

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

303 382

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:
C07H 17/08 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2008-586**
(22) Přihlášeno: **02.09.1997**
(30) Právo přednosti: **04.09.1996 US 08/707776**
03.07.1997 US 08/888350
(40) Zveřejněno: **11.08.1999**
(Věstník č. 8/1999)
(47) Uděleno: **12.07.2012**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **22.08.2012**
(Věstník č. 34/2012)
(86) PCT číslo: **PCT/US1997/015506**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/009978**

(56) Relevantní dokumenty:

US 5 444 051 B; EP 638 585 A; WO 97/17356 A; US 5 527 780 B; WO 92/09614 A; EP 272 110 A.

(73) Majitel patentu:

ABBOTT LABORATORIES, 60064-3500 Abbott Park,
IL, US

(72) Původce:

Or Yat Sun, 60048 Libertyville, IL, US
Ma Zhenkun, Gurnee, IL, US
Clark Richard F., 60060 Mundelein, IL, US
Chu Daniel T., 95051 Santa Clara, CA, US
Plattner Jacob J., 60048 Libertyville, IL, US

(74) Zástupce:

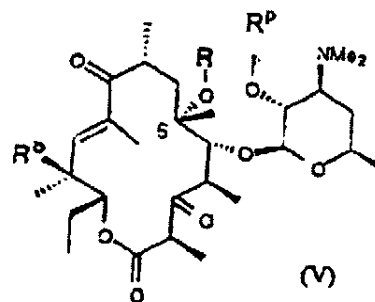
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, JUDr. Ing. Michal
Guttman, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**6-O-substituovaný ketolidový derivát
erythromycinu, jeho použití a farmaceutická
kompozice ho obsahující**

(57) Anotace:

6-O-substituovaný ketolidový derivát erythromycinu mající vzorec V, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ve které R^b je vybráno ze skupiny sestávající z hydroxy skupiny, -O-C(O)-NH₂ a -O-C(O)-imidazolyl; R^p je vodík nebo benzoyl skupina; R je vybráno ze skupiny sestávající z (1) methylu substituovaného CN, (2) C₂-C₃-alkylu substituovaného jedním nebo více substituenty, C₃-alkenylu nesubstituovaného nebo substituovaného. Sloučeninu lze použít pro přípravu léčebného prostředku pro kontrolu bakteriální infekce u savců. Je popsána i farmaceutická kompozice s obsahem uvedené sloučeniny.



CZ 303382 B6

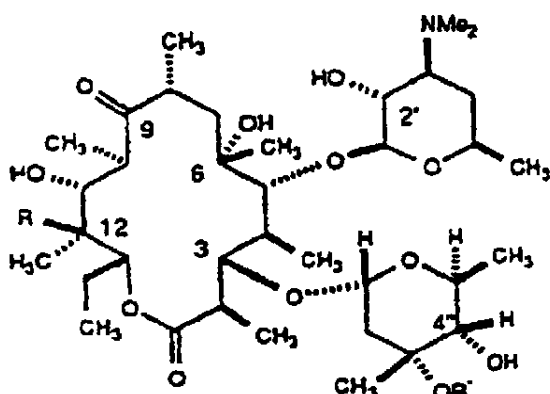
6-O-substituovaný ketolidový derivát erythromycinu, jeho použití a farmaceutická kompozice ho obsahující

5 Oblast techniky

Tento vynález se týká nových semisyntetických makrolidů majících antibakteriální aktivitu, farmaceutických kompozic obsahujících tyto sloučeniny a lékařského způsobu léčení. Přesněji se tento vynález týká 6-O-substituovaných ketolidových derivátů erythromycinu, kompozic obsahujících tyto sloučeniny a způsobu léčení bakteriálních infekcí.

Dosavadní stav techniky

15 Erythromyciny A až D reprezentované vzorcem I



Erythromycin

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

(I)

jsou dobře známými a účinnými antibakteriálními prostředky, které jsou ve velkém rozsahu používány pro léčení a prevenci bakteriálních infekcí. Nicméně stejně jako u jiných antibakteriálních prostředků byly i zde identifikovány bakteriální kmeny rezistentní nebo nedostatečně citlivé na erythromycin. Dále má erythromycin A také pouze slabou aktivitu proti gramnegativním bakteriím. Proto trvá potřeba identifikace nových derivátů erythromycinu, které budou mít zlepšenou antibakteriální aktivitu, budou méně náchylné ke vzniku rezistence, budou mít požadovanou aktivitu proti gramnegativním bakteriím, nebo budou mít neočekávanou selektivitu proti cílovým mikroorganismům. V důsledku toho připravili mnozí výzkumníci chemické deriváty erythromycinu s cílem získat analogy mající modifikované nebo zlepšené profily antibiotické aktivity.

US patent 5 444 051 popisuje 6-O-substituované deriváty 3-oxoerythromycinu A, ve kterých jsou substituenty vybrány z alkyly, -CONH₂, CONHC(O)alkylu a -CONHSO₂alkylu. PCT přihláška WO 97/10251, publikovaná 20. března 1997, popisuje 6-O-methyl-3-deskladinosové deriváty erythromycinu.

Evropská patentová přihláška 596 802, publikovaná 11. května 1994, popisuje bicyklické deriváty 6-O-methyl-3-oxoerythromycinu A.

PCT přihláška WO 92/09614, publikovaná 11. června 1992, popisuje tricyklické deriváty 6-O-methylethromycinu A.

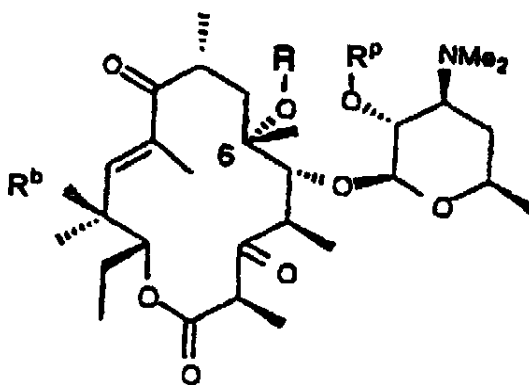
Dokument EP-A-0 487 411 popisuje deriváty erythromycinu, jejich přípravu, vzniklé meziproducty a jejich aplikaci jako léčebných prostředků. Nicméně erythromycinová analoga publikovaná v předloženém vynálezu neobsahují C₉N-C₁₁N spojující (můstkovou) skupinu.

Dokument WO-A-97/17356 popisuje tricyklické erythromycinové sloučeniny a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, ale není zde specifické vysvětlení, ve kterém by substituent R byl jiný než OCH_3 .

Podstata vynálezu

Předložený vynález poskytuje novou skupinu 6-O-substituovaných derivátů erythromycinu, které mají zvýšenou stabilitu vůči kyselinám vzhledem k erythromycinu A a 6-O-methylerythromycinu A, a které mají zvýšenou aktivitu vůči gramnegativním bakteriím a grampozitivním bakteriím resistantním na makrolidy.

Vynálezem je tedy 6-O-substituovaný ketolidový derivát erythromycinu mající vzorec V



(V)

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, ve které

R^b je vybráno ze skupiny sestávající z hydroxy skupiny, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ a $-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -imidazolyl;

R^p je vodík nebo benzoyl skupina;

R je vybráno ze skupiny sestávající z

(1) methylu substituovaného CN,

(2) C_2 - C_3 -alkylu substituovaného jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z

(a) hydroxy skupiny,

(b) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, kde R^{13} a R^{14} jsou vybrány ze skupiny sestávající z

(i) vodíku,

(ii) C_1 -alkylu substituovaného fenylem,

(iii) C_2 -alkylu substituovaného 2-chlorfenylem, a

(iv) C_1 -alkylu substituovaného pyridylem nebo chinolyem,

(c) $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^{10}$, kde R^{10} je vodík,

(d) $-\text{C}\equiv\text{N}$, a

(e) fenylu.

a

(3) C_3 -alkenylu nesubstituovaného nebo substituovaného částí vybranou ze skupiny sestávající z

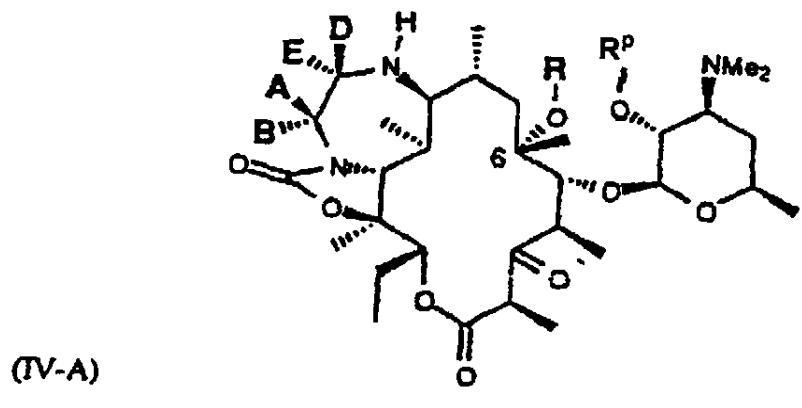
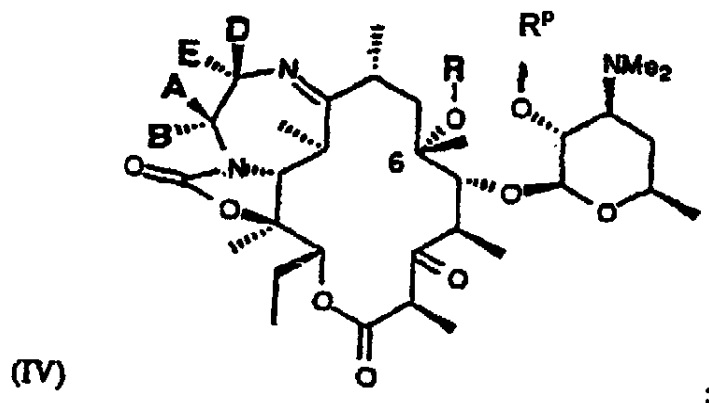
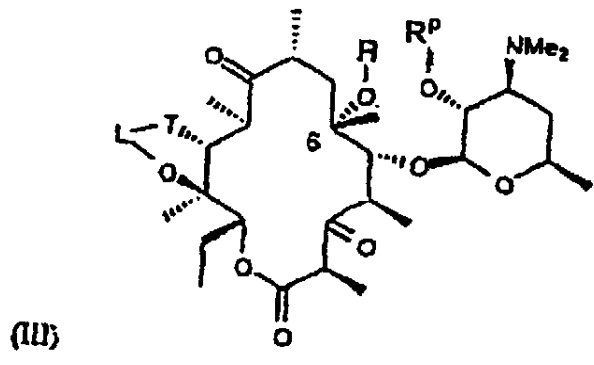
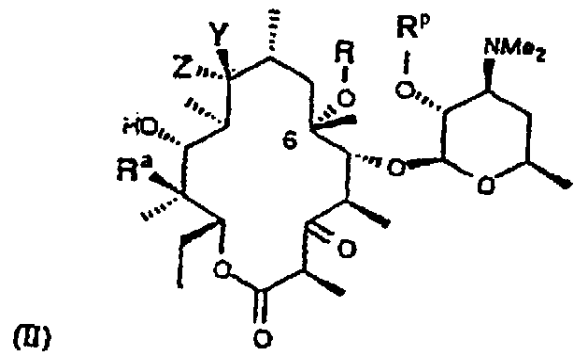
- (a) fenylu,
- (b) 4-fluorfenylu, 4-chlorfenylu nebo 4-methoxyfenylu, a
- (c) chinolylu.

5 Předkládaný vynález také poskytuje farmaceutické kompozice obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny, jak je definována výše, v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

10 Vynález se také týká způsobu léčení bakteriálních infekcí v hostitelském savci, při potřebě takové terapie, kde uvedenému savci je podáno terapeuticky účinné množství sloučeniny, jak je definována výše.

Dále se uvádějí i související sloučeniny 6-O-substituovaných makrolidových derivátů vzorce II, III, IV, IV-A stejných původců, protože v dalším textu budou uvedeny odkazy na tyto slouče-

15 Popisuje se zde i způsob přípravy těchto derivátů vzorce II, III, IV, IV-A a V.



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery nebo prolečiva,

kde

5 bud'

Y a Z dohromady definují skupinu X, kde

X je vybráno ze skupiny zahrnující

10

(1) = O;

(2) =N-OH;

15

(3) =N-O-R¹, kde R¹ je vybrán ze skupiny sestávající z:

(a) nesubstituovaného C₁-C₁₂-alkylu,

(b) C₁-C₁₂-alkylu substituovaného arylem,

(c) C₁-C₁₂-alkylu substituovaného substituovaným arylem,

(d) C₁-C₁₂-alkylu substituovaného heteroarylem,

20

(e) C₁-C₁₂-alkylu substituovaného substituovaným heteroarylem,

(f) C₃-C₁₂-cykloalkylu, a

(g) -Si-(R²)(R³)(R⁴), kde R², R³ a R⁴ jsou každý nezávisle vybrány z C₁-C₁₂-alkylu a arylu; a

25

(4) =N-O-C(R⁵)(R⁶)-O-R¹, kde R¹ má shora definovaný význam a R⁵ a R⁶ jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z:

(a) vodíku,

(b) nesubstituovaného C₁-C₁₂-alkylu,

(c) C₁-C₁₂-alkylu substituovaného arylem,

30

(d) C₁-C₁₂-alkylu substituovaného substituovaným arylem,

(e) C₁-C₁₂-alkylu substituovaného heteroarylem, a

(f) C₁-C₁₂-alkylu substituovaného substituovaným heteroarylem, nebo tvoří R⁵ a R⁶ dohromady s atomem, na který jsou navázány, C₃-C₁₂-cykloalkylový kruh;

35

nebo

jeden z Y a Z je vodík a druhý je vybrán ze skupiny sestávající z

(1) vodíku,

40

(2) hydroxy skupiny,

(3) chráněné hydroxy skupiny, a

45

(4) NR⁷R⁸, kde R⁷ a R⁸ jsou nezávisle vybrány z vodíku a C₁-C₆-alkylu, nebo tvoří R⁷ a R⁸ dohromady s atomem dusíku, na který jsou navázány, 3- až 7členný kruh, který může, pokud se jedná o 5 až 7členný kruh, případně obsahovat heterofunkční skupinu vybranou ze skupiny sestávající z -O-, -NH-, -N-(C₁-C₆-alkyl)-, -N(aryl)-, -N(aryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituovaný aryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituovaný heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)- a -S- nebo -S(O)_n-, kde n je 1 nebo 2,

50

R^a je vodík nebo hydroxy skupina;

R^b je vybrán ze skupiny sestávající z hydroxyskupiny, $-O-C(O)-NH_2-$ a $-O-C(O)-$ imidazolylu;

5 R^p je vodík nebo skupina chránící hydroxy funkci;

L je methylen nebo karbonyl, s podmínkou, že pokud L je methylen, tak T je $-O-$,

T je vybráno ze skupiny sestávající z $-O-$, $-NH-$ a $-N(W-R^d)-$, kde

10 W chybí nebo je vybráno ze skupiny sestávající z $-O-$, $-NH-CO-$, $-N=CH-$ a $-NH-$; a

R^d je vybrán ze skupiny sestávající z

(1) vodíku,

15 (2) C_1-C_6 -alkylu případně substituovaného jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z:

(a) arylu,

(b) substituovaného arylu,

(c) heteroarylu,

20 (d) substituovaného heteroarylu,

(e) hydroxy skupiny,

(f) C_1-C_6 alkoxy skupiny,

(g) NR^7R^8 , kde R^7 a R^8 mají shora definovaný význam, a

(h) $-CH_2-M-R^9$,

25

kde M je vybráno ze skupiny sestávající z:

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

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

(iii) $-NH-$,

30 (iv) $-N=$,

(v) $-N(CH_3)-$,

(vi) $-NH-C(O)-O-$,

(vii) $-NH-C(O)-NH-$,

(viii) $-O-C(O)-NH-$,

35 (ix) $-O-C(O)-O-$,

(x) $-O-$,

(xi) $-S(O)_n-$, kde n je 0, 1 nebo 2,

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

(xiii) $-O-C(O)-$, a

40

(xiv) $-C(O)-$, a

R^9 je vybrán ze skupiny sestávající z

(i) C_1-C_6 -alkylu, případně substituovaného substituentem vybraným ze skupiny sestávající z

45

(aa) arylu,

(bb) substituovaného arylu,

(cc) heteroarylu, a

(dd) substituovaného heteroarylu,

- (ii) arylu,
 (iii) substituovaného arylu,
 (iv) heteroarylu,
 (v) substituovaného heteroarylu, a
 (vi) heterocykloalkylu,

5

(3) C₃-C₇-cykloalkylu,

(4) arylu,

10

(5) substituovaného arylu,

(6) heteroarylu, a

15

(7) substituovaného heteroarylu;

R je vybrán ze skupiny sestávající z

(1) methyly substituovaného částí vybranou ze skupiny sestávající z

20

(a) CN,

(b) F,

(c) -CO₂R¹⁰, kde R¹⁰ je C₁-C₃-alkyl nebo arylem substituovaný C₁-C₃-alkyl nebo heteroarylem substituovaný C₁-C₃-alkyl,

(d) S(O)_nR¹⁰, kde n je 0, 1 nebo 2 a R¹⁰ má shora definovaný význam,

25

(e) NHC(O)R¹⁰, kde R¹⁰ má shora definovaný význam,

(f) NHC(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² jsou nezávisle vybrány z vodíku, C₁-C₃-alkylu, C₁-C₃-alkylu substituovaného arylem, substituovaného arylu, heteroarylu, substituovaného heteroarylu,

(g) arylu,

30

(h) substituovaného arylu,

(i) heteroarylu, a

(j) substituovaného heteroarylu,

(2) C₂-C₁₀-alkylu,

35

(3) C₂-C₁₀-alkylu substituovaného jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z

(a) halogenu,

(b) hydroxyskupiny,

40

(c) C₁-C₃-alkoxyskupiny,

(d) C₁-C₃-alkoxy-C₁-C₃-alkoxyskupiny,

(e) oxoskupiny,

(f) -N₃,

(g) -CHO,

45

(h) -O-SO₂-(substituovaného C₁-C₆-alkylu),

(i) NR¹³R¹⁴, kde R¹³ a R¹⁴ jsou vybrány ze skupiny sestávající z

(i) vodíku,

(ii) C₁-C₁₂-alkylu,

(iii) substituovaného C₁-C₁₂-alkylu,

- (iv) C₂-C₁₂-alkenyly,
- (v) substituovaného C₁-C₁₂-alkenyly,
- (vi) C₂-C₁₂-alkenyly,
- (vii) substituovaného C₁-C₁₂-alkynyly,
- (viii) arylu,
- (ix) C₃-C₈-cykoalkyly,
- (x) substituovaného C₃-C₈-cykloalkyly,
- (xi) substituovaného arylu,
- (xii) heterocykloalkyly,
- (xiii) substituovaného heterocykloalkyly,
- (xiv) C₁-C₁₂-alkyly substituovaného arylem,
- (xv) C₁-C₁₂-alkyly substituovaného substituovaným arylem,
- (xvi) C₁-C₁₂-alkyly substituovaného heterocykloalkylem,
- (xvii) C₁-C₁₂-alkyly substituovaného substituovaným heterocykloalkylem,
- (xviii) C₁-C₁₂-alkyly substituovaného C₃-C₈-cykloalkylem,
- (xix) C₁-C₁₂-alkyly substituovaného substituovaným C₃-C₈-cykloalkylem,
- (xx) heteroarylu,
- (xxi) substituovaného heteroarylu,
- (xxii) C₁-C₁₂-alkyly substituovaného heteroarylem, a
- (xxiii) C₁-C₁₂-alkyly substituovaného substituovaným heteroarylem,

nebo tvoří R¹³ a R¹⁴ spolu s atomem, na který jsou navázány, 3-10 členný heterocykloalkylový kruh, který může být substituovaná jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z

- (i) halogenu,
- (ii) hydroxy skupiny,
- (iii) C₁-C₃-alkoxy skupiny,
- (iv) C₁-C₃-alkoxy-C₁-C₃-alkoxy skupiny,
- (v) oxo skupiny,
- (vi) C₁-C₃-alkyly,
- (vii) halogen-C₁-C₃-alkyly, a
- (viii) C₁-C₃-alkoxy-C₁-C₃-alkyly,
- (j) -CO₂R¹⁰, kde R¹⁰ má shora definovaný význam,
- (k) -C(O)NR¹¹R¹², kde R¹¹ a R¹² mají shora definovaný význam,
- (l) =N-O-R¹⁰, kde R¹⁰ má shora definovaný význam,
- (m) -C≡N,
- (n) O-S(O)_nR¹⁰, kde n je 0, 1 nebo 2 a R¹⁰ má shora definovaný význam,
- (o) arylu,
- (p) substituovaného arylu,
- (q) heteroarylu,
- (r) substituovaného heteroarylu,
- (s) C₃-C₈-cykloalkyly,
- (t) substituovaného C₃-C₈-cykloalkyly,
- (u) C₁-C₁₂-alkyly substituovaného heteroarylem,
- (v) heterocykloalkyly,

- (w) substituovaného heterocykloalkylu,
 (x) NHC(O)R^{10} , kde R^{10} má shora definovaný význam,
 (y) $\text{NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, kde R^{11} a R^{12} mají shora definovaný význam,
 (z) $=\text{N-NR}^{13}\text{R}^{14}$, kde R^{13} a R^{14} mají shora definovaný význam,
 5 (aa) $=\text{N-R}^9$, kde R^9 má shora definovaný význam,
 (bb) $=\text{N-NHC(O)R}^{10}$, kde R^{10} má shora definovaný význam, a
 (cc) $=\text{N-NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, kde R^{11} a R^{12} mají shora definovaný význam;
- (4) C_3 -alkenylu substituovaného částí vybranou ze skupiny sestávající z
 10 (a) halogenu,
 (b) $-\text{CHO}$,
 (c) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^{10} má shora definovaný význam,
 (d) $-\text{C(O)-R}^9$, kde R^9 má shora definovaný význam,
 (e) $-\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, kde R^{11} a R^{12} mají shora definovaný význam,
 15 (f) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
 (g) arylu,
 (h) substituovaného arylu,
 (i) heteroarylu,
 (j) substituovaného heteroarylu,
 20 (k) C_3 - C_7 -cykloalkylu, a
 (l) C_1 - C_{12} -alkylu substituovaného heteroarylem.
- (5) C_4 - C_{10} -alkenylu;
- (6) C_4 - C_{10} -alkenylu substituovaného jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny
 25 sestávající z
 (a) halogenu,
 (b) C_1 - C_3 -alkoxyskupiny,
 (c) oxoskupiny,
 30 (d) $-\text{CHO}$,
 (e) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^{10} má shora definovaný význam,
 (f) $-\text{C(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, kde R^{11} a R^{12} mají shora definovaný význam,
 (g) $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, kde R^{13} a R^{14} mají shora definovaný význam,
 (h) $=\text{N-O-R}^{10}$, kde R^{10} má shora definovaný význam,
 35 (i) $-\text{C}\equiv\text{N}$,
 (j) $\text{O-S(O)}_n\text{R}^{10}$, kde n je 0, 1 nebo 2 a R^{10} má shora definovaný význam,
 (k) arylu,
 (l) substituovaného arylu,
 (m) heteroarylu,
 40 (n) substituovaného heteroarylu,
 (o) C_3 - C_7 -cykloalkylu,
 (p) C_1 - C_{12} -alkylu substituovaného heteroarylem,
 (q) NHC(O)R^{10} , kde R^{10} má shora definovaný význam,
 (r) $\text{NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, kde R^{11} a R^{12} mají shora definovaný význam,
 45 (s) $=\text{N-NR}^{13}\text{R}^{14}$, kde R^{13} a R^{14} mají shora definovaný význam

- (t) $=N-R^9$, kde R^9 má shora definovaný význam,
 (u) $=N-NHC(O)R^{10}$, kde R^{10} má shora definovaný význam, a
 (v) $=N-NHC(O)NR^{11}R^{12}$, kde R^{11} a R^{12} mají shora definovaný význam;

5 (7) C_3-C_{10} alkynylu; a

(8) C_3-C_{10} alkynylu substituovaného jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z

(a) trialkylsilylu,

10 (b) arylu,

(c) substituovaného arylu,

(d) heteroarylu, a

(e) substituovaného heteroarylu;

15 a

A, B, D a E, s podmínkou, že alespoň dvě z A, B, D a E jsou vodík, jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z:

(a) vodíku,

20 (b) C_1-C_6 -alkylu, případně substituovaného jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z:

(i) arylu;

(ii) substituovaného arylu;

(iii) heteroarylu;

25 (iv) substituovaného heteroarylu;

(v) heterocykloalkylu;

(vi) hydroxy skupiny;

(vii) C_1-C_6 alkoxy skupiny;

(viii) halogenu vybraného z Br, Cl, F nebo I; a

30 (ix) NR^7R^8 , kde R^7 a R^8 mají shora definovaný význam;

(c) C_3-C_7 -cykloalkylu;

(d) arylu;

(e) substituovaného arylu;

(f) heteroarylu;

35 (g) substituovaného heteroarylu;

(h) heterocykloalkylu; a

(i) skupiny vybrané z bodu (b) výše, která je dále substituovaná $-M-R^9$, kde M a R^9 mají shora definovaný význam;

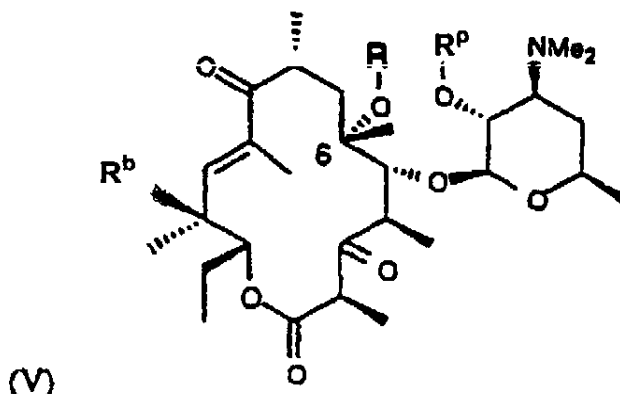
40 nebo

může kterýkoliv pár substituentů sestávajících z AB, AD, AE, BD, BE nebo DE spolu s atomem nebo atomy, na které jsou navázány, tvořit 3- až 7členný kruh případně obsahující heterofunkční skupinu vybranou ze skupiny sestávající z $-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_6-alkyl)-$, $-N(aryl-C_1-C_6-alkyl)-$, $-N(substituovaný\ aryl-C_1-C_6-alkyl)-$, $-N(heteroaryl-C_1-C_6-alkyl)-$, $-N(substituovaný\ heteroaryl-C_1-C_6-alkyl)-$, $-S-$ nebo $-S(O)_n-$, kde n je 1 nebo 2, $-C(O)-NH-$, $-C(O)-NR^{12}$, kde R^{12} má shora definovaný význam, $-NH-C(O)-$, $-NR^{12}-C(O)-$, kde R^{12} má shora definovaný význam, a $-C(=NH)-NH-$.

45

Detailní popis vynálezu

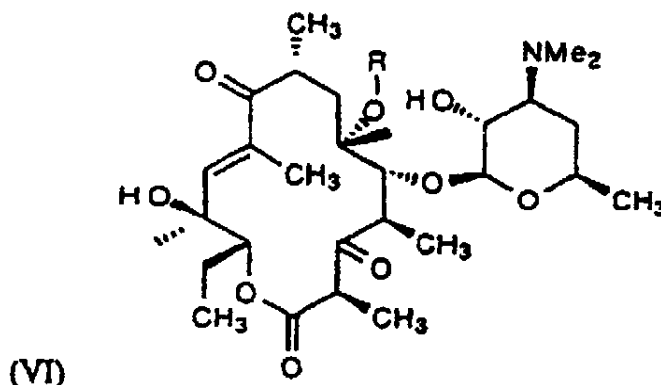
V hlavním provedení předloženého vynálezu jsou zahrnuty sloučeniny mající vzorec V



5

ve kterém R, R^p a R^b mají shora definovaný význam.

Ve výhodném provedení sloučenin vzorce V podle vynálezu jsou sloučeniny mající vzorec VI

10

ve kterém R má shora definovaný význam.

