - 5°C. Тріетиламін (0,47мл, 3,38ммоль) додавали по краплинах впродовж 5хв, і реакційну суміш перемішували протягом 30хв при температурі 0°C. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу двічі промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію і один раз розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням білої пінкоподібної речовини. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексани) дозволила одержатиголовну сполуку (2,27г) у вигляді білої пінки.

Стадія 1ж: сполука формули (VIII): X являє собою O, R являє собою аліл.

Розчин сполуки, одержаної після виконання Стадії 1е (719мг, 1,0ммоль), у метанолі (20мл) перемішували зі зворотним охолодженням протягом 6годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (95 : 5 : 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) з одержанням потрібної сполуки (577мг) у вигляді білої пінки. ¹³C ЯМР (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)⁺.

Приклад 2

Сполука Формули (VIII): X являє собою NOH, R являє собою аліл

До розчину сполуки, одержаної за Прикладом 1 (122мг, 0,2ммоль), в етанолі додавалигідроксиламінгідрохлорид (76мг, 1,1ммоль) та тріетиламін (56мкл, 0,4ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі 80°C. Реакційну суміш концентрували, і залишок розводили у етилацетаті. Органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (95 : 5 : 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержати оксим E (42мг) та оксим Z (38мг) у вигляді білої пінкоподібної речовини. ¹³C ЯМР (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)⁺.

Приклад 3

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою пропіл.

Розчин сполуки, одержаної за Прикладом 1 (122мг, 0,2ммоль) в етанолі продували азотом, додавали і 10%-й паладій на вугіллі (20мг). Суміш після цього продували воднем, і реакційну суміш перемішували протягом ночі при надлишковому тиску, створеному струмом водню. Реакційну суміш фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням склоподібної маси. Хроматографія на силікагелі (95 : 5 : 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержатиголовну сполуку у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (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)⁺.

Приклад 4

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою -CH₂CHO.

Стадія 4а: сполука формули (VIII): X являє собою O, R являє собою -CH₂CHON-оксид.

Озон пропускали через (- 78°C) розчин у дихлорметані (100мл) сполуки, одержаної за Прикладом 1 (2,45г, 4,0ммоль), протягом 45хв. Реакційну суміш продували азотом протягом 10хв. При температурі - 78°C додавали диметилсульфід (1,46мл, 20ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 30хв при температурі 0°C. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням білої лійкоподібної речовини (2,7г), яку використовували без додаткового очищення.

Стадія 4б: сполука формули (VIII): X являє собою O, R являє собою -CH₂CHO.

Потрібну сполуку приготувляли шляхом нагрівання розчину (у тетрагідрофурані (40мл) сполуки, одержаної після виконання Стадії 4а (2,78г, 4,0ммоль), і трифенілфосфіну (2,62г, 10,0ммоль) при 55°C протягом 2,5годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням білої лійкоподібної речовини. Хроматографія на силікагелі (1 : 1 ацетон-гексан, далі 75 : 25 : 0,5 ацетон-гексан-тріетиламін) дозволила одержати потрібну сполуку (1,29г) у вигляді твердої маси білого кольору. MS (FAB) + m/e 616 (M+H)⁺.

Приклад 5

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою -CH₂CH=NOH.

До розчину у метанолі (5мл) сполуки, приготовленої за Прикладом 4 (46мг, 0,08ммоль), додавали тріетиламін (31мкл, 0,225ммоль) тагідроксиламінгідрохлорид (7,7мг, 0,112ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 6годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням прозорої склоподібної маси. Хроматографія на силікагелі (95 : 5 : 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержатиголовну сполуку (29мг) у вигляді твердої маси білого кольору. MS (FAB) + m/e 631 (M+H)⁺.

Приклад 6

Сполука Формули (VIII): X являє собою NOH, R являє собою -CH₂CH=NOH.

Головну сполуку (7,0мг) одержували в результаті проведення хроматографії, описаної у Прикладі 5. MS (FAB) + m/e 631 (M+H)⁺. MS (FAB) + m/e 645 (M+H)⁺.

Приклад 7

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою -CH₂CN.

До розчину (в азотній атмосфері) сполуки, приготовленої за Прикладом 5 (168мг, 0,267ммоль), у тетрагідрофурані (5мл) додавали діізопропілкарбодіімід (83мкл, 0,534ммоль) та CuCl (2,7мг, 0,027ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням прозорої склоподібної маси. Хроматографія на силікагелі (95 : 5 : 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержатиголовну сполуку (63мг) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 219,5 (O-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)⁺

Приклад 8

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂NH₂.

До розчину у метанолі (10мл) сполуки, приготовленої за Прикладом 4 (170мг, 0,276ммоль), додавали ацетат амонію (212мг, 2,76ммоль), і суміш охолоджували до 0°. Додавали ціаноборгідрид натрію (34мг, 0,553ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 30годин при температурі 0°. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-го карбонату натрію, водним розчином 2%-го три(гідроксиметил)амінометану і розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (90 : 10 : 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержатиголовну сполуку (90мг) у вигляді

твердої маси білого кольору. ^{13}C ЯМР (CDCl_3) 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. МС (FAB) m/e 617 (M+H) $^+$.

5 Приклад 9

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -феніл

До розчину (при температурі 0°C) у метанолі (10мл) сполуки, приготовленої за Прикладом 4 (121,3мг, 0,200ммоль), додавали оцтову кислоту (114мкл, 2,00ммоль) та бензиламін (218мкл, 2,00ммоль), і суміш перемішували протягом 10хв. Додавали ціаноборгідрид натрію (24,8мг, 0,400ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 16годин. Після цього додавали ще ціаноборгідрид натрію (24,8мг, 0,400ммоль) і перемішування продовжували протягом 5годин. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-го карбонату натрію, водним розчином 2%-го три(гідроксиметил)амінометану і розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (95 : 5 : 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) і після цього друга хроматографія (50 : 50 : 0,5 ацетон-гексани-триетиламін) дозволила одержатиголовну сполуку (82мг) у вигляді білої пінки. ^{13}C ЯМР (CDCl_3) 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. МС (FAB) + m/e 707 (M+H) $^+$

20 Приклад 10

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ -феніл

До розчину (при температурі 0°C) у метанолі (10мл) сполуки, приготовленої за Прикладом 4 (121,3мг, 0,200ммоль), додавали оцтову кислоту (114мкл, 2,00ммоль) та феніламін (218мкл, 2,00ммоль), і суміш перемішували протягом 10хв. Ціаноборгідрид натрію (24,8мг, 0,400ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 16годин. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-го карбонату натрію, водним розчином 2%-го три(гідроксиметил)амінометану і розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (90 : 10 : 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержатиголовну сполуку (60,1мг) у вигляді білої пінки. МС (FAB) + m/e 721 (M+H) $^+$.

30 Приклад 11

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{COCH}_3)\text{CH}_2$ -феніл

До розчину (при температурі 0°C) у метанолі (10мл) сполуки, приготовленої за Прикладом 4 (121,3мг, 0,200ммоль), додавалигідрохлорид метилового естеру L-фенілаланіну (129мг, 0,600ммоль), і суміш перемішували протягом 10хв. Ціаноборгідрид натрію (24,8мг, 0,400ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 22годин. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-го карбонату натрію, водним розчином 2%-го три(гідроксиметил)амінометану і розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (95 : 5 : 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержатиголовну сполуку (60,1мг) у вигляді білої пінки. ^{13}C ЯМР (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. МС (FAB) + m/e 779 (M+H) $^+$.

40 Приклад 12

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-піридил).

Потрібну сполуку приготавляли згідно зі способом Прикладу 10, за винятком того, що здійснювали заміщення 4-амінометилпіридину на фенетиламін. ^{13}C ЯМР (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. МС (FAB) + m/e 708 (M+H) $^+$.

50 Приклад 13

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-хіноліл).

До розчину сполуки, приготовленої за Прикладом 8 (90мг, 0,15ммоль), у метанолі (2мл) додавали 4-хінолінкарбоксалдегід (23мг, 0,15ммоль), оцтову кислоту (8,6мкл, 0,15ммоль), а також ціаноборгідрид натрію (9,4мг, 0,15ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 15годин. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-го карбонату натрію, водним розчином 2%-го три(гідроксиметил)амінометану і розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (90 : 10 : 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержатиголовну сполуку (32мг) білуватої твердої речовини. МС (FAB) + m/e 758 (M+H) $^+$. б

60 Приклад 14

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{H}=\text{CH}$ -феніл.

Стадія 14а: Сполука 9 зі Схеми 2: X являє собою O, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -феніл, R_p являє собою бензоїл.

До розчину (в азотній атмосфері) сполуки, приготовленої за Прикладом 1, Стадія 6, (717мг, 1,00ммоль), паладій(II)ацетату (22мг, 0,100ммоль), а також трифенілофосфіну (52мг, 0,200ммоль) у ацетонітрилі (5мл) додавали йодбензол (220мкл, 2,00ммоль) та тріетиламін (280мкл, 2,00ммоль), і суміш охолоджували до -78°C , дегазували тагерметизували. Реакційну суміш після цього нагрівали до 60°C протягом 0,5годин і перемішували при 80°C протягом 12годин. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і двічі промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію, один раз водним розчином 2% три(гідроксиметил)амінометану, а також один раз розчином

солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (95 : 5 : 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержатиголовну сполуку (721мг) у вигляді білуватої ліycopодібної речовини.

Стадія 14б: Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою -CH₂-CH=CH-феніл).

Депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 14а, проводили шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж. ¹³C ЯМР (CDCl₃) 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. МС (FAB) + m/e 690 (M+H)⁺.

Приклад 15

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R є -CH₂CH₂CH₂-Феніл.

Розчин сполуки, приготовленої за Прикладом 14 (170мг, 0,247ммоль), у метанолі (10мл) продували азотом. Додавали 10%-ий паладій на вугіллі (50мг), і суміш продували воднем та перемішували протягом 18годин при надлишковому тиску, створеному потоком водню. Реакційну суміш фільтрували через броунмілерит, і фільтрувальний осад прополоскували дихлорметаном. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням безбарвної склоподібної маси. Склоподібну масу розводили у ефірі, додавалигексан, і розчинники видаляли у вакуумі з одержаннямголовної сполуки (67мг) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (CDCl₃) 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. МС (FAB) - h m/e 692 (M+H)⁺.

Приклад 16

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-метоксифеніл).

Потрібну сполуку приготувляли згідно зі способом Прикладу 14, за винятком того, що здійснювали заміщення 4-йоданізолу на йодбензол. МС (FAB) + m/e 720 (M+H)⁺.

Приклад 17

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл).

Потрібну сполуку приготувляли згідно зі способом Прикладу 14, за винятком того, що здійснювали заміщення 1-хлор-4-йодбензолу на йодбензол. ¹³C ЯМР (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. МС (FAB) + m/e 724 (M+H)⁺.

Приклад 18

Сполука Формули (VIII): X являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл).

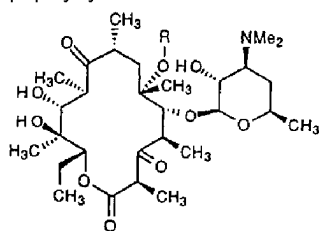
Стадія 18а: Сполука 9 зі Схеми 2: X являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл), R_p являє собою бензоіл.

Суміш сполуки, приготовленої за Прикладом 1, Стадія е, (1,80г, 0,25ммоль), паладій(II)ацетату (11мг, 0,05ммоль), а також три-о-толілфосфіну (30мг, 0,10ммоль) та 3-бромхіноліну (68(мкл, 0,5ммоль) у ацетонітрилі (2мл) охолоджували до -78°C, дегазували тагерметизували. Реакційну суміш після цього нагрівали до 50°C протягом 2годин і перемішували при 80°C протягом 16годин. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і промивали водним розчином 5%-го карбонату натрію, водним розчином 2%-го три(гідроксиметил)амінометану і розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (98 : 2 дихлорметан-метанол) дозволила одержатиголовну сполуку (186мг) у вигляді білуватої пінкоподібної речовини. МС (FAB) + m/e 845 (M+H)⁺.

Стадія 18б: сполука формули (VIII): X являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл).

Депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 18а, проводили шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, стадія ж. ¹³C ЯМР (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. МС (FAB) + m/e 741 (M+H)⁺.

Користуючись процедурами, описаними у попередніх Прикладах і схемах, і способами, відомими угалузі органічної хімії, пов'язаній із синтетичними матеріалами, приготувляють наведені нижче сполуки Формули VIII, де X являє собою O. Ці сполуки, в яких замісник R є таким, як описано у наведеній нижче Таблиці, мають формулу:



Пр. №	замісник
19	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
20	R являє собою -CH ₂ C(O)OH

	21	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
	22	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ OH
	23	R являє собою -CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5	24	R являє собою -CH ₂ CH ₂ (1-морфолініл)
	25	R являє собою -CH ₂ C(O)NH ₂
	26	R являє собою -CH ₂ NHC(O)NH ₂
	27	R являє собою -CH ₂ NHC(O)CH ₃
10	28	R являє собою -CH ₂ F
	29	R являє собою -CH ₂ CH ₂ OCH ₃
	30	R являє собою -CH ₂ CH ₃
	31	R являє собою -CH ₂ CH=CH(CH ₃) ₂
15	32	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)CH ₃
	33	R являє собою -CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
	34	R являє собою -CH ₂ SCH ₃
	35	R являє собою - циклопропіл
	36	R являє собою -CH ₂ OCH ₃
20	37	R являє собою -CH ₂ CH ₂ F
	38	R являє собою -CH ₂ -циклопропіл
	39	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CHO
	40	R являє собою -C(O)CH ₂ CH ₂ CH ₃
25	41	R являє собою -CH ₂ -(4-нітрофеніл)
	42	R являє собою -CH ₂ -(4-хлорфеніл)
	43	R являє собою -CH ₂ -(4-метоксифеніл)
	44	R являє собою -CH ₂ -(4-ціанофеніл)
	45	R являє собою -CH ₂ CH=CHC(O)OCH ₃
30	46	R являє собою -CH ₂ CH=CHC(O)OCH ₂ CH ₃
	47	R являє собою -CH ₂ CH=CHCH ₃
	48	R являє собою -CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃
	49	R являє собою -CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₂ CH ₃
35	50	R являє собою -CH ₂ CH=CH ₃ O ₂ -феніл
	51	R являє собою -CH ₂ OC≡Si(CH ₃) ₃
	52	R являє собою -CH ₂ C≡CCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	53	R являє собою -CH ₂ C≡CCH ₃
40	54	R являє собою -CH ₂ -(2-піридил)
	55	R являє собою -CH ₂ -(3-піридил)
	56	R являє собою -CH ₂ -(4-піридил)
	57	R являє собою -CH ₂ -(4-хіноліл)
	58	R являє собою -CH ₂ NO ₂
45	59	R являє собою -CH ₂ C(O)OCH ₃
	60	R являє собою -CH ₂ C(O)-феніл
	61	R являє собою -CH ₂ C(O)CH ₂ CH ₃
	62	R являє собою -CH ₂ Cl
	63	R являє собою -CH ₂ S(O) ₂ -феніл
50	64	R являє собою -CH ₂ CH=CHBr
	65	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-хіноліл)
	66	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-хіноліл)
	67	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(5-хіноліл)
55	68	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-хіноліл)
	69	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-бензоксазоліл)
	70	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(7-бензімідазоліл)

Приклад 71

60 Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH₂.

Стадія 71a: Сполука 10 зі Схеми 2: R являє собою R і являє собою -CH₂CH=CH₂, R^P являє собою бензоїл.

65 До розчину (- 35°C, в азотній атмосфері) у тетрагідрофурані (60мл) сполуки, приготовленої за Прикладом 1, Стадія e, (3,58г, 5,00ммоль) додавалигексаметилдисилазид натрію (1,0М у тетрагідрофурані, 5,5мл, 5,5ммоль), і одержану білу суспензія перемішували протягом 30хв. Розчин карбонілдіімідазолу (4,05г, 25ммоль) у тетрагідрофурані (40мл) додавали по краплинах впродовж 20хв при температурі - 35°C, після чого холодну ванну забирали геть і реакційну суміш перемішували протягом 30хв. Реакційну суміш розводили у етилацетаті і

промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексан) дозволила одержати головну сполуку (2,6г) у вигляді білої пінки. МС (FAB) + m/e 744 (M+H)⁺.

5 Стадія 71б: Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH₂.

Депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 71а, проводили шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж. ¹³C ЯМР (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. МС (FAB) + m/e 640 (M+H)⁺.

10 Приклад 72

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-Феніл.

Стадія 72а: Сполука 10 зі Схеми 2: R являв собою -CH₂H=CH-феніл, R^p являє собою бензоїл.

15 Розчин сполуки, приготовленої за Прикладом 14, Стадія а (150мг, 0,20ммоль), у тетрагідрофурани (5мл) охолоджували до -35°C і продували азотом. Гексаметилдисилазид літію (1,0М у тетрагідрофурани, 0,22мл, 0,22ммоль) впродовж 2хв при температурі -35°C. Реакційну суміш перемішували протягом 10хв при температурі -35°C, після чого впродовж 2хв додавали по краплинах розчин карбонілдіімідазолу (162мг, 1,00ммоль) у тетрагідрофурани (3мл). Холодну ванну забирали геть, і реакційну суміш перемішували протягом 30хв. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали водний розчин 0,5М KH₂PO₄. Суміш екстрагували етилацетатом, органічну фазу промивали розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексан) дозволила одержати головну сполуку (87мг) у вигляді твердої маси білого-кольору. МС (FAB) + m/e 820 (M+H)⁺.

20 Стадія 72б: Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-феніл.

25 Депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 72а, проводили шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж. ¹³C ЯМР (CDCl₃) 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. МС (FAB) + m/e 716 (M+H)⁺.

Приклад 73

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-феніл.

30 Стадія 73а: Сполука 8 зі Схеми 1б: R являє собою -CH₂CH₂CH₂-феніл, R^p являє собою бензоїл.

Потрібну сполуку приготвляли шляхом реакції сполуки Прикладу 15 з бензойним ангідридом згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія д.

Стадія 73б: Сполука 10 зі Схеми 1б: R являє собою -CH₂CH₂CH₂-феніл, R^p являє собою бензоїл.

35 Розчин сполуки, приготовленої на Стадії 73а (104мг, 0,13ммоль), у тетрагідрофурани (5мл) охолоджували до -35°C і продували азотом. Впродовж 1хв при температурі -35°C додавали гексаметилдисилазид натрію (1,0М у тетрагідрофурани, 0,16мл, 0,16ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10хв при температурі -35°C, після чого розчин карбонілдіімідазолу (105мг, 0,65ммоль) у тетрагідрофурани (3мл) додавали по краплинах впродовж 1хв. Холодну ванну забирали геть, і реакційну суміш перемішували протягом 30хв. Суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням безбарвної склоподібної маси. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексан) дозволила одержати головну сполуку (63мг) у вигляді твердої маси білого кольору. МС (FAB) + m/e 822 (M+H)⁺.

40 Стадія 73в: Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-феніл.

45 Депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 73б, проводили шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж. ¹³C ЯМР (CDCl₃) 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. МС (FAB) + m/e 718 (M+H)⁺.

Приклад 74

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл).

50 Стадія 74а: Сполука 10 зі Схеми 1б: R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл), R^p являє собою бензоїл.

55 Розчин сполуки Формули 10 (R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл), R^p являє собою бензоїл), приготовленої як у Прикладі 17, (165мг, 0,20ммоль), у тетрагідрофурани (5мл) охолоджували до -35°C і продували азотом. Гексаметилдисилазид літію (1,0М у тетрагідрофурани, 0,22мл, 0,22ммоль) додавали впродовж 2хв при температурі -35°C. Реакційну суміш перемішували протягом 10хв при температурі -35°C, після чого розчин карбонілдіімідазолу (105мг, 0,65ммоль) у тетрагідрофурани (3мл) додавали по краплинах впродовж 2хв. Холодну ванну забирали геть, і реакційну суміш перемішували протягом 30хв. Суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням безбарвної склоподібної маси (219мг), яку використовували без додаткового очищення. МС (FAB) + m/e 854 (M+H)⁺.

60 Стадія 74б: Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл).

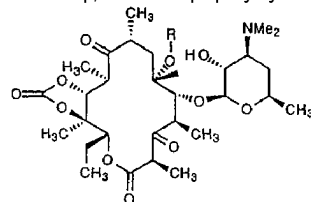
65 Депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 74а, проводили шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 212,4 (C-9), 205,1 (C-3), 168,6 (C-1), 153,3, 135,0, 133,5, 133,2, 128,5, 128,3, 125,5, 103,2, 84,5, 80,7, 78,8, 78,0, 70,3, 69,6, 66,0, 64,3, 50,9, 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. МС (FAB)4 - m/e 750 (M+H)⁺.

Приклад 75

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою O, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл).

Сполуку Формули 10 (R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл), R^p являє собою бензоїл), приготовлену як у Прикладі 18, перетворювали на головну сполуку з використанням процедури Прикладу 73, Стадії а та б. ¹³C ЯМР (CDCl₃) 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, 129,0, 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. МС (FAB) + m/e 767 (M+H)⁺.

Користуючись процедурами, описаними у попередніх прикладах та схемах, і способами, відомими у галузі органічної хімії, пов'язаній зі синтетичними матеріалами, приготують наведені нижче сполуки Формули IX, де L являє собою CO і T являє собою O. Ці сполуки, в яких замісник R є таким, як описано у наведеній нижче Таблиці, мають формулу:



Пр. №	Замісник
76	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₃ .
77	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NH ₂ .
78	R являє собою -CH ₂ CH=NOH.
79	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH.
80	R являє собою -CH ₂ F.
81	R являє собою -CH ₂ CH ₂ -феніл.
82	R являє собою -CH ₂ CH ₂ -(4-піридил).
83	R являє собою -CH ₂ CH ₂ -(4-хіноліл).
84	R являє собою -CH ₂ CH(OH)CN.
85	R являє собою -CH(C(O)OCH ₃)CH ₂ -феніл.
86	R являє собою -CH ₂ CN.
87	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-метоксифеніл).
88	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-фторфеніл).
89	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(8-хіноліл).
90	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -феніл.
91	R являє собою -CH ₂ -феніл.
92	R являє собою -CH ₂ -(4-піридил).
93	R являє собою -CH ₂ -(хіноліл).
94	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-піридил).
95	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH-(4-піридил).
96	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-хіноліл).
97	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH-(4-хіноліл).
98	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(5-хіноліл).
99	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH-(5-хіноліл).
100	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-бензоксазоліл).
101	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-бензімідазоліл).

Приклад 102

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH₂.

Стадія 102a: Сполука 11 зі Схеми 2; R являє собою -CH₂CH=CH₂ R^p являє собою бензоїл.

До розчину сполуки 10 (R являє собою -CH₂CH=CH₂, R^p являє собою бензоїл), приготовленої як у Прикладі 71, Стадія а, (2,59г, 3,48ммоль) у бензені (100мл) додавали 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU, 5,0мл, 34ммоль). Реакційну суміш продували азотом, нагрівали до 80°C і помішували протягом 3,5год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, і додавали водний розчин 0,5M NaH₂PO₄ (100мл). Суміш двічі екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промивали розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням білої ліycopодібно́ї речовини. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексани) дозволила одержати головну сполуку (1,74г) у вигляді твердої маси білого кольору. МС (FAB) + m/e 700 (M+H)⁺.

Стадія 102b: Сполука 12 зі Схеми 3a: R являє собою -CH₂CH=CH₂, R^p являє собою бензоїл.

Розчину у тетрагідрофурані (30мл) сполуки, приготовленої на Стадії 102a (1,74г, 2,49ммоль) охолоджували до -10°C і продували азотом. Додавали гідрід натрію (80% у мінеральному маслі, 150мг, 5,00ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 10хв. карбонілдіімідазолу (1,22г, 7,50ммоль) у тетрагідрофурані (20мл) додавали

впродовж 10хв при температурі - 10°C. Холодну ванну забирали геть, і реакційну суміш перемішували протягом 1год. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням білої лійкоподібної речовини. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексани) дозволила одержатиголовну сполуку (1,58г) у вигляді твердої маси білого кольору. МС (FAB) + m/e 794 (M+H)⁺.

Стадія 102в: Сполука 18 зі Схеми 4: R являє собою -CH₂CH=CH₂, R^p являє собою бензоїл.

Сполуки, приготовленої на Стадії 102б (1,19г, 1,5ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (2мл) та ацетонітрилі (20мл), і розчин продували азотом. Додавали водний розчин гідроксиду амонію (28%, 21мл), і реакційну суміш помішували у штучній атмосфері азоту протягом 24годин. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням білої лійкоподібної речовини. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексани) дозволила одержати головну сполуку (0,56г) у вигляді твердої маси білого кольору. МС (FAB) + m/e 743 (M+H)⁺.

Стадія 102г: Сполука Формули ОХ): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH₂.

Головну сполуку приготувляли за допомогою депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 102в, шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж. ¹³C ЯМР (CDCl₃) 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. МС (FAB) + m/e 639 (M+H)⁺.

Приклад 103

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-феніл

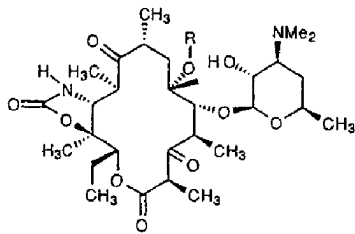
Потрібну сполуку приготувляли з використанням процедури Прикладу 18, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки, приготовленої за Прикладом 102, Стадія в, (яка є сполукою 18 Схеми 4, де R являє собою аліл та R^p являє собою бензоїл), сполукою Прикладу 1, Стадія е, застосованою у цьому Прикладі, а також заміщення йодбензолу 3-бромхіноліном. ¹³C ЯМР (CDCl₃) 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. МС (FAB) + m/e 715 (M+H)⁺.

Приклад 104

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл).

Потрібну сполуку приготувляли з використанням процедури Прикладу 18, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки, приготовленої за Прикладом 102, Стадія в (яка є сполукою 18 Схеми 4, де R являє собою аліл і R^p являє собою бензоїл), сполукою Прикладу 1, Стадія е, застосованою у цьому Прикладі. ¹³C ЯМР (CDCl₃) 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. МС (FAB) + m/e 766 (M+H)⁺.

Користуючись процедурами, описаними у попередніх прикладах та схемах і способами, відомими у галузі органічної хімії, пов'язаній із синтетичними матеріалами, приготувляють наведені нижче сполуки Формули IX, де L являє собою CO і T являє собою NH. Ці сполуки, в яких замісник R є таким, як описано у наведеній нижче Таблиці, мають формулу:



Пр. №	Замісник
105	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₃ .
106	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NH ₂ .
107	R являє собою -CH ₂ CH=NOH.
108	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
109	R являє собою -CH ₂ F
110	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -феніл
111	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-піридил)
112	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-хіноліл)
113	R являє собою -CH ₂ CH(OH)CN
114	R являє собою -CH(C(O)OCH ₃)CH ₂ -феніл
115	R являє собою -CH ₂ CN
116	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-хлорфеніл)
117	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-фторфеніл)
118	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-метоксифеніл)

	119	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-етоксифеніл)
	120	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(3-хіноліл)
5	121	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -(2-хлорфеніл)
	122	R являє собою -CH ₂ -феніл
	123	R являє собою -CH ₂ -(4-піридил)
	124	R являє собою -CH ₂ -(4-хіноліл)
	125	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-піридил)
10	126	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-піридил)
	127	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-хіноліл)
	128	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-хіноліл)
	129	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(5-хіноліл)
15	130	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-хіноліл)
	131	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-бензоксазоліл)
	132	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-бензімідазоліл)
	133	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(8-хіноліл)

Приклад 134

Сполука Формули (VII): A, B, D, та E являють собою H, R являє собою аліл.

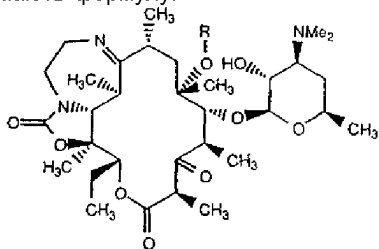
Стадія 134а: Сполука Формули 14 (Схеми 3а): A, B, D та E являють собою H, R являє собою аліл, R^P являє собою бензоіл.

До розчину (в азотній атмосфері) сполуки Формули 12 (R являє собою аліл R^P являє собою бензоіл 385мг, 0,485ммоль), приготовленої як у Прикладі 102, Стадія б, у ацетонітрилі додавали етилендіамін (291мг, 4,85ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом 67 годин. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням головної сполуки (401мг) - безбарвної масляної речовини, яку використовували без додаткового очищення.

Стадія 134б: Сполука Формули (VII): A, B, D, а також E являють собою H, R являє собою аліл.

Сиру масляну речовину, приготовлену на Стадії 134а розчиняли у метанолі (5мл), додавали оцтову кислоту (60мкл), і реакційну суміш перемішували протягом 15 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали водним розчином 5%-ого бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням жовтуватої склоподібної речовини (347мг). Хроматографія на силікагелі (95 : 5 : 0,5 дихлорметан-метанол-аміак) дозволила одержати головну сполуку (126мг) у вигляді білої пінки. МС m/e 664 (M+H)⁺.

Користуючись процедурами, описаними у попередніх прикладах та схемах, і способами, відомими у галузі органічної хімії, пов'язаній зі синтетичними матеріалами, приготують наведені нижче сполуки Формули VII, де A, B, D та E являють собою H. Ці сполуки, в яких замісник R є таким, як описано у наведеній нижче Таблиці, мають формулу:



Пр. №	Замісник
135	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₃ .
136	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NH ₂ .
137	R являє собою -CH ₂ CH=NOH.
138	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
139	R являє собою -CH ₂ F
140	R являє собою -CH ₂ CN
141	R являє собою -CH ₂ CH(OH)CN
142	R являє собою -CH ₂ -феніл
143	R являє собою -CH ₂ -(4-піридил)
144	R являє собою -CH ₂ -(4-хіноліл)
145	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-піридил)
146	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-хлорфеніл)
147	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-фторфеніл)
148	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-метоксифеніл)

	149	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -феніл
	150	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-піридил)
5	151	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-піридил)
	152	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-хіноліл)
	153	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-хіноліл)
	154	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(5-хіноліл)
	155	R являє собою -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-хіноліл)
10	156	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-бензоксазоліл)
	157	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(4-бензімідазоліл)
	158	R являє собою -CH ₂ CH=CH-(8-хіноліл)
	159	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -феніл
15	160	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-піридил)
	161	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -(4-хіноліл)
	162	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH(CH ₂ -феніл)C(O)OCH ₃
	163	R являє собою -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₂ -(2-хлорфеніл)

20

Приклад 164

Сполука Формули (VII): А, В та Е являють собою Н, D являє собою бензил, R являє собою аліл.

Стадія 164а: 2-(R)-(ВОС-аміно)-3-феніл-пропанол.

25

До зразку 5,2г (23,8ммоль) ди-т-бутилдикарбонату в 20мл метиленхлориду, витриманого при температурі 0°C, додавали (R)-2-аміно-3-феніл-1-пропанол (3,0г, 19,8ммоль, Aldrich), і реакційну суміш помішували протягом 1,5 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли, залишок висушували в умовах високого вакууму і брали безпосередньо для наступної стадії.

Стадія 164б: 2-(R)-(ВОС-аміно)-1-О-метансульфонілокси-3-фенілпропан.

30

Матеріал після Стадії 164а розчиняли в 20мл метиленхлориду та 5мл тетрагідрофурану, і розчин охолоджували до 0°C. Додавали тріетиламін (4,1мл, 29,4ммоль), далі поволі додавали метансульфонілхлорид (1,9мл, 24,5ммоль). Суміш помішували протягом 45хв при кімнатній температурі, після чого розчинник видаляли в умовах зниженого тиску. Залишок розчиняли у етилацетаті, і розчин промивали водою та розчином солі, висушували (Na₂SO₄) та фільтрували. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з одержанням 6,38г головної сполуки. МС m/z (M+H)⁺: 330, МС m/z (M+NH₄)⁺: 347.

35

Стадія 164в: 1-азидо-2-(R)-(ВОС-аміно)-3-фенілпропан.

Сполуку після Стадії 164б вище у тексті (6,36г, 19,3ммоль) розчиняли в 25мл ДМФ, і додавали 2,5г (38ммоль) NaN₃. Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при 62°C. Розчин охолоджували до кімнатної температури, після чого екстрагували етилацетатом. Екстракт органічної речовини промивали водою та розчином солі, висушували (Na₂SO₄) та фільтрували. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з одержанням 4,34г головної сполуки. МС m/z (M+H)⁺: 277, МС m/z (M+NH₄)⁺: 294.

40

Стадія 164г: 1-азидо-2-(R)-аміно-3-фенілпропан.

Сполуки після Стадії 164в (4,3г, 15,6ммоль) розчиняли у 30мл 4N HCl в етанолі, і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин при кімнатній температурі. Розчинник видаляли випарюванням і розсіювали з ефіром. Залишок розчиняли у воді, додавали NaCl, і суміш екстрагували етиловим ефіром, який видаляли. рН шару водного розчину доводили до 12 за допомогою K₂CO₃, насичували NaCl, після чого екстрагували CHCl₃. Екстракт органічної речовини промивали розчином солі, висушували (Na₂SO₄) та фільтрували. Розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з одержанням 2,17г головної сполуки. МС m/z (M+H)⁺: 177, МС m/z (M+NH₄)⁺, 194.

45

Стадія 164д: 1,2-(R)-діаміно-3-фенілпропан.

50

Зразок сполуки після Стадії 164г (1,2г, 6,8ммоль) гідрогенізували (4атм) в етанолі з 1,2г 10%-го Pd/C протягом 21,5 годин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували з видаленням каталізатора, і розчинник видаляли з одержанням головної сполуки (1,055г). МС m/z (M+H)⁺: 151, МС m/z (M+NH₄)⁺: 168.

Стадія 164е: Сполука 14 зі Схеми 3а: А, В та Е являють собою Н, D являє собою бензил, R являє собою аліл, R^P являє собою бензоіл

55

Потрібну сполуку приготують шляхом перемішування розчину сполуки, приготовленої як у Прикладі 102, Стадія б, (котра є сполукою 12 зі Схеми 3а, де R являє собою аліл, R^P являє собою бензоіл), а також 1,2-(R)-діаміно-3-фенілпропану, приготовленого як на Стадії 164д вище у тексті, у водному розчині ацетонітрилу протягом часу, необхідного для використання в реакції практично усього вихідного матеріалу.

60

Стадія 164ж: Сполука 14 зі Схеми 3а: А, В та Е являють собою Н, D являє собою бензил, R^P являє собою аліл, R^P являє собою Н.

Головну сполуку приготують шляхом депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 164е шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж.

Стадія 164з: Сполука Формули (VII): А, В та Е являє собою Н, D являє собою бензил, R являє собою аліл.

65

Потрібну сполуку приготують шляхом нагрівання розчину сполуки, приготовленої на Стадії 164ж, в суміші етанолу та оцтової кислоти.

Приклад 165

Сполука Формули (VII): А являє собою бензил, В, В та Е являють собою Н, R являє собою аліл.

5 Стадія 165а: Сполука 16 зі Схеми 3б; А являє собою бензил, В, D та Е являє собою Н, Y являє собою ОН, R являє собою алил, R^p являє собою бензоїл.

Потрібну сполуку приготувляли згідно зі способом Прикладу 164, Стадія е, за винятком того, що здійснювали заміщення (т)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу (Aldrich Chemical Co.) 1,2-(R)-діаміно-3-фенілпропаном.

Стадія 165б: Сполука 16 зі Схеми 3б: А являє собою бензил, В, D та Е являють собою Н, Y являє собою N₃, R являє собою аліл, R^p являє собою бензоїл.

10 Потрібну сполуку приготувляють шляхом обробки розчину у тетрагідрофурані сполуки Стадії 165а трифенілфосфіном, діетилазодикарбоксилатом, а також дифенілфосфорилазидом.

Стадія 165в: Сполука 16 зі Схеми 3б: А являє собою бензил, В, D та Е являють собою Н, Y являє собою N₃, R являє собою аліл, R^p являє собою Н.

15 Потрібну сполуку приготувляють шляхом депротектування сполуки, приготовленої на Стадії 165б шляхом нагрівання у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж.

Стадія 165г: Сполука 17 зі Схеми 3б: R являє собою аліл.

Потрібну сполуку приготувляють шляхом дефлегмування розчину у тетрагідрофурані продукту Стадії 165г і трифенілфосфіну.

Стадія 165д: Сполука Формули (VII): А являє собою бензил, В, D та Е являють собою Н, R являє собою аліл.

20 Потрібну сполуку приготувляють шляхом нагрівання розчину сполуки, приготовленої на Стадії 165г, у суміші етанолу з оцтовою кислотою.

Приклад 166

Сполука Формули (VII): А та Е являють собою феніл, В та D являють собою Н, R являє собою аліл.

25 Потрібну сполуку приготувляли згідно зі способом Прикладу 164, стадії е - з, за винятком того, що здійснювали заміщення 1,2-дифеніл-1,2-етилендіаміну (Aldrich Chemical Co.) 1, 2-(R)-діаміно-3-фенілпропаном.

Приклад 167

Сполука Формули (VII): А являє собою метил, В, D та Е являє собою Н, R являє собою аліл.

Потрібну сполуку приготувляли згідно зі способом Прикладу 165, за винятком того, що здійснювали заміщення (S)-2-аміно-1-пропанолу (Aldrich Chemical Co.) (S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолом.

30 Приклад 168

Сполука Формули (VII): А та D являє собою метил, В та Е являє собою Н, R являє собою аліл.

Стадія 168а: мезо-2,3-біс(метансульфонілокси)бутан.

35 Зразки мезо-2,3-бутандіолу (10г, 111ммоль, Aldrich) та тріетиламіну (92,8мл, 666ммоль) розчиняли у метиленхлориді. Розчин охолоджували до -78°C, і по краплинах додавали метансульфоніл хлорид (25,8мл, 333ммоль). Утворювався осад. Суміш розбавляли ще метиленхлоридом, і перемішували її протягом 20хв при температурі -78°C і при температурі 0°C протягом 2год. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, розбавляли ще розчинником і промивали H₂O, водним розчином NaHCO₃ та водним розчином NaCl. Органічний розчин висушували над MgSO₄, і розчинник забирали геть з одержанням головної: сполуки (25,01г). ¹H ЯМР (300 MHz, CDCl₃): δ 4,91 (q, 2H), 3,10 (s, 6H), 1,45 (d, 6H).

40 Стадія 168б: мезо-2,3-діазидобутан.

Зразок сполуки після Стадії 168а (25г) розчиняли у 250мл ДМФ і додавали NaN₃ (40г). Суміш інтенсивно помішували при 85°C протягом 24год, далі охолоджували до кімнатної температури. Суміш розбавляли у 800мл ефіру, промивали H₂O, водним розчином NaHCO₃ та водним розчином NaCl, далі висушували над MgSO₄. Розчин фільтрували і концентрували з одержанням головної сполуки (13,00г). ¹H ЯМР (300MHz, CDCl₃): δ 3,50 (m, 2H), 1,30(d, 6H).

Стадія 168в: мезо-2,3-бутандіамін.

45 Зразок сполуки після Стадії 168б (13,0г, 125ммоль) розчиняли в етанолі і гідрогенізували при тиску 4атм з використанням 10%-го Pd/C протягом 20год при кімнатній температурі. Каталізатор видаляли шляхом фільтрування, а розчинник видаляли в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки. ¹H ЯМР (300MHz, CDCl₃): δ 2,70 (m, 2H), 1,45 (br,4H), 1,05 (d, 6H).

МС (m/z): 89 (M+H)⁺.

Стадія 168г: Сполука Формули (VII): А та D являє собою метил, В та Е являє собою Н, R являє собою аліл.

55 Потрібну сполуку приготувляли згідно зі способом Прикладу 164, стадії в - з, за винятком того, що здійснювали заміщення мезо-2,3-бутандіаміну, приготовленого як на Стадії 168в, відповідним 1,2-(R)-діаміно-3-феніл пропаном.

Приклад 169

Сполука Формули (VII): А та Е, узяті разом, являють собою -CH₂CH₂CH₂-, В та D являють собою Н, R являє собою аліл.

60 Потрібну сполуку приготувляли згідно зі способом Прикладу 168, за винятком того, що здійснювали заміщення 1,2-циклопентандіолу (Aldrich Chemical Co.) мезо 2,3-бутандіолом.

Приклад 170

Сполука Формули (VII): А, В, D та Е являють собою Н, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл).

65 Потрібну сполуку приготувляли шляхом зв'язування 3-бромхінолін з продуктом Прикладу 134 згідно зі способом Прикладу 18. МС (FAB) + m/e 791 (M+H)⁺.

Приклад 171

Сполука Формули (VII): А, В, D та Е являють собою Н, R являє собою -CH₂CH₂CH₂-3-хіноліл).

До зразку сполуки з Прикладу 170 (110мг) у метанолі (10мл), продутого азотом, додавали 10%-ий Pd/C (50мг), і суміш помішували при кімнатній температурі та тиску 1атм водню протягом 16год. Суміш фільтрували і концентрували, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням як елюента суміші (в пропорції від 95 : 5 : 0,5 до 90 : 10 : 0,5) дихлорметан / метанол / диметиламін з одержанням головної сполуки (106мг). МС з вис. розд. здатн. m/e (M+H)⁺ розрахов. для C₄₄H₆₄N₄O₉: 793,4752; виявл. 793,4766.

Приклад 172

Сполука Формули (VII): X являє собою О, R являє собою CH₂-(3-йодфеніл)

Процедури виконували за Прикладом 1, за винятком того, що здійснювали заміщення 3-йодбензилброміду алілбромідом Стадії 1е, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС (FAB) + m/e 949 (M+H)⁺.

Приклад 173

Сполука Формули (VII): X являє собою О, R являє собою CH₂(2-нафтил)

Процедури виконували за Прикладом 1, за винятком того, що здійснювали заміщення (2-нафтил)метил бромід алілбромідом Стадії 1а і оцтового ангідриду бензойним ангідридом Стадії 1д, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС (FAB) + m/e 714 (M+H)⁺; анал. розрах. для C₄₀H₅₉NO₁₀: С, 67,30; Н, 8,33; N, 1,96; виявл.: С, 66,91; Н, 8,29; N, 1,64.

Приклад 174

Сполука Формули (VII): X являє собою О, R являє собою CH₂-CH=CH-(4-фторфеніл)

Процедури виконували за Прикладом 172, за винятком того, що здійснювали заміщення 4-фтор-1-йодбензолу йодбензолом Стадії 14а, в результаті чого приготувляли головну сполуку.

Приклад 175

Сполука Формули (VIII): X являє собою О, R являє собою CH₂-CH(OH)-CN

Головну сполуку одержували шляхом хроматографічного відділення від суміші реакції сирого продукту Прикладу 8. МС (FAB) + m/e 643 (M+H)⁺.

Приклад 176

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-(2-нафтил)

Стадія 176а. Сполука 6 зі Схеми 1а: R являє собою -CH₂-(2-нафтил).

Процедури виконували за Прикладом 1, стадії а-в, за винятком того, що здійснювали заміщення (2-нафтил)метил бромід алілбромідом Стадії 1а, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС (FAB) + m/e 874 (M+H)⁺.

Стадія 176б: Сполука 6А зі Схеми 1в: R являє собою -CH₂-(2-нафтил), R_p являє собою ацетил.

Сполуку після Стадії 176а (2,0г) обробляли згідно з процедурою Прикладу 1 Стадія д, за винятком того, що здійснювали заміщення оцтового ангідриду бензойним ангідридом цього прикладу. МС (FAB) + m/e 958 (M+H)⁺.

Стадія 176в: Сполука 6б зі Схеми 1в: R являє собою -CH₂-(2-нафтил), R_p являє собою ацетил.

Сполуки Стадії 176б (500мг) обробляли NaN та карбонілдіімідазолом згідно з процедурою Прикладу 102 Стадія б з одержанням головної сполуки (58мг). МС (FAB) + m/e 1034 (M+H)⁺.

Стадія 176д: Сполука 6В зі Схеми 1в: R являє собою -CH₂-(2-нафтил), R_p являє собою ацетил, R^d являє собою Н.

Сполуки Стадії 176В (58мг) обробляли аміаком в ацетонітрилі згідно з процедурою Прикладу 102, Стадія в, з одержанням головної сполуки. МС (FAB) + m/e 983 (M+H)⁺.

Стадія 176е. Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂(2-нафтил),

Сполуку Стадії 176д, обробляли згідно з процедурою Прикладу 1 стадії 1г, 1е та 1ж, з одержанням головної сполуки. МС (FAB) + m/e 739 (M+H)⁺.

Приклад 177

Сполука Формули (III): R_c являє собою ацетил, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH₂

Стадія 177а: Сполука 6А зі Схеми 1в: R являє собою -CH₂CH=CH₂ R^p являє собою ацетил

До зразку сполуки з Прикладу 1 Стадія в (405,2г, 528ммоль) у дихлорметані (20мл) додавали диметиламінопіридин (0,488г, 4ммоль) та оцтовий ангідрид (3,39мл, 36ммоль), і суміш помішували при кімнатній температурі протягом 3год. Суміш розбавляли метиленхлоридом, далі промивали 5%-им водним розчином бікарбонату натрію та розчином солі та висушували над Na₂SO₄. Залишок висушували і рекристалізували з ацетонітрилу з одержанням головної сполуки (491г). МС m/e 857 (M+H)⁺.

Стадія 177б: Сполука 6б зі Схеми 1в: R являє собою -CH₂CH=CH₂, RD являє собою ацетил.

До зразку сполуки після Стадії 177а (85,8г, 100ммоль) у сухому тетрагідрофурані (500мл), охолодженою до -40°C та продуті азотом, додавали натрію біс(триметилсиліл)амід (125мл, 125ммоль) впродовж 20хв, і суміш помішували при температурі -40°C протягом 40хв. До цієї суміші додавали розчин карбонілдіімідазолу (3,65г, 22,56ммоль) у суміші 5 : 3 ТГФ/ДМФ (800мл) у штучній азотній атмосфері при температурі -40°C впродовж 30хв, і суміш помішували при температурі -20°C протягом 30хв. Суміш помішували при кімнатній температурі протягом 27год, далі розбавляли етилацетатом. Суміш промивали 5% розчином бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над Na₂SO₄, і концентрували з одержанням головної сполуки (124г), яку безпосередньо брали для виконання наступної стадії.

Стадія 177в. Сполука 6в зі Схеми 1в: R являє собою -CH₂CH=CH₂ R^p являє собою ацетил, R^d являє собою Н

Сполуку після Стадії 177Б (124г) розчиняли у суміші 9 : 1 ацетонітрил/ТГФ (1100мл), додавали гідроксид амонію (28%, 200мл), і суміш помішували при кімнатній температурі у штучній азотній атмосфері протягом 8 днів. Розчинник видаляли, і залишок розчиняли в етилацетаті. Цей розчин промивали 5%-м розчином бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над Na_2SO_4 , і концентрували з одержанням головної сполуки. МС (FAB) + m/e 882 (M+H)⁺.

Стадія 177г. Сполука 6д зі Схеми 1в: R являє собою $-\text{F}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^P являє собою ацетил, R^d являє собою H
До зразку сполуки після Стадії 177В (69,0г, 78,2ммоль), перетвореної на суспензію в етанолі (200мл) та розбавляли водою (400мл), по краплинах впродовж 20хв додавали HCL (0,972N, 400мл). Суміш перемішували протягом 4год, і додавали HCl (4N, 100мл) ще впродовж 20хв. Суміш перемішували протягом 18год, охолоджували до 0°C, далі впродовж 30хв додавали NaOH (4N, 200мл), доводячи рН приблизно до 9.головну сполуку виділяли шляхом фільтрування (35,56г)

Стадія 177д. Сполука 6е зі Схеми 1в: R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^P являє собою ацетил, R^d являє собою H:

Сполука Формули (III): Re являє собою ацетил, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

До розчину (- 10 °C) у штучній азотній атмосфері N-хлорсукциніміду (2,37г, 17,8ммоль) у дихлорметані (80мл) впродовж 5хв додавали диметилсульфід (1,52мл, 20,8ммоль). Одержану білу завись перемішували протягом 10хв при температурі - 10°C, додавали розчин сполуки після Стадії 177Г (8,10г, 11,9ммоль) у дихлорметані (60мл), і реакційну суміш перемішували протягом 30хв при температурі від - 10 до - 5°C. Тріетиламін (1,99мл, 14,3ммоль) додавали по краплинах впродовж 10хв, і реакційну суміш перемішували протягом 1год при температурі 0°C. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водним розчином 5%-го бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням білої ліycopодібно́ї речовини. Хроматографія на силікагелі (з використанням як елюента суміші 50 : 50 : 0,5 ацетон / гексани / гідроксид амонію) дозволила одержати головну сполуку (8,27г) у вигляді білої пінки., анал. роз'рах. для $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{11}$: C, 61,75; H, 8,29; N, 4,11; виявл.: C, 62,25; H, 8,50; N, 4,28.