Sloučeniny reprezentující sloučeniny vzorce VI zahrnují, ale není to nikterak limitováno:

15

Sloučeninu vzorce VI: R je -CH₂CH₂CH₃;

Sloučeninu vzorce VI: R je -CH₂CH=CH₂;

Sloučeninu vzorce VI: R je -CH₂CH=CH-fenyl;

20

Sloučeninu vzorce VI: R je -CH₂CH₂CH₂-fenyl;

Sloučeninu vzorce VI: R je -CH₂CH=NOH;

Sloučeninu vzorce VI: R je -CH₂CH₂NH₂;

25

Sloučeninu vzorce VI: R je -CH₂CH₂NHCH₂-fenyl;

Sloučeninu vzorce VI: R je -CH₂CH₂NHCH₂-(4-pyridyl);

30

Sloučeninu vzorce VI: R je -CH₂CH₂NHCH₂-(4-chinolyl);

Sloučeninu vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$;

Sloučeninu vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-fenyl}$;

5

Sloučeninu vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CN}$;

Sloučeninu vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-(4-methoxyfenyl)}$;

10

Sloučeninu vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-(4-chlorfenyl)}$;

Sloučeninu vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-(4-fluorfenyl)}$;

Sloučeninu vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-(3-chinolyl)}$;

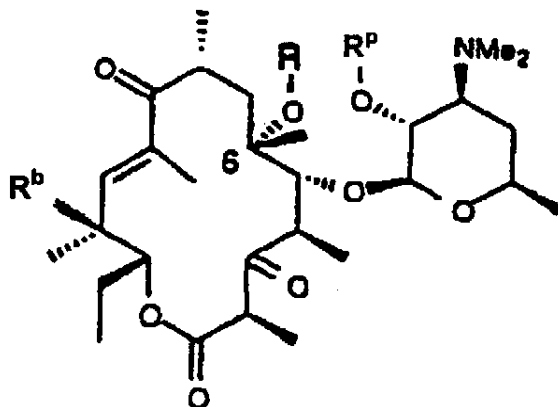
15

Sloučeninu vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-(8-chinolyl)}$; a

Sloučeninu vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{(2-chlorfenyl)}$.

20

Další provedení vynálezu zahrnuje způsob přípravy sloučeniny mající vzorec

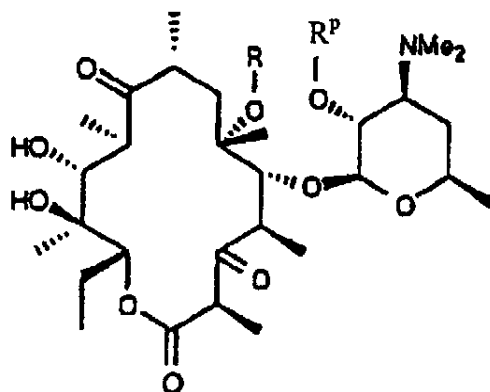


ve kterém R a R^p mají shora definovaný význam a R^b je vybrán ze skupiny sestávající z hydroxy skupiny, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ a $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{-imidazoly}$;

25

přičemž uvedený způsob zahrnuje:

(a) reakci sloučeniny vzorce



ve kterém R^p je skupina chránící hydroxy funkci a R má shora definovaný význam, s kombinací činidel vybranou z

- 5 (1) hydridu alkalického kovu a fosgenového činidla vybraného z fosgenu, difosgenu a trifosgenu za bezvodých podmínek a poté dekarboxylaci katalyzovanou vodným roztokem báze, a
- (2) reakce s anhydridem kyseliny metánsulfonové v pyridinu, po které následuje reakce s aminem za vzniku sloučeniny vzorce V, kde R^b je hydroxyskupina;
- 10 (b) případně reakci sloučeniny vzorce V z kroku (b), kde R^b je hydroxy skupina, s hydridem alkalického kovu a karbonyldiimidazolem za vzniku sloučeniny vzorce V, kde R^b je $-O-C(O)-$ imidazolyl;
- (c) případně reakci sloučeniny vzorce V z kroku (a), kde R^b je $-O-C(O)-$ imidazolyl s aminem za vzniku sloučeniny vzorce V, kde R^b je $-O-C(O)-NH_2$; a
- 15 (d) případně odstranění chránících skupin a izolaci požadované sloučeniny.

Definice

20

Následující termíny mají v předkládaném vynálezu a připojených patentových nárocích následující významy.

25 Termíny „ C_1-C_3 -alkyl“, „ C_1-C_6 -alkyl“ a „ C_1-C_{12} -alkyl“ označují nasycené uhlovodíkové radikály s přímým nebo rozvětveným řetězcem odvozené od uhlovodíkové části obsahující od jednoho do třech, resp. od jednoho do šesti, resp. od jednoho do dvanácti atomů uhlíku, odstraněním jednoho atomu vodíku. Příklady C_1-C_3 -alkylových radikálů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methyl, ethyl, propyl a isopropyl, příklady C_1-C_6 -alkylových radikálů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *terc*-butyl, neopentyl a *n*-hexyl. Příklady C_1-C_{12} -alkylových radikálů zahrnují, ale není to nikterak limitováno, všechny výše uvedené příklady, stejně jako *n*-heptyl, *n*-oktyl, *n*-nonyl, *n*-decyl, *n*-undecyl a *n*-dodecyl.

35 Termín „ C_1-C_6 alkoxy“, jak je používán ve vynálezu, zahrnuje C_1-C_6 -alkylovou skupinu, mající shora definovaný význam, vázanou na mateřskou molekulu prostřednictvím atomu kyslíku. Příklady C_1-C_6 -alkoxy skupiny zahrnují, ale není to nikterak omezeno, methoxy skupinu, ethoxy skupinu, propoxy skupinu, isopropoxy skupinu, *n*-butoxy skupinu, *terc*-butoxy skupinu, neopentoxy a *n*-hexoxy skupinu.

40 Termín „ C_2-C_{12} -alkenyl“ se vztahuje na monovalentní skupinu odvozenou od uhlovodíkové skupiny obsahující od dvou do dvanácti atomů uhlíku a mající alespoň jednu dvojnou vazbu typu uhlík-uhlík vzniklou odstraněním jednoho atomu vodíku. Alkenylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak omezeno, ethenyl, propenyl, butenyl, 1-methyl-2-buten-1-yl a podobně.

45 Termín „ C_2-C_{12} -alkynyl“, jak je používán ve vynálezu se vztahuje na monovalentní skupinu odvozenou od uhlovodíkové skupiny obsahující od dvou do dvanácti atomů uhlíku a mající alespoň jednu trojnou vazbu uhlík-uhlík vzniklou odstraněním jednoho atomu vodíku. Reprezentativní alkynylové skupiny zahrnují ethynyl, 2-propynyl(propargyl), 1-propynyl a podobně.

50 Termín „alkylen“ se vztahuje na divalentní skupinu odvozenou od nasyceného uhlovodíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem odstraněním dvou atomů uhlíku, např. methylen, 1,2-ethylen, 1,1-ethylen, 1,3-propylen, 2,2-dimethylpropylen a podobně.

55 Termín „ C_1-C_3 -alkylamino“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na jednu nebo dvě C_1-C_3 -alkylové skupiny, jak byly definovány výše, připojené na mateřskou molekulu prostřednictvím atomu dusíku. Příklady C_1-C_3 -alkylamino skupiny zahrnují, ale není to nikterak omezeno,

methylamino skupinu, dimethylamino skupinu, ethylamino skupinu, diethylamino skupinu a propylamino skupinu.

5 Termín „oxo“ se vztahuje na skupinu, ve které jsou dva atomy vodíku na jednom atomu uhlíku v alkylové skupině, mající shora definovaný význam, nahrazeny jedním atomem kyslíku (tj. karbonylová skupina).

10 Termín „aprotické rozpouštědlo“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na rozpouštědlo, které je relativně inertní z hlediska protonové aktivity, tj. nepůsobí jako donor protonu. Příklady zahrnují, ale není to nikterak omezeno, uhlovodíky, např. hexan a toluen, např. halogenované uhlovodíky, např. dichlormethan, dichlorethan, chloroform a podobně, heteroarylové sloučeniny, např. tetrahydrofuran a *N*-methylpyrrolidon, a ethery, např. diethylether, bis-methoxymethyl-ether. Takové sloučeniny jsou odborníkům v oboru dobře známé, stejně jako to, která konkrétní
15 rozpouštědla nebo jejich směsi jsou výhodná pro určité sloučeniny a reakční podmínky v závislosti na faktorech, např. rozpustnost činidel, reaktivita činidel a výhodné rozmezí teplot. Další popis aprotických rozpouštědel je uveden v učebnicích organické chemie nebo ve specializovaných monografiích, např.: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4. vydání, vydal John A. Riddick *et al.*, Vol. II, in Techniques of Chemistry Series, John Wiley and Sons, NY, 1986.

20 Termín „aryl“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na mono- nebo bi-cyklický karbo-cyklický kruhový systém, který má jeden nebo dva aromatické kruhy, zahrnující, ale není to nikterak omezeno, fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl, indenyl a podobně. Arylové skupiny (včetně bicyklických arylových skupin) mohou být nesubstituované nebo substituované jedním,
25 dvěma nebo třemi substituenty nezávisle vybranými z nižšího alkyly, substituovaného nižšího alkyly, halogenalkylu, alkoxy skupiny, thioalkoxy skupiny, amino skupiny, alkylamino skupiny, dialkylamino skupiny, acylamino skupiny, kyano skupiny, hydroxy skupiny, halogenu, merkaptu skupiny, nitro skupiny, karboxaldehydu, karboxy skupiny, alkoxykarbonylu a karboxamidu. Navíc substituované arylové skupiny zahrnují tetrafluorfenyl a pentafluorfenyl.

30 Termín „C₃-C₁₂-cykloalkyl“ se vztahuje na monovalentní skupinu odvozenou od monocyklické nebo bicyklické nasycené karbocyklické sloučeniny odstraněním jednoho atomu vodíku. Příklady zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, bicyklo[2.2.1]heptyl a bicyklo[2.2.2]-oktyl.

35 Termíny „halo“ nebo „halogen“, jak jsou používány ve vynálezu, se vztahují na atom vybraný z fluoru, chloru, bromu a jodu.

40 Termín „alkylamino skupina“ se vztahuje na skupinu mající strukturu -NHR', kde R' je alkyl, mající shora definovaný význam. Příklady alkylamino skupin zahrnují methylamino skupinu, ethylamino skupinu, *iso*-propylamino skupinu a podobně.

45 Termín „dialkylaminoskupina“ se vztahuje na skupinu mající strukturu -NR'R'', kde R' a R'' jsou nezávisle vybrány z alkyly, majícího shora definovaný význam. Navíc R' a R'' spolu dohromady mohou být případně -(CH₂)_k, kde k je celé číslo od 2 do 6. Příklady dialkylaminoskupiny zahrnují dimethylaminoskupinu, diethylaminokarbonyl, methylethylaminoskupinu, piperidinoskupinu a podobně.

50 Termín „halogenalkyl“ se vztahuje na alkylovou skupinu, mající shora definovaný význam, která má na sebe navázaný jeden, dva nebo tři atomy halogenu. Příklady takových skupin zahrnují chlormethyl, bromethyl, trifluormethyl a podobně.

55 Termín „alkoxykarbonyl“ se vztahuje na esterovou skupinu; tj. alkoxy skupinu připojenou na mateřskou molekulu prostřednictvím karbonylové skupiny, např. methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl a podobně.

Termín „thioalkoxyskupina“ se vztahuje na alkylovou skupinu mající shora definovaný význam připojenou na mateřskou molekulu prostřednictvím atomu síry.

5 Termín „karboxaldehyd“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na skupinu vzorce $-\text{CHO}$.

Termín „karboxy skupina“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na skupinu vzorce $-\text{CO}_2\text{H}$.

10 Termín „karboxamid“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na skupinu vzorce $-\text{CONHR}'\text{R}''$, kde R' a R'' jsou nezávisle vybrány z vodíku nebo alkyly, nebo mohou být případně R' a R'' spolu dohromady $-(\text{CH}_2)_k-$, kde k je celé číslo od 2 do 6.

15 Termín „heteroaryl“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na cyklický aromatický radikál mající od pěti do deseti atomů v kruhu, kdy jeden atom kruhu je vybrán z S, O a N; nula, jeden nebo dva atomy kruhu jsou další heteroatomy nezávisle vybrané z S, O a N; a zbylé atomy kruhu jsou uhlík, radikál, který je navázán na zbytek molekuly přes jakýkoliv atom kruhu; např. pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiofenyl, furanyl, chinolinyl, isochinolinyl a podobně.

20 Termín „heterocykloalkyl“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na nearomatický, částečně nenasycený nebo zcela nasycený 3- až 10členný kruhový systém, který obsahuje jednoduché kruhy o 3 až 8 atomech a bi- nebo tricyklické kruhové systémy, které mohou obsahovat aromatické 6členné arylové nebo heteroarylové kruhy kondenzované k nearomatickému kruhu. Tyto heterocykloalkylové kruhy zahrnují ty, které mají jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, kde dusíkové a sírové heteroatomy mohou být případně oxidované a dusíkový heteroatom může být popřípadě kvartémizován.

30 Příklady heterocyklů zahrnují, ale není to nikterak omezeno, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidyl, piperazinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, morfolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl a tetrahydrofuryl.

Specifické heterocykloalkylové kruhy použitelné při přípravě sloučenin podle předloženého vynálezu zahrnují:

35 3-methyl-4-(3-methylfenyl)piperazin, 3-methylpiperidin, 4-(bis-(4-fluorfenyl)methyl)piperazin, 4-(difenylmethyl)piperazin, 4-(ethoxykarbonyl)piperazin, 4-(ethoxykarbonylmethyl)piperazin, 4-(fenylmethyl)piperazin, 4-(1-fenylethyl)piperazin, 4-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)piperazin, 4-(2-(bis-(2-propenyl)amino)ethyl)piperazin, 4-(2-diethylamino)ethyl)piperazin, 4-(2-chlorfenyl)piperazin, 4-(2-kyanofenyl)piperazin, 4-(2-ethoxyfenyl)piperazin, 4-(2-ethylfenyl)piperazin, 4-(2-fluorfenyl)piperazin, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin, 4-(2-methoxyethyl)piperazin, 4-(2-methoxyfenyl)piperazin, 4-(2-methylfenyl)piperazin, 4-(2-methylthiofenyl)piperazin, 4-(2-nitrofenyl)piperazin, 4-(2-nitrofenyl)piperazin, 4-(2-fenylethyl)piperazin, 4-(2-pyridyl)piperazin, 4-(2-pyrimidinyl)piperazin, 4-(2,3-dimethylfenyl)piperazin, 4-(2,4-difluorfenyl)piperazin, 4-(2,4-dimethoxyfenyl)piperazin, 4-(2,4-dimethylfenyl)piperazin, 4-(2,5-dimethylfenyl)piperazin, 4-(2,6-dimethylfenyl)piperazin, 4-(3-chlorfenyl)piperazin, 4-(3-methylfenyl)piperazin, 4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin, 4-(3,4-dichlorfenyl)piperazin, 4-(3,4-dimethoxyfenyl)piperazin, 4-(3,4-dimethylfenyl)piperazin, 4-(3,4-methylendioxyfenyl)piperazin, 4-(3,4,5-trimethoxyfenyl)piperazin, 4-(3,5-dichlorfenyl)piperazin, 4-(3,5-dimethoxyfenyl)piperazin, 4-(4-(fenylmethoxy)fenyl)piperazin, 4-(4-(1,1-dimethylethyl)fenylmethyl)piperazin, 4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperazin, 4-(4-chlorfenyl)-3-methylpiperazin, 4-(4-chlorfenyl)piperazin, 4-(4-chlorfenyl)piperazin, 4-(4-chlorfenylmethyl)piperazin, 4-(4-fluorfenyl)piperazin, 4-(4-methoxyfenyl)piperazin, 4-(4-methylfenyl)piperazin, 4-(4-nitrofenyl)piperazin, 4-(4-trifluormethylfenyl)piperazin, 4-cyklohexylpiperazin, 4-ethylpiperazin, 4-hydroxy-4-(4-chlorfenyl)methylpiperidin, 4-hydroxy-4-fenylpiperidin, 4-hydroxypyrrolidin, 4-methylpiperazin, 4-fenylpiperazin, 4-piperidinylpiperazin, 4-((2-furanyl)karbonyl)piperazin, 4-((1,3-dioxolan-5-yl)methyl)piperazin, 6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methylchinolin, 1,4-diazacykloheptan,

2,3-dihydroindolyl, 3,3-dimethylpiperidin, 4,4-ethylendioxy-piperidin, 1,2,3,4-tetrahydroiso-chinolin, 1,2,3,4-tetrahydrochinolin, azacyklooktan, dekahydrochinolin, piperazin, piperidin, pyrrolidin, thiomorfolin a triazol.

5 Termín „heteroarylalkyl“, jak je používán ve vynálezu, znamená heteroarylovou skupinu, jak je definována výše, navázanou na mateřskou molekulu prostřednictvím alkylénové skupiny, mající jeden až čtyři atomy uhlíku.

10 Termín „chráničá skupina hydroxy funkce“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na snadno odstranitelnou skupinu, o které je známo, že chrání hydroxy skupinu před nežádoucí reakcí v průběhu syntézy, a která je selektivně odstranitelná. Použití chráničích skupin hydroxy funkce je dobře známé v tomto oboru a pro tento účel se používá hodně chráničích skupin, viz např. T. H. Greene a P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley and Sons, New York (1991). Příklady chráničích skupin hydroxy funkce zahrnují, ale není to nikterak
15 omezeno, methylthiomethyl, *tert*-dimethylsilyl, *tert*-butyldifenylsilyl, ethery, např. methoxy-methyl a estery včetně acetylbenzoylu a podobně.

20 Termín „skupina chráničá keton“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na snadno odstranitelnou skupinu, o které je známo, že chrání ketonovou skupinu před nežádoucími reakcemi v průběhu syntézy, a která je selektivně odstranitelná. Použití skupin chráničích keton je dobře známé v oboru a k tomuto účelu se používá mnoho takových chráničích skupin, viz např. T. H. Greene a P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley and Sons, New York (1991). Příklady skupin chráničích keton zahrnují, ale není to nikterak omezeno, ketaly,
25 oximy, *O*-substituované oximy, např. *O*-benzyloxim, *O*-fenylothiomethyloxim, 1-isopropoxy-cyklohexyloxim a podobně.

30 Termín „chráněná hydroxy skupina“ se vztahuje na hydroxy skupinu chráněnou skupinou chráničá hydroxy funkci, jak je definováno výše, zahrnující např. benzoylovou, acetylovou, trimethylsilylovou, triethylsilylovou a methoxymethylovou skupinu.

35 Termín „protogenní organické rozpouštědlo“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na rozpouštědlo, které má tendenci poskytovat protony, jako je alkohol, např. methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, *tert*-butanol a podobně. Taková rozpouštědla jsou odborníkům v oboru dobře známá a bude jim zřejmé, že jednotlivá rozpouštědla nebo jejich směsi jsou vhodná pro určité sloučeniny a reakční podmínky v závislosti na takových faktorech jako je např. rozpustnost
40 činidel, reaktivita činidel a výhodné rozmezí teplot. Další popis protogenních rozpouštědel je uveden v učebnicích organické chemie nebo ve specializovaných monografiích, např.: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick *et al.*, Svazek II, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley and Sons, NY, 1986.

45 Termín „substituovaný aryl“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na zde definovanou arylou skupinu, která je substituována nezávislým nahrazením jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku skupinou Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkoxy substituovanou arylem, halogenalkylem, thioalkoxy skupinou, amino skupinou, alkylamino skupinou, dialkylamino skupinou, merkpto skupinou, nitro skupinou, karboxaldehydem, karboxy skupinou, alkoxykarbo-
50 nylem a karboxamidem. Dále jakýkoliv substituent může být arylová, heteroarylová nebo heterocykloalkylová skupina. Substituované arylové skupiny dále zahrnují tetrafluorfenyl a pentafluorfenyl.

50 Termín „substituovaný heteroaryl“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na zde definovanou heteroarylovou skupinu substituovanou nezávislým nahrazením jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku skupinou Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆alkoxy substituovanou arylem, halogenalkylem, thioalkoxy skupinou, amino skupinou, alkylamino skupinou, dialkylamino skupinou, merkpto skupinou, nitro skupinou, karboxaldehydem, karboxy skupinou,

alkoxykarbonylem a karboxamidem. Dále jakýkoliv substituent může být arylová, heteroarylová nebo heterocykloalkylová skupina.

5 Termín „substituovaný heterocykloalkyl“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na heterocykloalkylovou skupinu, jak je zde definována výše, substituovanou nezávislým nahrazením jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku skupinou Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁-C₃-alkylem, C₁-C₆-alkoxy skupinou, C₁-C₆-alkoxy skupinou substituovanou ariem, halogenaalkylem, thioalkoxy skupinou, amino skupinou, alkylamino skupinou, dialkylamino skupinou, merkpto skupinou, nitro skupinou, karboxaldehydem, karboxy skupinou, alkoxykarbonylem a karboxamidem. Dále jakýkoliv substituent může být arylová, heteroarylová nebo heterocykloalkylová skupina.

15 Ve sloučeninách podle předloženého vynálezu se může nacházet mnoho center asymetrie. Pokud není uvedeno jinak, zahrnuje předkládaný vynález různé stereoizomery a jejich směsi. Tudiž pokud je vazba znázorněna vlnovkou, může představovat směs stereoizomerů nebo konkrétní izomer s určenou nebo neurčenou orientací.

20 Termín „farmaceuticky přijatelný sůl“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na ty soli, které jsou, podle lékařského hodnocení, vhodné pro použití při kontaktu s tkáněmi lidí a nižších zvířat bez nežádoucí toxicity, iritace, alergické odpovědi a podobně, a které mají přijatelný poměr benefit/riziko. Farmaceuticky přijatelné soli jsou v oboru dobře známé. Například, S. M. Berge *et al.* popisuje podrobně farmaceuticky přijatelné soli v J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Soli mohou být připraveny *in situ* během konečné izolace a purifikace sloučenin podle předloženého vynálezu, nebo mohou být připraveny separátně reakcí volné báze s vhodnou organickou kyselinou. Příklady farmaceuticky přijatelných, netoxických adičních solí s kyselinou zahrnují soli aminoskupiny vytvořené s anorganickými kyselinami, např. kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou sírovou a kyselinou chloristou, nebo s organickými kyselinami, např. kyselinou octovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou maleinovou, kyselinou vinnou, kyselinou citronovou, kyselinou jantarovou nebo kyselinou jablčnou nebo soli vytvořené jinými způsoby, např. iontovou výměnou. Další farmaceuticky přijatelné soli zahrnují adipát, alginát, askorbát, aspartát, benzensulfonát, benzoát, bisulfát, boritan, butyrát, kafrát, kafrosulfonát, citrát, cyklopentanpropionát, diglukonát, dodecylsulfát, ethansulfonát, formiát, fumarát, glukohexanoát, glycerofosfát, glukonát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, hydrojodid, 2-hydroxy-ethansulfonát, laktobionát, laktát, laurát, laurylsulfát, malát, maleinan, malonát, methansulfonát, 2-naftalensulfonát, nikotinát, dusičnan, oleát, šťavelan, 35 palmitát, pamoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, fosforečnan, pikrát, pivalát, propionát, stearát, sukcinát, síran, vinan, thiokyanatan, *p*-toluensulfonát, undekanoát, valerát a podobně. Příklady solí alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin zahrnují sodné, lithné, draselné, vápenaté, hořečnaté soli a podobně. Další farmaceuticky přijatelné soli zahrnují, je-li to vhodné, netoxické amoniové, kvartérní amoniové a aminové kationy tvořené s protiionty jako jsou halogeny, hydroxid, karboxylát, síran, fosforečnan, dusitan, nižší alkylsulfonát a arylsulfonát.

45 Termín „farmaceuticky přijatelný ester“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na estery, které se hydrolyzují *in vivo* a zahrnuje ty estery, které se snadno štěpí v lidském těle za vzniku původní sloučeniny nebo její soli. Vhodné esterové skupiny zahrnují, např. estery odvozené od farmaceuticky přijatelných alifatických karboxylových kyselin, zejména alkanových, alkenových, cykloalkanových a alkandioových kyselin, ve kterých alkylová nebo alkenylová část nemá výhodně více než 6 atomů uhlíku. Příklady výhodných esterů zahrnují formiáty, acetáty, propionáty, butyráty, akryláty a ethylsukcináty.

50 Termín „farmaceuticky přijatelná proléčiva“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na ty proléčiva sloučenin podle předloženého vynálezu, která jsou, podle lékařského hodnocení, vhodná pro použití při kontaktu s tkáněmi lidí a nižších zvířat bez nežádoucí toxicity, iritace, alergické odpovědi a podobně, a která mají přijatelný poměr benefit/riziko, a která jsou účinná pro zamýšlené použití, stejně jako zwitteriontové formy sloučenin podle předloženého vynálezu, jsou-li možné. Termín „proléčivo“ se vztahuje na sloučeninu, která je rychle transformována

in vivo za vzniku mateřské sloučeniny výše uvedeného vzorce, např. hydrolyzou v krvi. Podrobný popis je uveden v T. Higuchi a V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, svazek 14, A.C.S. Symposium Series, a v Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

5

Antibakteriální aktivita sloučenin

Representativní sloučeniny podle předloženého vynálezu byly testovány *in vitro* na antibakteriální aktivitu následujícím způsobem: Bylo připraveno dvanáct Petriho misek obsahujících postupná vodná ředění testovaných sloučenin ve směsi s 10 ml sterilizovaného Brain Heart Infusion (BHI) agaru (Difco 0418-01-5). Každá miska byla inokulována 1 : 100 (nebo 1 : 10 pro pomalu rostoucí kmeny, např. *Micrococcus* a *Streptococcus*) ředěním až 32 různých mikroorganismů za použití replikátorového bloku Steers. Inokulované misky byly inkubovány při teplotě 35 až 37 °C po dobu 20 až 24 hodin. Kromě toho byla připravena kontrolní miska za použití BHI agaru neobsahujícího testovanou sloučeninu a byla inkubována na začátku a na konci každého test.

10

15

Dále byla také připravena další miska obsahující sloučeninu se známým účinkem na testovaný organismus a náležící do stejné skupiny antibiotik jako testovaná sloučenina a tato byla inkubována jako další kontrola, jakož i pro srovnání mezi testy. Pro tento účel byl použit erythromycin A.

20

Po inkubaci byla každá miska odečítána vizuálně. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) byla definována jako nejnižší koncentrace léku zastavující růst, což bylo mírné zamlžení kolonií nebo řídké izolované kolonie na místě inokulace ve srovnání s kontrolní kulturou. Výsledky tohoto testu, které jsou uvedeny v tabulce 2, ukazují antibakteriální aktivitu sloučenin podle předloženého vynálezu.