Приклад 178

Альтернативні способи приготування

Сполуки Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-хіноліл})$

Стадія 178а. (Сполука Формули (III)): Rc являє собою ацетил, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-хіноліл})$

Суміш сполуки з Прикладу 177 (46,36г, 68,2ммоль), паладій(II)ацетату (3,055г, 13,6ммоль) та трі-о-толілфосфіну (8,268г, 27,2ммоль) у ацетонітрилі (400мл) продували азотом. До цього розчину за допомогою шприца додавали 3-бромхінолін (18,45мл, 136ммоль) та тріетиламін (18,92мл, 13,6ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 1год і перемішували при 90°C протягом 4 днів. Реакційну суміш розводили в етилацетаті і промивали водним розчином 5%-го бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (з використанням як елюента суміші 50 : 50 : 0,5 ацетон / гексани / гідроксид амонію) дозволила одержати головну сполуку (46,56г) у вигляді білої пінки. МС m/e 808 (M+H)⁺.

Стадія 178б: Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-хіноліл})$.

Депротектування зразку сполуки, приготовленої на Стадії 178а (42,43г), проводили шляхом перемішування протягом ночі у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія ж, з одержанням головного продукту (32,95г). МС m/e 766 (M+H)⁺.

Приклад 179

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою $\text{N}(\text{CH}_3)$, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Стадія 179а: Сполука 18 зі Схеми 4: R* являє собою метил, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^P являє собою бензоїл.

Зразок сполуки з Прикладу 102, Стадія 1026 (Сполука (12) зі Схеми 3а; R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^P являє собою бензоїл, 320мг, 0,400ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (10мл), і розчин продували азотом. Додавали водний розчин метиламіну (40%, 0,344мл, і реакційну суміш помішували у штучній азотній атмосфері протягом 4 днів.

Реакційну суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали водним розчином 5%-го бікарбонату натрію та розчином солі, висушували над сульфатом натрію та концентрували у вакуумі з одержанням білої ліycopодібно́ї речовини. Хроматографія на силікагелі (30% ацетон-гексани) дозволила одержати головну сполуку (277мг) у вигляді твердої маси білого кольору. МС m/e 757 (M+H)⁺.

Стадія 179б. Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою (CH_3) , R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Депротектування зразку сполуки, приготовленої на Стадії 179а (110мг), проводили шляхом перемішування протягом ночі у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія г, з одержанням головного продукту (48мг)., анал. розрах. для $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{10}$: C 62,56; H, 8,65; N, 4,29; виявл.: C, 62,23; H, 8,72; N, 4,13.

Приклад 180

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою $\text{N}(\text{CH}_3)$ R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-хіноліл})$

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 178, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки Прикладу 179, Стадія а, відповідною сполукою вихідного матеріалу (з Прикладу 177), в результаті чого

приготовляли головну сполуку.

Приклад 181

Сполука Формули (IX): L являє собою CO. T являє собою $N(CH_2CH_2N(CH_3)_2)$, R являє собою $-CH_2CH=CH_2$

5 Стадія 181а. Сполука 18 зі Схеми 4: R* являє собою 2-(диметиламіно)етил, R являє собою $-CH_2CH_2=CH_2$. R^P являє собою бензоїл.

Процедури виконували за Прикладом 179, за винятком того, що здійснювали заміщення N,N-диметилендіаміну відповідним метиламіном, в результаті чого приготували головну сполуку (285мг). МС m/e 814 M+H)⁺.

10 Стадія 181б. Сполука Формули (DC): L являє собою CO, T являє собою $N(CH_2CH_2N(CH_3)_2)$, R являє собою $-CH_2CH=CH_2$

Депротектування зразку сполуки, приготовленої на Стадії 181а (110мг), проводили шляхом нагрівання протягом ночі у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія г, з одержанням головного продукту (28мг).

Приклад 182

15 Сполука Формули (IX): L являє собою CO. T являє собою $N(CH_2CH_2N(CH_3)_2)$, R являє собою $-CH_2CH=CH-(3\text{-хіноліл})$

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки Прикладу 181, Стадія а, (162мг), відповідною сполукою вихідного матеріалу (з Прикладу 177), в результаті чого приготували головну сполуку (33,4мг).

Приклад 183

20 Сполука Формули (IX): L являє собою CO. T являє собою $N(CH_2CH=CH_2)$, R являє собою $-CH_2CH=CH_2$

Стадія 183а. Сполука 18 зі Схеми 4; R* являє собою $-CH_2CH=CH_2$, R являє собою $-CH_2CH=CH_2$. R^P являє собою бензоїл.

Процедури виконували за Прикладом 179, за винятком того, що здійснювали заміщення аліламіну 25 відповідним метиламіном, в результаті чого приготували головну сполуку .

Стадія 183б. Сполука Формули (IX): L являє собою CO. T являє собою $N(CH_2CH=CH_2)$, R являє собою $-CH_2CH=CH_2$.

Депротектування зразка сполуки, приготовленої на Стадії 183а (78мг), проводили шляхом нагрівання протягом ночі у метанолі згідно з процедурою Прикладу 1, Стадія г, з одержанням головного продукту (33мг).

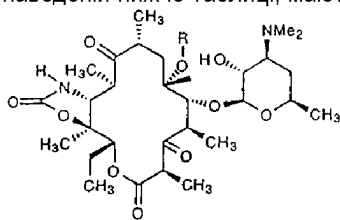
Приклад 184

30 Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою T і являє собою $N(CH_2CH=CH-(3\text{-хіноліл}))$, R являє собою $-CH_2CH=CH-(3\text{-хіноліл})$

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки Прикладу 183, Стадія а, відповідною сполукою вихідного матеріалу (з Прикладу 177), в результаті чого приготували 35 головну сполуку. МС з вис. розд. здатн., розрах. для $C_{54}H_{69}N_4O_{10}$: 933,5014; виявл. 933,5052.

Приклади 185 - 219

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення наведеного нижче 40 реагенту 3-бромхіноліном з Прикладу 178, в результаті чого приготували сполуки 185 - 219, які показано нижче у таблиці. Ці сполуки Формули IX, де L являє собою O, із замісником R, описаним у наведеній нижче таблиці, мають формулу



Приклади 185-219

Пр. №	Реагент	Замісник	дані
5	185 3-бромпіридин	R являє собою -CH ₂ CH=CH- (3-піридил)	МС 716(M+N)*.
	186 2-бромнафталін	R являє собою -CH ₂ CH=CH- (2-нафтил)	МС 765 (M+N)*.
10	187 4-бромізохінолін	R являє собою -CH ₂ CH=CH- (4-ізохінолініл)	МС з вис. розд. здатн. розрах. для C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₁₆ ; 766,4279; виявл. 776,4271.
	188 4-бром-1,2-метилendioксибензол	R являє собою -CH ₂ CH=CH- (3,4-метилendioксифеніл)	МС з вис. розд. здатн. розрах. для C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₁₂ 759,4068; виявл. 759,4083.
20	189 8-бромхінолін	R являє собою -CH ₂ CH=CH- (8-хінолініл)	МС 766 (M+N)*.
	190 5-броміндол	R являє собою -CH ₂ CH=CH- (5-індоліл)	МС з вис. розд. здатн. розрах. для C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₁₆ ; 754,4279; виявл. 754,4294.
25	191 3-бром-6-хлорхінолін	R являє собою -CH ₂ CH=CH- (6-хлор-3-хінолініл)	МС з вис. розд. здатн. розрах. для C ₄ H ₈ N ₃ O ₁₀ ; 800,3889; виявл. 800,3880.
	192 3,4-етилendioксибензол	R являє собою -CH ₂ CH=CH- (3,4-етилendioксифеніл)	МС з вис. розд. здатн. розрах. для C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₁₂ ; 773,4225; виявл. 773,4204.
30	193 1-йод-3-нітробензол	R являє собою -CH ₂ CH=CH- (3-нітрофеніл)	МС з вис. розд. здатн. розрах. для C ₃ H ₅ N ₃ O ₁₂ ; 760,4020; виявл. 760,4004.
	194 6-бромхінолін	R являє собою -CH ₂ CH=CH- (6-хінолініл)	МС 766 (M+N)*
35	195 3-бром-6-нітрохінолін	R являє собою -CH ₂ CH=CH- (6-нітрохінолініл)	МС з вис. розд. здатн. Здатн. Розрах. для C ₄ H ₈ N ₄ O ₁₂ 811,4129; виявл. 811,4122.
	196 5-бромхінолін	R являє собою -CH ₂ CH=CH- (5-хінолініл)	МС з вис. розд. здатн. Здатн.

U A 5 1 7 3 0 C 2

U A 5 1 7 3 0 C 2

60

65

			Розрах. для $C_{42}H_{60}N_4O_{10}$ 766,4279; виявл. 766,4281.
5	197	2-метил-6- бромхінолін	Р являє собою $-CH_2CH=CH-$ (2-метил-6-хінолін) анал. Розрах. для $C_{43}H_{61}N_3O_{10}$ С, 66,22; Н, 7,88; N, 5,39; виявл.: С, 66,43; Н, 8,12; N, 5,18
10			
15	198*	3-бромхінолін	Сполука Формули (III); L являє собою CO, Т являє собою NH.R ⁺ являє собою ацетил; R являє собою $-CH_2CH=CH-$ (3-хінолін) МС з вис. розд. Здатн. Розрах. для $C_{44}H_{61}N_3O_{10}$ 808,4379; виявл. 808,4381.
20			
25	199	5-бромізохінолін	Р являє собою $-CH_2CH=CH-$ (5-ізохінолін) МС з вис. розд. Здатн. Розрах. для $C_{42}H_{59}N_3O_{10}$ 766,4279; виявл. 766,4301.
30	200	6-бром-7-нітро- хіноксалін	Р являє собою $-CH_2CH=CH-$ (7-нітро-6-хіноксалін) МС з вис. розд. Здатн. Розрах. для $C_{44}H_{57}N_5O_{12}$ 812,4082; виявл. 812,4064.
35			
40	201	6-аміно-3- бромхінолін	Р являє собою $-CH_2CH=CH-$ (6-аміно-3-хінолін) МС з вис. розд. Здатн. Розрах. для $C_{42}H_{60}N_4O_{10}$ 781,4388; виявл. 781,4386
45			
50	202	3-бром-1,8- нафтиридин	Р являє собою $-CH_2CH=CH-$ (1,8-нафтиридин-3-іл) МС з вис. розд. Здатн. Розрах. для $C_{41}H_{59}N_4O_{10}$ 781,4388; виявл. 781,4386.
55			
60	203	6-(ацетиламіно)- 3-бромхінолін	Р являє собою $-CH_2CH=CH-$ (6-(ацетиламіно)-3-хінолін) МС з вис. розд. Здатн. Розрах. для $C_{44}H_{62}N_4O_{11}$ 823,4493; виявл. 823,4479.
65			
	204	3-бромкарбазол	Р являє собою $-CH_2CH=CH-$ (3-карбазоліл) МС з вис. розд. Здатн. Розрах. для $C_{45}H_{61}N_3O_{10}$ 804,4435; виявл. 803,4437.
	205	5- бромбензімідазол	Р являє собою $-CH_2CH=CH-$ (5-бензімідазоліл) МС з вис. розд. Здатн., розрах. для

			$C_{40}H_{58}N_4O_{10}$; 755,4231; виявл. 755,4224.
5	206 7-бром-3-гідрокси-N-(2-метоксифеніл)-2-нафтиламід	Р являє собою (-3-гідрокси-2-(N-(2-метоксифеніл)амідо)-7-нафтил)	MC з вис. розд. Здатн. Розрах. для $C_{27}H_{27}N_3O_{13}$; 930,4752; виявл. 930,4754.
10	207 6-бромхіноксалін	Р являє собою (6-хіноксалініл)	MC з вис. розд. Здатн. Розрах. для $C_{11}H_{10}N_4O_{13}$; 767,4231; виявл. 767,4236.
15	208 3-бром-6-гідроксінхінолін	Р являє собою (6-гідрокси-3-хіноліл)	MC з вис. розд. Здатн. Розрах. для $C_{20}H_{20}N_3O_{11}$; 782,4228; виявл. 782,4207.
20	209 3-бром-6-метоксінхінолін	Р являє собою (6-метокси-3-хіноліл)	MC з вис. розд. Здатн. Розрах. для $C_{23}H_{22}N_3O_{11}$; 796,4384; виявл. 796,4379.
25	210 3-бром-5-нітрохінолін	Р являє собою (5-нітро-3-хіноліл)	MC з вис. розд. Здатн. Розрах. для $C_{22}H_{19}N_4O_{12}$; 811,4129; виявл. 811,4146.
30	211 3-бром-8-нітрохінолін	Р являє собою (8-нітро-3-хіноліл)	анал. Розрах. для $C_{22}H_{18}N_4O_{12}$; С, 62,21; Н, 7,21; N, 6,91; виявл.: С, 62,56; Н, 7,48; N, 6,61.
35	212 2-хлорхінолін	Р являє собою (2-хіноліл)	MC (M+N)* 766.
40	213 4-хлорхінолін	Р являє собою (4-хіноліл)	MC 766 (M+N)*.
45	214 3-бромхінолін-6-карбонова кислота	(4-карбоксил-3-хіноліл)	Р являє собою MC (M+N)* 810,
50	215 3-бром-6-фторхінолін	(6-фтор-3-хіноліл)	анал. Розрах. для $C_{23}H_{18}FN_3O_{10}$; С, 64,35; Н, 7,46; N, 5,36; виявл.: С, 64,53; Н, 7,69; N, 5,18.
55	216 3-бромхінолін-6-карбонова кислота метил естер	(6-метоксикарбоніл-3-хіноліл)	Р являє собою MC (M+N)* 824.
60			
65			

3-бромхінолін-6-карбоксамід R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{MC} (\text{M}+\text{H})^+ 809$.
(6-амінокарбоніл-3-хіноліл)

3-бром-6-ціанохінолін R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{MC} (\text{M}+\text{H})^+, 791$
 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$ -(6-ціано-3-хіноліл)
3-бром-6-йодхінолін R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{MC} (\text{M}+\text{H})^+ 844$.
 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{I}$ -(3-бром-6-хіноліл)

* без стадії депротектування

Приклад 220

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{H}$

Сполуку з Прикладу 102 (14,0г) розчиняли у CH_2Cl_2 (200мл) і розчин охолоджували до -78°C у штучній азотній атмосфері. Після цього через розчин продували озон до одержання стійкого голубого кольору. Реакційну суміш після цього очищали N_2 до втрати забарвлення і додавали диметилсульфід (14мл), і реакційну суміш нагрівали до 0°C . Після перемішування протягом 90хв реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням світло-жовтої ліycopодібної речовини. Цю речовину розчиняли у тетрагідрофурані (300мл) та обробляли трифенілфосфіном (8г) зі зворотним охолодженням протягом 6год, далі реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (співвідношення ацетон/гексани від 1 : 1 до 3 : 1, з 0,5%-им тріетаноламіном (ТЕА)) дозволила одержати продукт (6,6г) у вигляді білуватої ліycopодібної речовини. $\text{MC} (\text{Cl}) \text{ m/e } 641 (\text{M}+\text{H})^+$.

Приклад 221

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{Феніл}$

Сполуки з Прикладу 220 (120мг, 0,187ммоль) та бензиламін (40(мкл, 0,366ммоль, 2екв.) розчиняли у 3мл сухого дихлорметану. Додавали молекулярні сита (4 Å), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш після цього фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску. Одержаний імін розчиняли у MeOH (5мл), додавали каталітичну кількість 10%-го Pd на вугіллі, і реакційну суміш інтенсивно помішували під тиском 1атм (H_2) протягом 20год. Суміш після цього фільтрували через шар броунмілериту, і розчин концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-м NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (84мг) у вигляді твердої маси білого кольору, ^{13}C ЯМР (CDCl_3) 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. $\text{MC} (\text{Cl}) \text{ m/e } 732 (\text{M}+\text{H})^+$.

Приклад 222

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NR, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Феніл}$

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (108мг, 0,169ммоль) та феніламіну (42мкл, 0,334ммоль, 2екв.) з використанням процедури, описаної для Прикладу 221. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,5%-им NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (82мг) у вигляді твердої маси білого кольору. ^{13}C ЯМР (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. $\text{MC} (\text{Cl}) \text{ m/e } 746 (\text{M}+\text{H})^+$. Анал. розрах. для $\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_{10}$, виявл. C 64,26, H 8,47, N 5,43.

Приклад 223

Сполука Формули (IX): L являє собою CO. T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Феніл}$

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (100мг, 0,156ммоль) та 3-феніл-1-пропіламіну (40мкл, 0,282ммоль, 1,8екв.) з використанням процедури, описаної для Прикладу 221. Хроматографія (SiO_2 , 5%-й MeOH / дихлорметан з 0,5%-м NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (45мг) у вигляді твердої маси білого кольору. ^{13}C ЯМР (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. $\text{MC} (\text{Cl}) \text{ m/e } 760 (\text{M}+\text{H})^+$. Анал. розрах. для $\text{C}_{41}\text{H}_{65}\text{N}_3\text{O}_{10}$.

Приклад 224

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Феніл}$

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (170мг, 0,266ммоль) та 4-феніл-1-бутиламіну (68 мкл, 0,431ммоль, 1,6екв.) з використанням процедури, описаної для Прикладу 221. Хроматографія (SiO_2 , 5%-й MeOH / дихлорметан з 0,2%-м NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (87мг) у вигляді твердої маси білого кольору. ^{13}C ЯМР (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. $\text{MC} (\text{Cl}) \text{ m/e } 774 (\text{M}+\text{H})^+$. Анал. розрах. для $\text{C}_{42}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_{10}$, виявл. C 64,80, H 8,63, N 5,35.

Приклад 225

Сполука Формули (IX): L являє собою CO. T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(3\text{-хіноліл})$.

Сполуки з Прикладу 220 (135мг, 0,211ммоль) та 3-(3-хіноліл)-1-пропіламін (70мг, 0,376ммоль, 1,8екв.) розчиняли у 4мл сухого дихлорметану. Додавали молекулярні сита (4Å), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш після цього фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску. Одержаний імін розчиняли у MeOH (5мл) і обробляли NaCNBH_3 (близько 100мг) та достатньою кількістю AcOH , з

перетворенням бромкрезольного "зеленого" індикатора з голубого на жовтий. Після перемішування протягом 4 год реакційну суміш виливали у насичений розчин NaHCO_3 і екстрагували у дихлорметані. Органічну фракцію промивали насиченим NaHCO_3 , H_2O та розчином солі, висушували (Na_2SO_4) і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , від 5%-го MeOH / дихлорметану з 0,5%-им NH_4OH до 10%-го MeOH / дихлорметану з 1%-им NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (71 мг) у вигляді твердої маси білого кольору. ^{13}C ЯМР (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. МС (СІ) m/e 811 (M+H)⁺. Анал. розрах. для $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_{10}$, виявл. С 65,50, Н 8,51, N 6,66.

Приклад 226

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ (3-хіноліл)

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (150 мг, 0,234 ммоль) та 3-(амінометил)хіноліну (100 мг, 0,633 ммоль, 2,7 екв.) з використанням процедури, описаної для Прикладу 225. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,5%-им NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (82 мг) у вигляді твердої маси білого кольору. ^{13}C ЯМР (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. МС (СІ) m/e 783 (M+H)⁺. Анал. розрах. для $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{10}$, виявл. 064,32, Н 8,01, N 7,11.

Реагент 3-(амінометил)хінолін приготувляли у такий спосіб:

Стадія 226а. 3-(гідроксиметил)хінолін

Хінолін 3-карбоксамальдегід (1,0 г, 6,37 ммоль) розчиняли в 20 мл EtOH і обробляли NaBH_4 (70 мг). Після перемішування протягом 1 год розчин обробляли 2 мл 1N HCl , і після перемішування протягом 10 хв реакційну суміш обробляли достатньою кількістю 1N NaOH з утворенням основного розчину. Реакційну суміш екстрагували Et_2O , і органічну фракцію промивали H_2O та розчином солі. Органічну фракцію висушували над Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки. МС (СІ) m/e 160 (M+H)⁺.

Стадія 226б. 3-(азидометил)хінолін

3-(гідроксиметил)хінолін (0,36 г, 2,26 ммоль) та трифеніл фосфін (621 мг, 2,37 ммоль, 1,05 екв.) розчиняли у 10 мл сухого тетрагідрофурану і далі охолоджували до 0°C. Реакційну суміш обробляли дифенілфосфорилазидом (570 мкл, 2,63 ммоль, 1,16 екв.), після чого по краплинах додавали діетилазидикарбоксилат (405 мкл, 2,57 ммоль, 1,14 екв.). Суміші реакції давали нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш після цього концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , 2 : 1 гексани / EtOAc) дозволила одержати потрібну речовину (350 мг) у вигляді безбарвної масляної маси. МС (СІ) m/e 185 (M+H)⁺.

Стадія 226в. 3-(амінометил)хінолін

3-(азидометил)хінолін (250 мг, 1,36 ммоль) та трифенілфосфін (880 мг, 3,36 ммоль, 2,5 екв.) розчиняли у 10 мл ТГФ. Реакційну суміш обробляли 0,5 мл H_2O і нагрівали зі зворотним охолодженням протягом 6 год. Реакційну суміш охолоджували і розподіляли між Et_2O та 1N HCl . Фракцію водного розчину після цього обробляли 1N NaOH до створення в ньому основного середовища і екстрагували в EtOAc . Органічну фракцію висушували над Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (104 мг) у вигляді коричневої масляної маси. МС (СІ) m/e 159 (M+H)⁺.

Приклад 227

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ (6-хіноліл)

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (116 мг, 0,181 ммоль) та 3-(амінометил)хіноліну (40 мг, 0,25 ммоль, 1,4 екв.) з використанням процедури, описаної для Прикладу 221. Хроматографія (SiO_2 , 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,5%-им NH_4OH) дозволила одержати потрібну речовину (62 мг) у вигляді твердої маси білого кольору. ^{13}C ЯМР (COCl_2) 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. МС (СІ) m/e 783 (M+H)⁺. Анал. розрах. для $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{10}$.

Реагент 6-(амінометил)хінолін приготувляли у такий спосіб:

Стадія 227а. 6-(гідроксиметил)хінолін

Хінолін 6-карбонову кислоту (1,73 г, 10,0 ммоль) перетворювали на суспензію в 40 мл тетрагідрофурану, у штучній атмосфері азоту (N_2) при температурі 0°C, і обробляли N-етилморфоліном (1,3 мл, 10,2 ммоль, 1,02 екв.), після чого по краплинах додавали етилхлорформат (1,1 мл, 11,5 ммоль, 1,15 екв.). Після перемішування протягом 15 хв розчин фільтрували, і одержані солі прополіскували ще ТГФ. Фільтрат після цього додавали до інтенсивно перемішаного розчину NaBH_4 (760 мг, 20 ммоль) у H_2O (50 мл). Після перемішування протягом 20 хв реакційну суміш гасили насиченим розчином NH_4Cl і екстрагували EtOAc (2 x 50 мл). Органічну фракцію промивали розчином солі, висушували над Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO_2 , гексани / EtOAc у співвідношенні 1 : 3) дозволила одержати потрібну речовину (1,03 г) у вигляді безбарвної масляної маси. МС (СІ) m/e 160 (M+H)⁺.

Стадія 227б. 6-(азидометил)хінолін

6-(гідроксиметил)хінолін (0,51 г, 3,21 ммоль) та трифеніл фосфін (880 мг, 3,36 ммоль, 1,05 екв.) розчиняли у 15 мл сухого тетрагідрофурану і далі охолоджували до 0°C. Реакційну суміш обробляли дифенілфосфорилазидом (0,81 мл, 3,74 ммоль, 1,16 екв.), після чого по краплинах додавали

діетилазодикарбоксилат (0,57мл, 3,62ммоль, 1,13екв.). Суміші реакції давали нагрітися до кімнатної температури протягом ночі, далі концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO₂, 30% EtOAc / гексани) дозволила одержати потрібну речовину (320мг) у вигляді безбарвної масляної маси. МС (СІ) m/e 185 (M+H)⁺.

Стадія 227в, 6-(амінометил)хінолін

6-(азидометил)хінолін (320мг) та трифенілфосфін (880мг) розчиняли у 7мл ТГФ. Реакційну суміш обробляли 0,5мл Н₂О і нагрівали зі зворотним охолодженням протягом 7год. Реакційну суміш охолоджували і розподіляли між Et₂O та 1N HCl. Фракцію водного розчину після цього обробляли 1N NaOH до створення в ньому основного середовища і екстрагували в EtOAc. Органічну фракцію висушували над Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (70мг) у вигляді коричневої масляної маси. МС (СІ) m/e 159 (M+H)⁺.