25

Tabulka I

Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Mikroorganismus	Kód organismu	Ery A standard
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	AA	0,2
<i>Staphylococcus aureus</i> A5177	BB	3,1
<i>Staphylococcus aureus</i> A-5278	CC	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> CMX 642A	DD	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC10649M	EE	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i> CMX 553	FF	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i> 1775	GG	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 3519	HH	0,39
<i>Enterococcus faecium</i> ATCC 8043	II	0,05
<i>Streptococcus bovis</i> A-5169	JJ	0,02
<i>Streptococcus agalactiae</i> CMX 508	KK	0,05
<i>Streptococcus pyogenes</i> EES61	LL	0,05
<i>Streptococcus pyogenes</i> 930	MM	>100
<i>Streptococcus pyogenes</i> PIU 2548	NN	6,2
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	OO	0,05
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 4698	PP	0,2
<i>Escherichia coli</i> JUHL	QQ	>100
<i>Escherichia coli</i> SS	RR	0,78
<i>Escherichia coli</i> DC-2	SS	>100
<i>Candida albicans</i> CCH 442	TT	>100
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 114	UU	3,1
<i>Nocardia Asteroides</i> ATCC9970	VV	0,1
<i>Haemophilis Influenzae</i> DILL AMP R	WW	4
<i>Streptococcus Pneumonia</i> ATCC6303	XX	0,06
<i>Streptococcus Pneumonia</i> GYR 1171	YY	0,06
<i>Streptococcus Pneumonia</i> 5979	ZZ	>128
<i>Streptococcus Pneumonia</i> 5649	ZZA	16

Tabulka 1, pokračování

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

* chybějící data jsou označena "-"

Tabulka 1, pokračování

Kód organismu	Příklad 10	Příklad 12	Příklad 14	Příklad 15	Příklad 16	Příklad 17	Příklad 18
AA	6,2	6,2	1,56	6,2	1,56	1,56	0,2
BB	6,2	3,1	1,56	6,2	1,56	1,56	0,2
CC	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
DD	6,2	6,2	3,1	6,2	1,56	1,56	0,2
EE	6,2	6,2	3,1	6,2	1,56	1,56	0,2
FF	6,2	6,2	3,1	6,2	1,56	1,56	0,2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
HH	6,2	12,5	1,56	6,2	1,56	1,56	0,2
II	6,2	1,56	0,78	1,56	0,78	1,56	0,2
JJ	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,39	-
KK	1,56	0,78	0,2	0,2	0,39	0,78	0,2
LL	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,78	0,2
MM	>100	>100	50	100	>100	25	100
NN	1,56	1,56	0,78	3,1	0,78	0,78	0,1
OO	0,2	0,39	0,39	0,78	0,2	0,39	-
PP	1,56	0,78	0,78	3 1	0,78	0,78	0,2
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
RR	1,56	0,39	6,2	6,2	6,2	12,5	0,39
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
UU	12,5	-	3,1	6,2	3,2	3,1	-
VV	1,56	0,39	3,1	1,56	1,56	3,1	0,1
WW	64	32	128	>64	128	64	16
XX	2	0,25	1	1	1	1	0,03
YY	2	-	0,25	1	0,25	0,5	-
ZZ	>128	>128	128	32	128	32	128
ZZA	4	2	2	1	2	2	0,25

Tabulka 1, pokračování

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

Tabulka 1, pokračování

Kód organismu	Příklad 104	Příklad 171	Příklad 172	Příklad 173	Příklad 174	Příklad 175	Příklad 176
AA	0,05	0,1	100	12,5	3,1	0,2	1,56
BB	0,05	0,05	100	50	3,1	0,39	0,78
CC	>100	>100	100	100	>100	25	>100
DD	0,05	0,05	100	12,5	3,1	0,78	1,56
EE	0,1	0,02	100	12,5	3,1	0,78	0,78
FF	0,1	0,05	> 100	12,5	3,1	0,78	0,78
GG	>100	>100	100	100	>100	12,5	100
HH	0,05	0,2	100	12,5	3,1	0,78	0,78
II	0,05	0,05	100	1,56	3,1	0,02	0,2
JJ	0,01	≤0,005	25	0,78	0,2	0,02	0,05
KK	0,01	0,02	50	0,78	0,39	0,02	0,005
LL	≤0,005	≤0,005	50	0,78	0,39	0,01	0,05
NN	1,56	25	50	50	>100	3,1	50
NN	0,1	0,2	25	3,1	1,56	0,39	0,2
OO	≤0,005	0,01	50	0,78	0,39	0,05	0,05
PP	0,05	0,39	100	3,1	0,78	0,1	0,2
QQ	50	25	>100	>100	>100	>100	>100
RR	0,39	0,39	>100	50	12,5	0,78	3,1
SS	50	25	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
UU	0,39	0,78	50	3,1	3,1	0,78	0,78
VV	0,01	0,05	25	6,2	0,78	0,39	1,56
WW	2	2	>128	128	128	64	64
XX	0,03	0,03	16	2	1	0,03	0,25
YY	0,03	0,03	16	2	1	0,03	0,25
ZZ	16	>16	64	32	>128	8	64
ZZA	0,25	1	32	4	2	2	0,25

Tabulka 1, pokračování

Kód organismu	Příklad 179	Příklad 180	Příklad 181	Příklad 182	Příklad 183	Příklad 184	Příklad 185
AA	6,2	0,1	6,2	0,39	25	3,1	0,1
BB	6,2	0,1	6,2	0,2	25	1,56	0,1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	6,2	0,1	6,2	0,39	25	3,1	0,1
EE	6,2	0,1	6,2	0,39	25	3,1	0,1
FF	6,2	0,1	6,2	0,39	25	1,56	0,1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	12,5	0,1	12,5	0,78	25	3,1	0,1
II	1,56	0,05	0,78	0,1	3,1	0,2	0,05
JJ	0,39	0,02	0,1	0,01	0,78	0,1	<=0,005
KK	0,39	0,05	0,2	0,05	1,56	0,1	0,01
LL	0,39	0,02	0,1	0,01	1,56	0,1	0,01
MM	>100	25	>100	100	>100	25	>100
NN	0,78	0,2	0,78	0,39	3,1	1,56	0,2
OO	1,56	0,02	0,78	0,02	6,2	0,39	0,01
PP	3,1	0,1	1,56	0,39	25	0,78	0,1
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
RR	6,2	0,2	1,56	0,39	25	25	0,39
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	12,5	0,2	12,5	0,39	>100	6,2	3,1
VV	3,1	0,1	0,39	0,2	1,56	3,1	0,1
WW	>128	4	64	8	>128	>128	8
XX	0,5	0,03	1	0,125	2	1	0,03
YY	0,5	0,03	1	0,25	2	0,5	0,03
ZZ	>128	128	>128	>128	>128	32	>128
ZZA	0,5	0,25	2	2	2	2	0,5

Tabulka 1, pokračování

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

Tabulka 1, pokračování

Kód organismu	Příklad 193	Příklad 194	Příklad 195	Příklad 196	Příklad 197	Příklad 198	Příklad 199
AA	0,05	0,05	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1
BB	0,1	0,05	-	-	0,1	0,05	0,1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,1	0,05	0,05	0,1	0,1	0,05	0,1
EE	0,1	0,1	0,05	0,1	0,2	0,05	0,1
FF	0,1	0,05	0,05	0,1	0,2	0,02	0,1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,1	0,05	0,05	0,2	0,1	0,1	0,1
II	0,02	0,02	0,05	0,05	0,05	0,02	≤0,05
JJ	0,01	≤0,005	0,01	≤0,005	≤0,005	<0,005	≤0,05
KK	0,01	0,01	0,05	≤0,005	≤0,005	≤0,005	≤0,05
LL	≤0,005	0,01	0,02	≤0,005	≤0,005	≤0,005	-
MM	25	0,78	1,56	>100	100	0,39	50
NN	0,05	0,05	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1
OO	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	≤0,005	0,05
PP	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1
QQ	100	50	50	>100	100	50	100
RR	4,2	0,39	0,2	0,39	0,2	0,1	0,39
SS	>100	100	50	>100	140	50	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,39	0,78	0,39	0,2	1,56	0,39	0,78
VV	0,05	≤0,005	0,05	0,1	0,1	0,02	0,1
WW	4		1	8	2	1	4
XX	0,03	≤0,004	0,03	0,03	0,03	≤0,004	0,008
YY	0,015	≤0,004	0,015	0,03	0,03	≤0,004	0,008
ZZ	>128	64	4	>128	64	4	>128
ZZA	0,25	0,25	0,25	0,35	0,5	0,125	0,25

Tabulka 1, pokračování

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

Tabulka 1, pokračování

Kód organismu	Příklad 207	Příklad 208	Příklad 209	Příklad 210	Příklad 211	Příklad 212	Příklad 213
AA	0,1	0,1	0,05	0,1	0,05	0,39	0,2
BB	0,1	0,39	-	-	0,05	0,39	0,2
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2
EE	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2
FF	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,39	0,2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,1	0,2	0,1	0,1	0,05	0,39	0,2
II	0,02	0,1	0,02	0,02	0,01	0,1	0,1
JJ	≤0,005	0,01	0,05	≤0,005	0,01	≤0,005	0,05
KK	≤0,005	0,01	0,01	≤0,005	0,01	0,1	0,05
LL	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,05	0,02
MM	1,56	0,78	3,1	0,78	3,1	25	100
NN	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1	0,39	0,39
OO	0,01	0,01	0,01	0,03	0,01	0,05	0,05
PP	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,39	0,2
QQ	25	25	100	50	25	>100	100
RR	0,2	0,39	0,2	0,2	0,2	0,39	0,39
SS	50	50	>100	>100	50	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,39	0,78	0,78	0,78	0,39	0,78	0,39
VV	0,02	0,2	0,02	0,03	0,05	0,2	0,39
WW	2	2	2	2	2	8	4
XX	0,015	0,03	0,03	0,015	≤0,004	0,125	0,03
YY	0,015	0,03	0,03	≤0,004	≤0,004	0,25	0,03
ZZ	64	4	4	4	16	128	>128
ZZA	0,5	1	0,5	0,25	0,25	1	1

Tabulka 1, pokračování

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

Tabulka 1, pokračování

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

Tabulka 1, pokračování

Kód organismu	Příklad 229	Příklad 230	Příklad 231	Příklad 232	Příklad 233	Příklad 234	Příklad 235
AA	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
BB	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
EE	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2
FF	0,2	0,2	0,05	0,1	0,1	0,1	0,2
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2
QQ	0,05	0,05	0,02	0,02	0,05	0,05	0,05
JJ	$\leq 0,005$	$\leq 0,005$	0,02	0,02	0,02	$\leq 0,005$	0,01
KK	0,02	$\leq 0,005$	0,02	0,02	0,02	0,05	0,01
LL	0,01	$\leq 0,005$	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01
MM	50	>100	100	>100	100	100	25
NN	0,2	0,05	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2
OO	0,02	0,05	0,02	0,02	0,02	0,01	0,05
PP	0,05	0,2	0,1	0,2	0,2	0,1	0,39
QQ	>100	100	100	25	50	50	>100
RR	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39	0,78
SS	>100	>100	100	>100	50	50	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	1,56	0,78	0,78	0,39	0,78	0,78	0,78
VV	0,2	0,05	0,05	0,05	0,05	0,1	3,1
WW	2	2	2	2	2	2	4
XX	$\leq 0,004$	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
YY	$\leq 0,004$	0,015	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
ZZ	>128	128	>128	>128	64	>128	32
ZZA	0,125	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5

Tabulka 1, pokračování

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

Tabulka 1, pokračování

Kód organismu	Příklad 243	Příklad 244	Příklad 245	Příklad 246	Příklad 247	Příklad 248	Příklad 249
AA	0,05	0,1	0,1	0,78	0,05	0,05	0,1
BB	0,05	0,2	0,2	0,78	0,05	0,05	0,1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,05	0,2	0,2	0,78	0,05	0,05	0,2
EE	0,1	0,2	0,2	0,78	0,05	0,05	0,2
FF	0,05	0,1	0,2	0,78	0,05	0,02	0,1
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,1	0,2	0,1	0,78	0,05	0,05	0,1
II	0,02	0,05	0,05	0,2	0,02	0,02	0,05
JJ	0,02	0,01	0,05	0,1	≤0,005	0,02	0,01
KK	0,02	≤0,005	0,02	0,2	0,01	≤0,005	0,02
LL	0,02	0,02	0,02	0,2	0,01	≤0,005	0,02
MM	6,2	1,56	0,78	>100	0,39	0,39	100
NN	0,1	0,2	0,1	0,39	0,1	0,1	0,1
OO	0,02	0,02	0,05	0,2	0,01	0,02	0,01
PP	0,02	0,2	0,2	0,78	0,02	0,1	0,1
QQ	50	50	50	> 100	25	50	100
RR	0,2	0,1	0,05	0,78	0,2	0,39	0,39
SS	50	25	25	> 100	25	50	> 100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,39	0,78	0,78	50	0,39	0,39	0,39
VV	0,05	0,02	0,05	0,78	0,01	0,02	0,1
WW	4	2	2	16	1	1	4
XX	0,03	0,03	0,03	0,25	≤0,004	0,03	0,03
YY	0,03	0,03	0,03	0,125	≤0,004	0,03	0,03
ZZ	128	64	64	>128	4	4	>128
ZZA	0,25	0,5	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25

Tabulka 1, pokračování

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

Tabulka 1, pokračování

Kód organismu	Příklad 257	Příklad 258	Příklad 259	Příklad 260	Příklad 261A	Příklad 261B	Příklad 262
AA	0,2	0,78	6,2	25	6,2	3,1	0,78
BB	0,2	0,39	6,2	25	6,2	3,1	0,78
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,2	0,78	12,5	25	12,5	6,2	0,78
EE	0,2	0,39	6,2	25	12,5	3,1	0,78
FF	0,2	0,78	6,2	25	12,5	3,1	0,78
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,2	0,78	6,2	25	6,2	6,2	0,78
II	0,1	0,39	0,78	3,1	1,56	0,78	0,39
JJ	0,01	0,05	0,39	0,78	0,39	0,39	≤0,005
KK	0,05	0,1	0,78	0,78	0,39	0,39	0,05
LL	0,01	0,05	0,39	0,78	0,39	0,39	0,1
MM	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
NN	0,2	0,2	1,56	12,5	1,56	0,78	0,78
OO	0,05	0,1	0,78	1,56	0,78	0,39	0,1
PP	0,2	0,39	1,56	3,1	3,1	1,56	0,39
QQ	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
RR	0,78	0,78	1,56	6,2	6,2	6,2	1,56
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,39	12,5	12,5	>100	25	25	6,2
VV	0,2	0,39	3,1	50	6,2	6,2	0,39
WW	8	32	128	64	64	32	16
XX	0,125	0,03	1	2	1	0,5	0,03
YY	0,125	0,03	1	1	1	0,5	0,03
ZZ	128	>128	>128	>64	>128	>128	>128
ZZA	0,5	0,125	4	16	2	1	0,5

Tabulka 1, pokračování

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

Tabulka 1, pokračování

Kód organismu	Příklad 270	Příklad 271	Příklad 272	Příklad 273	Příklad 274	Příklad 275	Příklad 276
AA	0,1	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,39
BB	0,1	0,78	0,1	0,2	0,1	0,2	0,78
CC	>100	>100	100	>100	>100	>100	50
DD	0,1	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,39
EE	0,2	0,78	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78
FF	0,1	0,39	0,1	0,2	0,05	0,2	0,78
GG	>100	100	50	>100	>100	>100	25
HH	0,1	0,39	0,2	0,2	0,1	0,2	0,78
II	0,05	0,39	0,05	0,1	0,05	0,1	0,2
JJ	0,05	0,1	0,02	0,02	0,01	0,01	0,02
KK	0,05	0,2	0,02	0,02	0,01	0,05	0,1
LL	0,05	0,1	0,05	0,05	0,01	0,02	0,02
MM	3 1	6,2	3,1	12,5	6,2	12,5	25
NN	0,2	0,39	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
OO	0,02	0,2	0,05	0,05	0,01	0,02	0,1
PP	0,2	0,78	0,2	0,39	0,1	0,2	0,39
QQ	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
RR	0,39	3,1	0,78	0,78	0,2	0,78	6,2
SS	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
UU	0,39	1,56	0,2	0,78	0,78	0,39	0,78
VV	0,1	0,78	0,2	0,39	0,05	0,2	1,56
WW	16	64	32	8	4	8	8
XX	0,03	0,35	0,03	0,03	≤0,004	0,03	0,125
YY	0,03	0,25	0,03	0,03	≤0,004	0,03	0,125
ZZ	2	8	16	16	8	4	16
ZZA	0,25	1	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5

Tabulka 1, pokračování

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

Tabulka 1, pokračování

Kód organismu	Příklad 284	Příklad 285	Příklad 286	Příklad 287	Příklad 288	Příklad 289
AA	0,2	3,1	6,2	0,1	0,1	0,2
BB	0,2	3,1	6,2	0,1	0,2	0,2
CC	50	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,2	3,1	6,2	0,1	0,39	0,2
EE	0,2	3,1	6,2	0,1	0,39	0,2
FF	0,2	3,1	6,2	0,02	0,39	0,2
GG	50	>100	>100	100	100	>100
HH	0,2	3,1	6,2	0,1	0,39	0,2
II	0,05	0,39	1,56	0,05	0,39	0,2
JJ	0,02	0,2	0,39	0,02	0,01	0,02
KK	0,02	0,2	0,2	0,02	0,02	0,1
LL	$\leq 0,005$	0,05	0,78	0,02	0,1	0,1
MM	25	100	100	3,1	12,5	>100
NN	0,2	0,78	1,56	0,1	0,39	0,39
OO	0,05	0,39	1,56	0,02	0,02	0,05
PP	0,2	0,39	3,1	0,2	0,39	0,39
QQ	>100	>100	>100	50	>100	>100
RR	1,56	12,5	12,5	0,39	3,1	3,1
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	50	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,2	6,2	25	0,39	0,39	1,56
VV	0,78	1,56	12,5	0,05	0,39	0,39
WW	4	>128	128	2	8	64
XX	0,03	0,25	1	0,03	0,125	0,25
YY	0,03	0,25	0,5	0,03	0,125	0,25
ZZ	32	64	64	4	16	>128
ZZA	0,25	1	2	0,5	1	1

Tabulka 1, pokračování

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

Farmaceutické kompozice

Farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu zahrnují terapeuticky účinné množství sloučeniny podle předloženého vynálezu vytvořené spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči. Termín „farmaceuticky přijatelný nosič“, jak je používán ve vynálezu, se vztahuje na netoxický, inertní pevné, semipevné nebo kapalné plnivo, ředící prostředek nebo enkapsulační látku, nebo jakýkoliv typ pomocné látky. Některými příklady látek, které mohou sloužit jako farmaceuticky přijatelné nosiče, jsou cukry, např. laktóza, glukóza a sacharóza; škroby, např. kukuřičný škrob a bramborový škrob; celulóza a její deriváty, např. karboxymethylcelulóza sodná, ethylcelulóza a acetát celulózy; práškový tragant; slad; želatina; talek; excipienty, např. kakaové máslo a vosky; oleje, např. podzemnicový olej, olej z bavlníkových semen; saflorový olej; sezamový olej; olivový olej; kukuřičný olej a sojový olej; glykoly; např. propylenglykol; estery, např. ethyloleát a ethyllaurát; agar; pufrovací činidla, např. hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý; kyselina alginová; voda bez pyrogenu; izotonický roztok; Ringerův roztok; ethylalkohol; a roztoky fosfátového pufru, stejně jako mohou být v přípravku obsaženy jiné netoxické kompatibilní lubrikans, např. laurylsulfát sodný a stearát hořečnatý, jakož i barvicí, uvolňovací a potahovací prostředky, sladidla, ochucovadla, konzervační a antioxidační prostředky, podle rozhodnutí výrobce. Farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu mohou být podávány lidem nebo jiným zvířatům perorálně, rektálně, parenterálně, intracisternálně, intravaginálně, intraperitoneálně, lokálně (jako prášky, masti nebo kapky), bukalně nebo v orálním nebo nasálním spreji.

Tekuté dávkovací formy pro perorální podání zahrnují farmaceuticky přijatelné emulze, mikroemulze, roztoky, suspenze, sirupy a léčebné nápoje. Kromě aktivních sloučenin mohou tekuté dávkovací formy obsahovat inertní ředidla běžně používaná v oboru, např. voda nebo jiná rozpouštědla, solubilizační činidla a emulgační činidla např. ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylkarbonát, ethylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (konkrétně bavlníkový, podzemnicový, kukuřičný, klíčkový, olivový, ricinový a sezamový olej), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery mastných kyselin se sorbitanem a jejich směsi. Kromě inertních ředidel mohou také perorální kompozice obsahovat pomocná činidla, např. smáčecí, emulgační a suspendační prostředky, sladidla, ochucovadla a prostředky upravující vůni.

Injikovatelné preparáty, např. sterilní injikovatelné vodné nebo olejovité suspenze, mohou být připraveny způsoby, které jsou známy v oboru, za použití vhodných dispergačních nebo smáčecích a suspendačních prostředků. Sterilní injikovatelné preparáty mohou být také sterilní injikovatelný roztok, suspenze nebo emulze v netoxickém, parenterálně přijatelném ředícím roztoku nebo rozpouštědlu, např. jako roztoky v 1,3-butandiolu. Mezi přijatelné nosiče a rozpouštědla, která mohou být použita, patří voda, Ringerův roztok, U.S.P. a izotonický roztok chloridu sodného. Navíc jsou jako rozpouštědlo nebo suspendační médium běžně používány sterilní, netuhnoucí oleje. Pro tento účel může být použit jakýkoliv nedráždivý netuhnoucí olej, včetně syntetických mono- nebo diglyceridů. Dále jsou při přípravě injikovatelných preparátů používány mastné kyseliny, např. kyselina olejová.

Injikovatelné formulace mohou být sterilizovány, např. filtrací přes bakteriální filtr, nebo inkorporací sterilizačního činidla ve formě sterilních pevných kompozic, které mohou být rozpuštěny nebo dispergovány ve sterilní vodě nebo jiném sterilním injikovatelném médiu před použitím.

Za účelem prodloužení účinku léku je často žádoucí absorpci léku z místa podkožní nebo intramuskulární injekce. Tohoto cíle může být dosaženo použitím kapalné suspenze krystalického nebo amorfního materiálu se špatnou rozpustností ve vodě. Rychlost absorpce léku potom závisí na rychlosti jeho rozpouštění, která může zase záviset na velikosti krystalů a krystalické formě. Alternativně je zpomalené absorpce parenterálně podané lékové formy dosaženo rozpuštěním nebo suspendováním léčiva v olejovitém nosiči. Injikovatelné depotní formy jsou připraveny

vytvořením mikroenkapsulovaných matric léku v biodegradovatelných polymerech, např. poly-laktidpolyglykolid. V závislosti na poměru léku vůči polymeru a na charakteru použitého polymeru může být kontrolována rychlost uvolňování léku. Příklady jiných biodegradovatelných polymerů zahrnují poly(ortoestery) a poly(anhydridy). Depotní injikovatelné formulace jsou také
5 připraveny zachycením léku v liposomech nebo mikroemulzích, které jsou kompatibilní s tkáněmi.

Kompozice pro rektální nebo vaginální podání jsou výhodně čípky, které mohou být připraveny smícháním sloučenin podle předloženého vynálezu s vhodnými nedráždivými excipienty nebo
10 nosiči, např. kakaové máslo, polyethylenglykol nebo vosk, které jsou při laboratorní teplotě v pevném stavu, ale při tělesné teplotě zkapalní, a proto tají v konečníku nebo ve vagině a uvolňují aktivní sloučeninu.

Pevné dávkovací formy pro orální podání zahrnují kapsle, tablety, pilulky, prášky a granule. V takových pevných dávkových formách je aktivní sloučenina smíchána s alespoň jedním
15 inertním, farmaceuticky přijatelným excipientem nebo nosičem, např. citrát sodný nebo hydrogenfosforečnan vápenatý a/nebo a) plnidly nebo nastavovacími plnivými jako jsou škroby, laktóza, sacharóza, glukóza, manitol a kyseliny a křemičitá, b) pojívy, např. karboxymethylcelulóza, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharóza a akacie, c) zvlhčovacími činidly, např. glycerol, d) dezintegračními prostředky, např. agar-agar, uhličitán vápenatý, bramborový nebo topiokový
20 škrob, kyselina alginová, některé křemičitany a uhličitán sodný, e) prostředky zpomalujícími rozpouštěním, např. parafin, f) prostředky urychlujícími absorpci, např. kvartérní amoniové sloučeniny, g) smáčecími prostředky, např. cetylalkohol a glycerolmonostearát, h) absorbenty, např. kaolin a bentonitová klovatina, a i) lubrikačními prostředky, např. talek, stearan vápenatý, stearan
25 hořečnatý, pevné polyethylenglykoly, laurylsíran sodný a jejich směsi. V případě kapslí, tablet a pilulek může dávkovací forma také obsahovat pufrovací prostředky.

Pevné kompozice podobného typu mohou být také použity jako náplně do slabě nebo hustě
30 plněných želatinových kapslí za použití přísad, např. laktózy nebo mléčného cukru, jakož i vysokomolekulárních polyethylenglykolů a podobně.

Pevné dávkovací formy tablet, dražé, kapslí, pilulek a granulí mohou být připraveny s potahy a obaly, jako jsou enterální povlaky a jiné povlaky dobře známé v oboru přípravy farmaceutických
35 prostředků. Tyto mohou případně obsahovat činidla nepropustná pro světlo a mohou mít takové složení, že budou uvolňovat pouze aktivní složku(y), nebo preferenčně v určité části střevního traktu, případně zpomalením způsobem. Příklady potahovacích kompozic, které mohou být použity, zahrnují polymerní látky a vosky.

Pevné kompozice podobného typu mohou být také použity jako náplně do slabě nebo hustě
40 plněných želatinových kapslí za použití takových excipientů jako je např. laktóza nebo mléčný cukr, jakož i vysokomolekulárních polyethylenglykolů a podobně.

Aktivní sloučeniny mohou být také v mikroenkapsulované formě s jedním nebo více excipienty uvedenými výše. Pevné dávkové formy tablet, dražé, kapslí, pilulek a granulí mohou být
45 připraveny s povlaky a obaly, např. enterální povlaky, povlaky kontrolujícími uvolňování a jiné potahy dobře známé v oboru přípravy farmaceutických prostředků. V takových pevných dávkových formách může být aktivní sloučenina smíchána s alespoň jedním inertním ředidlem, např. sacharózou, laktózou nebo škrobem. Takové dávkovací formy mohou také obsahovat, jak je v praxi běžné, další látku jinou než inertní ředidla, např. lubrikanty pro tabletování a další
50 pomocná činidla pro tabletování, např. stearan hořečnatý a mikrokrytalická celulóza. V případě kapslí, tablet a pilulek může dávkovací forma také obsahovat pufrovací prostředky, které mohou případně obsahovat prostředky nepropouštějící světlo a mohou mít takové složení, že budou uvolňovat aktivní složku(y) pouze, nebo preferenčně v určité části střevního traktu, případně zpomaleným způsobem. Příklady potahovacích kompozic, které mohou být použity, zahrnují
55 polymerní látky a vosky.

Dávkovací formy pro místní nebo transdermální podání sloučeniny podle předloženého vynálezu zahrnují masti, pasty, krémy, pleťová mléka, gely, zásypy, roztoky, spreje, inhalační prostředky nebo náplasti. Aktivní složka je smíchána za sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem a jakýmkoliv potřebným konzervačním prostředkem nebo pufrem. Oční preparáty, ušní kapky, oční kapky také spadají rovněž do rozsahu předloženého vynálezu.

Masti, pasty, krémy a gely mohou obsahovat, kromě aktivní sloučeniny podle předloženého vynálezu, přísady jako jsou živočišné a rostlinné tuky, oleje, vosky, parafíny, škrob, tragant, deriváty celulózy, polyethylenglykoly, silikony, bentonity, kyselinu křemičitou, talek a oxid zinečnatý nebo jejich směs.

Prášky a spreje mohou obsahovat, kromě sloučenin podle předloženého vynálezu, excipienty, např. laktózu, talek, kyselinu křemičitou, hydroxid hlinitý, křemičitany vápenatý a polyamidový prášek, nebo směsi těchto látek. Spreje mohou dále obsahovat běžné propelanty, např. chlorfluorhydrogenuhlíkaté sloučeniny.

Transdermální náplasti mají tu výhodu, že umožňují kontrolované podání sloučeniny do těla. Takové dávkovací formy mohou být připraveny rozpouštěním nebo dispergováním sloučeniny ve správném médiu. Prostředky zvyšující absorpci mohou být také použity pro zvýšení prostupu sloučeniny přes kůži. Rychlost může být řízena buď membránou kontrolující míru prostupu, nebo dispergováním sloučeniny v polymerní matici nebo gelu.

Podle způsobu léčení podle předloženého vynálezu je prevence nebo léčba bakteriálních infekcí u pacientů, např. lidí nebo nižších savců, prováděna podáním terapeuticky účinného množství sloučeniny podle předloženého vynálezu pacientovi, v takovém množství a po takovou dobu, která je nutná pro dosažení požadovaného výsledku. „Terapeuticky účinné množství“ sloučeniny podle předloženého vynálezu znamená množství sloučeniny, které je dostatečné pro léčbu bakteriálních infekcí s přijatelným poměrem benefit/riziko použitelným pro kterékoliv ošetření. Mělo by být nicméně jasné, že celková denní dávka sloučenin a kompozic podle předloženého vynálezu bude určena ošetřujícím lékařem podle zkušeností z oboru. Specifická, terapeuticky účinná dávka pro jakéhokoliv pacienta bude záviset na mnoha faktorech včetně typu a závažnosti léčeného onemocnění; na aktivitě konkrétní použité sloučeniny; na konkrétní použité kompozici; na věku, tělesné hmotnosti, celkovém zdravotním stavu, pohlaví a stravovacích zvyklostech pacienta; na době podání, způsobu podání a rychlosti vylučování konkrétní použité sloučeniny; na trvání terapie; na lécích použitých v kombinaci nebo současně s konkrétní použitou sloučeninou; a na podobných faktorech, které jsou v oboru dobře známé.

Celková denní dávka sloučenin podle předloženého vynálezu podaná lidem nebo jiným savcům v jedné dávce nebo v dělených dávkách může být např. od 0,01 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti a den nebo obvykleji pohybuje v rozmezí od 0,1 do 25 mg/kg tělesné hmotnosti. Jedna dávka kompozic může obsahovat taková množství nebo jejich podíly tak, aby mohla být vytvořena denní dávka. Obecně, léčebné režimy podle předloženého vynálezu zahrnují podání od 10 mg do 2000 mg sloučenin(y) podle předloženého vynálezu na den v jedné dávce nebo ve více dávkách pacientovi, který potřebuje takovou léčbu.

Zkratky

V následujícím popisu schémat a příkladů byly použity tyto zkratky: AIBN pro azobisisobutyronitril; Bu₃SnH pro tributylecínhydrid; CDI pro karbonyldiimidazol; DBU pro 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undek-7-en; DEAD pro diethylazodikarboxylát; DMF pro dimethylformamid; DMSO pro dimethylsulfoxid; DPPA pro difenylfosforylazid; Et₃N pro triethylamin; EtOAc pro ethylacetát; Et₂O pro diethylether; EtOH pro ethanol; HOAc pro kyselinu octovou; MeOH pro methanol; NaN(TMS)₂ pro bis(trimethylsilyl)amid sodný; NMMO pro *N*-oxid *N*-methylmorfolinu; TEA pro triethylamin; THF pro tetrahydrofuran; a TPP pro trifenylfosfin.

Místo syntézy

Sloučeniny a způsoby podle předloženého vynálezu budou lépe pochopeny v souvislosti s následujícími schémata I-IV (které jsou uvedeny po textu popisujícím schémata), jež ukazují metody, kterými mohou být připraveny sloučeniny podle našich vynálezů. Sloučeniny podle předloženého vynálezu, související a podobné sloučeniny jsou připraveny reprezentujícími metodami, jež jsou uvedeny níže. Skupiny A, B, D, E, W, X, Y, Z, R^a, R^b, R^p a R^d mají shora definovaný význam, není-li uvedeno jinak.

Příprava sloučenin vzorce VIII z erythromycinu A je uvedena ve schématech Ia a Ib. Příprava chráněného erythromycinu A je popsána v následujících US patentech US 4 990 602; US 4 331 803; US 4 680 368 a US 4 670 549 a evropské přihlášce vynálezu EP 260 398. Obecně C-9-karbonylová skupina sloučeniny I je chráněna jako oxim (V je =N-O-R³ nebo =N-O-C(R⁸)(R⁹)-O-R³, kde R³ má shora definovaný význam a R⁸ a R⁹ jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující (a) vodík, (b) nesubstituovaný C₁-C₁₂-alkyl, (c) C₁-C₁₂-alkyl substituovaný arylem a (d) C₁-C₁₂-alkyl substituovaný substituovaným arylem, nebo R⁹ a R¹⁰ spolu dohromady s uhlíkem, na který jsou navázány, tvoří C₃-C₁₂-cykloalkylový kruh). Zejména výhodnou chránicí skupinou V pro karbonylovou skupinu je O-(1-isopropoxycyklohexyl)oxim.

2'- a 4''-hydroxy skupiny sloučeniny 2 jsou chráněny reakcí s vhodným činidlem chránícím hydroxy funkci, např. činidla popsaná v T. W. Greene a P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., John Wiley and Sons, New York (1991). Skupiny chránící hydroxy funkci zahrnují např. anhydrid kyseliny octové, anhydrid kyseliny benzoové, benzylchlorformiát, hexamethyldisilazan nebo trialkylsilylchlorid v aprotickém rozpouštědle. Příklady aprotických rozpouštědel zahrnují dichlormethan, chloroform, DMF, tetrahydrofuran (THF), N-methylpyrrolidinon, dimethylsulfoxid, diethylsulfoxid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, triamid kyseliny hexamethylfosforečné, jejich směsi nebo směsi jednoho z těchto rozpouštědel s etherem, tetrahydrofuranem, 1,2-dimethoxyethanem, acetonitrilem, ethylacetátem, acetonem atd. Aprotická rozpouštědla nepříznivě neovlivňují reakci a jsou výhodně dichlormethan, chloroform, DMF, tetrahydrofuran (THF), N-methylpyrrolidinon nebo jejich směsi. Chránění 2'- a 4''-hydroxy skupin sloučeniny 2 může být provedeno postupně nebo najednou za vzniku sloučeniny 3, kde R^p je skupina chránící hydroxy funkci. Výhodná chránicí skupina R^p je trimethylsilyl.

6-hydroxy skupina sloučeniny 3 je potom alkylována reakcí s alkylačním činidlem v přítomnosti báze za vzniku sloučeniny 4. Alkylační činidla zahrnují alkylochlořidy, bromidy, jodidy nebo alkylsulfonáty. Specifické příklady alkylačních činidel zahrnují allylbromid, propargylbromid, benzylbromid, 2-fluorethylbromid, 4-nitrobenzylbromid, 4-chlorbenzylbromid, 4-methoxybenzylbromid, α-brom-p-toluennitril, cinnamylbromid, methyl-4-bromkrotonát, krotylbromid, 1-brom-2-penten, 3-brom-1-propenylfenylsulfon, 3-brom-1-trimethylsilyl-1-propyn, 3-brom-2-oktyn, 1-brom-2-butyn, 2-pikolylchlorid, 3-pikolylchlorid, -pikolylchlorid, 4-brommethylchinolin, bromacetonitril, epichlorhydrin, bromfluormethan, bromnitromethan, methylbromacetát, methoxymethylchlorid, bromacetamid, 2-bromacetofenon, 1-brom-2-butanon, bromchlormethan, brommethylfenylsulfon, 1,3-dibrom-1-propen a podobně. Příklady allylsulfonátů zahrnují: allyl-O-tosylát, 3-fenylpropyl-O-trifluormethansulfonát, n-butyl-O-methansulfonát a podobně. Mezi příklady použitých rozpouštědel patří aprotická rozpouštědla, např. dimethylsulfoxid, diethylsulfoxid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidinon, hexamethyltriamid kyseliny fosforečné, jejich směsi nebo směsi jednoho z těchto rozpouštědel s etherem, tetrahydrofuranem, 1,2-dimethoxyethanem, acetonitrilem, ethylacetátem, acetonem a podobně. Příklady bází, které mohou být použity, zahrnují hydroxid draselný, hydroxid cesný, tetraalkylammonium-hydroxid, hydrid sodný, hydrid draselný, isopropoxid draselný, *tert*-butoxid draselný, isobutoxid draselný a podobně.

Odstranění chránících skupin z 2'- a 4''-hydroxylových skupin je potom provedeno způsobem popsaným v literatuře, např. v T. W. Greene a P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic

Synthesis, 2nd ed., John Wiley and Sons, New York (1991). Podmínky použité pro odstranění chránících skupin z 2'- a 4'' hydroxylových skupin mají obvykle za následek konverzi X na =N-OH. (např. použití kyseliny octové v acetonitrilu a vodě vede k odstranění chránících skupin z 2'- a 4''-hydroxylových skupin a ke konverzi X z =N-O-R³ nebo =N-O-C(R⁸)(R⁹)-O-R³, kde R³, R⁸ a R⁹ mají shora definovaný význam, na =N-OH). Není-li tomu tak, pak je konverze provedena ve zvláštním kroku.

Deoximační reakce může být provedena způsoby popsány v literatuře, např. v Greene (výše) a dalších. Příklady deoximačních činidel jsou anorganické sloučeniny oxidy síry, např. hydrogenuhlíčan sodný, pyrosíran sodný, thiosíran sodný, síran sodný, siřičitan sodný, hydrosulfit sodný, metabisulfit sodný, dithionát sodný, thiosíran draselný, metabisulfit draselný a podobně. Příklady použitých rozpouštědel jsou protická rozpouštědla, např. voda, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, trimethylsilanol nebo směs jednoho nebo více uvedených rozpouštědel a podobně. Deoximační reakce je lépe provedena v přítomnosti organických kyselin, např. kyseliny mravenčí, kyseliny octové a kyseliny trifluorocetové. Použité množství kyseliny je od asi 1 do asi 10 ekvivalentů použitého množství sloučeniny 5. Ve výhodném provedení je deoximace provedena použitím organické kyseliny, např. kyseliny mravenčí v ethanolu a vodě, za vzniku požadovaného produktu 6.

Konverze 6-substituovaného derivátu erythromycinu na 6-substituovaný ketolid je popsána ve schématu 1b. Kladinosová skupina makrolidu 6 je odstraněna buď kyselou hydrolyzou za mírných podmínek ve vodě nebo enzymatickou hydrolyzou za vzniku sloučeniny 7. Mezi příklady kyselin patří zředěná kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina chloristá, kyselina chlorocetová, kyselina dichlorocetová nebo kyselina trifluorocetová. Vhodnými rozpouštědly pro reakci jsou methanol, ethanol, isopropanol, butanol a podobně. Reakční doby se pohybují obvykle v rozmezí od 0,5 do 24 hodin. Reakční teplota se výhodně pohybuje v rozmezí od -10 do 35 °C. 2'-Hydroxy skupina sloučeniny 7 je chráněna vhodným chránícím činidlem pro hydroxy skupinu, např. anhydrid kyseliny octové, benzoylanhydrid, benzylchlorformiát nebo trialkylsilylchlorid, v aprotickém rozpouštědle, jak je definováno výše, výhodně v dichlormethanu, chloroformu, DMF, tetrahydrofuranu (THF), *N*-methylpyrrolidonu nebo jejich směsi. Zejména výhodnou chránicí skupinou R^p je benzoát. Je možné obrátit pořadí kroků odstranění kladinosové skupiny a chránění hydroxy skupin bez ovlivnění výtěžku metody.

3-Hydroxy skupina sloučeniny 8 je oxidována na keton 9 pomocí modifikovaného Swernova oxidačního postupu. Vhodná oxidační činidla jsou *N*-chlorsukcinimid dimethylsulfoxid nebo karbodiimid dimethylsulfoxid. V typickém příkladu je sloučenina 8 přidávána do předem vytvořeného komplexu *N*-chlorsukcinimidu a dimethylsulfoxidu v chlorovaném rozpouštědle, např. methylenchlorid při teplotě v rozmezí od -10 do 25 °C. Po 0,5 - 4 hodinovém míchání je přidáván terciální amin, např. triethylamin nebo Hunigova báze za vzniku odpovídajícího ketonu. Chránicí skupina pro 2'-hydroxy funkci sloučeniny 9 je potom odstraněna standardními technikami za vzniku požadovaného ketolidu VIII. Pokud je R^p ester, např. benzoát nebo acetát, tak odstranění chránících skupin může být provedeno methanolem nebo ethanolom. Pokud je R^p trialkylsilylová skupina, tak odstranění chránících skupin může být provedeno reakcí s fluoridem v THF nebo acetonitrilu.

Oximový derivát může být potom připraven reakcí sloučeniny VIII, kde X je O, s hydroxylamin-hydrochloridem v přítomnosti báze nebo s hydroxylaminem v přítomnosti kyseliny, jak je popsáno v US patentu č. 5 274 085, za vzniku sloučeniny, kde R¹ je H. Reakce se substituovaným hydroxylaminem R¹ONH₂ vede ke vzniku sloučeniny, ve které R¹ je jiný než H. Alternativně mohou být sloučeniny, kde R¹ je jiné než H, připraveny nejprve tvorbou nesubstituovaného oximu, jak je popsána výše, a potom reakcí s R¹X', kde X' je vhodná odstupující skupina, např. halogen.

Příprava sloučeniny vzorce IX, kde L je CO a T je $-\text{NH}-$ nebo $-\text{N}(\text{W}-\text{R}^d)-$ je uvedena ve schématech 1c a 4. Podle schématu 1c je 6-O-substituovaná sloučenina vzorce 6 nejprve chráněna vhodnou chránicí skupinou pro hydroxy funkci za vzniku sloučeniny 6A, postupem uvedeným výše. Sloučenina 6A se potom nechá reagovat s hexamethyldisilazidem sodným a karbonyldiimidazolem za vzniku sloučeniny 6B. Konkrétně vede reakce sloučeniny 6B s vodným amoniakem ke vzniku cyklického karbamátu 6C, kde R^e je H. Podobně reakce sloučeniny 6B s amino sloučeninou vzorce $\text{H}_2\text{N}-\text{W}-\text{R}^d$ vede ke tvorbě cyklického karbamátu, kde R^e je $-\text{W}-\text{R}^d$.

Pro přípravu sloučenin vzorce IX, kde L je CO a T je $-\text{N}(\text{W}-\text{R}^d)-$, mohou být použity alternativní nebo další postupy. Například při reakci sloučeniny 6C, kde R^e je H, s alkylačním činidlem vzorce R^d -halogen, kde R^d má shora definovaný význam, vzniká sloučenina 6C, kde R^e je $\text{W}-\text{R}^d$, W chybí a R^d má shora definovaný význam.

Reakce sloučeniny 6B s hydrazinovou sloučeninou vzorce $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{R}^d$ vede ke vzniku cyklického karbamátu sloučeniny 6C, kde R^e je $\text{W}-\text{R}^d$, W je $-\text{NH}-$ a R^d má shora definovaný význam. Pokud je činidlem nesubstituovaný hydrazin, pak je konečným výsledkem reakce sloučenina 6C, kde R^e je $-\text{N}(\text{W}-\text{R}^d)-$, kde $(\text{W}-\text{R}^d)$ je (NH_2) .

Při reakci sloučeniny 6C, kde R^e je $-\text{N}(\text{W}-\text{R}^d)-$, kde $(\text{W}-\text{R}^d)$ je (NH_2) , s alkylačním činidlem vzorce R^d -halogen, kde R^d má shora definovaný význam, vzniká sloučenina 6C, kde R^e je $\text{W}-\text{R}^d$, W je $-\text{NH}-$ a R^d má shora definovaný význam.

Při reakci sloučeniny 6C s acylačním činidlem vybraným ze skupiny zahrnující $\text{R}^d-\text{C}(\text{CO})$ -halogen nebo $(\text{R}^d-\text{C}(\text{CO})-\text{O})_2$ vzniká sloučenina 6C, kde R^e je W je $-\text{NH}-\text{CO}-$ a R^d má shora definovaný význam.

Při reakci sloučeniny 6C, kde R^e je $-\text{N}(\text{W}-\text{R}^d)-$, kde $(\text{W}-\text{R}^d)$ je (NH_2) , s aldehydem R^d-CHO , kde R^d má shora definovaný význam, vzniká sloučenina 6C, kde W je $-\text{N}=\text{CH}-$ a R^d má shora definovaný význam.

Při reakci sloučeniny vzorce IX, kde L je CO a T je $-\text{N}(\text{W}-\text{R}^d)-$, kde $(\text{W}-\text{R}^d)$ je (NH_2) , s alkylačním činidlem vzorce R^d -halogen, kde R^d má shora definovaný význam, vzniká sloučenina vzorce IX, kde L je CO, T je $-\text{N}(\text{W}-\text{R}^d)-$, W chybí a R^d má shora definovaný význam.

Reakce sloučeniny 6B s hydroxylaminovou sloučeninou vzorce $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{R}^d$ vede ke vzniku cyklického karbamátu, kde R^e je $\text{O}-\text{R}^d$.

Při odstranění kladinosové části kyselou hydrolyzou podle shora uvedeného postupu vzniká sloučenina 6D, kde Z' je H. Sloučenina 6D je potom oxidována na sloučeninu 6E modifikovanou Swernovou oxidací popsanou ve schématu 1b výše za přeměny sloučeniny 8 na keton 9.

Odstraněním chránicí skupiny pro 2'-hydroxy skupinu, jak je popsáno výše, vzniká požadovaný ketolid IX.

Podle alternativního postupu uvedeného ve schématu 1d je sloučenina 2A, která je 9-oxim erythromycinu A, podrobena kyselé hydrolyze se zředěnou anorganickou nebo organickou kyselinou, jak je popsána výše, pro odstranění kladinosové skupiny za vzniku sloučeniny 7A. Oxim 7A je potom konvertován na chráněný oxim 7B, kde V je $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^1$ (uveden) nebo $=\text{N}-\text{O}-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^6)-\text{O}-\text{R}^1$, kde R^1 , R^5 a R^6 mají shora definovaný význam, reakcí s vhodným chránicím činidlem pro substituovaný oxim. 3 a 2'-Hydroxyskupiny sloučeniny 7B jsou potom chráněny, jak je popsáno výše, výhodně trimethylsilylovou chránicí skupinou, za vzniku sloučeniny 7C. Sloučenina 7C je potom alkylována, jak je popsáno výše ve schématu 1a, za vzniku sloučeniny 7D a sloučenina 7D je nejprve deoximována, jak je popsáno výše ve schématu 1a, a potom je deoximovaný produkt konvertován na sloučeninu 7E postupem popsaným pro přípravu sloučeniny 6C ze sloučeniny 6A ve schématu 1c. Potom jsou odstraněny chránicí skupiny ze

sloučeniny 7E, která je dále oxidována na 3-ketolidový derivát sloučeniny vzorce IX, kde X je O, L je CO a T je -NH- nebo -N(W-R^d)- postupy popsány výše.

Schéma 1a

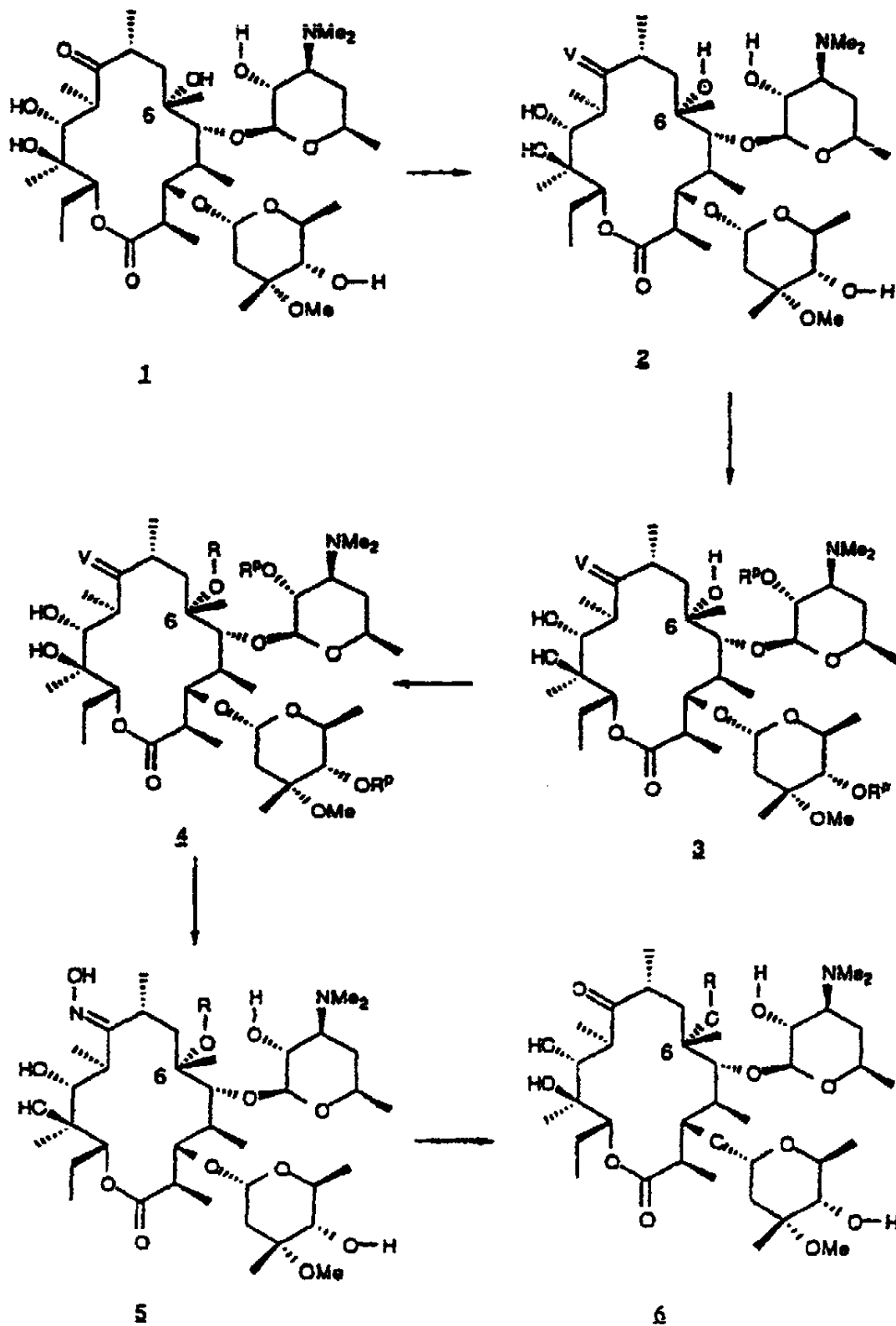


Schéma 1b

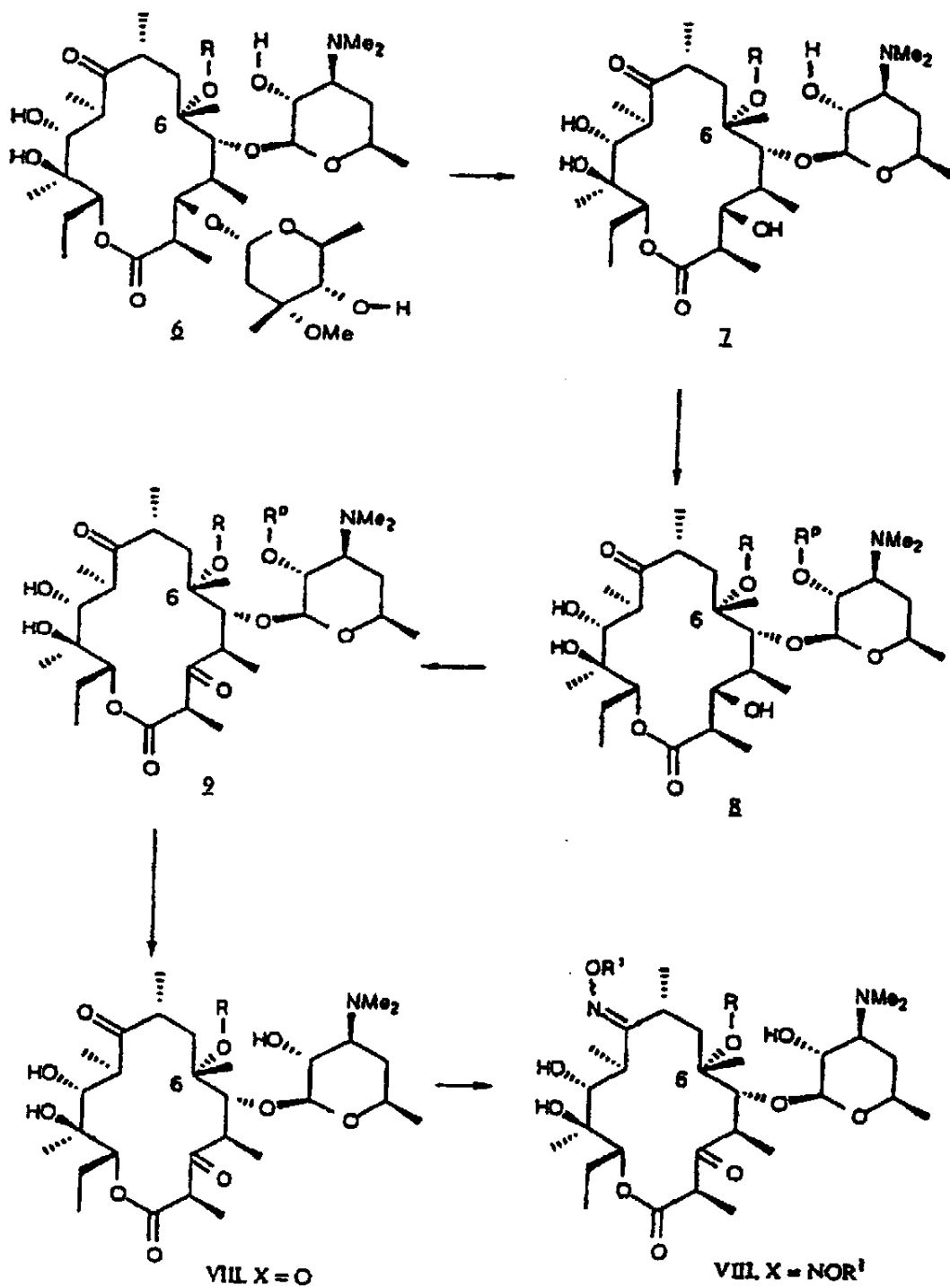


Schéma 1c

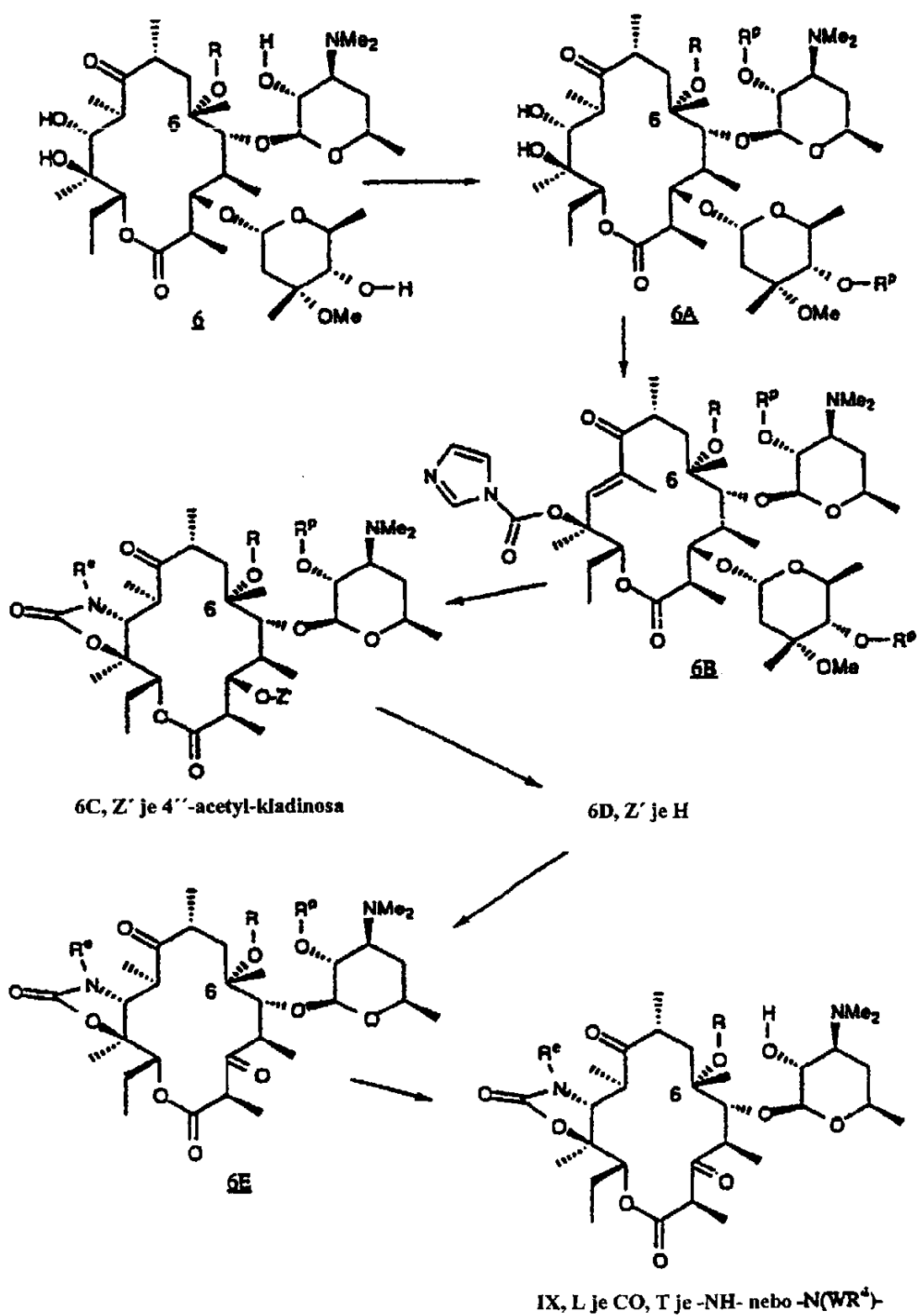
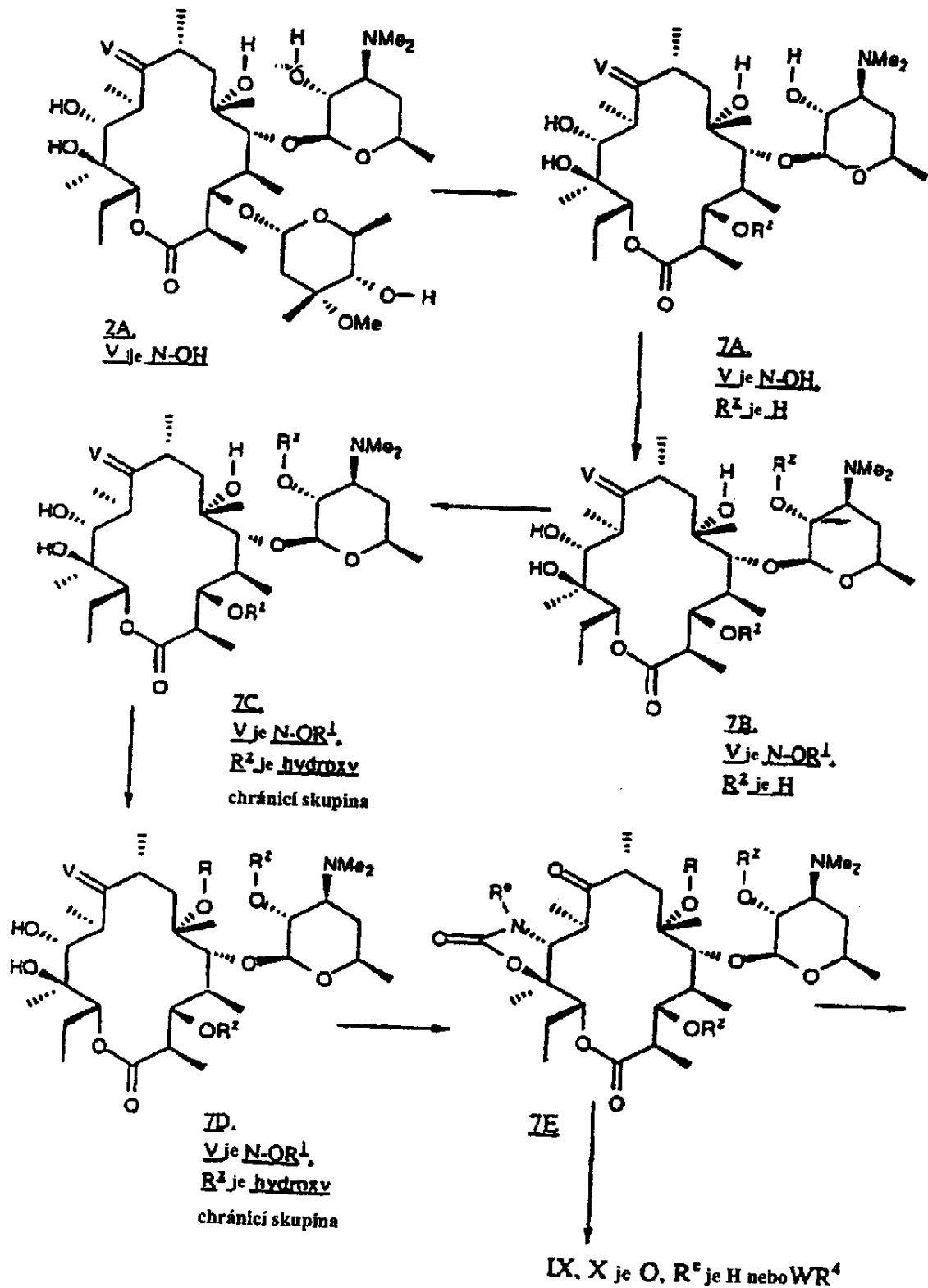