Приклад 228

Сполука Формули (IX): L являє собою СО, Т являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=NO(Феніл)

Сполуки з Прикладу 220 (200мг, 0,313ммоль) та О-фенілгідроксиламін-НCl (138мг, 0,948ммоль, 3,0екв.) розчиняли у 4мл MeOH. Додавали тріетиламін (118 мкл, 0,847ммоль, 2,7екв.), і реакційну суміш перемішували зі зворотним охолодженням протягом 3год. Реакційну суміш охолоджували і гасили насиченим розчином NaHCO₃. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (2 x 25мл), і комбіновані органічні фракції промивали Н₂О та розчином солі. Органічну фракцію висушували над Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (150мг, суміш оксимних ізомерів, 3 : 2) у вигляді твердої маси фіолетового кольору. ¹³C ЯМР (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. МС (СІ) m/e 732 (M+H)⁺. Анал. розрах. для C₃₈H₅₇N₃O₁₁, виявл. С 62,30, Н 7,76, N 5,74.

Приклад 229

Сполука Формули (IX): L являє собою СО, Т являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=NOCH₂(феніл)

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (201мг, 0,314ммоль) та О-бензилгідроксиламін-НCl (150мг, 0,940ммоль, 3,0екв.) з використанням процедури, описаної для Прикладу 228. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (170мг, суміш оксимних ізомерів, 2 : 1) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (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. МС (СІ) m/e 746 (M+H)⁺. Анал. розрах. для C₃₉H₅₉N₃O₁₁. Виявл. С 62,89 Н 8,04, N 5,42.

Приклад 230

Сполука Формули (IX): L являє собою СО, Т являє собою NH, R являє собою -CH₂CH₂=NOCH₂-(4-NO₂-феніл)

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (200мг, 0,313ммоль) та О-(4-нітробензил)гідроксиламін-НCl (192мг, 0,938ммоль, 3,0екв.) з використанням процедури, описаної для Прикладу 228. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (184мг, суміш оксимних ізомерів, 2 : 1) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (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, 50,9, 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, 10,3. МС (СІ) m/e 791 (M+H)⁺.

Приклад 231

Сполука Формули (IX): L являє собою СО, Т являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=NOCH₂(4-хіноліл)

Сполуку з Прикладу 220 (200мг, 0,313ммоль) та О-(4-хіноліл)метилгідроксиламін (200мг, 0,86ммоль, 2,7екв.) розчиняли у 4мл MeOH. Додавали каталітичну кількість рTSAH₂O, і реакційну суміш перемішували зі зворотним охолодженням протягом 2год. Реакційну суміш охолоджували і гасили насиченим NaHCO₃ розчин. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном (2 x 25мл), і комбіновані органічні фракції промивали Н₂О та розчином солі. Органічну фракцію висушували над Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO₂, 5% MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (226мг, суміш оксимних ізомерів, 2 : 1) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 218,1, 217,3, 205,0, 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, 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. МС (СІ) m/e 797 (M+H)⁺. Анал. розрах. для C₄₂H₆₀N₄O₁₁. виявл. С 63,46, Н 7,80, N 6,87.

Реагент О-(4-хіноліл)метилгідроксиламін приготувляли у такий спосіб:

Стадія 231а. N-(4-хіноліл)метоксифталімід

4-(гідроксиметил)хінолін (1,20г, 7,55ммоль), трифеніл фосфін (2,27г, 8,66ммоль, 1,15екв.) та N-гідроксифталімід (1,42г, 8,71ммоль, 1,15екв.) розчиняли у 40мл сухого тетрагідрофурану. Після цього по

краплинах додавали діетилазодикарбоксилат (1,44мл, 9,15ммоль, 1,21екв.), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш після цього розбавляли 50мл Et₂O та фільтрували. Одержану тверду речовину розчиняли у дихлорметані і промивали 1N NaOH, H₂O та розчином солі. Органічну фракцію висушували над Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (2,03г) у вигляді "пухнастої" твердої маси білого кольору. МС (Cl) m/e 305 (M+H)⁺.

Стадія 231б. О-(4-хіноліл)метилгідроксиламін

N-(4-хіноліл)метокси фталімід (2,00г) перетворювали на суспензію у 95%-ому EtOH і додавали гідразин (0,30мл). Реакційну суміш перемішували протягом 3год, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску, після чого розводили у малій кількості дихлорметану. Малу кількість залишків фталгідразиду після цього видаляли шляхом фільтрування. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (1,44г) у вигляді масляної маси жовтого кольору. МС (Cl) m/e 175 (M+H)⁺.

Приклад 232

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=NOCH₂(2-хінолін)

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (206мг, 0,322ммоль) та (9-(2-хіноліл)метилгідроксиламіну (120мг, 0,681ммоль, 2,1екв.) з використанням процедури, описаної для Прикладу 231. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (185мг, суміш оксимних ізомерів, 3 : 1) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 217,9, 217,2, 204,9, 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. МС (Cl) m/e 797 (M+H)⁺.

Реагент О-(2-хіноліл)метилгідроксиламін приготувляли у такий спосіб:

Стадія 232а. N-(2-хіноліл)метоксифталімід

2-(гідроксиметил)хінолін (1,20г, 7,55ммоль), трифеніл фосфін (1,00г, 6,29ммоль, 1,05екв.) та N-гідроксифталімід (1,08г, 6,63ммоль, 1,05екв.) розчиняли у 25мл сухого тетрагідрофурану. Після цього по краплинах додавали діетилазодикарбоксилат (1,09мл, 6,93ммоль, 1,10екв.), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували з одержанням твердої речовини білого кольору. Фільтрат концентрували, і другу порцію матеріалу одержували шляхом перетирання з Et₂O. Цей матеріал змішували з початковою твердою масою, і в результаті рекристалізації з EtOH одержували потрібний продукт (1,53г) у вигляді "пухнастої" твердої маси білого кольору. МС (Cl) m/e 305 (M+H)⁺.

Стадія 232б. О-(2-хіноліл)метилгідроксиламін

N-(2-хіноліл)метокси фталімід (1,53г) перетворювали на суспензію в 95%-ому EtOH і додавали гідразин (0,30мл). Реакційну суміш перемішували протягом 5год, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску і далі розводили у малій кількості дихлорметану. Малу кількість залишків фталгідразиду після цього видаляли шляхом фільтрування. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (0,91г) у вигляді масляної маси жовтого кольору. МС (Cl) m/e 175 (M+H)⁺.

Приклад 233

Сполука Формули (IX): L являє собою CO. T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=NOCH₂(3-хіноліл)

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (250мг, 0,391ммоль) та О-(3-хіноліл)метилгідроксиламіну (160мг, 0,909ммоль, 2,3екв.) з використанням процедури, описаної для Прикладу 231. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (202мг, суміш оксимних ізомерів, 2 : 1) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 217,9, 217,1, 205,0, 169,9, 169,7, 157,9, 157,8, 151,0, 150,9, 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. МС (Cl) m/e 797 (M+H)⁺. Анал. розрах. для C₄₂H₆₀N₄O₁₁. виявл. С 63,00 Н 7,56 N 6,79.

О-(3-хіноліл)метилгідроксиламін реагент приготувляли у такий спосіб:

Стадія 233а. N-(3-хіноліл)метоксифталімід

3-(гідроксиметил)хінолін (400мг, 2,52ммоль), трифеніл фосфін (692мг, 2,64ммоль, 1,05екв.) та N-гідроксифталімід (430мг, 2,64ммоль, 1,05екв.) розчиняли у 10мл сухого тетрагідрофурану. Після цього по краплинах додавали діетилазодикарбоксилат (0,44мл, 2,80ммоль, 1,11екв.), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш поміщали у морозильник на 2год, після чого фільтрували з одержанням потрібного продукту (0,69г) у вигляді "пухнастої" твердої маси білого кольору. МС (Cl) m/e 305 (M+H)⁺.

Стадія 233б. О-(3-хіноліл)метилгідроксиламін

N-(3-хіноліл)метокси фталімід (0,69г) перетворювали на суспензію в 95%-ому EtOH, і додавалигідразин (0,10мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску і після цього розводили у малій кількості дихлорметану. Малу кількість залишків фталгідразиду після цього видаляли шляхом фільтрування. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (0,42г) у вигляді масляної маси жовтого кольору. МС (Cl) m/e 175 (M+H)⁺.

Приклад 234

Сполука Формули (IX): L являє собою CO. T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=NOCH₂(6-хіноліл)

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (120мг, 0,186ммоль) та

О-(6-хіноліл)метилгідроксиламіну (92мг, 0,529ммоль, 2,8екв.) з використанням процедури, описаної для Прикладу 231. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (89мг, суміш оксимних ізомерів, 3 : 1) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (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. МС (СІ) m/e 797 (M+H)⁺. Анал. розрах. для C₄₂H₆₀N₄O₁₁, виявл. С 63,03 Н 7,60 N 6,69.

Реагент О-(6-хіноліл)метилгідроксиламін приготувляли у такий спосіб:

Стадія 234а. N-(6-хіноліл)метоксифталімід

6-(гідроксиметил)хінолін (520мг, 3,27ммоль), трифенілфосфін (900мг, 3,44ммоль, 1,05екв.) та N-гідроксифталімід (560мг, 3,43ммоль, 1,05екв.) розчиняли в 25мл сухого тетрагідрофурану. Після цього по краплинах додавали діетилазодикарбоксилат (574мкл, 3,63ммоль, 1,11екв.), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували з одержанням твердої речовини білого кольору. Фільтрат концентрували, і другу порцію матеріалу одержували шляхом перетирання з Et₂O. Цей матеріал змішували з початковою твердою масою, і в результаті рекристалізації з EtOH одержували потрібний продукт (782мг) у вигляді "пухнастої" твердої маси білого кольору. МС (СІ) m/e 305 (M+H)⁺.

Стадія 234б. (9-(2-хіноліл)метилгідроксиламін

N(2-хіноліл)метокси фталімід (782мг) перетворювали на суспензію в 95%-ому EtOH, і додавали гідразин (0,15мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску і після цього розводили у малій кількості дихлорметану. Малу кількість залишків фталгідразиду після цього видаляли шляхом фільтрування. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (480мг) у вигляді масляної маси жовтого кольору. MS (СІ) m/e 175 (M+H)⁺.

Приклад 235

Сполука Формули (IX): L являє собою CO. T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=NOCH₂(1-нафтил)

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (117мг, 0,183ммоль) та О-(1-нафтил)метилгідроксиламіну (80мг, 0,462ммоль, 2,5екв.) з використанням процедури, описаної для Прикладу 231. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,1%-им MN₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (112мг, суміш оксимних ізомерів, 2 : 1) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 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. МС (СІ) m/e 796 (M+H)⁺. Анал. розрах. для C₄₃H₆₁N₃O₁₁, виявл. С 64,91 Н 7,80 N 5,06.

Реагент О-(1-нафтил)метилгідроксиламін приготувляли у такий спосіб:

Стадія 235а. N-(1-нафтил)метоксифталімід

1-(гідроксиметил)нафталін (1,00г, 6,33ммоль), трифеніл фосфін (1,73г, 6,60ммоль, 1,04екв.) та N-гідроксифталімід (1,08г, 6,63ммоль, 1,05екв.) розчиняли в 25мл сухого тетрагідрофурану. Після цього по краплинах додавали діетилазодикарбоксилат (1,09мл, 6,93ммоль, 1,09екв.) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли 25мл Et₂O і поміщали у морозильник на 2год. Реакційну суміш після цього фільтрували з одержанням твердої речовини білого кольору. Рекристалізація з EtOH дала потрібний продукт (1,21г) у вигляді твердої маси білого кольору. МС (СІ) m/e 321 (M+NH₄)⁺.

Стадія 235б. О-(1-нафтил)метилгідроксиламін

N-(1-нафтил)метокси фталімід (1,21г) перетворювали на суспензію в 95%-ому EtOH і додавали гідразин (0,20мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску і після цього розводили у малій кількості дихлорметану. Малу кількість залишків фталгідразиду після цього видаляли шляхом фільтрування. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (480мг) у вигляді безбарвної масляної маси. МС (СІ) m/e 174 (M+H)⁺.

Приклад 236

Сполука Формули (IX): L являє собою CO. T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=NOCH₂(2-нафтил)

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 (122мг, 0,191ммоль) та О-(2-нафтил)метилгідроксиламіну (62мг, 0,358ммоль, 1,9екв.) з використанням процедури, описаної для Прикладу 231. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,1%-им MN₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (100мг, суміш оксимних ізомерів, 3 : 1) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (CDCl₃) 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. МС (СІ) m/e 796 (M+H)⁺. Анал. розрах. для C₄₂H₆₁N₃O₁₁. Виявл. С 64,59 Н 7,72 N 5,14.

Реагент О-(2-нафтил)метилгідроксиламін приготувляли у такий спосіб:

Стадія 236а. N-(2-нафтил)метоксифталімід

2-(гідроксиметил)нафталін (1,00г, 6,33ммоль), трифеніл фосфін (1,73г, 6,60ммоль, 1,04екв.) та N-гідроксифталімід (1,08г, 6,63ммоль, 1,05екв.) розчиняли в 25мл сухого тетрагідрофурану. Після цього по

краплинах додавали діетилазодикарбоксилат (1,09мл, 6,93ммоль, 1,09екв.) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш поміщали у морозильник на 2год, після чого фільтрували, прополіскуючи Et₂O, з одержанням продукту (1,38г) у вигляді твердої маси білого кольору. МС (СІ) m/e 321 (M+H)⁺.

5 Стадія 236б. О-(2-нафтил)метилгідроксиламін

N-(2-нафтил)метокси фталімід (1,38г) перетворювали на суспензію в 95%-ому EtOH, і додавали гідразин (0,25мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, після чого фільтрували. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску і після цього розводили у малій кількості дихлорметану. Малу кількість залишків фталгідрозиду після цього видаляли шляхом фільтрування. Фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (821мг) у вигляді безбарвної масляної маси. МС (СІ) m/e 174 (M+H)⁺.

10 Приклад 237

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH₂NHOCH₂Феніл)

Сполуки з Прикладу 229 (120мг, 0,161ммоль) розчиняли у MeOH (5мл) та обробляли NaCNBH₃ (близько 120мг) та достатньою кількістю AcOH, з перетворенням бромкрезольного "зеленого" індикатора з голубого на жовтий. Після перемішування протягом 20год реакційну суміш виливали у насичений розчин NaHCO₃ і екстрагували у дихлорметані. Органічну фракцію промивали насиченим NaHCO₃, H₂O та розчином солі, висушували (Na₂SO₄) і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (51мг) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (CDCl₃) 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, 75,2, 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. МС (СІ) m/e 748 (M+H)⁺□

20 Приклад 238

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH₂NHOCH₂(4-NO₂феніл)

Сполуки з Прикладу 230 (64мг) розчиняли у MeOH (3мл) і обробляли NaCNBH₃ (близько 100мг) та достатньою кількістю HCl з перетворенням кольору метил-оранжевого індикатора на червоний. Після перемішування протягом 20год реакційну суміш виливали у насичений розчин NaHCO₃ і екстрагували у дихлорметані. Органічну фракцію промивали H₂O та розчином солі, висушували (Na₂SO₄) і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (35мг) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³C ЯМР (CDCl₃) 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. МС (СІ) m/e 793 (M+H)⁺.

30 Приклад 239

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂C(O)-Феніл

35 Стадія 239а. Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂C(OH)-Феніл

Сполуки з Прикладу 220 (550мг, 0,87ммоль) розчиняли у 16мл сухого тетрагідрофурану та охолоджували до 0°C у штучній азотній атмосфері. Після цього за допомогою шприца по краплинах додавали бромід фенілмагнію (3,0М розчин у Et₂O, 3,0мл, 6,0ммоль, 6,9екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 50хв, далі гасили шляхом додавання насиченого розчину NH₄Cl. Реакційну суміш екстрагували EtOAc, і органічну фракцію промивали H₂O та розчином солі, висушували (Na₂SO₄) і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (295мг) у вигляді твердої маси білого кольору. МС (СІ) m/e 719 (M+H)⁺.

40 Стадія 239б. Сполука Формули (18. Схеми 4): R* являє собою H, R^P являє собою Ac, R являє собою -CH₂C(OH)-феніл

Сполуку, одержану після попередньої Стадії, (180мг, 0,250ммоль) розчиняли у 5мл сухого дихлорметану і обробляли оцтовим ангідридом (25мкл, 0,269ммоль, 1,08екв.). Після перемішування протягом ночі реакцію далі гасили шляхом додавання насиченого розчину NaHCO₃. Реакційну суміш екстрагували дихлорметаном, і органічну фракцію промивали розчином солі, висушували (Na₂SO₄) і концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням потрібної речовини (160мг) у вигляді твердої маси білого кольору. МС (СІ) m/e 761 (M+H)⁺.

50 Стадія 239в. Сполука Формули (18, Схеми 4): R* являє собою H, R^P являє собою Ac, R являє собою -CH₂C(O)-феніл.

DMCO (145мкл, 2,04ммоль, 14екв.) додавали до охолодженого (-78°C) розчину оксалілхлориду (145мл, 1,32ммоль, 9екв.) у 4мл дихлорметану в штучній азотній атмосфері. Сполуку, одержану після попередньої Стадії (113мг, 0,149ммоль), розчиняли в 2мл дихлорметану і додавали до суміші реакції піпеткою впродовж 15хв. Після перемішування протягом 1год. Et₃N (0,37мл, 2,65ммоль, 18екв.) додавали до суміші реакції, і температуру поступово підвищували до -20°C. Реакцію гасили шляхом додавання 5%-го розчину KH₂PO₄ і екстрагували дихлорметаном. Органічну фракцію промивали 5%-им KH₂PO₄, H₂O та розчином солі, висушували (Na₂SO₄) і концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO₂, ацетон / гексани, 1 : 1) дозволила одержати потрібну речовину (42мг) у вигляді порошку білого кольору. МС (СІ) t/e 759 (M+H)⁺.

55 Стадія 239г. Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂C(O)-феніл

Сполуку, одержану після попередньої Стадії, розчиняли у 5мл MeOH і залишали з перемішуванням на ніч. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску з одержанням головної сполуки (38мг) у вигляді твердої речовини. ¹³C ЯМР (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. МС (СІ) m/e 717 (M+H)⁺.

Приклад 240

Сполука Формули (IX): L являє собою СО, Т являє собою NH, R являє собою -CH₂C(O)-(4-F-Феніл)

Головну сполуку приготувляли зі сполуки Прикладу 220 та 4-фторброміду фенілмагнію з використанням послідовності проведення реакції за Прикладом 239. ¹³С ЯМР (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. МС (СІ) m/e 735 (M+H)⁺.

Приклад 241

Сполука Формули (IX): L являє собою СО, Т являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=NNHC(O)феніл

Сполуку з Прикладу 220 (100мг, 0,156ммоль) та бензойний гідрозид (50мг, 0,370ммоль, 2,4екв.) розчиняли у 3мл сухого дихлорметану. Додавали молекулярні сита (4 Å), і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія (SiO₂, 5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,2%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (29мг) у вигляді твердої маси білого кольору. ¹³С ЯМР (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. МС (СІ) m/e 759 (M+H)⁺.

Приклад 242

Сполука Формули (IX): L являє собою СО, Т являє собою NH, R являє собою -CH₂CH₂CH₂(3-хіноліл)

Суміш сполуки з Прикладу 104 (230мг) та 10%-го Pd/C (50мг) у 30мл метанолу і 15мл етилацетату продували азотом і перемішували під тиском 1атм водню при кімнатній температурі протягом 22год. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували в умовах зниженого тиску. Хроматографія на силікагелі (5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,5%-им NH₄OH) дозволила одержати потрібну речовину (175мг) у вигляді твердої маси білого кольору. Анал. розрах. для C₄₂H₆₅N₃O₁₀: С, 65,35; Н, 8,49; N, 5,44. виявл. С, 65,73; Н, 8,77; N, 5,17,

Приклад 243

Сполука Формули (IX): L являє собою СО. Т являє собою NH, R являє собою -CH₂(2-(3-хіноліл)циклопропіл)

До розчину діазометану (0,64М, 3,12мл, 2,00ммоль) в ефірі додавали розчин сполуки з Прикладу 104 (153мг, 0,200ммоль) у дихлорметані (5,0мл) при температурі 0°C у штучній азотній атмосфері. Додавали малу кількість (2мг) ацетату паладію, і суміш перемішували протягом 20хв. Додавали ще одну порцію діазометану (3мл), і суміш перемішували протягом ще однієї години. Розчинники випаровували, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (5%-ий MeOH / дихлорметан з 0,5%-им NH₄OH) з одержанням головної сполуки (100мг) у вигляді твердої маси білого кольору. Анал. розрах. для C₄₃H₆₁N₃O₁₀: С, 66,22; Н, 7,88; N, 5,39. виявл. С, 66,05; Н, 8,08; N, 5,02.

Приклад 244

Сполука Формули (III): R^с являє собою пропаноїл, L являє собою СО, Т являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH(3-хіноліл)

До розчину сполуки з Прикладу 104 (152мг) у дихлорметані додавали пропіонової ангідрид (52скл) та тріетиламін (56мкл), і суміш перемішували протягом 24год при кімнатній температурі. Суміш розбавляли етилацетатом і промивали 5%-им розчином NaHCO₃ та розчином солі, висушували (Na₂SO₄) і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок піддавали хроматографії на силікагелі (ацетон / гексани, 1 : 1) з одержанням головної сполуки (119мг) у вигляді білої пінки. Анал. розрах. для C₄₅H₅₃N₃O₁₁: С, 65,75; Н, 7,72; N, 5,11. Виявл. С, 65,67; Н, 7,92; N, 4,77.

Приклад 245

Сполука Формули (III): R^с являє собою етилсукциноїл, L являє собою СО, Т являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH(3-хіноліл)

До розчину сполуки з Прикладу 104 (153мг, 0,200ммоль) у дихлорметані (10мл) при температурі 0°C додавали етилсукцинілхлорид (29мкл) та тріетиламін (56мкл), і суміш перемішували протягом 24год при кімнатній температурі. Суміш розбавляли етилацетатом і промивали 5%-им розчин NaHCO₃ та розчином солі, висушували (NaHSO₄) і концентрували в умовах зниженого тиску. Залишок піддавали хроматографії на силікагелі (ацетон / гексани, 1 : 1) з одержанням головної сполуки(110мг) у вигляді білої пінки. Анал. розрах. для C₄₈H₆₇N₃O₁₃□* Н₂O С, 63,21; Н, 7,63; N, 4,61. Виявл. С, 63,08; Н, 7,50; N, 4,20,

Приклад 246

Сполука Формули (IX): L являє собою СО. Т являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-H

Стадія 246а. Сполука 4 зі Схеми 1а: V являє собою N-O-(1-ізопропоксициклогексил). R являє собою -CH₂-C≡C-H, R^p являє собою триметилсиліл.

До розчину у штучній азотній атмосфері 2',4"-біс-О-триметилсилілеритроміцину А 9-[O-(1-ізопропоксициклогексил)оксим (100г, 96,9ммоль, пригтовленого за способом Пат. США №4,990,602), у тетрагідрофурані (200мл) додавали безводний ДМСО (200мл), і суміш охолоджували до 0°C. До цього розчину, перемішаного в атмосфері N₂, додавали пропаргілбромід (27мл, 240ммоль, 80% за ваг., у толуолі), з подальшим розчиненням сухого КОН (13,6г, 240ммоль) у безводному ДМСО (300мл) впродовж 25хв, і суміш інтенсивно помішували протягом 1год при температурі 0°C. Додавали ще КОН (10,9г, 190ммоль) та пропаргіл бромід (21мл, 190ммоль), і суміш помішували при температурі 0°C у штучній атмосфері азоту (N₂) протягом 1,5год. Таке додавання КОН та пропаргілброміду повторювали ще 3 рази через інтервали часу 1,5год. Суміш після цього екстрагували етилацетатом, і органічні фази промивали водою та розчином солі і висушували (MgSO₄). Видалення розчинника в умовах зниженого тиску дало на виході сирий продукт (108г), який

безпосередньо брали для виконання наступної стадії.

Стадія 246б: Сполука 5 зі Схеми 1а: R являє собою $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

До сполук після Стадії 246а (108г) у CH_3CN (300мл) додавали воду (150мл) і оцтову кислоту (льодяну, 200мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом близько 20год. Розчинник після цього видаляли в умовах зниженого тиску при 40°C , і залишок розводили в EtOAc і промивали послідовно 5%-им Na_2CO_3 та розчином солі. Органічну фазу після цього висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням головної сполуки (74г) у вигляді коричневої ліycopодібно́ї речовини, яку безпосередньо брали для виконання наступної стадії.

Стадія 246в: Сполука 6 зі Схеми 1а: R являє собою $-\text{CH}_2\equiv\text{C}-\text{H}$

Сполуку після Стадії 246б (74г) розчиняли в етанолі (550мл) та розбавляли водою (550мл). До цього розчину додавали нітрит натрію (33г, 0,48 моль), і реакційну суміш помішували при кімнатній температурі протягом 15хв. Далі додавали 4М HCl (125мл, 0,48моль) при кімнатній температурі впродовж 15хв, суміш нагрівали до 70°C протягом двох год, після чого охолоджували до кімнатної температури. Суміш екстрагували етилацетатом, і органічну фазу промивали 5%-им Na_2CO_3 та розчином солі, далі висушували над MgSO_4 , фільтрували і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням, як елюенту 1%-ої суміші метанол / дихлорметан, що містила 0,5%-ий гідроксид амонію. Сполуки кристалізували з ацетонітрилу з одержанням головної сполуки (27г).