Schéma 1d



Příprava sloučenin vzorce IX, kde L je CO a T je O, a sloučenin vzorce VI je uvedena ve schématu 2. Ve schématu 2 je syntéza prováděna podle postupu popsaného v Baker *et al.*, *J. Org. Chem.* 1988, 53: 2340. Konkrétně 2'-chráněný ketolidový derivát 9, připravený způsobem popsaným ve schématu 1, výše, je konvertován na cyklický karbonát 10 reakcí s karbonyldiimidazolem

a sodnou solí hexamethyldisilazidu. Při odstranění chránicích skupin, jak je popsáno výše, vzniká sloučenina IX, kde L je CO a T je O.

5 Suspenze vzorce VI jsou připraveny ze sloučeniny 9 reakcí s hydridem sodným nebo hydridem lithným a fosgenem, difosgenem nebo trifosgenem za bezvodých podmínek, po kterém následuje zpracování s vodou (dekarboxylace katalyzovaná vodným roztokem báze). Alternativně je sloučenina 9 konvertována na odpovídající mesylát reakcí s anhydridem kyseliny methan-
10 sulfonové v pyridinu. Mesylát je potom konvertován na sloučeninu 11 reakcí s aminovou bází, např. DBU nebo dimethylaminopyridinem, v acetonu nebo acetonitrilu. 2'-Chránicí skupina je potom odstraněna způsobem popsaným výše za vzniku sloučeniny VI.

15 Sloučeniny vzorce VI jsou také připraveny ze sloučeniny 10 reakcí s aminem, např. 1,8-diazabicyklo[5.5.0]undek-7-enem (DBU) nebo 4-dimethylaminopyridinem (DMAP), v rozpouštědle, např. benzenu nebo acetonitrilu, nebo reakcí s hydridem sodným nebo lithným v tetrahydrofuranu nebo *N,N*-dimethylformamidu (DMF) za vzniku sloučeniny 11, za které jsou potom odstraněny chránicí skupiny, jak je popsáno výše, za vzniku požadované sloučeniny.

20 Sloučeniny vzorce VII jsou připraveny způsobem popsaným ve schématu 3a a 3b. Podle schématu 3a je ketolid 11, připravený ve schématu 2, konvertován na sloučeninu 12 reakcí s karbonyldiimidazolem a hydridem alkalického kovu, např. hydrid sodný, hydrid lithný nebo hydrid draselný, ve vhodném aprotickém rozpouštědle při přibližně 0 °C až laboratorní teplotě. Sloučenina 12 může být také připravena reakcí diolu 9 nebo cyklického uhlíčitanu 10, který je připraven podle schématu 2, s karbonyldiimidazolem a hydridem sodným nebo lithným za
25 podobných podmínek. Sloučenina 12 se potom nechá reagovat s diaminem 13 majícím substituenty A, B, D a E, jenž mají shora definovaný význam, ve vhodném rozpouštědle, např. vodný roztok acetonitrilu, DMF nebo vodný roztok DMF, za vzniku bicyklické sloučeniny 14. Sloučenina 14 je potom cyklizována reakcí se zředěnou kyselinou, např. kyselina octová nebo HCl ve vhodném organickém rozpouštědle, např. ethanol nebo propanol, a chránicí skupiny jsou odstraněny způsobem popsaným výše za vzniku tricyklického ketolidu VII. Alternativně může
30 být 2'-chránicí skupina bicyklického ketolidu 14 odstraněna před cyklizací postupem popsaným ve schématu 1. Sloučeniny vzorce IV nebo VIII mohou být redukovány na sloučeniny vzorce IV-A reakcí s redukčním činidlem vybraným z vodíku v přítomnosti palladiového katalyzátoru, alkyborohydridu a hydridu lithno-hlinitého ve vhodném organickém rozpouštědle.

35 Schéma 3b ilustruje alternativní přípravu sloučenin vzorce VII. Výchozí látka 12 se nechá reagovat s β -aminoalkoholem 15 ($Y=OH$) ve vhodném systému rozpouštědel, např. vodný roztok acetonitrilu, DMF nebo vodný roztok DMF, při teplotě v rozmezí 0 až 70 °C, za vzniku sloučeniny 16, která je konvertována na azid reakcí za Mitsunobu podmínek s trifenylfosfinem a difenylfosforylazidem a DEAD v tetrahydrofuranu. Alternativně může být hydroxyskupina ve
40 sloučenině 16 aktivována reakcí se sulfonylchloridem, alkylem nebo anhydridem kyseliny arylsulfonové nebo anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové v aprotickém rozpouštědle. Aktivovaná hydroxyskupina je potom konvertována na odpovídající azid reakcí s azidem lithným nebo azidem sodným v aprotickém rozpouštědle. 2'-Chránicí skupina je potom odstraněna způsobem popsaným výše a azid redukován na amin 17. Vhodnými redukčními činidly pro tyto
45 reakce jsou směs trifenylfosfin-voda, vodík s katalyzátorem, borohydrid sodný nebo hydrid dialkyhlinitý v aprotickém rozpouštědle, které jsou v oboru známé. Sloučenina 17 je potom cyklizována způsobem popsaným ve schématu 3a výše.

50 Sloučeniny vzorce IX, kde L je CO a T je NH nebo $N-W-R^d$, jsou připraveny podle schématu 4. Příprava je provedena postupem popsaným v Baker *et al.*, *J. Org. Chem.* 1988, 53: 2340. Konkrétně reakcí sloučeniny 12, připravené způsobem popsaným ve schématu 3 výše, s vodným amoniakem dochází ke vzniku cyklického karbamátu 18, kde R^c je H. Podobně reakcí sloučeniny 12 s amino sloučeninou vzorce H_2N-W-R^d vzniká cyklický karbamát, kde R^c je $-W-R^d$.

55

Po odstranění chránicí skupiny z 2'-hydroxy skupiny vzniká požadovaný ketolid IX. Konkrétně reakce sloučeniny 6B s vodným amoniakem vede ke tvorbě cyklického karbamátu 6C, kde R^e je H. Podobně reakcí sloučeniny 6B s amino sloučeninou vzorce H₂N-W-R^d vzniká cyklický karbamát, kde R^e je -W-R^d.

5

Schéma 2

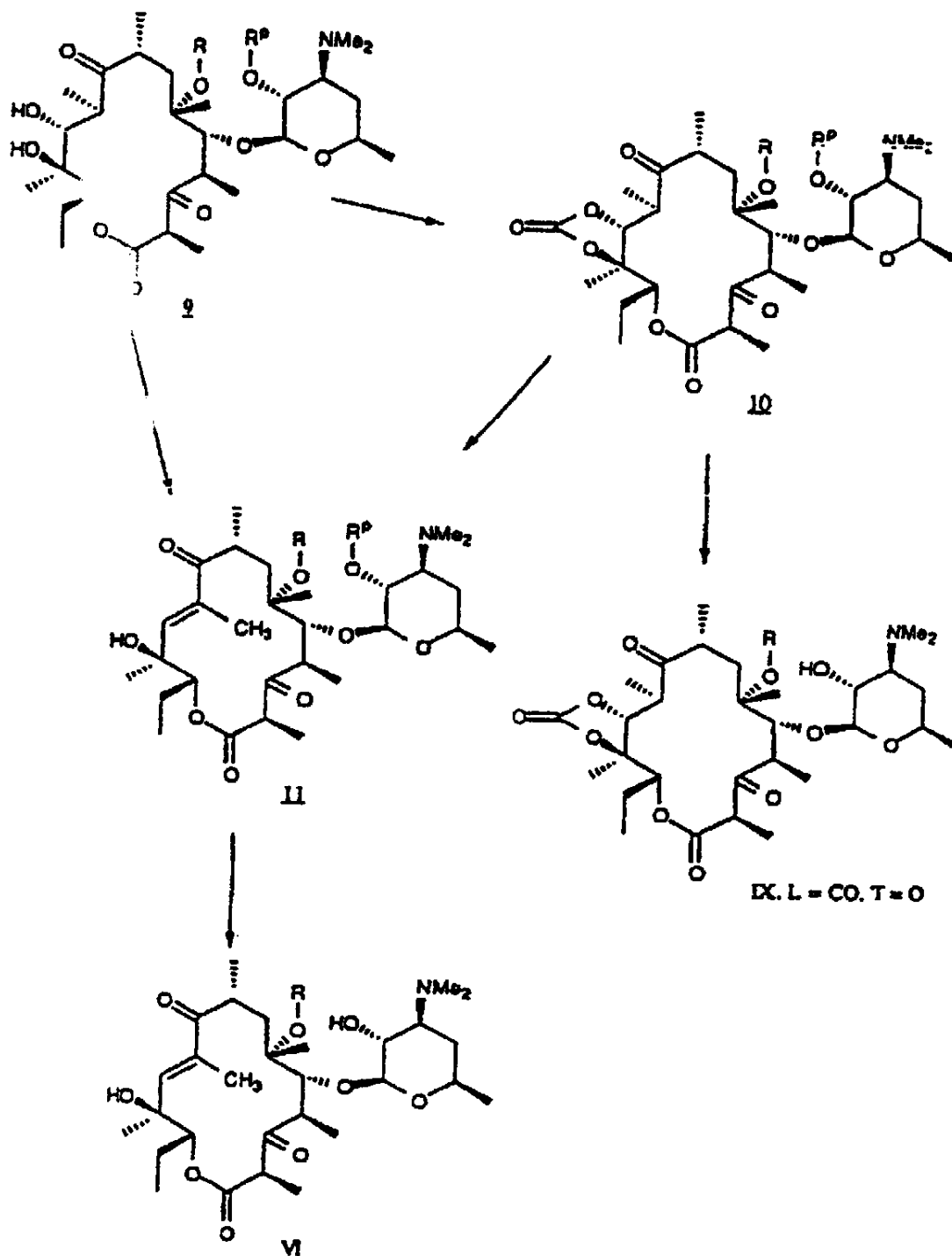


Schéma 3a

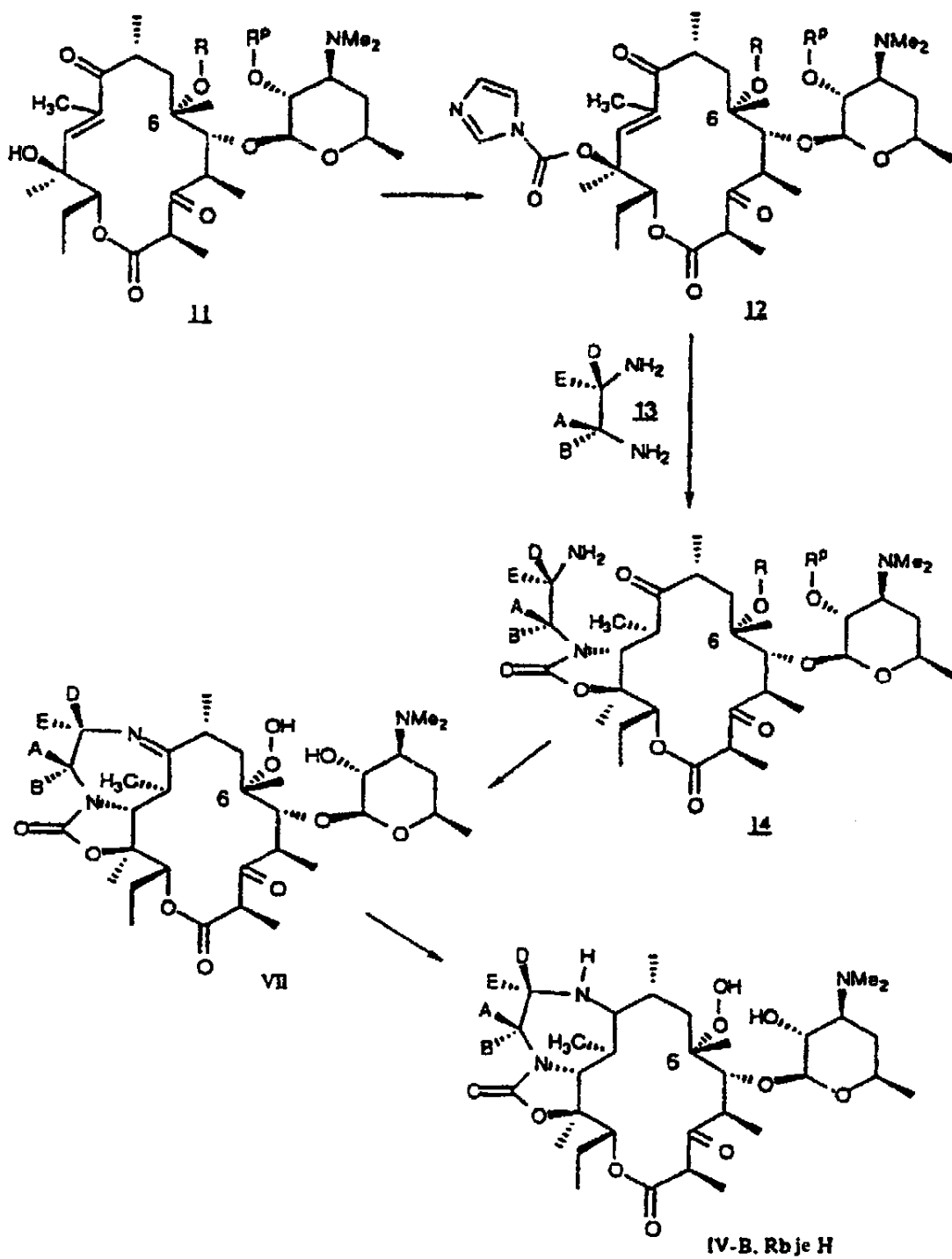


Schéma 3b

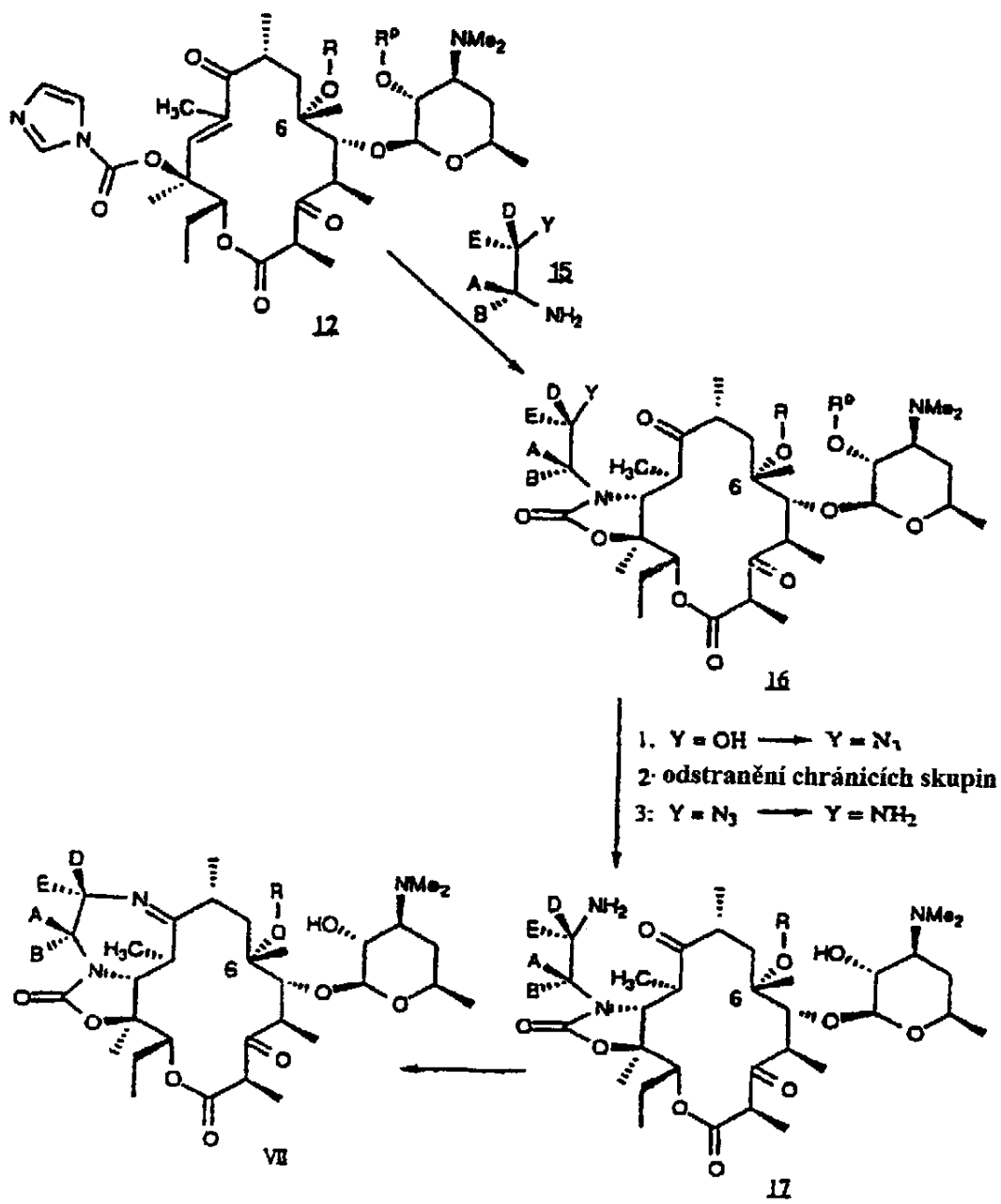
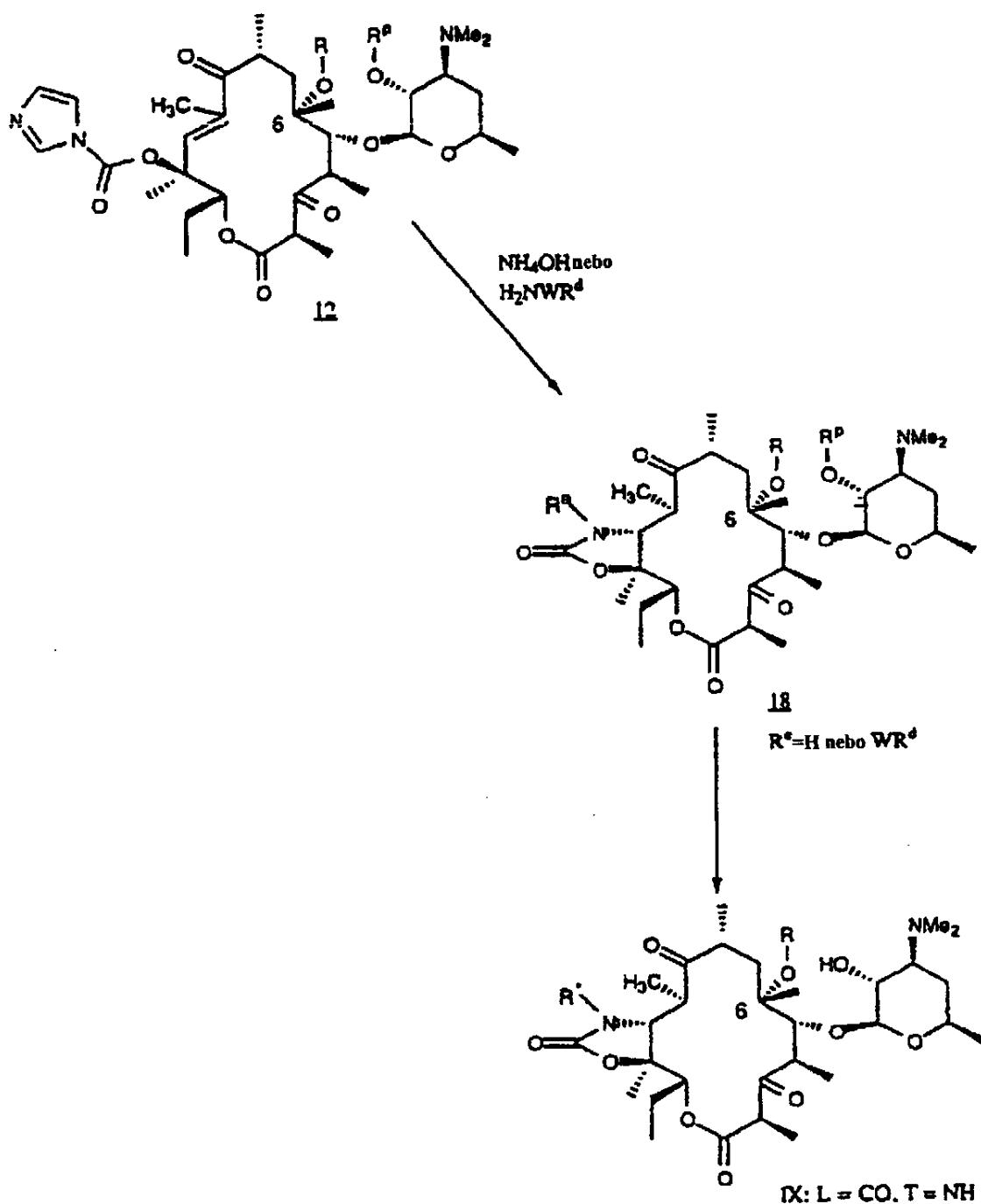


Schéma 4



- Požadovaná 6-O-substituovaná sloučenina může být připravena přímo shora popsaným způsobem nebo může být získána chemickou modifikací předem připravené 6-O-substituované sloučeniny. Reprezentativní příklady další modifikace v poloze 6 jsou uvedeny ve schématu 5. Například může být dále derivatizována sloučenina 20, kde R je 6-O-CH₂CH=CH₂ a M' představuje makrolidový kruhový systém. Dvojná vazba allylové sloučeniny může být (a) katalyticky redukována za vzniku 6-O-propylové sloučeniny 27; (b) zpracována s oxidem osmičelým za vzniku 2,3-dihydroxypropylové sloučeniny 31, která může být potom dále funkcionalizována, např. esterifikací acylačním činidlem, např. acylhalogenidem nebo acylanhydridem, na každém atomu kyslíku, za vzniku sloučeniny 32; (c) oxidována kyselinou *m*-chlorperoxybenzoovou v aprotic-

kém rozpouštědle za vzniku epoxymethylové sloučeniny 29, která může být otevřena nukleofilními sloučeninami, např. aminy nebo heteroarylovými sloučeninami obsahujícími dusík, za Wackerových podmínek, jak je popsáno v Henry, „Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons“, Reidel Publishing Co., Dordrecht, Holland (1980), za vzniku 6-O-CH₂-C(O)-CH₃ sloučeniny 28; a (e) ozonizována za vzniku aldehydu 21, který může být potom (1) přeměněn na oximy 22 a 24 reakcí s H₂NOR³, nebo respektive H₂NOH, nebo (2) redukčně aminován, např. s vhodným aminem v přítomnosti borohydridového redukčního činidla nebo tvorbou iminu a následnou katalytickou redukcí, za vzniku aminu 23. Při reakci oximu 24 s diisopropylkarbodiimidem v aprotickém rozpouštědle v přítomnosti CuCl vzniká nitril 25. Při reakci sloučeniny 20 s arylhalogenidem za Heckových podmínek (Pd(II) nebo Pd(O), fosfin a amin nebo anorganická báze, viz Organic Reactions, 1982, 27: 345 – 390) vzniká sloučenina 26. Redukcí dvojné vazby sloučeniny 26, např. použitím H₂ a palladia na aktivním uhlí, vzniká sloučenina 33.

Schéma 6 popisuje alternativní postupy přípravy sloučenin vzorce XI, kde L je CO, T je -NH- nebo -N(W-R^d)- a R je substituovaný alkenyl. 6-O-allyl-erythromycin 33 je konvertován na sloučeninu vzorce XI, kde L je CO, T je -NH- nebo -N(W-R^d)- a R je allyl, odstraněním kladinosové skupiny a oxidací 3-hydroxyskupiny, jak je popsáno ve schématech výše. Při následné reakci sloučeniny vzorce XI, kde L je CO, T je -NH- nebo -N(W-R^d)- a R je allyl, se sloučeninou vzorce R**-halogen, kde R** je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, za Heckových podmínek s (Pd(II) nebo Pd(O), fosfin a amin nebo anorganická báze, (viz Organic Reactions, 1982, 27: 345 – 390) vzniká požadovaná sloučenina vzorce XI, kde L je CO, T je N(R^d) a R je substituovaný alkenyl.

Alternativně sloučenina 33 je konvertována na 6-O-(substituovaný alkenyl) sloučeninu vzorce 34 reakcí s arylhalogenidem, substituovaným arylhalogenidem, heteroarylhalogenidem nebo substituovaným heteroarylhalogenidem za Heckových podmínek s Pd(II) nebo Pd(O), fosfinem a aminem nebo anorganickou bází, jak bylo právě popsáno. Sloučenina 34 poté může být konvertována na požadovaný produkt vzorce XI, kde L je CO, T je -NH- nebo -N(W-R^d)- a R je substituovaný alkenyl odstraněním kladinosové skupiny a oxidací 3-hydroxy skupiny, jak bylo popsáno ve schématech uvedených výše.

Schéma 5

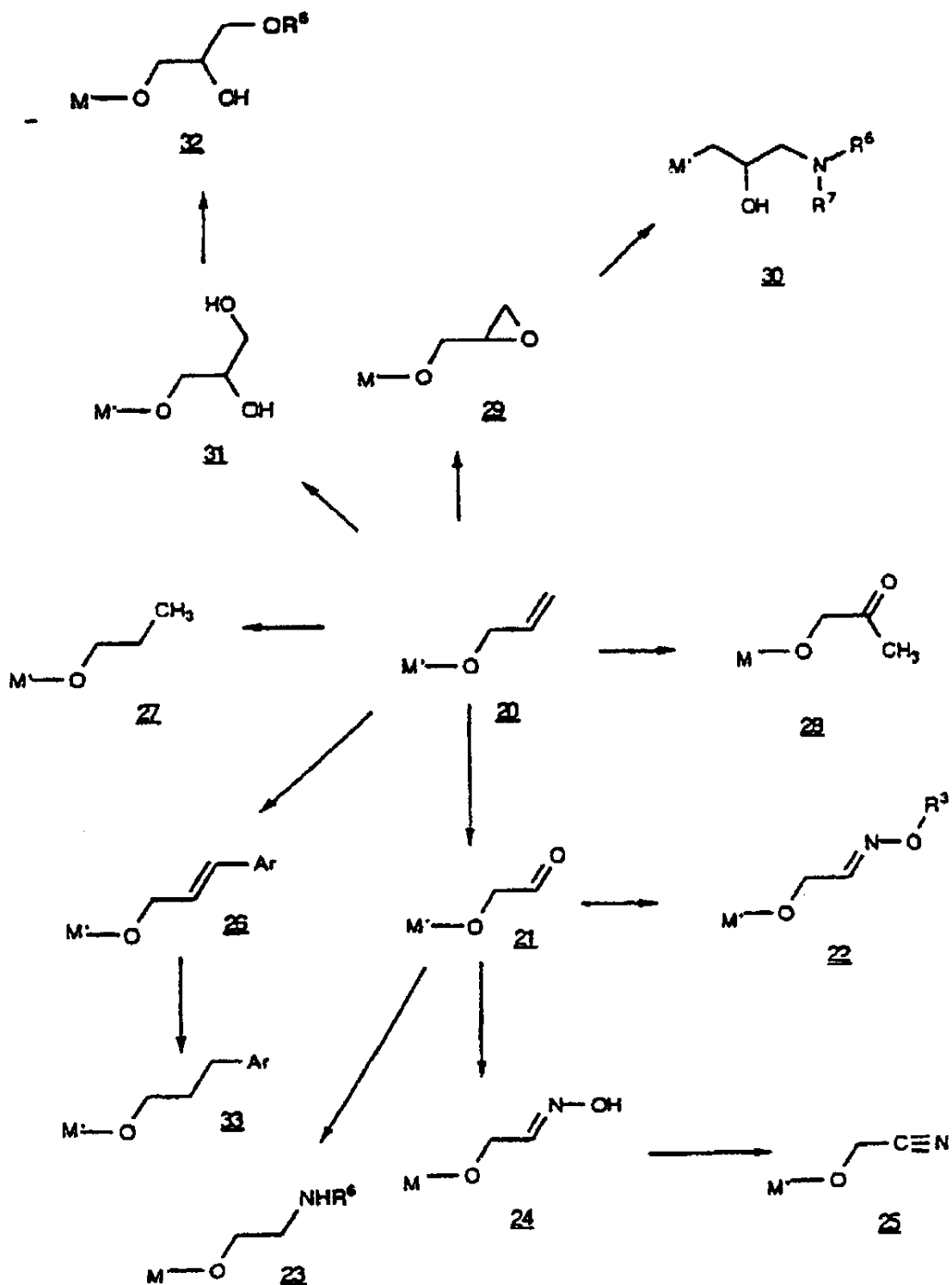
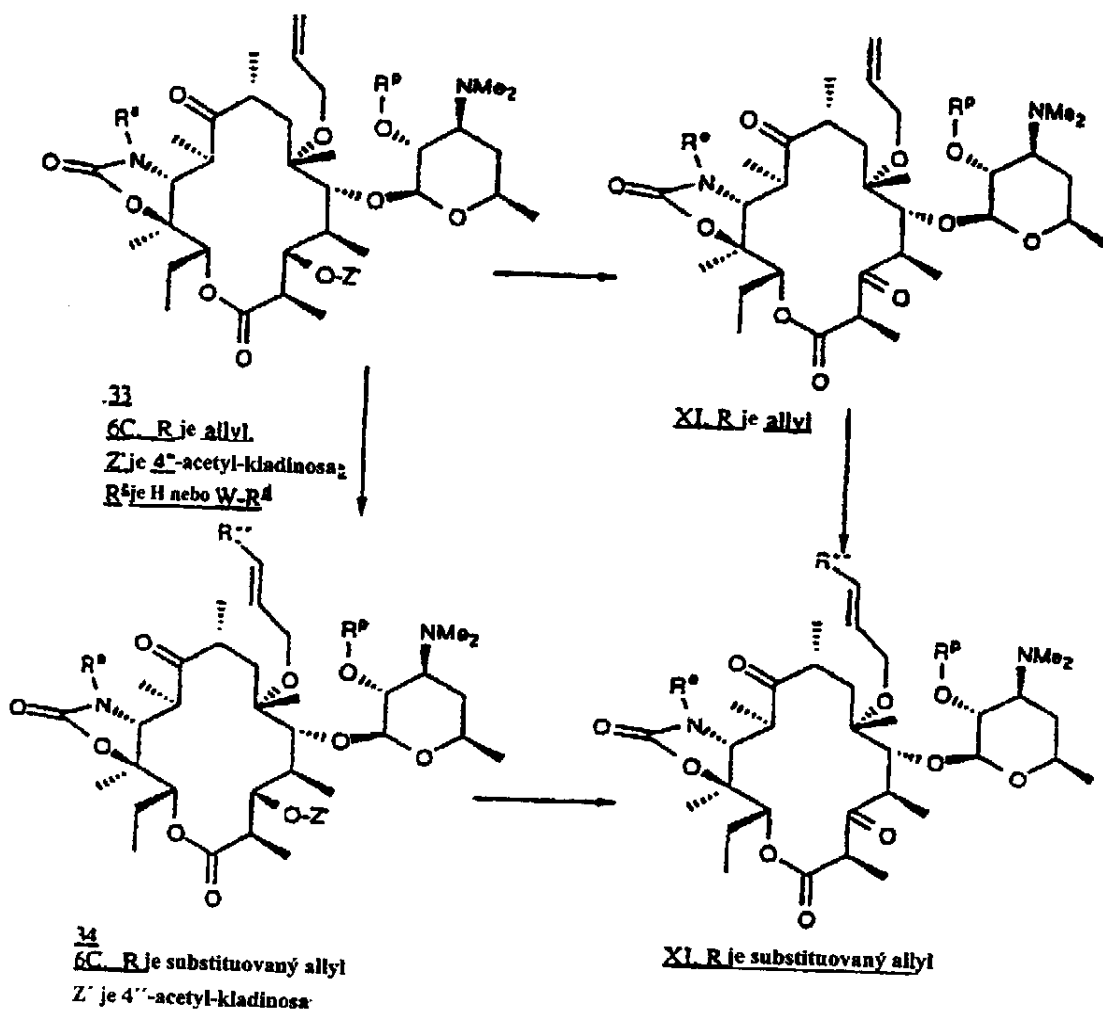


Schéma 6



Reprezentativní příklady ještě další modifikace v poloze 6 jsou uvedeny ve schématu 7. Požadovaná 6-O-substituovaná sloučenina může být připravena chemickou modifikací dříve připravené 6-O-propargylové sloučeniny. Například může být dále derivatizována sloučenina 35, kde R je 6-O-CH₂C≡CH a M' představuje makrolidový kruhový systém. Trojná vazba alkynové sloučeniny 35 může reagovat s arylhalogenidem, substituovaným arylhalogenidem v přítomnosti Pd(trifenylfosfin)₂Cl₂ a CuI v přítomnosti organického aminu, např. triethylaminu, za vzniku sloučeniny 36. Sloučenina 35 se může také nechat reagovat s derivátem kyseliny borité HB(OR^{zz}), kde R^{zz} je H nebo C₁-C₁₀-alkyl, v aprotickém rozpouštědle při teplotě v rozmezí od 0 °C do laboratorní teploty za vzniku sloučeniny 37, která potom reaguje s Pd(trifenylfosfin)₄ a arylhalogenidem, substituovaným arylhalogenidem, heteroarylhalogenidem nebo substituovaným heteroarylhalogenidem za podmínek Suzukiho reakce za vzniku sloučeniny 38. Sloučenina 35 se může také nechat reagovat s N-halogensukcinimidem v kyselině octové za vzniku sloučeniny 39. Sloučenina 35 se také může nechat reagovat se substituovaným alkenylhalogenidem, např. Ar-CH=CH-halogen, kde Ar je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, v přítomnosti Pd(trifenylfosfin)₂Cl₂ a CuI v přítomnosti organického aminu, např. triethylaminu, za vzniku vhodně substituované sloučeniny 41. Dále může být sloučenina 36 selektivně redukována na odpovídající *cis*-olefin 40 katalytickou hydrogenací v ethanolu při atmosférickém tlaku v přítomnosti 5% Pd/BaSO₄ a chinolinu (Rao *et al.*, *J. Org. Chem.* (1986), 51: 4158-4159).

Schéma 8 popisuje alternativní postupy přípravy sloučenin vzorce XI, kde L je CO, T je -NH- nebo -N(W-R^d)- a R je substituovaný alkynyl, 6-O-propargyl-erythromycin 42 může být konvertován na sloučeninu vzorce XI, kde L je CO, T je -N(R^d)- a R je propargyl, odstraněním kladinosové skupiny a oxidací 3-hydroxy skupiny, jak je popsáno ve schématech výše. Při následující reakci sloučeniny vzorce X, kde L je CO, T je N(R^d) a R je propargyl, se sloučeninou vzorce R^{**}-halogen, kde R^{**} je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, v přítomnosti Pd(trifenylfosfin)₂Cl₂ a CuI v přítomnosti organického aminu, např. triethylaminu, vzniká požadovaná sloučenina vzorce XI, kde L je CO, T je -NH- nebo -N(W-R^d)- a R je substituovaný alkynyl.

Sloučenina 42 je konvertována na 6-O-(substituovaný alkynyl) vzorce 43 reakcí se sloučeninou vzorce R^{**}-halogen, kde R^{**} je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, v přítomnosti Pd(trifenylfosfin)₂Cl₂ a CuI v přítomnosti organického aminu, např. triethylaminu, jak bylo právě popsáno. Sloučenina 43 je potom konvertována na požadovaný produkt vzorce XI, kde L je CO, T je -NH- nebo -N(W-R^d)- a R je substituovaný alkynyl odstraněním kladinosové skupiny a oxidací 3-hydroxy skupiny, jak je popsáno ve schématech výše.

Schéma 7

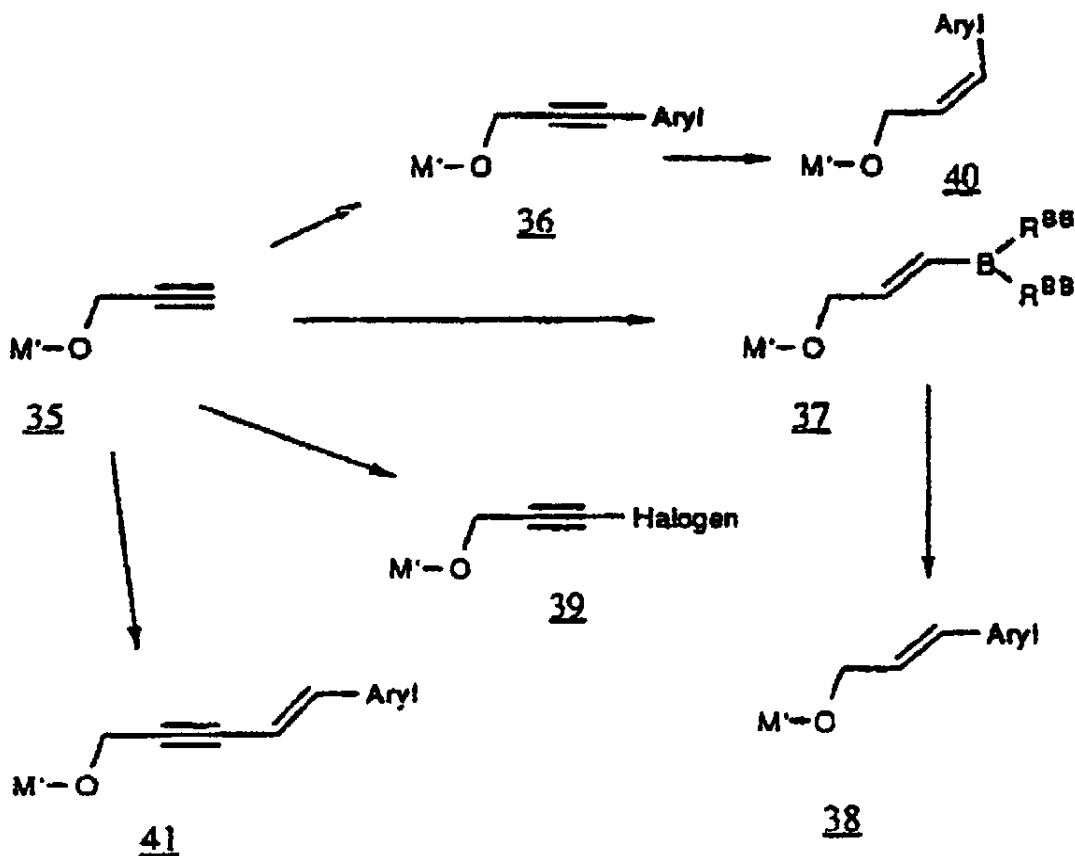
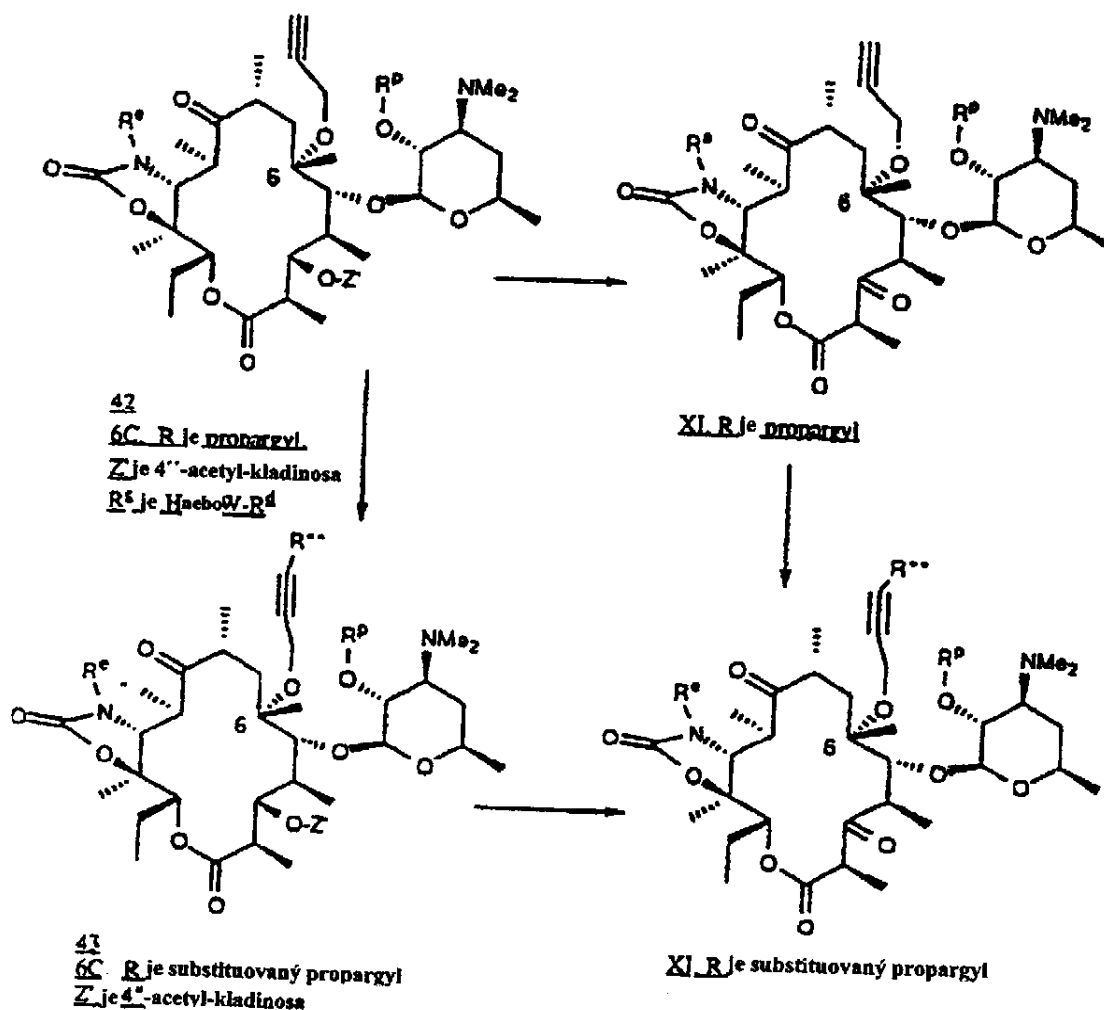


Schéma 8



Dosavadní popis vynálezu bude lépe pochopen v souvislosti s následujícími příklady, které jsou uvedeny pro ilustraci a nemají předložený vynález nikterak limitovat.

5

Příklady provedení vynálezu

10 Příklad 1

Sloučenina vzorce VIII: X je O, R je allyl

Krok 1a: Sloučenina 4 ze schématu 1a: V je *N*-*O*-(1-isopropoxycyklohexyl), R je allyl, R^p je trimethylsilyl

15

Do roztoku 9-[*O*-(1-isopropoxycyklohexyl)oximu 2',4''-bis-*O*-trimethylsilylerythromycinu A (1,032 g, 1,00 mmol), připraveného způsobem podle U.S. patentu č. 4 990 602, v 5 ml DMSO a 5 ml THF při teplotě 0 °C byl přidán čerstvě destilovaný allylbromid (0,73 ml, 2,00 mmol). Po přibližně 5 minutách byl po kapkách během 4 hodin přidáván roztok *tert*-butoxidu draselného (1M 2,0 ml, 2,0 ml) v 5 ml DMSO a 5 ml THF. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a

20

promyta vodou a solankou. Organická fáze byla zahuštěna za vakua za vzniku požadované sloučeniny (1,062 g) jako bílé pěny.

Krok 1b: Sloučenina 5 ze schématu 1a; V je NOH, R je allyl

5

Do roztoku sloučeniny z kroku 1a (1,7 g) v 17 ml acetonitrilu a 8,5 ml vody bylo přidáno 9 ml kyseliny octové při laboratorní teplotě. Po několika hodinách při laboratorní teplotě byla reakční směs zředěna 200 ml toluenu a zahuštěna za vakua. Zbytek obsahoval nezreagovaný výchozí materiál, proto byl přidán další acetonitril (15 ml), voda (70 ml) a HOAc (2 ml). Po 2 hodinách byl přidán další 1 ml alikvotního podílu HOAc. Po přibližně dalších třech hodinách byla reakční směs umístěna do mrazničky. Reakční směs se nechala ohřát na laboratorní teplotu, byla zředěna 200 ml toluenu a zahuštěna za vakua. Zbytek byl dvakrát promyt toluenem a vysušen na konstantní hmotnost (1,524 g).

15

Krok 1c: Sloučenina 6 ze schématu 1a; R je allyl

20

Sloučenina z kroku 1b (1,225 g) v 16 ml směsi 1 : 1 ethanol:voda se nechala reagovat s NaHSO₃ (700 mg) a kyselinu mra venčí (141 μl) a byla zahřívána při teplotě 86 °C po dobu 2,5 hodiny. Reakční směs se nechala vychladnout na laboratorní teplotu, byla zředěna 5–6 ml vody, alkalizována 1N NaOH na pH 9–10 a extrahována ethylacetátem. Spojené organické extrakty byly promyty solankou (2x), sušeny nad MgSO₄, filtrovány a zahuštěny za vakua. Surová látka byla přečištěna chromatograficky s mobilní fází o složení 1% MeOH v methylenchloridu obsahující 1% hydroxid amonný za vzniku 686 mg (57%) požadované sloučeniny. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 219,3 (C-9), 174,8 (C-1), 135,5 (C-17), 116,3 (C18), 101,9 (C1') 95,9 (C-1''), 79,7 (C-5), 78,8 (C-6), 78,5 (C-3), 74,1 (C-12), 72,4 (C-3''), 70,6 (C-11), 68,1 (C-5'), 65,5 (C-16), 65,1 (C2'), 49,0 (C-3'' O-CH₃), 45,0 (C-2), 44,1 (C-8), 39,7 (NMe₂), 37,9 (C-4), 37,1 ((C-10), 34,6 (C-2''), 28,4 (C-4'), 21,0, 20,6 (C-3'' CH₃, C-6', CH₃), 20,8 (C-14), 18,3 (C-6''), 18,1 (C-8 CH₃), 15,7, 15,6 (C-2 CH₃, C-6 CH₃), 11,9 (C-10 CH₃), 10,1 (C-15), 8,9 (C-4 CH₃). MS (FAB)+ *m/e* 774 (M+H)⁺, 812 (M+K)⁺.

30

Krok 1d: Sloučenina 7 ze schématu 1b; R je allyl

35

Do suspenze sloučeniny připravené v kroku 1c (7,73 g, 10,0 mmol) v ethanolu (25 ml) a vodě (75 ml) byl přidáván vodný roztok 1M HCl (18 ml) během 10 minut. Reakce byla míchána po dobu 9 hodin při laboratorní teplotě a potom se nechala přes noc stát v chladničce. Poté byl přidán vodný roztok 2M NaOH (9 ml, 18 mmol), čímž došlo ke vzniku bílého precipitátu. Směs byla zředěna vodou a filtrována. Pevná látka byla promyta vodou a sušena za vakua za vzniku deskladinosylové sloučeniny 7 (3,11 g).

40

Krok 1e: Sloučenina 8 ze schématu 1b; R je allyl, R^p je benzoyl

45

Do roztoku sloučeniny získané v kroku 1d (2,49 g, 4,05 mmol) v dichlormethanu (20 ml) byl přidán anhydrid kyseliny benzoové (98 %, 1,46 g, 6,48 mmol) a triethylamin (0,90 ml, 6,48 mmol) a bílá suspenze byla míchána po dobu 26 hodin při laboratorní teplotě. Poté byl přidán vodný roztok 5% uhličitanu sodného a směs byla míchána po dobu 20 minut. Směs byla extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton-hexan) byla získána požadovaná sloučenina (2,46 g) ve formě bílé pevné látky.

50

Krok 1f: Sloučenina 9 ze schématu 1b; R je allyl, R^p je benzoyl; stejně jako sloučenina vzorce II, R^a je OH, R^c je benzoyl

5 Do roztoku *N*-chlorsukcinimidu (0,68 g, 5,07 mmol) v dichlormethanu (20 ml) při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pod atmosférou dusíku byl přidáván dimethylsulfid (0,43 ml, 5,92 mmol) během 5 minut. Vzniklá bílá kašovitá směs byla míchána po dobu 20 minut při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom byl přidán roztok sloučeniny získané v kroku 1e (2,43 g, 3,38 mmol) v dichlormethanu (20 ml) a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Během 5 minut byl po kapkách
10 přidáván triethylamin (0,47 ml, 3,38 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs byla extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla promyta dvakrát 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a jednou solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton–hexan) byla získána požadovaná sloučenina (2,27 g) jako bílá pěna.

15 Krok 1g: Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je allyl

Roztok sloučeniny z kroku 1f (719 mg, 1,0 mmol) v methanolu (20 ml) byl míchán při refluxu po dobu 6 hodin. Reakční směs byla zahuštěna za vakua a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu (95 : 5 : 0,5 dichlormethan–methanol–amoniak). Tímto způsobem byla získána
20 požadovaná sloučenina (577 mg) jako bílá pěna. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 219,2 (C–9), 206,0 (C–3), 169,8 (C–1), 135,3, 117,5, 102,8, 78,4, 78,0, 75,9, 74,4, 70,3, 69,5, 69,0, 65,9, 64,6, 50,6, 45,4, 45,1, 40,2, 38,6, 37,8, 31,6, 28,4, 21,8, 21,3, 20,3, 18,1, 16,5, 14,7, 12,8, 12,3, 10,6. MS (FAB)+ *m/e* 614 (M+H)⁺.

25 Příklad 2

Sloučenina vzorce VIII; X je NOH, R je allyl

30 Do roztoku sloučeniny podle příkladu 1 (122 mg, 0,2 mmol) v ethanolu byl přidán hydroxylamin–hydrochlorid (76 mg, 1,1 mmol) a triethylamin (56 μl, 0,4 mmol) a reakční směs byla míchána přes noc při teplotě $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs byla zahuštěna a zbytek byl vytřepán v ethylacetátu. Organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silika-
35 gelu (95:5:0,5 dichlormethan–methanol–amoniak) byl získán E oxim (42 mg) a Z oxim (38 mg) jako bílá pěna. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 206,3 (C–3), 170,1 (C–9), 169,8 (C–1), 136,1, 116,5, 102,7, 78,6, 78,2, 75,5, 74,1, 70,3, 70,2, 69,4, 65,9, 64,7, 50,6, 45,2, 40,2, 37,3, 33,1, 28,4, 25,4, 21,9, 21,3, 20,3, 18,6, 16,5, 14,9, 14,7, 12,8, 10,7. MS (FAB)+ *m/z* 629 (M+H)⁺.

40 Příklad 3

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je propyl

45 Roztok sloučeniny podle příkladu 1 (122 mg, 0,2 mmol) v ethanolu byl probubláván dusíkem a poté bylo přidáno 10% palladium na uhlíku (20 mg). Směs potom byla probublávána vodíkem a reakční směs byla míchána přes noc za pozitivního tlaku vodíku. Reakční směs byla filtrována a zahuštěna za vakua za vzniku průhledné látky. Chromatografií na sloupci silikagelu (95 : 5 : 0,5 dichlormethan–methanol–amoniak) byla získána požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné
50 látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 220,2 (C–9), 206,5 (C–3), 169,9 (C–1), 102,7, 78,1, 77,7, 75,7, 74,1, 70,3, 69,4, 65,9, 64,5, 50,6, 45,4, 44,7, 40,2, 38,8, 37,5, 28,4, 22,3, 21,9, 21,3, 20,3, 18,3, 16,5, 14,9, 14,7, 12,4, 10,6, 10,2. MS (FAB)+ *m/e* 616 (M+H)⁺.

Příklad 4

Sloučenina vzorce VIII: X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CHO}$

5 Krok 4a: Sloučenina vzorce VIII: X je O, R je N -oxid- $-\text{CH}_2\text{CHO}$

Ozon se nechal procházet roztokem sloučeniny podle příkladu 1 (2,45 g, 4,0 mmol) v dichlormethanu (100 ml) při teplotě -78°C po dobu 45 minut. Reakční směs potom byla probublávána dusíkem po dobu 10 minut. Při -78°C byl přidán dimethylsulfid (1,46 ml, 20 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě 0°C . Reakční směs byla zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny (2,78 g), která byla použita bez dalšího přečištění.

Krok 4b: Sloučenina vzorce VIII: X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CHO}$

15 Požadovaná sloučenina byla připravena zahříváním roztoku sloučeniny z kroku 4a (2,78 g, 4,0 mmol) v THF (40 ml) a trifenylfosfinu (2,62 g, 10,0 mmol) při teplotě 55°C po dobu 2,5 hodin. Reakční směs byla zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (1:1 aceton:hexan a potom 75 : 25 : 0,5 aceton:hexan:triethylamin) byla získána požadovaná sloučenina (1,29 g) ve formě bílé pevné látky. MS (FAB)⁺ m/e 616 (M+H)⁺.