Стадія 246г: Сполука 6А зі Схеми 1в: R^p являє собою ацетил R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$.

До розчину 19 грамів (246ммоль) сполуки після Стадії 246в у безводному дихлорметані (100мл) додавали 4-диметиламінопіридин (105мг) та тріетиламін (7,16мл, 52ммоль). Суміш охолоджували до близько 15°C у холодній водній ванні, і впродовж 5хв додавали оцтовий ангідрид (5,5 мілілітрів, 59ммоль). Після перемішування при 15°C протягом 5хв ванну з холодною водою забирали геть, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4год. Суміш розбавляли етилацетатом і промивали послідовно 5%-им водним розчином карбонату натрію (двічі), водою (двічі) та розчином солі. Екстракти органічної речовини висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі. В результаті висушування до сталої маси в умовах високого вакууму одержували головної сполуки (21г).

Стадія 246д: Сполука 6б зі Схеми 1в: R^p являє собою ацетил R являє собою $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$.

До розчину (при температурі 0°C) сполуки після Стадії 246д (21г, 24,5ммоль) у тетрагідрофурані (128мл) та ди метил сульфоксиді (48мл) додавали 1,1-карбонілдіімідазол (14,3г, 88,3ммоль). Після перемішування протягом 5хв, порціями впродовж 1год у штучній азотній атмосфері додавали гідрид натрію (60%-а дисперсія у мінеральному маслі, 1,3г, 32,5ммоль). По закінченні додавання охолоджуючу ванну забирали геть, і суміш помішували при кімнатній температурі протягом 3,5год. Реакційну суміш повторно охолоджували до 0°C , розбавляли етилацетатом (~ 400мл), і гасили 5%-им водним розчином бікарбонату натрію (50мл). Органічні шари промивали послідовно водою та розчином солі, далі висушували над сульфатом магнію. Розчин фільтрували і фільтрат концентрували in vacuo і висушували до утворення постійної маси з одержанням головної сполуки (23г), яку безпосередньо брали для виконання наступної стадії.

Стадія 246е: Сполука 6В зі Схеми 1в: R^p являє собою ацетил R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$.

Посудину високого тиску, що містила сполуку після Стадії 246е (23г, 24ммоль) у ацетонітрилі (250мл), охолоджували до -78°C . Рівний об'єм рідкого аміаку (250 мілілітрів) конденсували у посудину з реакцією, яку після цього герметизували і давали їй нагрітися до кімнатної температури з перемішуванням. Через 20год реакційну суміш повторно охолоджували до -78°C , посудину високого тиску відкривали, і суміші реакції давали нагрітися до кімнатної температури з перемішуванням. Коли весь рідкий аміак випаровували, ацетонітрил видаляли in vacuo, і залишок висушували до утворення постійної ваги з одержанням головної сполуки (21г).

Стадія 246ж: Сполука 6д зі Схеми 1в: R^p являє собою ацетил R являє собою $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

До суспензії сполуки (при температурі 0°C) після Стадії 246е (21г) у суміші 1 : 1 етанол / вода (200мл) додавали 4М хлористоводневу (соляну) кислоту (125мл) впродовж 10хв. Після видалення охолоджуючої ванни розчин реакції помішували при кімнатній температурі протягом 26год. Суміш розбавляли водою, охолоджували до 0°C і підлужували до pH 10 2N гідроксидом натрію. Суміш після цього екстрагували етилацетатом (400мл), і органічні шари промивали розчином солі. Екстракти органічної речовини висушували над сульфатом магнію, фільтрували, і концентрували in vacuo. В результаті висушування до постійної маси одержували 18г сирого продукту, який кристалізували з суміші етилацетат/гексани з одержанням очищеної головної сполуки (8,5г).

Стадія 246з: Сполука 6д зі Схеми 1в: R^p являє собою ацетил R являє собою $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$.

До N-хлорсукциніміду (-10°C) (2,3г, 0,017моль) у дихлорметані (100мл) впродовж 5хв. додавали метил сульфід (1,47мл, 0,021моль). Реакційну суміш помішували при температурі -10°C протягом 10хв. Після цього впродовж 30хв додавали розчин сполуки після Стадії 246г (8,3г, 0,012м) у дихлорметані (100мл), і суміш перемішували протягом 25хв при температурі -10°C . Тріетиламін (1,6мл, 0,021моль) додавали впродовж 5хв, і реакційну суміш помішували при температурі -10°C протягом 50хв. Реакцію після цього гасили 5%-им водним розчином бікарбонату натрію (50мл) і екстрагували дихлорметаном (300мл). Органічні шари промивали 5%-им водним розчином бікарбонату натрію і далі розчином солі, висушували над сульфатом магнію, фільтрували, і концентрували in vacuo. Сирий продукт очищали на силікагелі за допомогою колонкової хроматографії з послідовним елююванням 30%-ою сумішшю ацетон/гексани і далі 50%-ою сумішшю ацетон/гексани з одержанням головної сполуки (7,35г).

Стадія 246і: Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

Зразок (72мг) сполуки після Стадії 246з розчиняли у метанолі (8мл) та помішували при кімнатній температурі протягом 18год. Після концентрування в умовах зниженого тиску і висушування до постійної маси в умовах високого вакууму одержували 65мг очищеної головної сполуки. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺: C₃₃H₅₃N₂O₁₀ = 637,3700; виявл. m/e = 637,3718.

Приклад 241

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂C≡C-(3-хіноліл).

Стадія 247а. Сполука 6E зі Схеми 1в: R являє собою -CH₂-C≡C-(3-хіноліл)

У трубку високого тиску зі стержнем для перемішування поміщали дихлорбі(трифенілфосфін)паладій(II) (6,2мг), дегазований тріетиламін (2,5мл), дегазований N,N-диметилформамід (0,5мл), далі 3-бромхінолін (93мкл) та зразок сполуки після Стадії 246з (300мг) і нарешті йодид міді (II) (0,84мг). Реакційну суміш герметично закривали у штучній азотній атмосфері і нагрівали до 60°C протягом 2год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли сумішшю ефір / етилацетат у співвідношенні 1 : 1 і тричі промивали водою та розчином солі. Екстракти органічної речовини висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували in vacua. Висушування в умовах високого вакууму дало на виході 374 міліграмів сирого продукту. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням 30%-ої суміші ацетон/гексани з одержанням головної сполуки (280мг, 78%. МС (APCI) + m/e 806 (M+H)⁺.

Стадія 247б. Сполука Формули (IX): L являє собою CO. T являє собою NH, R являє собою -CH₂C≡C-(3-хіноліл).

Сполуку після Стадії 247а (270мг) розчиняли у метанолі і помішували при кімнатній температурі протягом 18год. Після концентрування in vacua та висушування до постійної маси в умовах високого вакууму одержували 260мг сирого продукту. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням як елюенту суміші 98 : 1 : 1 дихлорметан / метанол / гідроксид амонію дали на виході 221мг головної сполуки. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺. C₄₂H₅₈N₃O₁₀ = 764,4122; виявл. m/e = 764,4121.

Приклад 248

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-(6-нітро-3-хіноліл).

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки 6-нітро-3-бромхінолін сполукою 3-бромхінолін, в результаті чого приготували головну сполуку. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺: C₄₂H₅₇N₄O₁₂ = 809,3973; виявл. m/e = 809,3966.

Приклад 249

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-феніл

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення йодбензолу 3-бромхіноном. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺: C₃₉H₅₇N₂O₁₀ = 713,4013; виявл. m/e = 713,3998.

Приклад 250

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-нафтил

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення 1-йоднафталіну 3-бромхіноліном. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺: C₄₃H₅₉N₂O₁₀ = 763,4170; виявл. m/e = 763,4161.

Приклад 251

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-(2-нафтил)

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення 2-бромнафталіну 3-бромхіноліном. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺: C₄₃H₅₉N₂O₁₀ = 763,4170; виявл. m/e = 763,4150.

Приклад 252

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂C=C-(6-метокси-2-нафтил)

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення 6-метокси-2-бромнафталіну 3-бромхіноліном. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺: C₄₄H₆₁N₂O₁₁ = 793,4275; виявл. m/e = 793,4256.

Приклад 253

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-(6-хлор-2-нафтил)

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення 6-хлор-3-бромхіноліну 3-бромхіноліном. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺: C₄₂H₅₇N₃O₁₀Cl = 798,3732; виявл. m/e = 798,3743.

Приклад 254

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂C≡C-(6-хіноліл).

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення 6-бромхіноліну 3-бромхіноліном. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺: C₄₃H₅₈N₃O₁₀ = 764,4122; виявл. m/e = 764,4116.

Приклад 255

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂C=C-(2-метил-6-хіноліл)

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення 6-бром-2-метилхіноліну 3-бромхіноліном. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺: C₄₃H₆₀N₃O₁₀ =

778,4279; виявл. m/e = 778,4282.

Приклад 256

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-(5-(N-(2-піридил)аміно)карбоніл)фураніл)

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення піридин-2-іл аміду 5-бром-фуран-2-карбонової кислоти 3-бромхіноліном. MC (FAB) : (M+H)⁺ @ m/e 823.

Приклад 257

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-(1-фенілетеніл)

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення альфа-бромстиролу 3-бромхіноліном. MC (ESI) m/e 739 (M+H)⁺.

Приклад 258

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-Br

Стадія 258а: Сполука 6E зі Схеми 1в: R являє собою -CH₂-C≡C-Br.

До розчину у штучній азотній атмосфері сполуки Прикладу 246, Стадія з, (100мг), в ацетоні (1мл) додавали оцтову кислоту (8,4мкл) при кімнатній температурі. Приготовляли другий розчин, що містив N-бромсукцинімід (39мг) та нітрат срібла (2,5мг) у 1мл ацетону, після чого перемішували при кімнатній температурі у азотній атмосфері протягом десяти хв. і охолоджували до 0°C. Після цього одну порцію першого розчину додавали до другого розчину, охолоджуючу ванну забирали геть, і одержану реакційну суміш помішували при кімнатній температурі у штучній азотній атмосфері протягом 2год. Реакційну суміш після цього розбавляли етилацетатом, додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію, і суміш помішували при кімнатній температурі протягом ночі. Органічну фазу відділяли, промивали розчином солі і висушували (MgSO₄). Розчинник видаляли, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з використанням як елюенту 40%-ої суміші ацетон/гексани з одержанням головної сполуки (50мг, 46%).

Стадія 258б. Сполука Формули (IX): L являє собою CO. T являє собою NH, R являє собою -CH₂-C≡C-Br.

Зразок (35мг) сполуки після Стадії 258а розчиняли у метанолі (2мл) та помішували при кімнатній температурі протягом 16год. Розчинник видаляли, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з використанням як елюенту суміші 5 : 94 : 1 метанол / дихлорметан / 1%-ий NH₄OH, з одержанням головної сполуки (32мг, 26%). MC (ESI) m/e 715 (M+H)⁺.

Приклад 259

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)

Стадія 259а: Сполука 6д зі Схеми 1в: R являє собою -CH₂CH(OH)CH₂OH, R^p являє собою ацетил.

До зразку сполуки з Прикладу 176, Стадія г (5,0г, 7,32ммоль, Сполука 6д зі Схеми 1в, R являє собою -CH₂CH₂=CH₂, R_p являє собою ацетил) та N-метилморфолін N оксиду (1,7г, 14,5ммоль) у тетрагідрофурані (25мл) при кімнатній температурі додавали OsO₄ (4% у H₂O, 0,090мл, 0,0147ммоль), і суміш перемішували протягом 24год. Реакційну суміш гасили бісульфітом натрію (1,5г) та водою (10мл), і розчинники видаляли в умовах зниженого тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті, який промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою та розчином солі та висушували (Na₂SO₄). Розчинник видаляли з одержанням головної сполуки (3,17г).

Стадія 259б. Сполука 6д зі Схеми 1в: R являє собою -CH₂-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл), R^p являє собою ацетил, R^d являє собою H

До зразку сполуки після Стадії 259а (500мг, 0,70ммоль) та 2,2-диметокспропану (0,26мл, 2,1ммоль) у толуолі (7мл) додавали p-толуенсульфонову кислоту (160мг, 0,84ммоль), і суміш помішували при 55°C протягом 3 днів. Суміш розбавляли етилацетатом, і цей розчин промивали 10%-им розчином карбонату натрію, водою та розчином солі. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), і розчинник видаляли з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з використанням як елюенту суміші 2 : 97 : 1 метанол / хлороформ / гідроксид амонію з одержанням головної сполуки (363мг).

Стадія 259в. Сполука 6Е зі Схеми 1в: R являє собою -CH₂-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл), R^p являє собою ацетил, R^d являє собою H

Зразок сполуки після Стадії 259б (356мг, 0,47ммоль) окиснювали N-хлорсукцинімідом та диметилсульфідом згідно з процедурою Прикладу 1. Стадія е, з одержанням головної сполуки (371мг).

Стадія 259г. Сполука Формули (IX): L являє собою CO. T являє собою NH, R являє собою -CH₂-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл).

Зразок сполуки після Стадії 259в (100мг, 0,13ммоль) помішували у метанолі (4мл) протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з елюванням за допомогою суміші 0,9 : 98 : 1 метанол / хлороформ / гідроксид амонію з одержанням головної сполуки (87мг). MC m/e 713 (M+H)⁺.

Приклад 260

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH(OH)CH₂OH

Зразок сполуки з Прикладу 259 (100мг, 0,13ммоль) перемішували зі зворотним охолодженням з p-толуенсульфоною кислотою (35мг, 0,18ммоль) у суміші 4 : 1 ТГФ / вода (2,5мл) впродовж 3год. Суміш розбавляли етилацетатом, і цей розчин промивали 10% розчином карбонату натрію, водою та розчином солі. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), і розчинник видаляли з одержанням сирого продукту, який очищали за

допомогою хроматографії на силікагелі, з елюванням за допомогою суміші 2 : 97 : 1 метанол / хлороформ / гідроксид амонію з одержанням головної сполуки (61мг). МС m/e 689 (M+H)⁺.

Приклад 261

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-CH(OH)-феніл

До зразку сполуки з Прикладу 220 (550мг, 0,87ммоль) у сухому тетрагідрофурані (16мл) при температурі 0°C у штучній азотній атмосфері по краплинах додавали розчин броміду фенілмагнію (3,0М, 2,0мл, 6,0ммоль) в ефірі. Суміш перемішували протягом близько 1год, і реакційну суміш гасили насиченим розчином хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом, і цей розчин промивали водою та розчином солі та висушували (Na₂SO₄).

Розчинник видаляли, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з використанням як елюенту суміші 10 : 90 : 0,5 метанол / дихлорметан / гідроксид амонію з одержанням головної сполуки (235мг) у формі двох ізомерів. Ізомер А: МС m/e 719 (M+H)⁺. Ізомер Б: МС m/e 719 (M+H)⁺.

Приклад 262

Сполука Формули (IX): I являє собою CO, T являє собою N(NH₂), R являє собою -CH₂CH₂=CH₂

До зразку сполуки з Прикладу 102, Стадія б (793мг, 1,0ммоль) у 9 : 1 ацетонітрил / вода (10мл) додавали гідазин (85%-ий водний розчин, 0,50мл, 10,0ммоль), і суміш помішували при кімнатній температурі у штучній азотній атмосфері протягом 4 днів. Суміш розбавляли етилацетатом, і органічну фазу промивали водою та розчином солі та висушували (Na₂SO₄). Розчинник видаляли, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з використанням як елюенту суміші 5 : 95 : 0,5 метанол / дихлорметан / гідроксид амонію з одержанням головної сполуки (91мг). МС m/e 654 (M+H)⁺.

Приклад 263

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-хіноліл).

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки з Прикладу 262 сполукою з Прикладу 177, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 781 (M+H)⁺. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺ за C₄₂H₅₉N₃O₁₀: 781,4176; виявл.: 781,4188.

Приклад 264

Сполука Формули (IX): L являє собою GO, T являє собою N(NH₂), R являє собою -CH₂CH₂CH₂-(3-хіноліл)

Процедури виконували за Прикладом 3, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки з Прикладу 262 сполукою з Прикладу 3, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 768 (M+H)⁺. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺ за C₄₂H₆₁N₃O₁₀: 768,4435; виявл.: 768,4437.

Приклад 265

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-нафтил

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 1-бромнафталіну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 764 (M+H)⁺.

Приклад 266

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH(3-(2-фураніл)-6-хіноліл)

Суміш зразку 2'-ацетильованої похідної сполуки Прикладу 219 (ацетильованої за процедурою Прикладу 177, Стадія а (177мг, 0,200ммоль), 2-(трибутилстаніл)фурану (78мкл, 0,200ммоль) та Pd(трифенілфосфін)₄ (23мг, 0,020ммоль) у сухому толуолі нагрівали у герметично закритій трубці при температурах від 60°C до 90°C протягом 20год. Суміш після цього розбавляли етилацетатом, який промивали водним розчином 5%-го бікарбонату натрію та розчином солі, і висушували (Na₂SO₄). Розчинник видаляли, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням за допомогою суміші ацетон / гексани (1 : 1) з одержанням ацетильованої головної сполуки. Цю речовину перемішували з метанолом протягом 48год, і розчинник видаляли. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з використанням як елюенту суміші 95 : 5 : 0,5 дихлорметан / метанол / діетиламін з одержанням головної сполуки (102мг). МС m/e 832 (M+H)⁺. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺ за C₄₆H₆₁N₃O₁₁: 832,4384; виявл.: 832,4384.

Приклад 267

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(8-хлор-3-хіноліл)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 8-хлор-3-бромхіноліну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 800 (M+H)⁺. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺ за C₄₂H₅₈ClN₃O₁₀: 800,3889; виявл.: 800,3890.

Приклад 268

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-хлор-2-трифторметил-6-хіноліл)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 6-бром-4-хлор-2-трифторметилхіноліну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 868 (M+H)⁺.

Приклад 269

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(2-флуореніл)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2-бромфлуорену 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 803 (M+H)⁺.

Приклад 270

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(9-фторенон-2-іл)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2-йод-9-фторенону 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 817 (M+H)⁺. Анал. розрах. для C₄₆H₆₀N₂O₁₁ С 67,63; Н, 7,40; N, 3,43. виявл. С, 68,11; Н, 8,08; N, 3,21.

Приклад 271

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-бензоіл-2-нафтил)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 6-бензош-2-(трифторметилсульфонілокси)нафталіну (приготовленого з 6-бензоіл-2-нафтолу шляхом реакції з трифторметилсульфоновим ангідридом) 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 869 (M+H)⁺.

Приклад 272

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(7-метокси-2-нафтил)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 7-метокси-2-(трифторметилсульфонілокси)нафталіну (приготовленого з 7-метокси-2-нафтолу шляхом реакції з трифторметилсульфоновим ангідридом) 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 795 (M+H)⁺. Анал. розрах. для C₄₄H₅₂N₂O₁₁. -0,5 H₂O С, 65,73; Н, 7,90; N, 3,48. виявл. С, 65,62; Н, 8,06; N, 3,49.

Приклад 273

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-феніл-6-хіноліл)

Суміш зразку 2'-ацетильованої похідної сполуки Прикладу 219 (ацетильованої за процедурою Прикладу 177, Стадія а), (177мг, 0,200ммоль), Pd(трифенілфосфіну)₄ (11,5мг, 0,010ммоль), CuBr (1,43мг) та (трибутилстаніл)бензолу (78,3 мкл) у діоксані (2мл) нагрівали угерметично закритій трубці при 100°C протягом 15год. Суміш після цього розбавляли етилацетатом, який промивали водним розчином 5%-го карбонату натрію та розчином солі та висушували (Na₂SO₄). Розчинник видаляли, і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням ацетильованої головної сполуки (77мг). Цю речовину перемішували з метанолом протягом 48год, і розчинник видаляли. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням головної сполуки (54,2мг). МС m/e 842 (M+H)⁺.

Приклад 274

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-(2-піридил)-6-хіноліл)

Процедури виконували за Прикладом 273, за винятком того, що здійснювали заміщення 2-(трибутилстаніл)піридину 2-(трибутилстаніл)фураном Прикладу 273, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 841 (M+H)⁺.

Приклад 275

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-(2-тіофеніл)-6-хіноліл)

Процедури виконували за Прикладом 273, за винятком того, що здійснювали заміщення 2-(трибутилстаніл)тіофену 2-(трибутилстаніл)фураном Прикладу 273, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 848 (M+H)⁺.

Приклад 276

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-метилнафтил)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоїлованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 1-бром-4-метилнафталіну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 779 (M+H)⁺. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺ за C₄₄H₆₂N₂O₁₀: 779,4483; виявл.: 779,4495.

Приклад 277

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-β-D-галактопіранозил-нафтил)

Процедури виконували за Прикладом 118, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоїлованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 6-бром-2-нафтил-β-D-галактопіранозиду (придбаного у Sigma Aldrich) 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 943 (M+H)⁺.

Приклад 278

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(7-хіноліл)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоїлованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 7-(трифторметилсульфоніл)хіноліну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 766 (M+H)⁺.

Приклад 279

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-фторнафтил)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоїлованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення

1-бром-4-фторнафталіну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 783 (M+H)⁺. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺ за C₄₃H₅₉FN₂O₁₀: 783,4227; виявл.: 783,4223.

5 Приклад 280

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3-біфеніл)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоїлованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 791 (M+H)⁺. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺ за C₄₅H₆₃N₂O₁₀: 791,4483; виявл.: 791,4492.

10 Приклад 281

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою CH₂CH=CH-(5-нітронафтил)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоїлованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 1-бром-5-нітронафталіну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку.

15 Приклад 282

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(4-піроліофеніл)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоїлованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 1-(4-йодфеніл)піролу 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 780 (M+H)⁺. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺ of C₄₃H₆₁N₃O₁₀: 780,4430; виявл.: 780,4424.

20 Приклад 283

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-метокси-2-фтил)

25 Процедури виконували за, Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоїлованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177 та заміщення 2-бром-6-метоксинафталіну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 795 (M+H)⁺. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺ за C₄₄H₆₂N₂O₁₁: 795,4426; виявл.: 795,4426.

30 Приклад 284

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(3,5-метилнафтил)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоїлованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 1,3-дихлор-5-йодбензолу 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 783 (M+H)⁺. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺ C₃₉H₅₇Cl₂N₂O₁₀: 783,3390; виявл.: 783,3392.

35 Приклад 285

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂-O-йодфеніл)

Процедури виконували за Прикладом 1, стадії а - е, за винятком того, що здійснювали заміщення 3-йодбензилброміду алілбромідом Прикладу 1, Стадія а, з одержанням сполуки 9 зі Схеми 1б, де R являє собою 3-йодфенілметил і R^p являє собою бензоїл, після чого здійснювали обробку цієї сполуки згідно з процедурою Прикладу 102, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 815 (M+H)⁺.

40 Приклад 286

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₃-(3-(2-фураніл)нафтил)

45 Процедури виконували за Прикладом 266, за винятком того, що здійснювали заміщення сполуки Прикладу 285 сполукою з Прикладу 265, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 689 (M+H)⁺.

Приклад 287

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₃CH=CH-(6-гідрокси-2-нафтил)

50 Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 2'-бензоїлованої сполуки Прикладу 102, Стадія в, 2'-ацетильованою сполукою Прикладу 177, а також заміщення 6-бром-2-нафтолу 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 781 (M+H)⁺.

Приклад 288

55 Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-(2-брометокси)-2-нафтил)

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 6-бром-2-(2-брометокси)нафталіну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e 887 (M+H)⁺.

60 Приклад 289

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-(6-(2-(тетразоліл)стокси)-2-нафтил)

65 До зразку сполуки з Прикладу 288 (371мг, 0,4ммоль) у ацетонітрилі (4мл) додавали тетразол (138мг, 2ммоль) та тріетиламін (0,556мл, 4ммоль), і суміш нагрівали при 60°C у штучній азотній атмосфері протягом ночі. Леткі компоненти видаляли в умовах зниженого тиску, і залишок розчиняли в етилацетаті. Цей розчин промивали 5%-им водним розчином бікарбонату натрію та розчином солі, висушували (Na₂SO₄) і концентрували. Залишок

очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з елююванням за допомогою суміші 97 : 3 : 0,5 дихлорметан / метанол / гідроксид амонію. Цей продукт помішували у метанолі при кімнатній температурі протягом 2 днів, далі продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, з елююванням за допомогою суміші 99 : 1 : 0,5 дихлорметан / метанол / гідроксид амонію. МС m/e 877 (M+H)⁺.