20

Příklad 5

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$

25

Do roztoku sloučeniny podle příkladu 4 (46 mg, 0,08 mmol) v methanolu (5 ml) byl přidán triethylamin (31 μl , 0,225 mmol) a hydroxylamin-hydrochlorid (7,7 mg, 0,112 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 6 hodin při laboratorní teplotě. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku čiré průhledné látky. Chromatografií na sloupci silikagelu (95 : 5 : 0,5 dichlormethan-methanol-amoniak) byla získána požadovaná sloučenina (29 mg) ve formě bílé pevné látky. MS (FAB)⁺ m/e 631 (M+H)⁺.

30

35 Příklad 6

Sloučenina vzorce VIII; X je NOH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$

Požadovaná sloučenina (7,0 mg) byla získána chromatografií popsanou v příkladu 5. MS (FAB)⁺ m/e 631 (M+H)⁺. MS (FAB)⁺ m/e 645 (M+H)⁺.

40

Příklad 7

45 Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CN}$

Do roztoku sloučeniny podle příkladu 5 (168 mg, 0,267 mmol) v THF (5 ml) pod atmosférou dusíku byl přidán diisopropylkarbodiimid (83 μl , 0,534 mmol) a CuCl (2,7 mg, 0,027 mmol) a reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku čiré průhledné látky. Chromatografií na sloupci silikagelu (95 : 5 : 0,5 dichlormethan-methanol-amoniak) byla získána požadovaná sloučenina (63 mg) ve formě bílé pevné látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 219,5 (C-9), 205,6 (C-3), 169,9 (C-1), 103,4, 81,3, 78,2, 77,4, 77,1, 74,0, 70,2, 69,7, 69,1, 65,9, 51,1, 48,6, 46,7, 44,3,

50

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)⁺.

5 Příklad 8

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

10 Do roztoku sloučeniny podle příkladu 4 (170 mg, 0,276 mmol) v methanolu (10 ml) byl přidán octan amonný (212 mg, 2,76 mmol) a směs byla ochlazená na teplotu 0 °C. Poté byl přidán kyanoborohydrid sodný (34 mg, 0,553 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 30 hodin při teplotě 0 °C. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem uhlíčitanu sodného, 2% vodným roztokem tris(hydroxymethyl)aminomethanem a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (95 : 5 : 0,5 dichlormethan–methanol–amoniak) byla získána požadovaná sloučenina (90 mg) ve formě bílé pevné látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 217,0 (C–9), 206,3 (C–3), 170,6 (C–1), 102,7, 78,9, 78,5, 75,1, 74,9, 70,3, 69,4, 67,8, 65,9, 63,1, 50,8, 45,8, 44,9, 41,7, 40,3, 38,8, 38,2, 28,4, 22,2, 21,3, 20,7, 19,2, 16,6, 14,9, 12,8, 12,4, 10,9. MS (FAB)+ m/e 617 (M+H)⁺.

20

Příklad 9

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-fenyl}$

25 Do roztoku sloučeniny podle příkladu 4 (121,3 mg, 0,200 mmol) v methanolu (10 ml) při teplotě 0 °C byla přidána kyselina octová (114 μl, 2,00 mmol) a benzylamin (218 μl, 2,00 mmol) a směs byla míchána po dobu 10 minut. Poté byl přidán kyanoborohydrid sodný (24,8 mg, 0,400 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin. Potom byl přidán další kyanoborohydrid sodný (24,8 mg, 0,400 mmol) a v míchání bylo pokračováno po dobu 5 hodin. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem uhlíčitanu sodného, 2% vodným roztokem tris(hydroxymethyl)aminomethanu a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografie na sloupci silikagelu (95 : 5 : 0,5 dichlormethan–methanol–amoniak), po které následovala druhá chromatografie (50 : 50 : 0,5 aceton:hexan:triethylamin) byla získána požadovaná sloučenina (82 mg) jako bílá pěna. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 216,6 (C–9), 206,3 (C–3), 170,5 (C–1), 139,0, 128,6, 128,3, 126,9, 102,4, 78,9, 78,4, 75,1, 74,8, 70,2, 69,4, 67,8, 65,9, 61,7, 53,2, 50,7, 48,2, 45,6, 44,8, 40,2, 38,8, 38,0, 28,3, 21,9, 21,3, 20,6, 18,8, 16,6, 14,6, 12,6, 12,3, 10,7. MS (FAB)+ m/e 707 (M+H)⁺.

35

40 Příklad 10

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-fenyl}$

45 Do roztoku sloučeniny podle příkladu 4 (121,3 mg, 0,200 mmol) v methanolu (10 ml) při teplotě 0 °C byla přidána kyselina octová (114 μl, 2,00 mmol) a fenethylamin (218 μl, 2,00 mmol) a směs byla míchána po dobu 10 minut. Poté byl přidán kyanoborohydrid sodný (24,8 mg, 0,400 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem uhlíčitanu sodného, 2% vodným roztokem tris(hydroxymethyl)aminomethanu a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (90 : 10 : 0,5 dichlormethan–methanol–amoniak) byla získána požadovaná sloučenina (60,1 mg) jako bílá pěna. MS (FAB)+ m/e 721 (M+H)⁺.

50

Příklad 11

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

- 5 Do roztoku sloučeniny podle příkladu 4 (121,3 mg, 0,200 mmol) v methanolu (10 ml) při teplotě 0°C byl přidán hydrochlorid methylesteru L-fenylalaninu (129 mg, 0,600 mmol) a směs byla míchána po dobu 10 minut. Poté byl přidán kyanborohydrid sodný (24,8 mg, 0,400 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 22 hodin. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem uhličitanu sodného, 2% vodným roztokem tris(hydroxymethyl)-aminomethanu a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (90 : 10 : 0,5 dichlormethan:methanol:amoniak) byla získána požadovaná sloučenina (60,1 mg) jako bílá pěna. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 217,8 (C-9), 206,4 (C-3), 170,5 (C-1), 170,4, 137,5, 129,4, 128,2, 126,4, 102,4, 78,8, 78,4, 75,2, 74,9, 70,2, 69,4, 68,5, 65,9, 63,1, 61,6, 51,4, 50,7, 47,1, 45,5, 44,7, 40,2, 39,2, 38,4, 28,4, 21,8, 21,2, 20,6, 18,7, 16,6, 14,7, 12,6, 12,2, 10,7. MS (FAB)+ m/e 779 (M+H)⁺.

Příklad 12

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

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 10 s tou výjimkou, že byl použit 4-aminomethylpyridin místo fenethylaminu. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 217,8 (C-9), 206,2 (C-3), 170,6 (C-1), 149,7, 148,2, 123,3, 102,5, 78,9, 78,4, 75,0, 74,9, 70,2, 69,5, 68,4, 65,9, 61,7, 52,4, 50,7, 48,7, 45,7, 44,8, 40,2, 39,2, 38,5, 38,2, 28,4, 21,8, 21,3, 20,6, 18,7, 16,6, 14,6, 12,6, 12,2, 10,7. MS (FAB)+ m/e 708 (M+H)⁺.

Příklad 13

- 30 Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-chinolylyl)

Do roztoku sloučeniny podle příkladu 8 (90 mg, 0,15 mmol) v methanolu (2 ml) byl přidán 4-chinolinkarboxaldehyd (23 mg, 0,15 mmol), kyselina octová (8,6 μl , 0,15 mmol) a kyanborohydrid sodný (9,4 mg, 0,15 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 15 hodin. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem uhličitanu sodného, 2% vodným roztokem tris(hydroxymethyl)aminomethanu a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (90 : 10 : 0,5 dichlormethan:methanol:amoniak) byla získána požadovaná sloučenina (32 mg) jako bělavá pevná látka. MS (FAB)+ m/e 758 (M + H)⁺.

Příklad 14

- 45 Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -fenyl

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

Do roztoku sloučeniny podle příkladu 1, krok 6 (717 mg, 1,00 mmol) pod atmosférou dusíku, octanu paladnatého (22 mg, 0,100 mmol) a trifenylfosfinu (52 mg, 2,00 mmol) v acetonitrilu (5 ml) byl přidán jodbenzen (220 μl , 2,00 mmol) a triethylamin (280 μl , 2,00 mmol) a směs byla ochlazená na -78°C , odplyňována a baňka uzavřena. Reakční směs potom byla zahřívána při teplotě 60°C po dobu 0,5 hodiny a míchána při 80°C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta dvakrát 5% vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, jednou 2% vodným roztokem tris(hydroxymethyl)aminomethanu a jednou solankou, sušena nad

síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (95 : 5 : 0,5 dichlormethan–methanol–amoniak) byla získána požadovaná sloučenina (721 mg) jako bělavá pěna.

5 Krok 14b: Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ fenyl

Odstranění chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 14a bylo provedeno zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 219,4 (C-9), 206,0 (C-3), 169,8 (C-1), 137,0, 132,6, 128,3, 127,3, 126,7, 126,6, 102,7, 78,4, 78,2, 75,9, 74,3, 70,3, 69,5, 69,1, 65,9, 64,2, 50,6, 45,4, 45,3, 40,2, 38,7, 37,7, 28,3, 21,9, 21,2, 20,3, 18,1, 16,5, 14,6, 13,0, 12,3, 10,8. MS (FAB)+ m/e 690 (M+H) $^+$.

15 Příklad 15

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ fenyl

Roztok sloučeniny podle příkladu 14 (170 mg, 0,247 mmol) v methanolu (10 ml) byl probubláván dusíkem. Poté bylo přidáno 10% palladium na uhlíku (50 mg) a směs byla probublávána vodíkem a míchána po dobu 18 hodin za pozitivního tlaku vodíku. Reakční směs byla filtrována přes celit a filtrační koláč byl propláchnut dichlormethanem. Filtrát byl zahuštěn za vakua za vzniku bezbarvé průhledné látky, která byla vytřepána v etheru, poté byl přidán hexan a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž byla získána požadovaná sloučenina (67 mg) ve formě bílé pevné látky. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 220,2 (C-9), 206,5 (C-3), 170,0 (C-1), 142,3, 128,4, 128,1, 125,4, 102,6, 78,2, 78,0, 75,6, 74,2, 70,3, 69,5, 69,4, 65,9, 62,1, 50,6, 45,4, 44,6, 40,2, 38,8, 37,5, 32,1, 30,3, 28,4, 21,9, 21,3, 20,2, 18,4, 16,5, 14,9, 12,4, 10,6. MS (FAB)+ m/e 692 (M+H) $^+$.

30 Příklad 16

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-methoxyfenyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 14, s tou výjimkou, že byl použit 4-jodanisol místo jodbenzenu. MS (FAB)+ m/e 720 (M+H) $^+$.

Příklad 17

40 Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4-chlorfenyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 14, s tou výjimkou, že byl použit 1-chlor-4-jodbenzen místo jodbenzenu. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 219,6 (C-9), 206,0 (C-3), 169,8 (C-1), 139,6, 135,5, 131,3, 128,5, 127,9, 127,3, 102,7, 78,4, 78,2, 75,9, 74,2, 70,3, 69,5, 69,2, 65,9, 64,1, 50,6, 45,4, 45,3, 40,2, 38,6, 37,6, 28,4, 21,8, 21,2, 20,3, 18,0, 16,5, 14,6, 13,0, 12,2, 10,8. MS (FAB)+ m/e 724 (M+H) $^+$.

50 Příklad 18

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

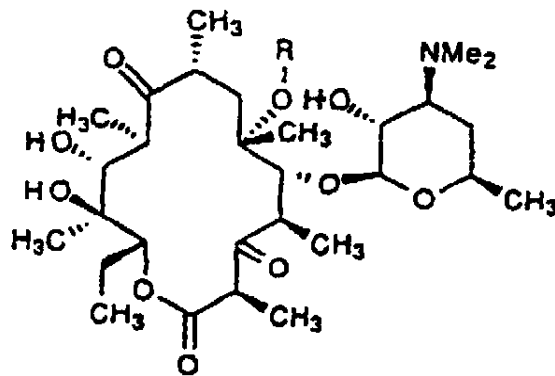
Krok 18a: Sloučenina 9 ze schématu 2; X je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (3-chinolyl), R^p je benzoyl

Směs sloučeniny podle příkladu 1, krok f (1,80 g, 0,25 mmol), octanu palladnatého (11 mg, 0,05 mmol) a tri-*O*-tolylfosfinu (30 mg, 0,10 mmol) a 3-bromchinolinu (68 μ l, 0,5 mmol) v acetonitrilu (2 ml) byla ochlazena na -78°C , odplyňována a baňka uzavřena. Reakční směs potom byla zahřívána při teplotě 50°C po dobu 2 hodin a míchána při 80°C po dobu 16 hodin. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem uhličitanu sodného, 2% vodným roztokem tris(hydroxymethyl)aminomethanu a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (98 : 2 dichlormethan-methanol) byla získána požadovaná sloučenina (186 mg) jako bělavá pěna. MS (FAB)⁺ *m/e* 845 (M+H)⁺.

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

Odstranění chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 18a bylo provedeno zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 219,7 (C-9), 205,9 (C-3), 169,8 (C-1), 152,1, 150,0, 147,5, 140,2, 132,6, 130,0, 129,2, 129,1, 128,8, 128,1, 127,9, 126,5, 102,8, 78,5, 78,2, 75,9, 74,2, 70,2, 69,4, 69,2, 65,9, 64,1, 50,6, 45,4, 45,3, 40,2, 38,7, 37,6, 28,4, 21,8, 21,2, 20,3, 18,0, 16,5, 14,6, 13,0, 12,2, 10,8. MS (FAB)⁺ *m/e* 741 (M+H)⁺.

20 Podle postupů, které jsou popsány v předešlých příkladech, schématech a metodách, které jsou známé v oboru organické syntézy, je možné připravit následující sloučeniny vzorce VIII, kde X je O. Tyto sloučeniny mající substituent R definovaný níže v tabulce mají vzorec



Příklad č.	substituent
19	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
20	R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$
21	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
22	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{OH}$
23	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
24	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-morfolinyl})$
25	R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$
26	R je $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$
27	R je $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$
28	R je $-\text{CH}_2\text{F}$
29	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
30	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_3$
31	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
32	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$
33	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
34	R je $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$
35	R je -cyklopropyl
36	R je $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$
37	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$
38	R je $-\text{CH}_2\text{-cyklopropyl}$
39	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$
40	R je $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

41	R je -CH ₂ -(4-nitrofenyl)
42	R je -CH ₂ -(4-chlorfenyl)
43	R je -CH ₂ -(4-methoxyfenyl)
44	R je -CH ₂ -(4-kyanofenyl)
45	R je -CH ₂ CH=CHC(O)OCH ₃
46	R je -CH ₂ CH=CHC(O)OCH ₂ CH ₃
47	R je -CH ₂ CH=CHCH ₃
48	R je -CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃
49	R je -CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₂ CH ₃
50	R je -CH ₂ CH=CHSO ₂ -fenyl
51	R je -CH ₂ C≡C-Si(CH ₃) ₃
52	R je -CH ₂ C≡CCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
53	R je -CH ₂ C≡CCH ₃
54	R je -CH ₂ -(2-pyridyl)
55	R je -CH ₂ -(3-pyridyl)
56	R je -CH ₂ -(4-pyridyl)
57	R je -CH ₂ -(4-chinolyl)
58	R je -CH ₂ NO ₂
59	R je -CH ₂ C(O)OCH ₃
60	R je -CH ₂ C(O)-fenyl
61	R je -CH ₂ C(O)CH ₂ CH ₃
62	R je -CH ₂ Cl
63	R je -CH ₂ S(O) ₂ -fenyl
64	R je -CH ₂ CH=CHBr
65	R je -CH ₂ CH=CH-(4-chinolyl)
66	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-chinolyl)
67	R je -CH ₂ CH=CH-(5-chinolyl)
68	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-chinolyl)
69	R je -CH ₂ CH=CH-(4-benzoxazolyl)
70	R je -CH ₂ CH=CH-(7-benzimidazolyl)

Příklad 71

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

5 Krok 71a: Sloučenina 10 ze schématu 2; R je R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p je benzoyl

Do roztoku sloučeniny podle příkladu 1, krok f (3,58 g, 5,00 mmol), pod atmosférou dusíku při teplotě $-35\text{ }^\circ\text{C}$ v THF (60 ml) byl přidán hexamethyldisilazid sodný (1,0 M v THF, 5,5 ml, 5,5 mmol) a vzniklá bílá suspenze byla míchána po dobu 30 minut. Po kapkách byl v průběhu 20 minut při $-35\text{ }^\circ\text{C}$ přidáván roztok karbonyldiimidazolu (4,05 g, 25 mmol) v THF (40 ml) a potom byla chladicí lázeň odstraněna a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton-hexan) byla získána požadovaná sloučenina (2,6 g) jako bílá pěna. MS (FAB)+ m/e 744 (M + H)⁺.

Krok 71b: Sloučenina vzorce (IX); L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Odstranění chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 71a bylo provedeno zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 212,1, (C-9), 205,0 (C-3), 168,9 (C-1), 153,8, 134,4, 118,4, 103,1, 84,7, 80,5, 78,7, 77,1, 76,9, 70,3, 69,5, 65,9, 64,8, 50,8 46,5, 44,1, 40,2, 38,8, 38,1, 28,4, 22,7, 21,2, 20,5, 18,3, 14,5, 13,6, 12,6, 10,6. MS (FAB)+ m/e 640 (M+H)⁺.

25 Příklad 72

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{fenyl}$

30 Krok 72a: Sloučenina 10 ze schématu 2; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{fenyl}$, R^p je benzoyl

Roztok sloučeniny podle příkladu 14, krok a (150 mg, 0,20 mmol) v THF (5 ml) byl ochlazen na teplotu $-35\text{ }^\circ\text{C}$ a probubláván dusíkem. Během 2 minut byl při teplotě $-35\text{ }^\circ\text{C}$ přidáván hexamethyldisilazid lithný (1,0 M v THF, 0,22 ml, 0,22 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 10 minut při $-35\text{ }^\circ\text{C}$ a potom byl po kapkách v průběhu 2 minut přidáván roztok karbonyldiimidazolu (162 mg, 1,00 mmol) v THF (3 ml). Chladicí lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut. Reakční směs byla ochlazená na $0\text{ }^\circ\text{C}$ a poté byl přidán 0,5 M vodný roztok KH₂PO₄. Směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton-hexan) byla získána požadovaná sloučenina (87 mg) ve formě bílé pevné látky. MS (FAB)+ m/e 820 (M + H)⁺.

Krok 72b: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{fenyl}$

45 Odstranění chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 72a bylo provedeno zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g. ¹³C NMR (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. MS (FAB)+ m/e 716 (M+H)⁺.

50 Příklad 73

55 Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{fenyl}$

Krok 73a: Sloučenina 8 ze schématu 1b; R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ fenyl, R^{P} je benzoyl

Požadovaná sloučenina byla připravena reakcí sloučeniny podle příkladu 15 s anhydridem kyseliny benzoové postupem podle příkladu 1, krok e.

5

Krok 73b: Sloučenina 10 ze schématu 1b; R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ fenyl, R^{P} je benzoyl

Roztok sloučeniny připravené v kroku 73a (104 mg, 0,13 mmol) v THF (5 ml) byl ochlazen na teplotu $-35\text{ }^\circ\text{C}$ a probubláván dusíkem. Během 1 minuty byl při teplotě $-35\text{ }^\circ\text{C}$ přidáván hexamethyldisilazid sodný (1,0 M v THF, 0,16 ml, 0,16 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 10 minut při $-35\text{ }^\circ\text{C}$ a potom byl po kapkách v průběhu 1 minuty přidáván roztok karbonyldiimidazolu (105 mg, 0,65 mmol) v THF (3 ml). Chladicí lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut. Směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku bezbarvé průhledné látky. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton–hexan) byla získána požadovaná sloučenina (63 mg) ve formě bílé pevné látky. MS (FAB)+ m/e 822 (M + H)⁺.

10

15

Krok 73c: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ fenyl

20

Odstranění chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 73b bylo provedeno zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 211,8 (C–9), 205,1 (C–3), 169,6 (C–1), 153,6, 141,9, 128,5, 128,1, 125,5, 102,7, 84,6, 80,5, 78,3, 76,0, 70,2, 69,5, 65,9, 62,4, 50,7, 45,5, 44,5, 40,2, 38,6, 37,9, 31,9, 30,4, 28,4, 22,6, 21,2, 20,3, 18,5, 14,6, 13,4, 13,3, 12,6, 10,4. MS (FAB)+ m/e 718 (M+H)⁺.

25

Příklad 74

30 Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4–chlorfenyl)

Krok 74a: Sloučenina 10 ze schématu 1b; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4–chlorfenyl, R^{P} je benzoyl

Roztok sloučeniny vzorce 10 (R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4–chlorfenyl), R^{P} je benzoyl), připravené v příkladu 17 (165 mg, 0,20 mmol), v THF (5 ml) byl ochlazen na $-35\text{ }^\circ\text{C}$ a probubláván dusíkem. Během 2 minut byl při teplotě $-35\text{ }^\circ\text{C}$ přidáván hexamethyldisilazid lithný (1,0 M v THF, 0,22 ml, 0,22 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 10 minut při teplotě $-35\text{ }^\circ\text{C}$ a potom byl po kapkách v průběhu 2 minut přidáván roztok karbonyldiimidazolu (105 mg, 0,65 mmol) v THF (3 ml). Chladicí lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut. Směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku bezbarvé průhledné látky (219 mg), která byla použita bez dalšího přečištění. MS (FAB)+ m/e 854 (M + H)⁺.

35

40

45 Krok 74b: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ (4–chlorfenyl)

Odstranění chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 74a bylo provedeno zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 212,4 (C–9), 205,1 (C–3), 168,6 (C–1), 153,3, 135,0, 133,5, 133,2, 128,5, 128,3, 125,5, 103,2, 84,5, 80,7, 78,8, 70,3, 69,6, 66,0, 64,3, 50,9, 46,9, 44,4, 40,2, 39,1, 37,8, 28,4, 23,0, 21,2, 20,4, 18,1, 14,8, 14,4, 13,6, 12,6, 10,7. MS (FAB)+ m/e 750 (M+H)⁺.

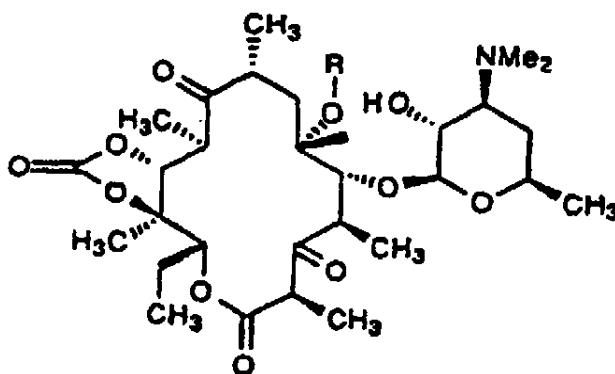
50

Příklad 75

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je O, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

Sloučenina vzorce 10 (R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$, R^p je benzoyl), připravená podle příkladu 18, byla konvertována na požadovanou sloučeninu postupem podle příkladu 71, kroky a a b. ¹³C NMR (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, 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, 39,0, 37,8 28,4, 22,6, 21,2, 20,4, 18,1, 14,7, 14,4, 13,5, 12,6, 10,6. MS (FAB)⁺ *m/e* 767 M+H⁺.

Podle postupů, které jsou popsány v předešlých příkladech, schématech a metodách, které jsou známe v oboru organické syntézy, je možné připravit následující sloučeniny vzorce IX, kde L je CO a T je O. Tyto sloučeniny mající substituent R definovaný níže v tabulce mají vzorec



Příklad č.	Substituent
76	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
77	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
78	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$
79	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
80	R je $-\text{CH}_2\text{F}$
81	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-fenyl}$
82	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-pyridyl)}$

83	R je -CH ₂ CH ₂ -(4-chinolylyl)
84	R je -CH ₂ CH(OH)CN
85	R je -CH(C(O)OCH ₃)CH ₂ -fenyl
86	R je -CH ₂ CN
87	R je -CH ₂ CH=CH-(4-methoxyfenyl)
88	R je -CH ₂ CH=CH-(4-fluorfenyl)
89	R je -CH ₂ CH=CH-(8-chinolylyl)
90	R je -CH ₂ CH ₂ NHCH ₂ -fenyl
91	R je -CH ₂ -fenyl
92	R je -CH ₂ -(4-pyridyl)
93	R je -CH ₂ -(4-chinolylyl)
94	R je -CH ₂ CH=CH-(4-pyridyl)
95	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-pyridyl)
96	R je -CH ₂ CH=CH-(4-chinolylyl)
97	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-chinolylyl)
98	R je -CH ₂ CH=CH-(5-chinolylyl)
99	R je -CH ₂ CH ₂ CH ₂ -(5-chinolylyl)
100	R je -CH ₂ CH=CH-(4-benzoxazolyl)
101	R je -CH ₂ CH=CH-(4-benzimidazolyl)

Příklad 102

5

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=CH₂

Krok 102a: Sloučenina 11 ze schématu 2; R je -CH₂CH=CH₂, R^p je benzoyl

10

Do roztoku sloučeniny 10 (R je -CH₂CH=CH₂, R^p je benzoyl), připravené podle příkladu 71, krok a (2,59 g, 3,48 mmol) v benzenu (100 ml) byl přidán 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en (DBU, 5,0 ml, 34 mmol). Reakční směs byla probublávána dusíkem, byla ohřátá na 80 °C a míchána po dobu 3,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazená na 0 °C a poté byl přidán vodný 0,5 M NaH₂PO₄ (100 ml). Směs byla extrahována dvakrát ethylacetátem a spojené organické vrstvy byly promyty solankou, sušeny nad síranem sodným a zahuštěny za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton-hexan) byla získána požadovaná sloučenina (1,74 g) ve formě bílé pevné látky. MS (FAB)⁺ *m/e* 700 (M + H)⁺.

15

Krok 102b: Sloučenina 12 ze schématu 3a; R je -CH₂CH=CH₂, R^p je benzoyl

20

Roztok sloučeniny připravené v kroku 102a (1,74 g, 2,49 mmol) v THF (30 ml) byl ochlazen na teplotu -10 °C a probubláván dusíkem. Poté byl přidán hydrid sodný (80% v minerálním oleji, 150 mg, 5,00 mmol) a reakční směs byla míchána při teplotě -10 °C po dobu 10 minut. Během

10 minut byl při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidáván roztok karbonyldiimidazolu (1,22 g, 7,50 mmol) v THF (20 ml). Chladicí lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton–hexan) byla získána požadovaná sloučenina (1,58 g) ve formě bílé pevné látky. MS (FAB)+ m/e 794 (M + H)⁺.

Krok 102c: Sloučenina 18 ze schématu 4; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p je benzoyl

10 Sloučenina připravená v kroku 102b (1,19 g, 1,5 mmol) byla rozpuštěna v THF (2 ml) a acetonitrilu (20 ml) a roztok byl probubláván dusíkem. Poté byl přidán vodný roztok hydroxidu amonného (28%, 21 ml) a reakční směs byla míchána pod atmosférou dusíku po dobu 24 hodin. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton–hexan) byla získána požadovaná sloučenina (0,56 g) ve formě bílé pevné látky. MS (FAB)+ m/e 743 (M + H)⁺.

Krok 102d: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

20 Požadovaná sloučenina byla připravena odstraněním chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 102c zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g. ¹³C NMR (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,, 77,1, 76,1, 70,2, 69,5, 65,9, 64,7, 57,8, 50,8, 45,9, 45,1, 40,2, 38,9, 37,3, 28,3, 22,6, 21,2, 20,2, 18,1, 14,5, 13,8, 13,7, 10,6. MS (FAB)+ m/e 639 (M+H)⁺.