Приклад 290

Сполука Формули (IX): I являє собою CO, T являє собою NH₂, R являє собою -CH₂CH=CH-нафтил

Процедури виконували за Прикладом 178, за винятком того, що здійснювали заміщення 1-бромнафталіну 3-бромхіноліном Прикладу 178, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС m/e xxx (M+H)⁺.

Приклад 291

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂C≡C-(2-фенілетеніл)

Реакцію проводили згідно з процедурою Прикладу 247, за винятком того, що здійснювали заміщення бета-бромстиролу 3-бромхіноліном. МС (ESI) m/e 739 (M+H)⁺.

Поклад 292

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-CH=CH-(5-(3-ізоксазоліл)-2-тіофеніл)

Стадія 292a. Сполука 37 зі Схеми 7: R^{BB} являє собою OH

До 11,8мл (11,8ммоль) суміші боран-ТГФ (1-молярний розчин у тетрагідрофурані) при температурі - 10°C додавали 2-метил-2-бутен (2,7мл, 24ммоль). Реакційну суміш помішували при температурі 0°C протягом 2год, після чого додавали одну порцію окремо приготовленого розчину, що містив сполуку з Прикладу 246, Стадія з (Сполука 6E зі Схеми 1в; R^P являє собою ацетил, R являє собою -CH₂-C≡C-H, 2г, 2,95ммоль) у 10мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш помішували при температурі 0°C протягом 1год і нагрівали до температури оточуючого середовища. Через 3год реакційну суміш повторно охолоджували до 0°C і додавали 5%-ий водний розчин карбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, і органічні шари промивали розчином солі та висушували над сульфатом магнію. Концентрування та висушування in vacua дали на виході 3,6грамів сирого продукту, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням як елюенту суміші ацетон гексани (1 : 1) з одержанням головної сполуки (0,85г, 40%).

Стадія 292b. Сполука Формули (IX): L являє собою CO, L являє собою CO, T являє собою NH, R_c являє собою ацетил, R являє собою -CH₂CH=CH-(5-(3-ізоксазоліл)-2-тіофеніл)

У трубку високого тиску зі стержнем для перемішування поміщали 100мг (0,138ммоль) сполуки, одержаної після виконання Стадії 292a, карбонат калію (42мг, 0,3ммоль) 2-бром-5-(ізоксазол-3-іл)тіофен (48мг, 0,21ммоль), ацетат паладію (II) (0,15мг, 0,7ммоль), 0,75мл ацетону та 0,75мл води. Для дегазування реакції виконували два цикли заморожування та відтаювання (з помпуванням). Трубку із сумішшю реакції після цього герметично закривали у штучній азотній атмосфері й нагрівали при 65°C протягом 2год. Суміш розбавляли етилацетатом і промивали послідовно водою і далі розчином солі. Екстракти органічної речовини висушували над сульфатом магнію, концентрували in vacua і висушували до утворення постійної маси в умовах високого вакууму з одержанням 140мг сирого продукту.

Стадія 292в. Сполука Формули (IX): L являє собою CO, L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-CH=CH-(5-(3-ізоксазоліл)-2-тіофеніл)

Сполуку, одержану після виконання Стадії 292b (140мг), розчиняли у 5мл метанолу, і розчин помішували при кімнатній температурі протягом 20год. Розчин концентрували in vacuo і висушували до утворення постійної маси. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням як елюенту суміші дихлорметан / метанол / гідроксид амонію (98 : 1 : 1) з одержанням 34мг головної сполуки. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺: C₄₀H₅₈N₃O₁₁S: 788,3792; виявл.: 788,3809.

Приклад 293

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂CH=CH-(1,3-диметил-2,4-діоксо-5-піримідиніл)

Процедури виконували за Прикладом 292, за винятком того, що здійснювали заміщення 5-бром-1,3-диметилурацил 2-бром-5-(ізоксазол-3-іл)тіофеном, в результаті чого приготувляли головну сполуку. МС з вис. розд. здатн. (FAB): розрах. m/e для (M+H)⁺: C₃₉H₆₁N₄O₁₂: 777,4286.; виявл. t/e: 777,4291

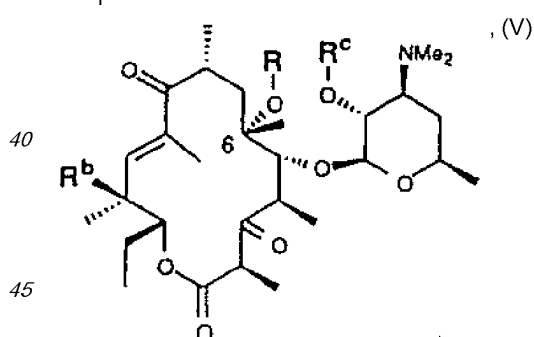
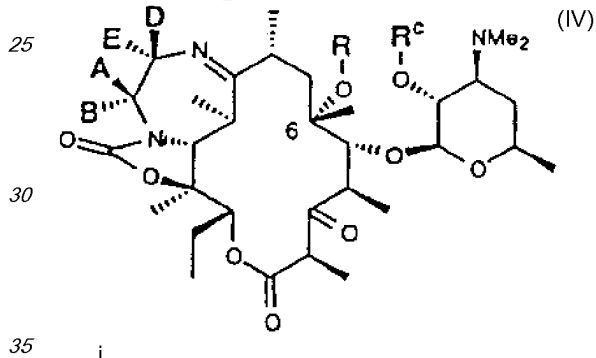
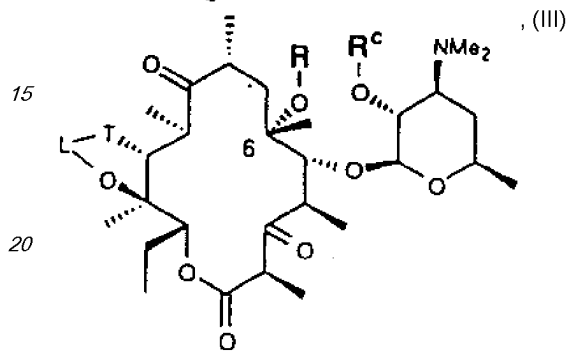
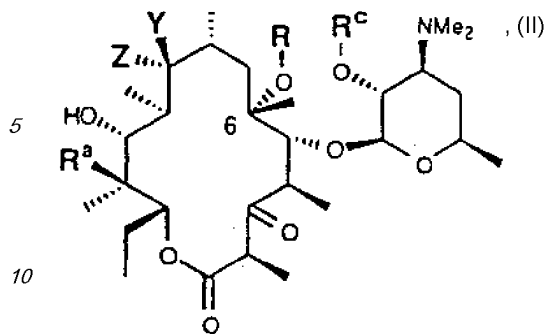
Приклад 294

Сполука Формули (IX): L являє собою CO, T являє собою NH, R являє собою -CH₂-CH=CH-(5-(2-піридинил)аміно карбоніл-2-фураніл)

Процедури виконували за Прикладом 292, за винятком того, що здійснювали заміщення піридин-2-іл-аміду 5-бром-фуран-2-карбонової кислоти 2-бром-5-(ізоксазол-3-іл)тіофеном, в результаті чого приготувляли головну сполу. МС (ESI)⁺: (M+H)⁺ @ m/e 825.

Формула винаходу

1. Похідна еритроміцину, вибрана з групи, що складається з:



або їх фармацевтично прийнятних солей чи складних ефірів, де Y і Z разом визначають групу X, причому X вибирають з групи, що складається з

- 50
- (1) =O
 - (2) =N-OH
 - (3) =N-O-R¹, де R¹ вибраний з групи, що включає

- (a) незаміщений C₁-C₁₂-алкіл,
- (b) C₁-C₁₂-алкіл із замісником у вигляді арильної групи,

55 (4) =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹, де R¹ визначений раніше, а R⁵ і R⁶ разом з атомом, до якого вони приєднані утворюють C₃-C₁₂-циклоалкіл,

- R^a - гідроксил,
- R^b - гідроксил, -O-C(O)-імідазоліл,
- R^c - водень або захисна група для гідроксилу,
- L - карбоніл,

60 T вибраний з групи -O-, -NH-, -N(W-R^d)-, де W може бути відсутнім або являти собою -NH-, і

R^d вибраний з групи, що включає

- (1) водень

65 (2) C₁-C₆-алкілну групу, яка може бути заміщена NR⁷R⁸, де R⁷ і R⁸ являють собою C₁-C₆-алкілну групу, R вибраний з групи, що включає

(1) заміщений метил, де замісник являє собою CN, арильну групу, заміщену арильну групу, гетероарильну групу, заміщену гетероарильну групу,

(2) C₂-C₁₀-алкіл,

(3) заміщений C₂-C₁₀-алкіл зі щонайменше одним замісником, який вибирають з групи, що складається з

-гідроксилу,

-оксо,

-арилу,

-гетероарилу,

-NR¹³R¹⁴, де R¹³ і R¹⁴ вибирають з групи, що складається з водню і C₁-C₁₂-алкілу, заміщеного арильною чи гетероарильною групою, або групою CO₂CH₃,

-N-O-R¹⁰, де R¹⁰ - водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкіл із замісником у вигляді арильної чи гетероарильної групи, або арил,

-=NNHC(O)R¹⁰, де група R¹⁰ визначена раніше,

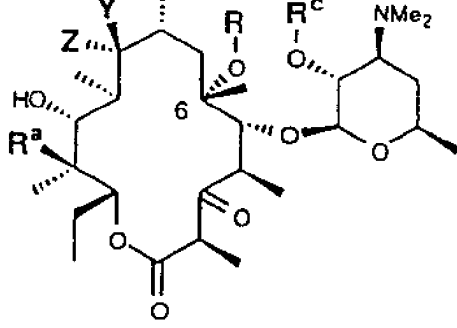
(4) C₃-алкеніл, який може бути заміщений арилом, заміщеним арилом, гетероарилом або заміщеним гетероарилом,

(5) C₃- алкініл, і

(6) C₃-алкініл із замісником, вибраним з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу і заміщеного гетероарилу, а А, В, D і Е є воднем,

яка проявляє антибактеріальну активність.

2. Похідна еритроміцину за п. 1, яка відрізняється тим, що вона представлена формулою (II)

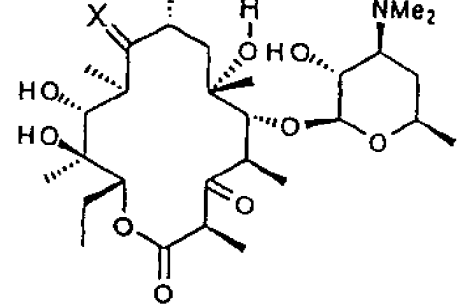


де Z, Y, R, R^a і R^c визначені у п. 1.

3. Похідна еритроміцину за п. 2 формули II, яка відрізняється тим, що R^a означає OH, R^c - бензоїл, R - аліл.

4. Похідна еритроміцину за п. 2, яка відрізняється тим, що R^a означає гідроксил, R^c - водень.

5. Похідна еритроміцину за п. 2, яка відрізняється тим, що вона представлена формулою (VIII)



де X означає O або NOH, а R визначений у п. 1.

6. Похідна еритроміцину за п. 5, яка відрізняється тим, що вона вибрана з групи, що включає:

сполуку формули (VIII), де X = O, R = аліл,

сполуку формули (VIII), де X = NOH, R = аліл,

сполуку формули (VIII), де X = O, R = пропіл,

сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CHO,

сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH=NOH,

сполуку формули (VIII), де X = NOH, R = -CH₂CH=NOH,

сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CN,

сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₂NH₂,

сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₂NHCH₂-феніл,

сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-феніл,

сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₂NHCH(CO₂CH₃)CH₂-феніл,

сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₂NHCH₂-(4-піридил),

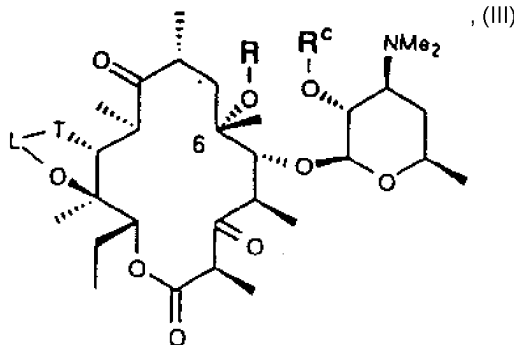
сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₂NHCH₂-(4-хіноліл),

сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH=CH-феніл,

сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₂CH₂-феніл,

- 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
- сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH=CH-(4-метоксифеніл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₂CH₂OH,
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂C(O)OH,
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₂NHCH₃,
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₂N(CH₃)₂,
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₂(1-морфолініл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂C(O)NH₂,
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₃,
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₂CH(CH₃)CH₃,
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₂CHO,
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -C(O)CH₂CH₂CH₃,
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂-(4-нітрофеніл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂-(4-хлорфеніл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂-(4-метоксифеніл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂-(4-ціанофеніл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂-(2-піридил),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂-(3-піридил),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂-(4-піридил),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂-(4-хіноліл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂C(O)-феніл,
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂C(O)CH₂CH₃,
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH=CH-(4-хіноліл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₂CH₂-(4-хіноліл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH=CH-(5-хіноліл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH₂CH₂-(5-хіноліл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH=CH-(4-бензоксазоліл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH=CH-(4-бензімідазоліл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂-(3-йодфеніл),
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂-(2-нафтил) і
 - сполуку формули (VIII), де X = O, R = -CH₂CH=CH-(4-фторфеніл).

7. Похідна еритроміцину за п. 1, яка відрізняється тим, що вона представлена формулою (III)



де R, R^c, L і T визначені у п. 1.

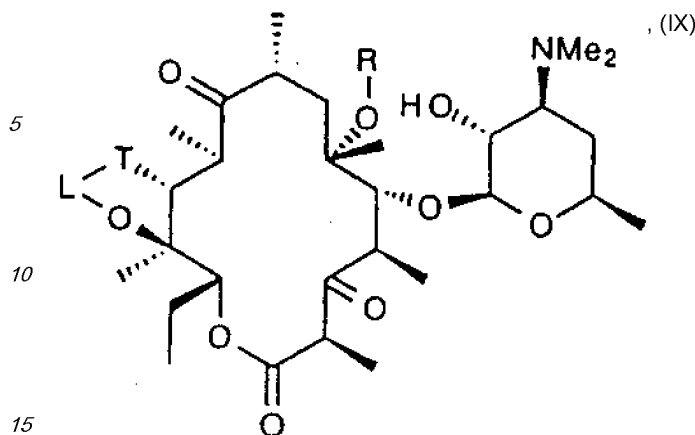
8. Похідна еритроміцину за п. 7, яка відрізняється тим, що вона вибрана з групи, що включає

- 50
 55
- сполуку формули (III): R^c = ацетил, L = CO, T = NH, R = -CH₂CH=CH₂,
 - сполуку формули (III): R^c = ацетил, L = CO, T = NH, R = -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),
 - сполуку формули (III): R^c = бензоїл, L = CO, T = NH, R = -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),
 - сполуку формули (III): R^c = пропаноїл, L = CO, T = NH, R = -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),
 - сполуку формули (III): R^c = етилсукциноїл, L = CO, T = NH, R = -CH₂CH=CH-(3-хіноліл).

9. Похідна еритроміцину за п. 7, яка відрізняється тим, що вона представлена формулою (IX)

60

65



де L, T і R визначені у п. 7.

10. Похідна еритроміцину за п. 9, яка відрізняється тим, що вона вибрана з таких сполук, як

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH=CH₂,

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH=CH-феніл,

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH₂CH₂-феніл,

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH₂CH₃,

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH₂NH₂,

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH=NOH,

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH₂CH₂OH,

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂F,

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH₂-феніл,

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH₂-(4-піридил),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH₂-(4-хіноліл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH(OH)CN,

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH(C(O)OCH₃)CH₂-феніл,

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CN,

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH=CH-(4-метоксифеніл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH=CH-(4-фторфеніл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH=CH-(8-хіноліл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH₂NHCH₂-феніл,

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂-феніл,

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂-(4-піридил),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂-(4-хіноліл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH=CH-(4-піридил),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH₂CH₂-(4-піридил),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH=CH-(4-хіноліл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH₂CH₂-(4-хіноліл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH=CH-(5-хіноліл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH₂CH₂-(5-хіноліл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH=CH-(4-бензоксазоліл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = O, а R = -CH₂CH=CH-(4-бензimidазоліл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH=CH₂,

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH=CH-феніл,

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH₂CH₃,

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH₂NH₂,

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH=NOH,

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH₂CH₂OH,

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH₂-феніл,

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH₂-(4-піридил),

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH₂-(4-хіноліл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CN,

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH=CH-(4-фторфеніл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH₂CH₂-(4-метоксифеніл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH=CH-(4-метоксифеніл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH=CH-(3-хлор-6-хіноліл),

сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-(2-хлорфеніл),

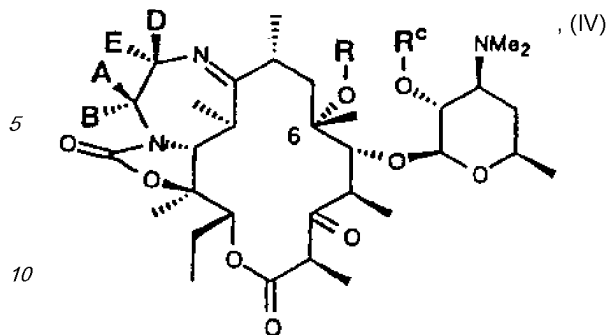
сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, а R = -CH₂-феніл,

- 5
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-(4-піридил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-(4-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(4-піридил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH₂CH₂-(4-піридил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(3-фтор-6-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH₂CH₂-(4-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(3-ціано-6-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH₂CH₂-(5-хіноліл),
 10
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(4-бензоксазоліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH- (4-бензimidазоліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(3-метокси-6-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-(2-нафтил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = N(CH₃), a R = -CH₂CH=CH₂,
 15
 сполука формули (IX), де L = CO, T = N(CH₃), a R = -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), a R = -CH₂CH=CH₂,
 сполука формули (IX), де L = CO, T = N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), a R = -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = N(CH₂CH=CH₂), a R = -CH₂CH=CH₂,
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(3-піридил),
 20
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(2-нафтил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(4-ізохінолініл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(3,4-метилендіоксифеніл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(8-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(5-індоліл),
 25
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(6-хлор-3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(3,4-етилендіоксифеніл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(3-нітрофеніл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(6-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(6-нітрохіноліл),
 30
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(5-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(2-метил-6-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, R^c = ацетил, a R = -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(5-ізохіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(7-нітро-6-хіноксалініл),
 35
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(6-аміно-3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(1,8-нафтиридин-3-іл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(6-(ацетиламіно)-3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(3-карбазоліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(5-бензimidазоліл),
 40
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(3-гідрокси-2-(N-(2-(метоксифеніл)амідо)-7-нафтил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(6-хіноксалініл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(6-гідрокси-3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(6-метокси-3-хіноліл),
 45
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(5-нітро-3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(8-нітро-3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(2-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(4-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(4-карбоксил-3-хіноліл),
 50
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(6-фтор-3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(6-метоксикарбоніл-3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(6-амінокарбоніл-3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(6-ціано-3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(3-бром-6-хіноліл),
 55
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂C(O)H,
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH₂NHCH₂феніл,
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH₂NHCH₂CH₂феніл,
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂феніл,
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂CH₂феніл,
 60
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH₂NHCH₂CH₂CH₂(3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH₂NHCH₂(3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH₂NHCH₂-(6-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=NO(феніл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=NOCH₂(4-NO₂-феніл),
 65
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=NOCH₂(4-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=NOCH₂(2-хіноліл),

- 5
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=NOCH₂(3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=NOCH₂(6-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=NOCH₂(1-нафтил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=NOCH₂(2-нафтил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂C(O)-феніл,
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂C(O)-(4-F-феніл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=NNHC(O)феніл,
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH₂CH₂(3-хіноліл),
 10
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-C≡C-H,
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-C≡C-(3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-C≡C-(6-нітро-3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-C≡C-феніл,
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-C≡C-нафтил,
 15
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-C≡C-(2-нафтил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-C≡C-(6-метокси-2-нафтил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-C≡C-(6-хлор-2-нафтил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-C≡C-(6-хіноліл),
 20
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-C≡C-(2-метил-6-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-C≡C-(5-(N-(2-піридил)аміно)карбоніл)фураніл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-C≡C-(1-фенілетеніл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH(OH)-феніл,
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH(OH)CH₂OH,
 25
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NHNH₂, a R = -CH₂CH=CH₂,
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NHNH₂, a R = -CH₂CH=CH-(3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NHNH₂, a R = -CH₂CH₂CH₂(3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-нафтил,
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(3-(2-фураніл)-6-хіноліл),
 30
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(8-хлор-3-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(4-хлор-2-трифторметил-6-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(9-фторенон-2-іл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(6-бензоіл-2-нафтил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(7-метокси-2-нафтил),
 35
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(3-феніл-6-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(3-(2-піридил)-6-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(3-(2-тіофеніл)-6-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(4-метилнафтил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(6-β-D-галактопіранозил-2-нафтил),
 40
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(7-хіноліл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(4-фторнафтил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(3-біфеніл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(5-нітронафтил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(4-піролілфеніл),
 45
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(6-метокси-2-нафтил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(3,5-дихлорфеніл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂-(3-йодфеніл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂-(3-(2-фураніл)феніл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(6-гідрокси-2-нафтил),
 50
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(6-(2-брометокси)-2-нафтил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-(6-(2-(тетразоліл)етокси)-2-нафтил),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH₂, a R = -CH₂CH=CH-нафтил,
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(5-(3-ізоксазоліл)-2-тіофеніл),
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(1,3-диметил-2,4-діоксо-5-піримідиніл), і
 55
 сполука формули (IX), де L = CO, T = NH, a R = -CH₂CH=CH-(5-(2-піридил)амінокарбоніл-2-фураніл).
 11. Похідна еритроміцину за п. 1, яка відрізняється тим, що вона представлена формулою (IV)

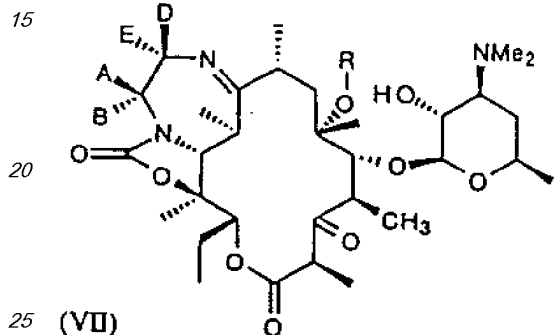
60

65



де R, R^c, A, B, D і E визначені у п. 1.

12. Похідна еритроміцину за п. 11, яка *відрізняється тим, що* вона представлена формулою (VII)



де A, B, D, E і R визначені у п. 1.

13. Похідна еритроміцину за п. 12, яка *відрізняється тим, що* вона вибрана з наступної групи, а саме:

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = аліл,

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH₂CH₃,

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH₂NH₂,

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH=NOH,

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH₂CH₂OH,

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CN,

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂-феніл,

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂-(4-піридил),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂-(4-хіноліл),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH=CH-(4-піридил),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH=CH-(4-фторфеніл),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH=CH-(4-метоксифеніл),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH₂CH₂-феніл,

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH=CH-(4-піридил),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH₂CH₂-(4-піридил),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH=CH-(4-хіноліл),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH₂CH₂-(4-хіноліл),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH=CH-(5-хіноліл),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH₂CH₂-(5-хіноліл),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH=CH-(4-бензоксазоліл),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH=CH-(4-бензimidазоліл),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = CH₂CH=CH-(8-хіноліл),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = -CH₂CH₂NHCH₂-феніл,

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = -CH₂CH₂NHCH₂-(4-піридил),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = -CH₂CH₂NHCH₂-(4-хіноліл),

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = -CH₂CH₂NHCH₂CH₂-(2-хлорфеніл),

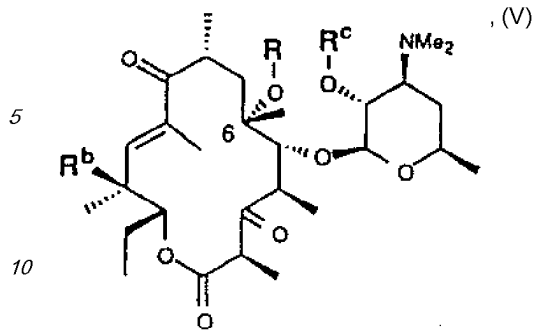
сполука формули (VII), де A, E, B, D = H, а R = аліл,

сполука формули (VII), де A = метил, B, D, E = H, а R = аліл,

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = -CH₂CH=CH-(3-хіноліл) і

сполука формули (VII), де A, B, D, E = H, а R = 3-(3-хіноліл)пропіл.

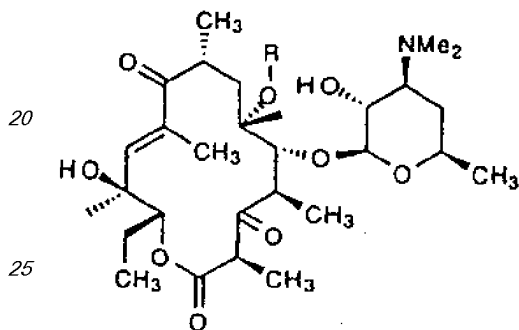
14. Похідна еритроміцину за п. 1, яка *відрізняється тим, що* вона представлена формулою (V)



де R, R^c і R^d визначені у п. 1.

15. Похідна еритроміцину за п. 14, яка відрізняється тим, що вона представлена формулою (VI)

15 -24- , (VI)



де R визначений у п. 1.

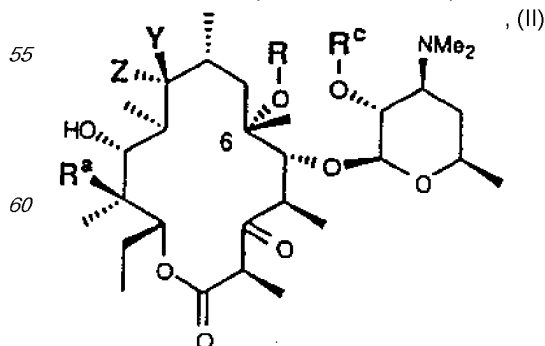
16. Похідна еритроміцину за п. 15, яка відрізняється тим, що вона вибрана з групи, яка включає

- 30
35
40
45
- сполуку формули (VI), де R = CH₂CH₂CH₃,
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CH=CH,
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CH=CH-феніл,
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CH₂CH₂-феніл,
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CH=NOH,
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CH₂NH₂,
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CH₂NHCH₂-феніл,
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CH₂NHCH₂-(4-піридил),
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CH₂NHCH₂-(4-хіноліл),
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CH₂NHCH(CO₂CH₃)CH₂-феніл,
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CN,
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CH=CH-(4-метоксифеніл),
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CH=CH-(4-хлорфеніл),
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CH=CH-(4-фторфеніл),
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CH=CH-(3-хіноліл),
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CH=CH-(8-хіноліл), і
 - сполуку формули (VI), де R = CH₂CH₂NHCH₂CH₂-(2-хлорфеніл).

17. Фармацевтична композиція, що має антибактеріальну активність, яка відрізняється тим, що містить терапевтично ефективну кількість похідної еритроміцину за п. 1 у сполученні з фармацевтично прийнятним носієм.

18. Спосіб регулювання бактеріальної інфекції у ссавця шляхом введення в організм ссавця фармацевтичної композиції, який відрізняється тим, що як фармацевтичну композицію ссавцю вводять терапевтично ефективну фармацевтичну композицію, яка містить похідна еритроміцину за п. 1.

19. Спосіб одержання 6-О-заміщених похідних еритроміцину формули (II)



де Y і Z разом визначають групу X, причому X являє собою = O,

R^a - гідроксил,
 R^c - водень або захисна група для гідроксилу,
 а R вибирають з групи, що включає

(1) заміщений метил, де замісник являє собою CN, арильну групу, заміщену арильну групу, гетероарильну групу, заміщену гетероарильну групу,

(2) C₂-C₁₀-алкіл,

(3) заміщений C₂-C₁₀-алкіл зі щонайменше одним замісником, який вибирають з групи, що складається з

-гідроксилу,

-оксо,

-арилу,

-гетероарилу,

-NR¹³R¹⁴, де R¹³ і R¹⁴ вибирають з групи, що складається з водню і C₁-C₁₂-алкілу, заміщеного арильною чи гетероарильною групою, або групою CO₂CH₃,

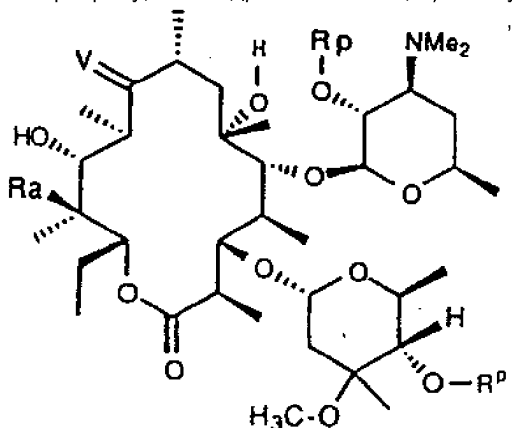
-N-O-R¹⁰, де R¹⁰ - водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкіл із замісником у вигляді арильної чи гетероарильної групи, або арил,

-=NNHC(O)R¹⁰, де група R¹⁰ визначена раніше,

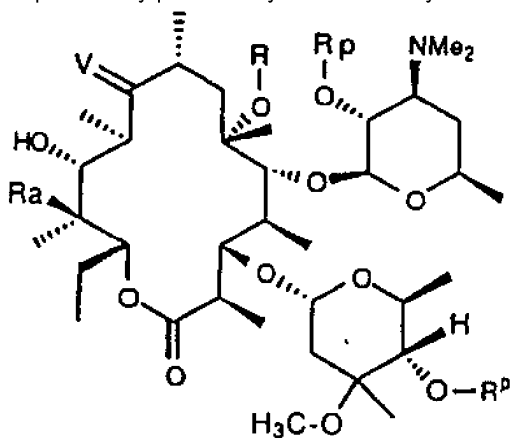
(4) C₃-алкеніл, який може бути заміщений арилом, заміщеним арилом, гетероарилом або заміщеним гетероарилом,

(5) C₃-алкініл, і

(6) C₃-алкініл із замісником, вибраним з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу і заміщеного гетероарилу, який відрізняється тим, що сполуку формули



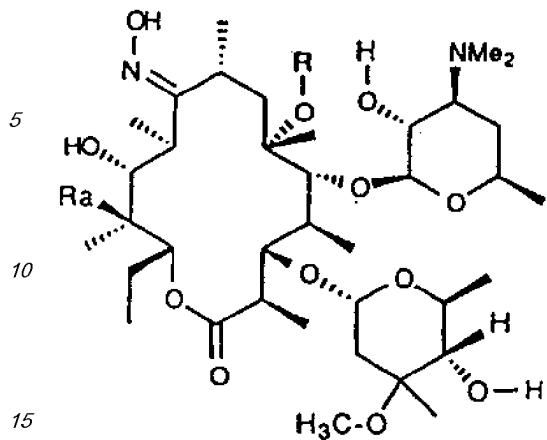
де R^p - захисна група гідроксилу, а V - =N-O-R¹ або =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹, обробляють основою в апротонному розчиннику а потім алкілюючим агентом з утворенням сполуки формули



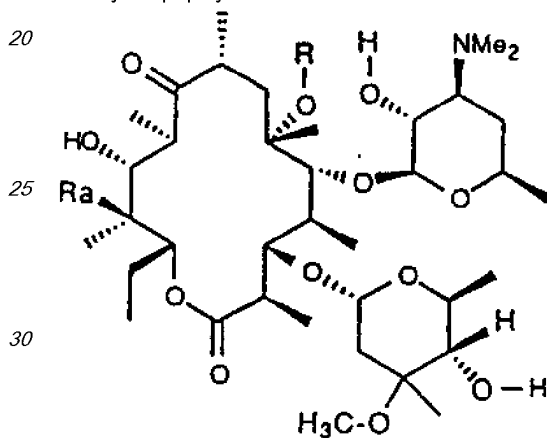
де R^a і R^p визначені раніше, V - =N-O-R¹ або =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹, де R¹, R⁵, R⁶ визначені раніше, а R - "алкільна група", введена за допомогою зазначеного алкілюючого агента, видаляють захисні групування з 2'- і 4"-гідроксильних груп з утворенням сполуки формули

UA 51730 C2

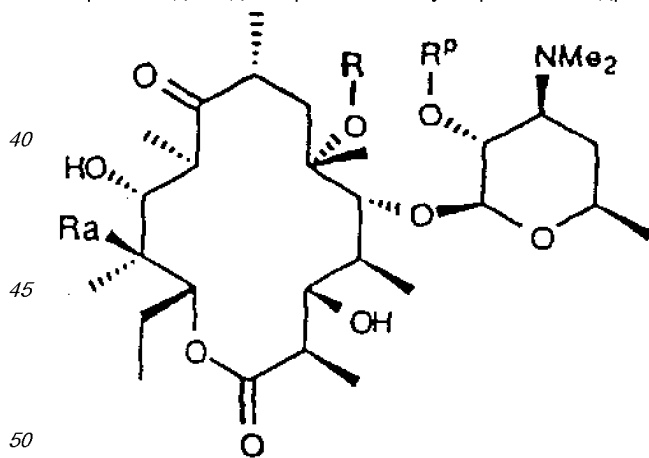
UA 51730 C2



де R^a визначений раніше, а R - "альکیلна група", введена за допомогою зазначеного алкілюючого агента, здійснюють деоксимування в присутності кислоти в придатному розчиннику з утворенням цільової проміжної сполуки формули



35 відщеплюють залишок кладинози кислотним гідролізом і здійснюють захист 2'-гідроксильної групи шляхом обробки відповідним реагентом з утворенням 3-гідроксіеритроміцину наступної формули



потім окиснюють 3-гідроксильну групу, необов'язково видаляють захист із 2'-гідроксильної групи й виділяють цільовий продукт.

20. Спосіб за п. 19, який відрізняється тим, що як основу використовують сполуку з групи, що включає гідроокис калію, гідроокис цезію, гідроокис тетраалкіламонію, гідрид натрію, гідрид калію, ізопропоксид калію, трет-бутоксид калію, ізобутоксид калію, як алкілюючий агент використовують сполуку з групи, що включає бромистий аліл, бромистий пропаргіл, бромистий бензил, 4-нітробензилбромід, 4-хлорбензилбромід, 4-метоксибензилбромід, α -бром-*p*-толуїтрил, цинамілбромід, 1-бром-2-пентан, 2-піколіл хлорид, 3-піколіл хлорид, 4-піколіл хлорид, 4-бромметилхінолін, бромацетонітрил, бромацетамід, 2-бромацетофенон, 1-бром-2-бутанон, аліл *O*-тозилат, 3-фенілпропіл-*o*-трифторметансульфонат, *n*-бутил-*O*-метансульфонат, а обробку алкілюючим агентом здійснюють при температурі від $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ за період часу від 0,5 години до 10 діб, видалення захисних груп здійснюють оцтовою кислотою у воді й ацетонітрилі, як деоксимуючий агент використовують неорганічні нітри в присутності кислоти, такі як нітрити натрію й калію, а як розчинник використовують воду, метанол, етанол, пропанол, ізопропанол, триметилсилан або їхню суміш, як реагент для захисту гідроксильної групи використовують триалкілсилілгалоген, ангідриди або ацилгалогеніди карбонових кислот, як окиснювач використовують *N*-хлорсукцинімід-диметилсульфід і карбодіімід-диметилсульфоксид, а

(1) водень,
(2) C₁-C₆-алкілну групу, яка може бути заміщена NR⁷R⁸, де R⁷ і R⁸ незалежно являють собою водень або C₁-C₆-алкіл,

5 R вибирають з групи, що включає

(1) заміщений метил, де замісник являє собою CN, арильну групу, заміщену арильну групу, гетероарильну групу, заміщену гетероарильну групу,

(2) C₂-C₁₀-алкіл,

10 (3) заміщений C₂-C₁₀-алкіл зі щонайменше одним замісником, який вибирають з групи, що складається з

-гідроксилу,

-оксо,

-арилу,

-гетероарилу,

15 -NR¹³R¹⁴, де R¹³ і R¹⁴ вибирають з групи, що складається з водню і C₁-C₁₂-алкілу, заміщеного арильною чи гетероарильною групою, або групою CO₂CH₃,

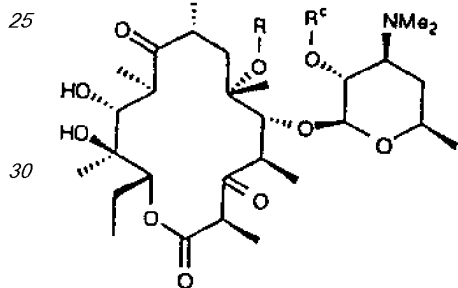
-N-O-R¹⁰, де R¹⁰ - водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкіл із замісником у вигляді арильної чи гетероарильної групи, або арил,

-=NNHC(O)R¹⁰, де група R¹⁰ визначена раніше,

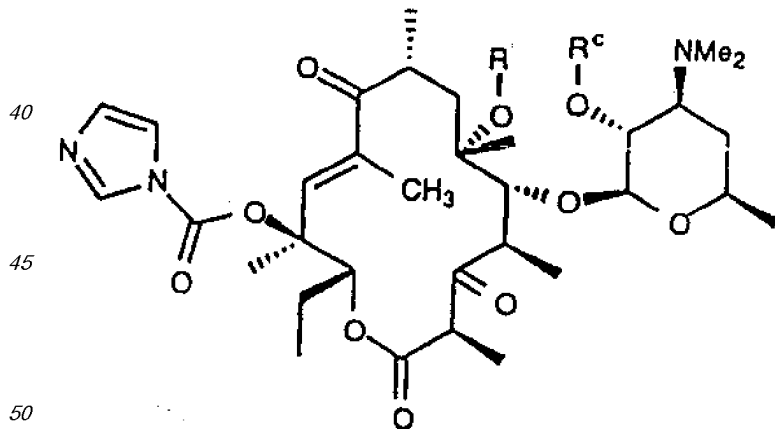
20 (4) C₃-алкеніл, який може бути заміщений арилом, заміщеним арилом, гетероарилом або заміщеним гетероарилом,

(5) C₃-алкініл, і

(6) C₃-алкініл із замісником, вибраним з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу й заміщеного гетероарилу, який відрізняється тим, що сполуку формули



35 де R визначений раніше, R^c - гідроксил-захисна група, обробляють гексаметилдисилазидом натрію і карбонілдіімідазолом з утворенням сполуки формули

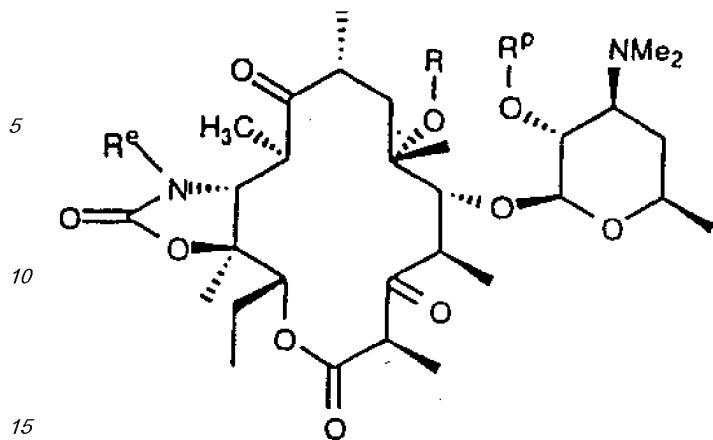


отриману сполуку обробляють реагентом, який вибирають з групи, що включає аміак, R^e-NH₂, гідразин, заміщений гідразин, з утворенням сполуки формули

55

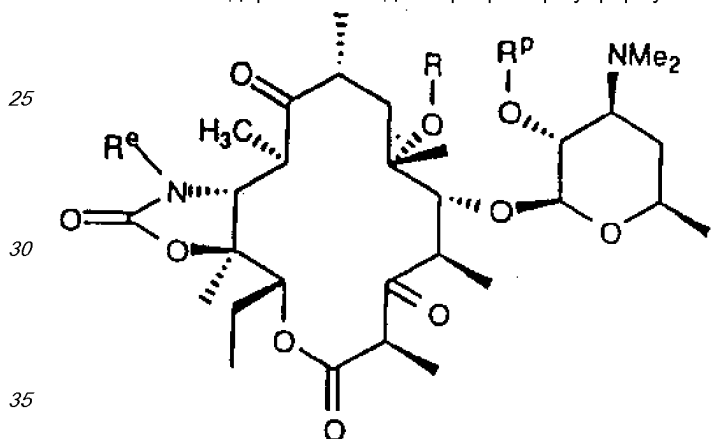
60

65



де R^e - Н або $W-R^d$, причому W відсутній або представлений $-NH-$, а R^d визначений раніше, останню отриману сполуку необов'язково піддають одній з наступних взаємодій, а саме, якщо W відсутній або являє собою $-NH-$, то сполуку обробляють алкілюючим агентом, вибраним з групи R^d -галоген, з утворенням сполуки, де W відсутній або являє собою $-NH-$, а R^d визначений вище, потім необов'язково видаляють захисні групи й виділяють цільову сполуку.

23. Спосіб одержання похідної еритроміцину формули



де R вибирають з групи, що включає

(1) заміщений метил, де замісник являє собою CN , арильну групу, заміщену арильну групу, гетероарильну групу, заміщену гетероарильну групу,

(2) C_2-C_{10} -алкіл,

(3) заміщений C_2-C_{10} -алкіл зі щонайменше одним замісником, який вибирають з групи, що складається з

-гідроксилу,

-оксо,

-арилу,

-гетероарилу,

$-NR^{13}R^{14}$, де R^{13} і R^{14} вибирають з групи, що складається з водню і C_1-C_{12} -алкілу, заміщеного арильною чи гетероарильною групою, або групою CO_2CH_3 ,

$-N-O-R^{10}$, де R^{10} - водень, C_1-C_3 -алкіл або C_1-C_3 -алкіл із замісником у вигляді арильної чи гетероарильної групи, або арил,

$-NHC(O)R^{10}$, де група R^{10} визначена раніше,

(4) C_3 -алкеніл, який може бути заміщений арилом, заміщеним арилом, гетероарилом або заміщеним гетероарилом,

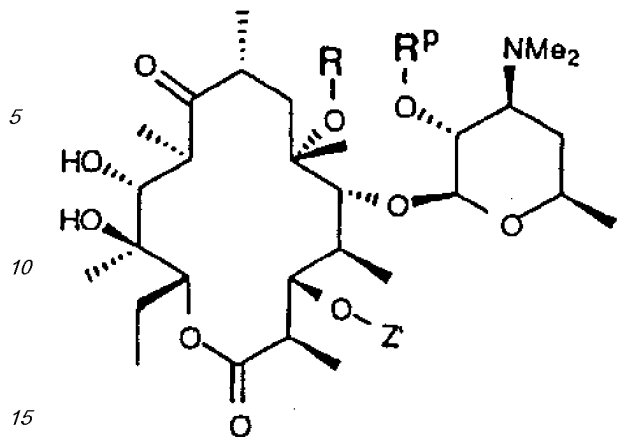
(5) C_3 -алкініл, і

(6) C_3 -алкініл із замісником, вибраним з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу й заміщеного гетероарилу,

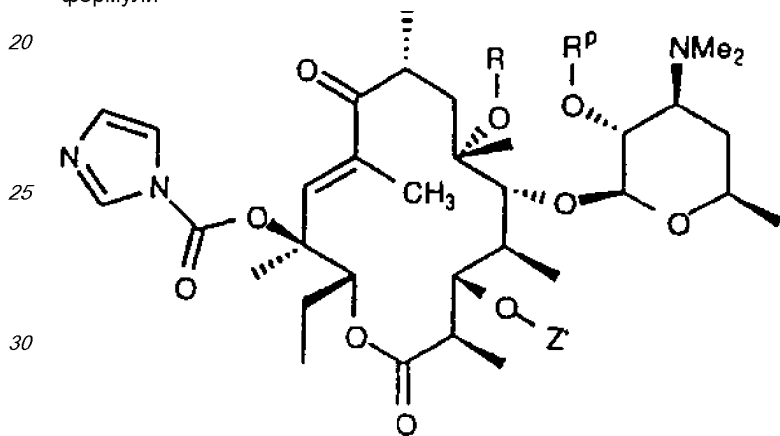
R^e є Н або $W-R^d$, причому W відсутній або являє собою $-NH-$, а R^d вибирають з групи, що включає водень, C_1-C_6 -алкільну групу, яка може бути заміщена NR^7R^8 , де R^7 і R^8 являють собою C_1-C_6 -алкіл, *який відрізняється, тим що сполуку формули*

60

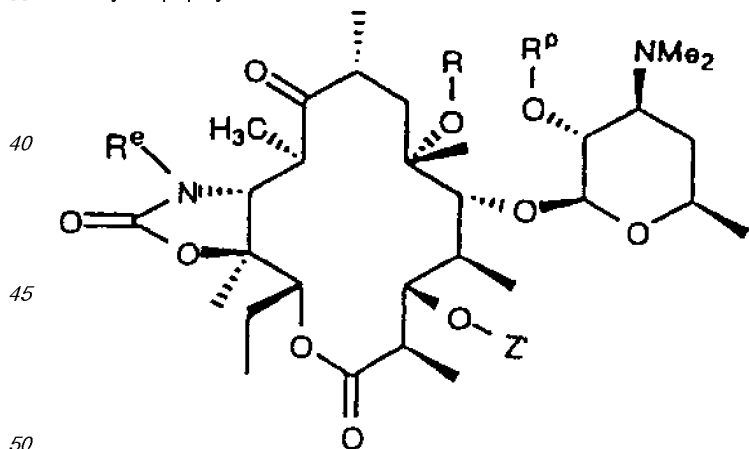
65



де R визначений раніше, R^P - гідроксил-захисна група, а Z' - залишок кладинози з захищеною 4"-гідроксигрупою, обробляють гексаметилдисилазидом натрію і карбонілдіімідазолом з утворенням сполуки формули



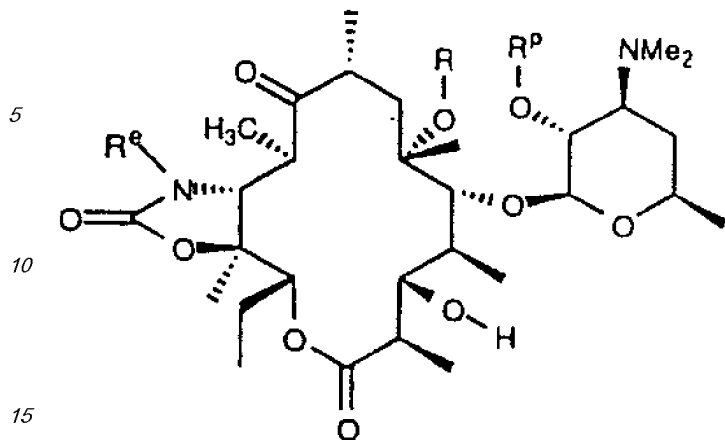
яку обробляють реагентом, вибраним з групи: аміак, R^e-NH_2 , гідразин, заміщений гідразин, з утворенням сполуки формули



де $R^e = H$ або $W-R^d$, причому W відсутній або представлений $-NH-$, а R^d визначений раніше, останню отриману сполуку необов'язково піддають одній з таких взаємодій: якщо $R^e = H$, то сполуку обробляють алкілюючим агентом формули R^d -галоген, де R^d визначений раніше, з утворенням сполуки формули останньої отриманої сполуки, де $R^e = W-R^d$, причому W відсутній, а R^d визначений раніше, якщо $R^e = W-R^d$, а $W = -NH-$, $R^d = H$, то сполуку обробляють алкілюючим агентом формули R^d -галоген, де R^d визначений раніше, з утворенням сполуки формули останньої отриманої сполуки, де $R^e = W-R^d$, $W = -NH-$, а R^d зазначений вище, залишок кладинози відщеплюють кислотним гідролізом з утворенням сполуки формули

60

65

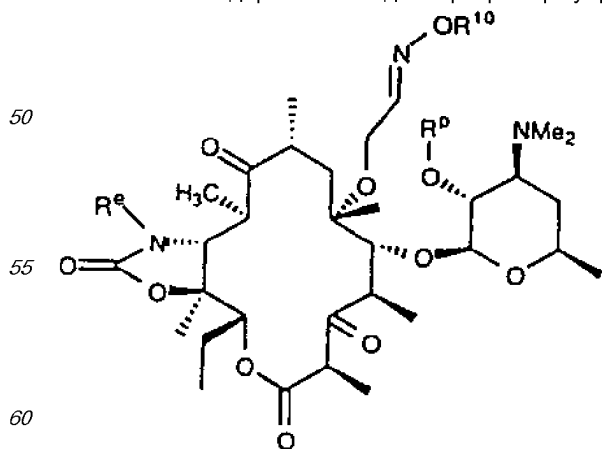


здійснюють окиснювання 3-гідроксильної групи, необов'язково видаляють захисну групу й виділяють цільову сполуку.

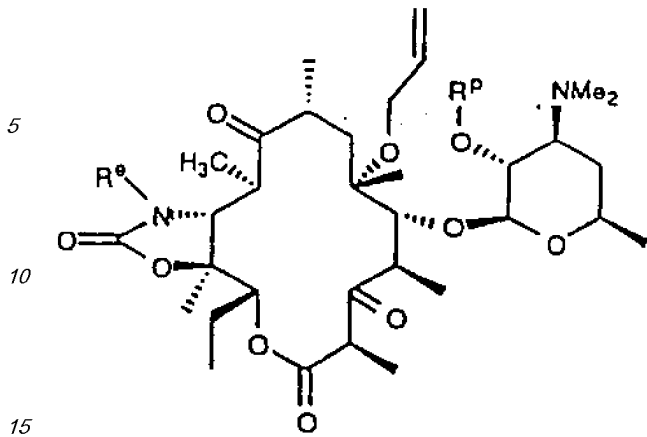
24. Спосіб за п. 23, який відрізняється тим, що R є заміщеною алільною або пропаргільною групами, замісники в яких вибирають з таких як 2-хлорфеніл, 2-флуореніл-(2-фтореніл), 2-метил-6-хіноліл, 2-нафтил, 2-фенілетеніл, 2-хіноліл, 3-(2-фураніл)-6-хіноліл, 3-(2-піридил)-6-хіноліл, 3-хіноліл, 3-(2-тіофеніл)-6-хіноліл, 3-біфеніл, 3-бром-6-хіноліл, 3-карбазоліл, 3-хлор-6-хіноліл, 3-ціано-6-хіноліл, 3-фтор-6-хіноліл, 3-гідрокси-2-(N-(2-метоксифеніл)амідо)-7-нафтил, 3-йодфеніл, 3-метокси-6-хіноліл, 3-нітрофеніл, 3-феніл-6-хіноліл, 3-хіноліл, 4-бензоксазоліл, 4-карбокси-3-хіноліл, 4-хлор-2-трифторметил-6-хіноліл, 4-хлорфеніл, 4-фторнафтил, 4-фторфеніл, 4-ізохінолініл, 4-метоксифеніл, 4-метилнафтил, 4-піридил, 4-піролілфеніл, 4-хіноліл, 5-(2-піридил)амінокарбоніл-2-фураніл, 5-(3-ізоксазоліл)-2-тіофеніл, 5-бензимидазоліл, 5-індоліл, 5-ізохіноліл, 5-нітро-3-хіноліл, 5-нітронафтил, 5-(N-(2-піридил)аміно)карбонілфураніл, 5-хіноліл, 6-(ацетиламіно)-3-хіноліл, 6-(2-(тетразоліл)етокси)-2-нафтил, 6-(2-брометокси)-2-нафтил, 6-аміно-3-хіноліл, 6-амінокарбоніл-3-хіноліл, 6-β-D-галактопіранозил-2-нафтил, 6-бензоіл-2-нафтил, 6-ціано-3-хіноліл, 6-фтор-3-хіноліл, 6-гідрокси-2-нафтил, 6-гідрокси-3-хіноліл, 6-метокси-2-нафтил, 6-метокси-3-хіноліл, 6-метоксикарбоніл-3-хіноліл, 6-нітрохіноліл, 6-хіноліл, 6-хіноксалініл, 7-метокси-2-нафтил, 7-нітро-6-хіноксалініл, 7-хіноліл, 8-хлор-3-хіноліл, 8-нітро-3-хіноліл, 8-хіноліл, 9-оксофлуорен-2-іл, 1,3-диметил-2,4-діоксо-5-піримідиніл, 1,8-нафтиридин-3-іл, 3,4-метилендіоксифеніл, 3,5-дихлорфеніл, нафтил і феніл, як реагент для обробки використовують аміак і R^e-NH₂, необов'язкові взаємодії не здійснюють, як окиснювач використовують N-хлорсулцинімід-диметилсульфід і карбодіімід-диметилсульфоксид, а необов'язково видалення захисних груп здійснюють при перемішуванні в метанолі.

25. Спосіб за п. 24, який відрізняється тим, що R є заміщеними алільними або пропаргільними групами, замісники в яких вибирають з наступної групи, а саме 2-метил-6-хіноліл, 2-хіноліл, 3-(2-фураніл)-6-хіноліл, 3-(2-піридил)-6-хіноліл, 3-хіноліл, 3-(2-тіофеніл)-6-хіноліл, 3-бром-6-хіноліл, 3-хлор-6-хіноліл, 3-ціано-6-хіноліл, 3-фтор-6-хіноліл, 3-метокси-6-хіноліл, 3-феніл-6-хіноліл, 4-карбокси-3-хіноліл, 4-хлор-2-трифторметил-6-хіноліл, 4-ізохінолініл, 4-хіноліл, 5-ізохіноліл, 5-нітро-3-хіноліл, 5-хіноліл, 6-(ацетиламіно)-3-хіноліл, 6-аміно-3-хіноліл, 6-амінокарбоніл-3-хіноліл, 6-ціано-3-хіноліл, 6-фтор-3-хіноліл, 6-гідрокси-3-хіноліл, 6-метокси-3-хіноліл, 6-метоксикарбоніл-3-хіноліл, 6-нітрохіноліл, 6-хіноліл, 7-хіноліл, 8-хлор-3-хіноліл, 8-нітро-3-хіноліл і 8-хіноліл.

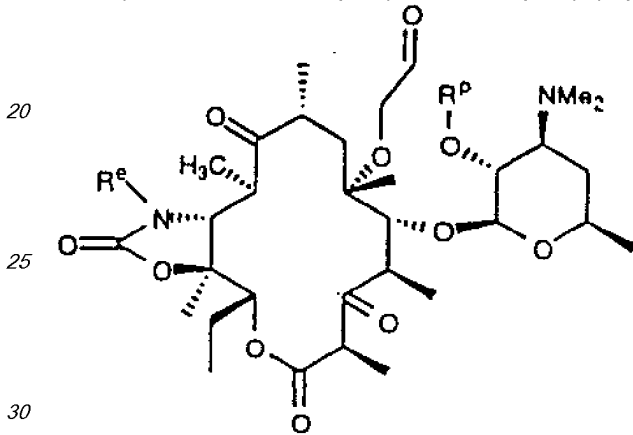
26. Спосіб одержання похідної еритроміцину формули



де R^e = H або W-R^d, причому W відсутній або являє собою -NH-, а R^d вибирають з групи, що включає водень, C₁-C₆-алкільну групу, яка може бути заміщена NR⁷R⁸, де R⁷ і R⁸ являють собою C₁-C₆-алкільну групу, а R¹⁰ = H, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкіл з замісниками у вигляді арилу або гетероарилу, який відрізняється тим, що сполуку формули



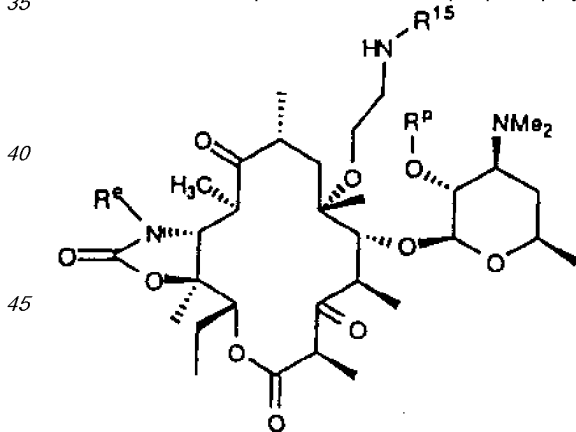
обробляють озonom з утворенням сполуки формули



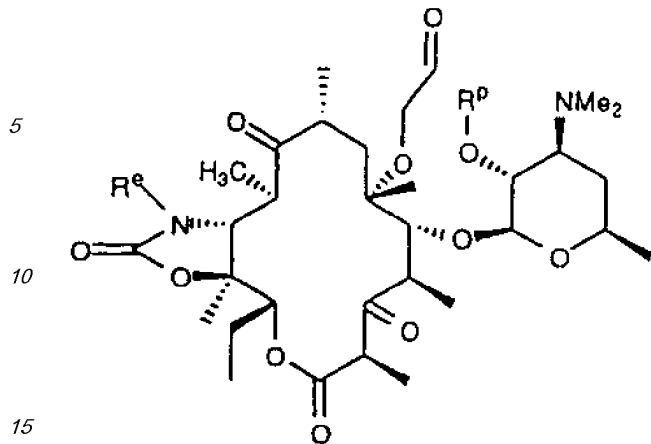
яку обробляють гідроксиламіном формули $\text{NH}_2\text{-O-R}^{10}$, де R^{10} визначений раніше, на вибір видаляють захисну групу й виділяють цільову сполуку.

27. Спосіб за п. 26, який відрізняється тим, що $\text{R}^e = \text{H}$.

28. Спосіб одержання похідної еритроміцину формули

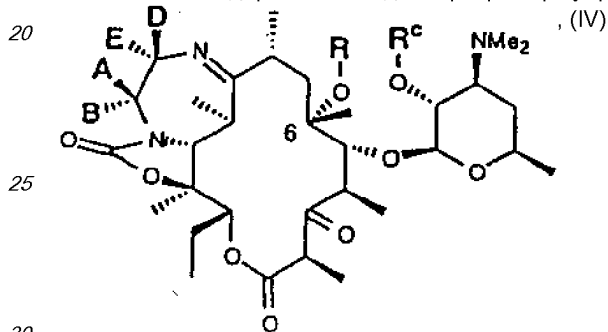


де $\text{R}^e = \text{H}$ або W-R^d , причому W відсутній або являє собою $-\text{NH}-$, R^d вибраний з групи, що включає водень, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкільну групу, яка може бути заміщена NR^7R^8 , де R^7 і R^8 являють собою $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкільну групу, а R^{15} вибраний з групи, що включає $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл з замісником у вигляді арильної групи й $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкіл з замісником у вигляді гетероарильної групи, який відрізняється тим, що здійснюють відновлююче амінування сполуки формули



шляхом обробки її аміном формули $\text{NH}_2\text{-R}^{15}$, де R^{15} визначений раніше, необов'язково видаляють захисну групу й виділяють цільову сполуку.

29. Спосіб одержання похідної еритроміцину формули (IV)



де R^c - водень або гідроксил-захисна група,

R вибирають з групи, що включає

(1) заміщений метил, де замісник являє собою CN, арильну групу, заміщену арильну групу, гетероарильну групу, заміщену гетероарильну групу,

(2) $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -алкіл,

(3) заміщений $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -алкіл зі щонайменше одним замісником, який вибирають з групи, що складається з

-гідроксилу,

-оксо,

-арилу,

-гетероарилу,

$-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, де R^{13} і R^{14} вибирають з групи, що складається з водню й $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -алкілу, заміщеного арильною чи гетероарильною групою, або групою CO_2CH_3 ,

$-\text{N-O-R}^{10}$, де R^{10} - водень, $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл або $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкіл із замісником у вигляді арильної чи гетероарильної групи, або арил,

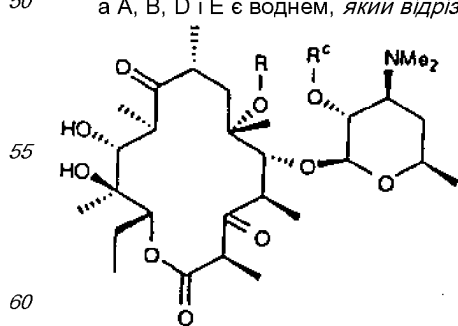
$-\text{=NNHC(O)R}^{10}$, де група R^{10} визначена раніше,

(4) C_3 -алкеніл, який може бути заміщений арилом, заміщеним арилом, гетероарилом або заміщеним гетероарилом,

(5) C_3 -алкініл і

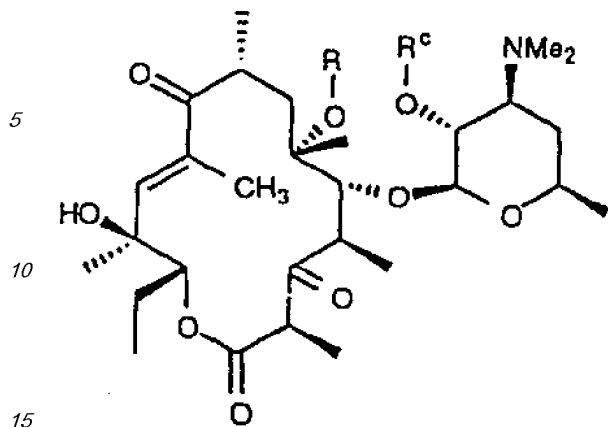
(6) C_3 -алкініл із замісником, вибраним з арилу, заміщеного арилу, гетероарилу й заміщеного гетероарилу,

а А, В, D і Е є воднем, який відрізняється тим, що сполуку формули

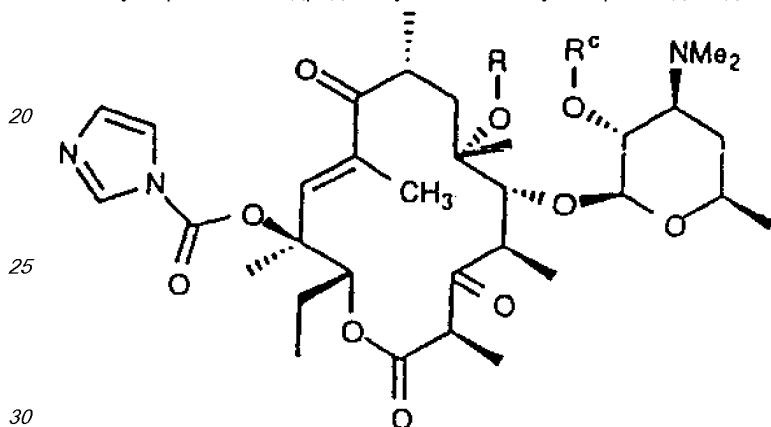


де R визначений раніше, а R^c - гідроксил-захисна група, обробляють ангідридом метансульфоїкислоти в піридині й отриману метансульфонільну похідну обробляють вільним аміном з утворенням сполуки формули

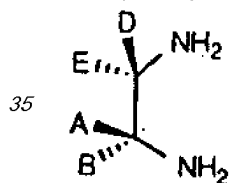
65



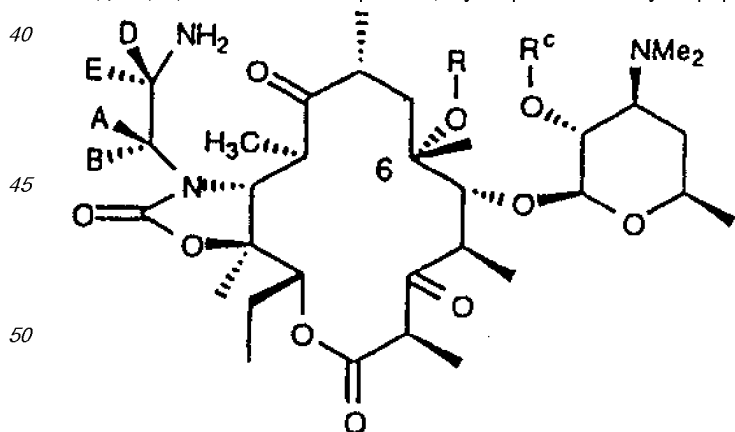
яку обробляють гібридом лужного металу й карбонілдімідазолом з утворенням сполуки формули



отриману сполуку обробляють діаміном формули



де А, В, D і Е визначені раніше, з утворенням сполуки формули



яку піддають циклізації шляхом обробки розведеною мінеральною або органічною кислотою, потім необов'язково видаляють захисну групу і виділяють цільову сполуку.

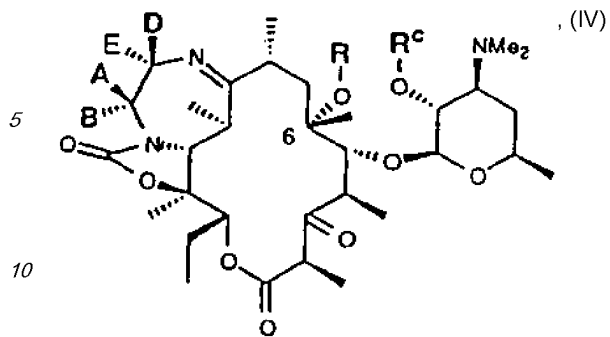
30. Спосіб одержання похідної еритроміцину формули (IV)

UA 51730 C2

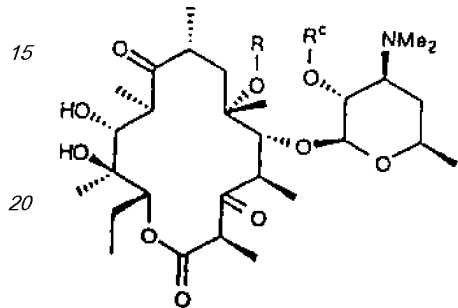
60

65

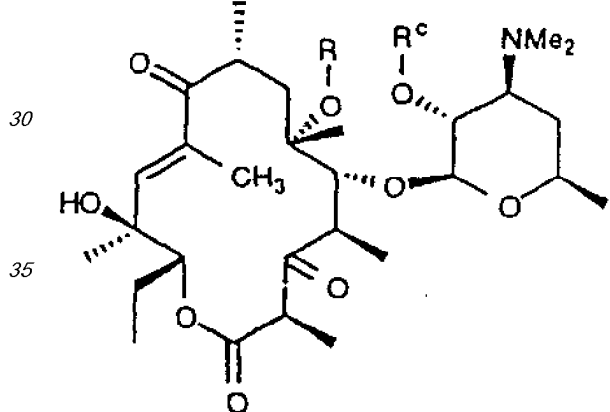
UA 51730 C2



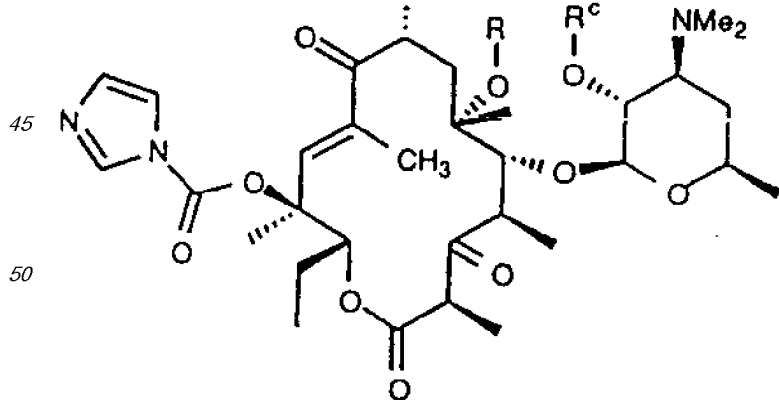
10 визначеного у п. 29, який відрізняється тим, що сполуку формули



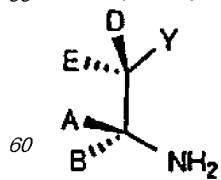
25 де R визначений у п. 1, а R^c - гідроксил-захисна група, обробляють ангідридом метансульфоїкислоти в піридині й отриману метансульфонільну похідну обробляють вільним аміном з утворенням сполуки формули



40 яку обробляють гідридом лужного металу й карбонілдімідазолом з утворенням сполуки формули



55 отриману сполуку обробляють аміном формули

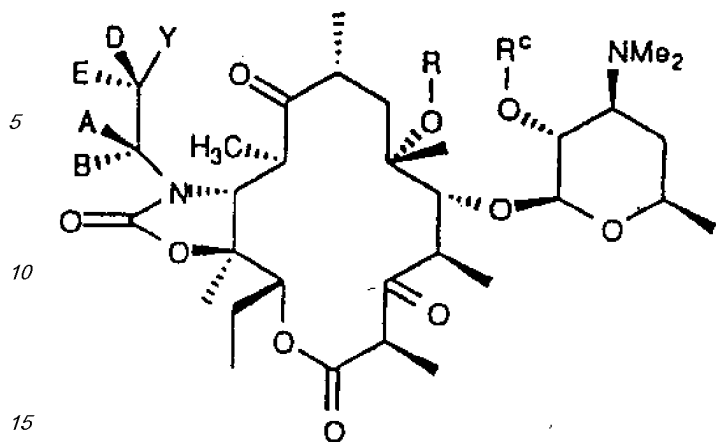


де A, B, D і E зазначені у п. 1, а Y - гідроксильна група, з утворенням сполуки формули

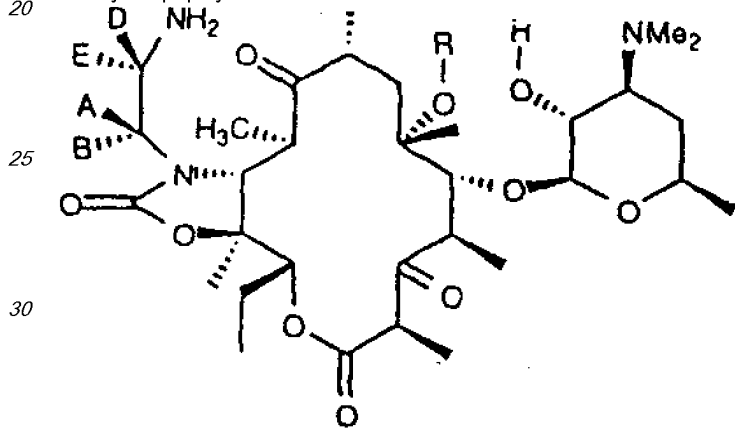
65

UA 51730 C2

UA 51730 C2

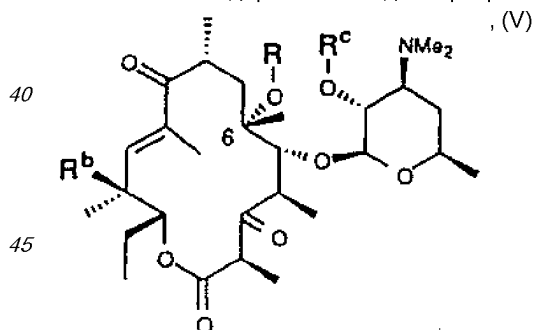


яку піддають взаємодії з трифенілфосфіном, дифенілфосфорилазидом і діетилазодикарбоксилатом у тетрагідрофурані з утворенням сполуки, в якій Y - N₃, і відщеплюють захисну групу з утворенням сполуки, де Y - N₃, а R^c - H, отриману сполуку обробляють відновлюючим агентом, діалкілалюмогідридом з утворенням сполуки формули



яку піддають циклізації шляхом обробки розведеною мінеральною або органічною кислотою й виділяють цільову сполуку.

31. Спосіб одержання похідної еритроміцину формули (V)



де R^b - гідроксил або -O-C(O)-імідазоліл,

R^c - водень або гідроксил-захисна група,

а R вибирають з групи, що включає

(1) заміщений метил, де замісник являє собою CN, арильну групу, заміщену арильну групу, гетероарильну групу, заміщену гетероарильну групу,

(2) C₂-C₁₀-алкіл,

(3) заміщений C₂-C₁₀-алкіл зі щонайменше одним замісником, який вибирають з групи, що складається з

-гідроксилу,

-оксо,

-арилу,

-гетероарилу,

-NR¹³R¹⁴, де R¹³ і R¹⁴ вибирають з групи, що складається з водню і C₁-C₁₂-алкілу, заміщеного арильною чи гетероарильною групою, або групою CO₂CH₃,

-N-O-R¹⁰, де R¹⁰ - водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₃-алкіл з замісником у вигляді арильної чи гетероарильної групи, або арил,

-=NNHC(O)R¹⁰, де група R¹⁰ визначена раніше,

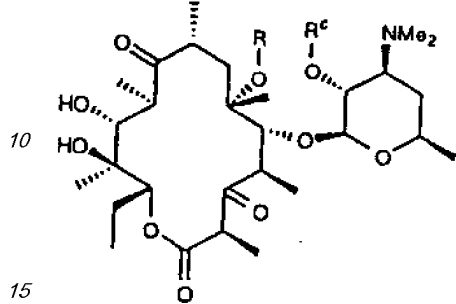
(4) C₃-алкеніл, який може бути заміщений арилом, заміщеним арилом, гетероарилем або заміщеним

гетероарилом,

(5) C₃-алкініл, і

(6) C₃-алкініл із замісником, вибраним з арилу, заміщеного арилу, гетероарили й заміщеного гетероарили, який відрізняється тим, що сполуку формули

5



де R^c гідроксил-захисна група, а R визначений раніше, піддають одній з таких комбінацій реакцій: здійснюють обробку гідридом лужного металу й реагентом, що містить фосген, який вибирають з фосгену, дифосгену і трифосгену, у безводному середовищі, а потім водяною основою, що каталізує реакцію декарбосилування, або здійснюють реакцію з ангідридом метансульфоїкислоти в піридині з наступною обробкою аміном, і одержують сполуку формули V, де R^b = гідроксил, необов'язково обробляють сполуку формули V гідридом лужного металу й карбонілдімідазолом з утворенням сполуки формули V, де R^b = -O-C(O)-імідазоліл, потім необов'язково видаляють захисну групу й виділяють цільову сполуку.

20

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 12, 15.12.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 5 1 7 3 0 C 2

U A 5 1 7 3 0 C 2