Příklad 103

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ –fenyl

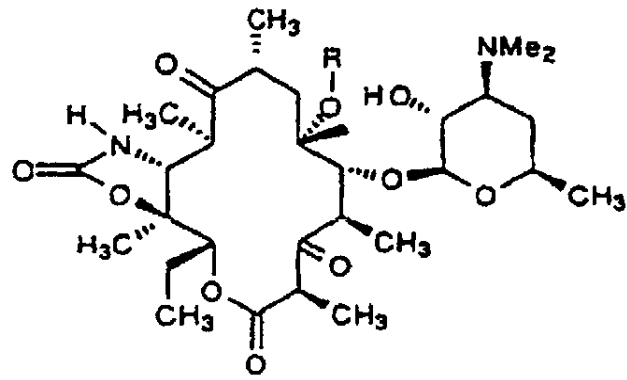
30 Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 18 s tou výjimkou, že sloučenina připravená podle příkladu 102, krok c (což je sloučenina podle příkladu 18 ze schématu 4, kde R je allyl a R^p je allyl a R^p je benzoyl) byla zaměněna za sloučeninu podle příkladu 1, krok f, a jodbenzen byl zaměněn za 3–bromchinolinu. ¹³C NMR (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. MS (FAB)+ m/e 715 (M+H)⁺.

40 Příklad 104

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

45 Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 18 s tou výjimkou, že sloučenina připravená podle příkladu 102, krok c (což je sloučenina podle příkladu 18 ze schématu 4, kde R je allyl a R^p je benzoyl) byla zaměněna za sloučeninu podle příkladu 1, krok f. ¹³C NMR (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. MS (FAB)+ m/e 766 (M+H)⁺.

Podle postupů, které jsou popsány v predešlých příkladech, schématech a metodách, které jsou známé v oboru organické syntézy, je možné připravit následující sloučeniny vzorce IX, kde L je CO a T je NH. Tyto sloučeniny mající substituent R definovaný níže v tabulce mají vzorec



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

Příklad 134

Sloučenina vzorce VII; A, B, D a E jsou H, R je allyl

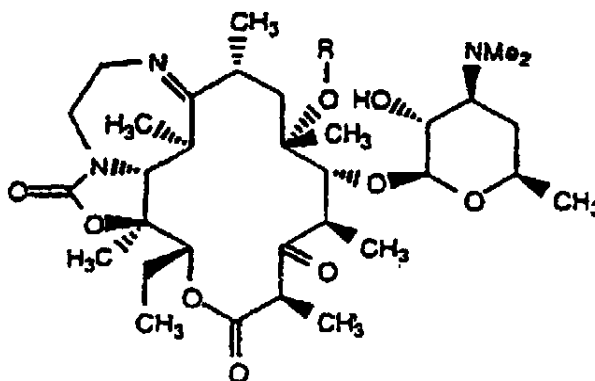
5 Krok 134a: Sloučenina vzorce 14 (Schéma 3a); A, B, D a E jsou H, R je allyl, R^P je benzoyl

Do roztoku sloučeniny vzorce 12 (R je allyl, R^P je benzoyl, 385 mg, 0,485 mmol), připravené v příkladu 102, krok b, v acetonitrilu byl pod atmosférou dusíku přidáván ethylendiamin (291 mg, 4,85 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 67 hodin. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku požadované sloučeniny (401 mg) jako bezbarvého oleje, který byl použit bez dalšího přečištění.

15 Krok 134b: Sloučenina vzorce VII; A, B, D a E jsou H, R je allyl

Surový olej připravený v kroku 134a byl rozpuštěn v methanolu (5 ml), poté byla přidána kyselina octová (60 µl) a reakční směs byla míchána po dobu 15 hodin při laboratorní teplotě. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku světle žluté průhledné látky. Chromatografií na sloupci silikagelu (95 : 5 : 0,5 dichlormethan:methanol:amoniak) byla získána požadovaná sloučenina (126 mg) jako bílá pěna. MS *m/e* 664 (M + H)⁺.

25 Podle postupů, které jsou popsány v předešlých příkladech, schématech a metodách, které jsou známy v oboru organické syntézy, je možné připravit následující sloučeniny vzorce VII, kde A, B, D a E jsou H. Tyto sloučeniny se substituentem R definovaným níže v tabulce mají vzorec



Příklad č.	Substituent
135	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
136	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
137	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$
138	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
139	R je $-\text{CH}_2\text{F}$
140	R je $-\text{CH}_2\text{CN}$
141	R je $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$
142	R je $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$
143	R je $-\text{CH}_2\text{-(4-pyridyl)}$
144	R je $-\text{CH}_2\text{-(4-chinolyly)}$
145	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(4-pyridyl)}$
146	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(4-chlorfenyl)}$
147	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(4-fluorfenyl)}$
148	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(4-methoxyfenyl)}$
149	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-fenyl}$
150	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(4-pyridyl)}$
151	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-pyridyl)}$
152	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(4-chinolyly)}$
153	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-chinolyly)}$
154	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(5-chinolyly)}$
155	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-chinolyly)}$
156	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(4-benzoxazolyl)}$
157	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(4-benzimidazolyl)}$
158	R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}\text{-(8-chinolyly)}$
159	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-fenyl}$
160	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-(4-pyridyl)}$
161	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-(4-chinolyly)}$
162	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{-fenyl})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$
163	R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-(2-chlorfenyl)}$

Příklad 164

Sloučenina vzorce VII: A, B a E jsou H, D je benzyl, R je allyl

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

10 Do 5,2 g (23,8 mmol) vzorku di *t* butyldikarbonátu ve 20 ml methylenchloridu při teplotě 0 °C byl přidán (*R*)-2-amino-3-fenyl-1-propanol (3,0 g, 19,8 mmol, Aldrich) a reakční směs byla míchána po dobu 1,5 hodiny při pokojové teplotě. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl

Krok 164b: 2-(*R*)-(BOC-amino)-1-*O*-methansulfonyloxy-3-fenylpropan

15 Látka z kroku 164a byla rozpuštěna ve 20 ml dichlormethanu a 5 ml THF a roztok byl ochlazen na 0 °C. Poté byl přidán triethylamin (4,1 ml, 29,4 mmol) a pomalu přidáván methansulfonylchlorid (1,9 ml, 24,5 mmol). Směs byla míchána po dobu 45 minut při laboratorní teplotě, potom bylo rozpouštědlo odstraněno za vakua. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu a roztok byl promyt vodou a solankou, sušen (Na₂SO₄) a filtrován. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž bylo

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

25 Sloučenina z kroku 164b výše (6,36 g, 193 mmol) byla rozpuštěna ve 25 ml DMF a poté bylo přidáno 2,5 g (38 mmol) NaN₃. Reakční směs byla míchána po dobu 24 hodin při 62 °C. Roztok byl ochlazen na laboratorní teplotu, potom byl extrahován ethylacetátem. Roztok byl promyt vodou a solankou, sušen (Na₂SO₄) a filtrován. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž bylo získáno 4,34 g požadované sloučeniny. MS m/z (M + H)⁺: 277, MS m/z (M + NH₄)⁺: 294.

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

30 Sloučenina z kroku 164c (4,3 g, 15,6 mmol) byla rozpuštěna ve 30 ml 4N HCl v ethanolu a reakční směs byla míchána po dobu 1,5 hodiny při laboratorní teplotě. Rozpouštědlo bylo odstraněno a nahrazeno etherem. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě, poté byl přidán NaCl a směs byla extrahována ethyletherem, který byl potom odstraněn. Hodnota pH vodné vrstvy byla upravena

35 na pH 12 pomocí K₂CO₃, směs byla nasycena NaCl a produkt extrahován do CHCl₃. Organický extrakt byl promyt solankou, sušen (Na₂SO₄) a filtrován. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž bylo získáno 2,17 g požadované sloučeniny. MS m/z (M + H)⁺: 177. MS m/z (M + NH₄)⁺: 194.

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

45 Vzorek sloučeniny z kroku 164d (1,2 g, 6,8 mmol) byl hydrogenován (0,4 MPa) v ethanolu v přítomnosti 1,2 g 10% Pd/C po dobu 21,5 hodin při laboratorní teplotě. Směs byla filtrována pro odstranění katalyzátoru a rozpouštědlo bylo odstraněno za zisku požadované sloučeniny (1,055 g). MS m/z (M + H)⁺: 151, MS m/z (M + NH₄)⁺: 168.

Krok 164f: Sloučenina 14 ze schématu 3a; A, B a E jsou H, D je benzyl, R je allyl, R^p je benzoyl

50 Požadovaná sloučenina byla připravena mícháním roztoku sloučeniny podle příkladu 102, krok b (což je sloučenina 12 ze schématu 3a, kde R je allyl, R^p je benzoyl) a 1,2-(*R*)-diamino-3-fenylpropanu, připraveném podle příkladu 164e, výše, ve vodném acetonitrilu po dobu, která byla dostatečná pro zreagování v podstatě veškeré výchozí látky.

Krok 164g: Sloučenina 14 ze schématu 3a; A, B a E jsou H, D je benzyl, R je allyl, R^P je H

Požadovaná sloučenina byla připravena odstraněním chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 164f zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g.

5

Krok 164h: Sloučenina vzorce VII; A, B a E jsou H, D je benzyl, R je allyl

Požadovaná sloučenina byla připravena zahříváním roztoku sloučeniny připravené v kroku 164g ve směsi ethanol–kyselina octová.

10

Příklad 165

Sloučenina vzorce VII: A je benzyl, B, D a E jsou H, R je allyl

15

Krok 165a: Sloučenina 16 ze schématu 3b; A je benzyl, B, D a E jsou H, Y je OH, R je allyl, R^P je benzoyl

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 164, krok f, s tou výjimkou, že byl použit (*S*)-2-amino-3-fenyl-1-propanol (Aldrich Chemical Co.) místo 1,2-(*R*)-diamino-3-fenylpropanu.

20

Krok 165b: Sloučenina 16 ze schématu 3b; A je benzyl, B, D a E jsou H, Y je N₃, R je allyl, R^P je benzoyl

25

Požadovaná sloučenina byla připravena reakcí roztoku sloučeniny z kroku 165a v THF s trifenylofosfinem, diethylazodikarboxylátem a difenylofosforylazidem.

Krok 165c: Sloučenina 16 ze schématu 3b; A je benzyl, B, D a E jsou H, Y je N₃, R je allyl, R^P je H

30

Požadovaná sloučenina byla připravena odstraněním chránicích skupin ze sloučeniny připravené v kroku 165b zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g.

Krok 165d: Sloučenina 17 ze schématu 3b; R je allyl

35

Požadovaná sloučenina byla připravena zahříváním roztoku sloučeniny z kroku 165d v THF a trifenylofosfinu při teplotě zpětného toku.

Krok 165e: Sloučenina vzorce VII; A je benzyl, B, D a E jsou H, R je allyl

40

Požadovaná sloučenina byla připravena zahříváním roztoku sloučeniny z kroku 165d ve směsi ethanol–kyselina octová.

45

Příklad 166

Sloučenina vzorce VII; A a E jsou fenyl, B a D jsou H, R je allyl

50

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 164, kroky f–h, s tou výjimkou, že byl použit 1,2-difenyl-1,2-ethylendiamin (Aldrich Chemical Co.) místo 1,2-(*R*)-diamino-3-fenylpropanu.

Příklad 167

Sloučenina vzorce VII; A je methyl, B, D a E jsou H, R je allyl

- 5 Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 165, s tou výjimkou, že byl použit (*S*)-2-amino-1-propanol (Aldrich Chemical Co.) místo (*S*)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu.

Příklad 168

- 10 Sloučenina vzorce VII; A a D jsou methyl, B a E jsou H, R je allyl

Krok 168a: meso-2,3-bis(methansulfonyloxy)butan

- 15 Meso-2,3-butandiol (10 g, 111 mmol), Aldrich) a triethylamin (92,8 ml, 666 mmol) byly rozpuštěny v methylenchloridu. Roztok byl ochlazen na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po kapkách byl přidán methansulfonylchlorid (25,8 ml, 333 mmol), čímž vzniknul precipitát. Směs byla zředěna dalším dichlormethanem a míchána po dobu 20 minut při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 2 hodin. Reakční směs se nechala ohřát na laboratorní teplotu, byla zředěna dalším rozpouštědlem a promyta H_2O , vodným roztokem NaHCO_3 a vodným roztokem NaCl . Organický roztok byl sušen nad MgSO_4 a po odstranění rozpouštědla byla získána požadovaná sloučenina (25,01 g).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4,91 (q, 2H), 3,10 (s, 6H), 1,45 (d, 6H).

Krok 168b: meso-2,3-diazidobutan

- 25 Vzorek sloučeniny z kroku 168a (25 g) byl rozpuštěn ve 250 ml DMF a poté byl přidán NaN_3 (40 g). Směs byla důkladně míchána při teplotě $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 24 hodin a potom ochlazená na laboratorní teplotu. Směs byla zředěna 800 ml etheru, promyta H_2O , vodným roztokem NaHCO_3 a vodným roztokem NaCl , a potom sušena nad MgSO_4 . Roztok byl filtrován a zahuštěn, čímž
30 byla získána požadovaná sloučenina (13,00 g). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3,50 (m, 2H), 1,30 (d, 6H).

Krok 168c: meso-2,3-butandiamin

- 35 Vzorek sloučeniny z kroku 168b (13,0 g, 125 mmol) byl rozpuštěn v ethanolu a hydrogenován při 0,4 MPa pomocí 10% Pd/C po dobu 20 hodin při laboratorní teplotě. Katalyzátor byl odstraněn filtrací a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž byla získána požadovaná sloučenina. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,70 (m, 2H), 1,45 (br, 4H), 1,05 (d, 6H).

- 40 MS (m/z): 89 (M + H)⁺

Příklad 168d: Sloučenina vzorce VII; A a D jsou methyl, B a E jsou H, R je allyl

- 45 Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 164, kroky c–h, s tou výjimkou, že byl použit meso-2,3-butandiamin připravený v kroku 168c místo 1,2-(*R*)-diamino-3-fenylpropanu.

Příklad 169

- 50 Sloučenina vzorce VII; A a E spolu dohromady vytvářejí $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, B a D jsou H, R je allyl

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 168 s tou výjimkou, že byl použit 1,2-cyklopentandiol (Aldrich Chemical Co.) místo meso-2,3-butandiolu.

Příklad 170

Sloučenina vzorce VII; A, B, D a E jsou H, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

5 Požadovaná sloučenina byla připravena spojením („couplingem“) 3-bromchinolinu se sloučeninou podle příkladu 134 postupem podle příkladu 18. MS (FAB)+ m/e 791 (M + H)⁺.

Příklad 171

10

Sloučenina vzorce VII; A, B, D a E jsou H, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-chinolyl})$

15 Do roztoku vzorku sloučeniny z příkladu 170 (110 mg) v methanolu (10 ml) probubláném dusíkem bylo přidáno 10% Pd/C (50 mg) a směs byla míchána při laboratorní teplotě při 0,1 MPa vodíku po dobu 16 hodin. Směs byla filtrována a zahuštěna a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném směsí (95 : 5 : 0,5 až 90 : 10 : 0,5) dichlormethan:methanol:dimethylamin. Tímto způsobem byla izolována požadovaná sloučenina (106 mg). HR-MS m/e (M + H)⁺ vypočteno pro $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_9$; 793,4752; Naměřeno 793,4766.

20

Příklad 172

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je $\text{CH}_2-(3\text{-jodfenyl})$

25 Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 1 s tou výjimkou, že byl použit 3-jodbenzylbromid místo allylbromidu z kroku 1f. MS (FAB)+ m/e 949 (M + H)⁺.

Příklad 173

30

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

35 Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 1 s tou výjimkou, že byl použit (2-naftyl)methylbromid místo allylbromidu z kroku 1a a anhydrid kyseliny octové místo anhydridu kyseliny benzoové v kroku 1e. MS (FAB)+ m/e 714 (M + H)⁺. Anal. vypočteno pro $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{NO}_{10}$; C, 67,30; H, 8,33; N, 1,96; Naměřeno: C, 66,91; H, 8,29; N, 1,64.

Příklad 174

40

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-fluorfenyl})$

45 Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 172 s tou výjimkou, že byl použit 4-fluor-1-jodbenzen místo jodbenzenu v kroku 14a.

Příklad 175

50

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

Požadovaná sloučenina byla získána chromatografií reakční směsi surového produktu příkladu 8. MS (FAB)+ m/e 643 (M + H)⁺.

Příklad 176

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

5 Krok 176a: Sloučenina 6 ze schématu 1a; R je $-\text{CH}_2-(2\text{-naftyl})$

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 1, kroky a–c, s tou výjimkou, že byl použit (2-naftyl)methylbromid místo allylbromidu z kroku 1a. MS (FAB)+ m/e 874 ($M + H$)⁺.

10 Krok 176b: Sloučenina 6A ze schématu 1c; R je $-\text{CH}_2-(2\text{-naftyl})$, R^p je acetyl

Sloučenina z kroku 176a (2,0 g) byla zpracována postupem podle příkladu 1, krok e, s tou výjimkou, že by použit anhydrid kyseliny octové místo anhydridu kyseliny benzoové. MS (FAB)+ m/e 958 ($M + H$)⁺.

15 Krok 176c: Sloučenina 6B ze schématu 1c; R je $-\text{CH}_2-(2\text{-naftyl})$, R^p je acetyl

20 Sloučenina z kroku 176b (500 mg) se nechala reagovat s NaH a karbonyldiimidazolem podle postupu z příkladu 102, krok b, za zisku požadované sloučeniny (58 mg). MS (FAB)+ m/e 1034 ($M + H$)⁺.

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

25 Sloučenina z kroku 176c (58 mg) se nechala reagovat s amoniakem v acetonitrilu podle postupu z příkladu 102, krok c, za zisku požadované sloučeniny. MS (FAB)+ m/e 983 ($M + H$)⁺.

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

30 Sloučenina z kroku 176d byla zpracována postupem podle příkladu 1, kroky 1d, 1f a 1g, za zisku požadované sloučeniny. MS (FAB)+ m/e 739 ($M + H$)⁺.

Příklad 177

35 Sloučenina vzorce III; R^c je acetyl, L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

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

40 Do vzorku sloučeniny podle příkladu 1, krok c, (405,2 g, 528 mmol) v dichlormethanu (20 ml) byl přidán dimethylaminopyridin (0,488 g, 4 mmol) a anhydrid kyseliny octové (3,39 ml, 36 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 3 hodin. Směs byla zředěna methylenchloridem, potom byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou a sušena nad Na₂SO₄. Zbytek byl sušen a rekrystalizován z acetonitrilu za zisku požadované sloučeniny (491 g). MS m/e 857 ($M + H$)⁺.

45 Krok 177b: Sloučenina 6B ze schématu 1c; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p je acetyl

50 Do vzorku sloučeniny z kroku 177a (85,8 g, 100 mmol) v suchém THF (500 ml) ochlazeném na -40 °C a probubláné dusíkem byl přidán bis(trimethylsilyl)amid (125 ml, 125 mmol) v průběhu 20 minut a směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 40 minut. Do této směsi byl přidáván roztok karbonyldiimidazolu (3,65 g, 22,56 mmol) v 5 : 3 směsi THF/DMF (800 ml) pod atmosférou dusíku při teplotě -40 °C během 30 minut a směs byla míchána při teplotě -20 °C po dobu 30 minut. Směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 27 hodin a potom byla zředěna ethylacetátem. Směs byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solan-

kou, sušena nad Na_2SO_4 a zahuštěna, čímž byla získána požadovaná sloučenina (124 g), která byla použita přímo v dalším kroku.

Krok 177c: Sloučenina 6C ze schématu 1c; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p je acetyl, R^d je H

Sloučenina z kroku 177b (124 g) byla rozpuštěna ve 9:1 směsi acetonitril/THF (1100 ml), poté byl přidán hydroxid amonný (28%, 200 ml) a směs byla míchána při laboratorní teplotě pod atmosférou dusíku po dobu 8 dnů. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu. Roztok byl promyt 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušen nad Na_2SO_4 a zahuštěn, čímž byla získána požadovaná sloučenina. MS (FAB)+ m/e 882 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

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

Do vzorku sloučeniny z kroku 177c (69,0 g, 78,2 mmol) suspendovaném v ethanolu (200 ml) a zředěném vodou (400 ml) byla po kapkách během 20 minut přidávána HCl (0,972 N, 400 ml). Směs byla míchána po dobu 4 hodin a potom byl během 20 minut přidávána další HCl (4 N, 100 ml). Směs byla míchána po dobu 18 hodin, ochlazena na teplotu 0 °C a potom byl během 30 minut přidáván NaOH (4 N, 200 ml) v takovém množství, aby pH bylo upraveno přibližně na hodnotu 9. Požadovaná sloučenina byla izolována filtrací (35,56 g).

Krok 177e: Sloučenina 6E ze schématu 1c; R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p je acetyl, R^d je H; (sloučenina vzorce III, R^c je acetyl, L je CO, T je NH, R je $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)

Do roztoku *N*-chlorsukcinimidu (2,37 g, 17,8 mmol) v dichlormethanu (80 ml) při teplotě -10 °C a pod atmosférou dusíku byl přidáván dimethylsulfid (1,52 ml, 20,8 mmol) během 5 minut. Vzniklá bílá kašovitá směs byla míchána po dobu 10 minut při teplotě -10 °C a potom byl přidán roztok sloučeniny z kroku 177d (8,10 g, 11,9 mmol) v dichlormethanu (60 ml) a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě -10 °C až -5 °C. Během 10 minut byl po kapkách přidáván triethylamin (1,99 ml, 14,3 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě 0 °C. Reakční směs byla extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (eluovaném 50 : 50 : 0,5 aceton:hexan:hydroxid amonný) byla získána požadovaná sloučenina (8,27 g) jako bílá pěna. Anal. vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{11}$: C, 61,75; H, 8,29; N, 4,11; Naměřeno: C, 62,25; H, 8,50; N, 4,28.

Příklad 178

Alternativní příprava sloučeniny vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinoly})$

Krok 178a: Sloučenina vzorce III; R^c je acetyl, L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinoly})$

Směs sloučeniny podle příkladu 177 (46,36 g, 68,2 mmol), octanu palladnatého (3,055 g, 13,6 mmol) a tri-*O*-tolylfosfinu (8,268 g, 27,2 mmol) v acetonitrilu (400 ml) byla probublávána dusíkem. Do tohoto roztoku byl přidán stříkačkou 3-bromchinolín (18,45 ml, 136 mmol) a triethylamin (18,92 ml, 13,6 mmol). Reakční směs byla zahřáta na teplou 50 °C po dobu 1 hodiny a míchána při 90 °C po dobu 4 dnů. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (eluovaném 50 : 50 : 0,5 aceton:hexan:hydroxid amonný) byla získána požadovaná sloučenina (45,56 g) jako bílá pěna. MS m/e 808 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Krok 178b: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinoly})$

Odstranění chránicích skupin ze vzorku sloučeniny připravené v kroku 178a (42,43 g) bylo provedeno mícháním v methanolu přes noc podle postupu popsaneho v příkladu 1, krok g. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (32,95 g). MS m/e 766 (M + H)⁺.

5

Příklad 179

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

10

Krok 179a: Sloučenina 18 ze schématu 4; R* je methyl, R je -CH₂CH=CH₂, R^p je benzoyl

Vzorek sloučeniny podle příkladu 102, krok 102b (sloučenina 12 ze schématu 3a; R je -CH₂CH=CH₂, R^p je benzoyl, 320 mg, 0,400 mmol) byl rozpuštěn v acetonitrilu (10 ml) a roztok byl probubláván dusíkem. Poté byl přidán vodný methylamin (40%, 0,344 ml) a reakční směs byla míchána pod atmosférou dusíku po dobu 4 dnů. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton:hexan) byla získána požadovaná sloučenina (277 mg) ve formě bílé pevné látky. MS m/e 757 (M + H)⁺.

20

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

Odstranění chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 179a (110 mg) bylo provedeno mícháním v methanolu přes noc podle postupu popsaneho v příkladu 1, krok g. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (48 mg). Anal. vypočteno pro C₃₄H₅₆N₂O₁₀: C, 62,56; H, 8,65; N, 4,29; Naměřeno: C, 62,23; H, 8,72; N, 4,13.

25

30 Příklad 180

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je N(CH₃), R je -CH₂CH=CH-(3-chinoly)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178 s tou výjimkou, že místo výchozí látky tam použité (sloučenina podle příkladu 177) byla použita sloučenina podle příkladu 179, krok a.

35

40 Příklad 181

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

Krok 181a: Sloučenina 18 ze schématu 4; R* je 2-(dimethylamino)ethyl, R je -CH₂CH=CH₂, R^p je benzoyl

45

Požadovaná sloučenina (285 mg) byla připravena postupem podle příkladu 179 s tou výjimkou, že místo methylaminu byl použit *N,N*-dimethylethylendiamin. MS m/e 814 (M + H)⁺.

Krok 181b: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je N(CH₂CH₂N(CH₃)₂), R je -CH₂CH=CH₂

50

Odstranění chránicích skupin ze sloučeniny připravené v kroku 181a (110 mg) bylo provedeno mícháním v methanolu přes noc podle postupu popsaneho v příkladu 1, krok g. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (28 mg).

55

Příklad 182

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je $N(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)$, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

- 5 Požadovaná sloučenina (33,4 mg) byla připravena postupem podle příkladu 178 s tou výjimkou, že místo výchozí látky tam použité (sloučenina podle příkladu 177) byla použita sloučenina podle příkladu 181, krok a (162 mg).

10 Příklad 183

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

15 Krok 183a: Sloučenina 18 ze schématu 4; R* je $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p je benzoyl

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 179 s tou výjimkou, že místo methylaminu byl použit allylamin.

20 Krok 183b: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je $N(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)$, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Odstranění chránicích skupin ze sloučeniny připravené v kroku 183a (78 mg) bylo provedeno mícháním v methanolu přes noc podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (33 mg).

25

Příklad 184

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je $N(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

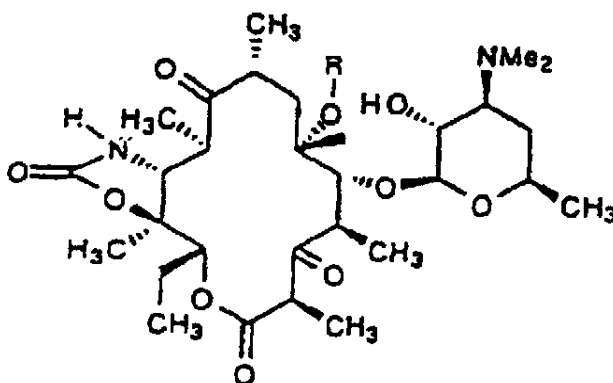
30

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178 s tou výjimkou, že místo výchozí látky tam použité (sloučenina podle příkladu 177) byla použita sloučenina podle příkladu 183, krok a. HR M.S. vypočteno pro $\text{C}_{54}\text{H}_{69}\text{N}_4\text{O}_{10}$: 933,5014; Naměřeno: 933,5052.

35

Příklady 185 – 219

- 40 Podle postupů z příkladu 178 s výjimkou spočívající v tom, že 3-bromchinolin v příkladu 178 byl zaměněn za činidla uvedená níže, je možné připravit sloučeniny 185 až 219 uvedené v tabulce níže. Tyto sloučeniny vzorce IX, kde L je CO a T je O mají substituent R definovaný rovněž v tabulce níže.



Příklady 185 – 219

Př. č.	Činidlo	Substituent	Data
185	3-brompyridin	R je -CH ₂ CH=CH-(3-pyridyl)	MS 716 (M+H) ⁺
186	2-bromnaftalen	R je -CH ₂ CH=CH-(2-naftyl)	MS 765 (M+H) ⁺
187	4-bromisochinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(4-isochinolinylyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₂ H ₆₀ N ₃ O ₁₀ : 766,4279; nam.: 776,4271.
188	4-brom-1,2-methylenedioxybenzen	R je -CH ₂ CH=CH-(3,4-methylenedioxyfenyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₀ H ₅₈ N ₂ O ₁₂ : 759,4068; nam.: 759,4083.
189	8-bromchinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(8-chinolyl)	MS 766 (M+H) ⁺
190	5-bromindol	R je -CH ₂ CH=CH-(5-indol)	HR MS vypoč. pro C ₄₁ H ₅₉ N ₃ O ₁₀ : 754,4279; nam.: 754,4294.
191	3-brom-6-chlorchinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(6-chlor-3-chinolyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₂ H ₅₈ N ₃ O ₁₀ : 800,3889; nam.: 800,3880.
192	3,4-ethylendioxybenzen	R je -CH ₂ CH=CH-(3,4-ethylendioxyfenyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₁ H ₆₀ N ₃ O ₁₂ : 773,4225; nam.: 773,4204.
193	1-jod-3-nitrobenzen	R je -CH ₂ CH=CH-(3-nitrofenyl)	HR MS vypoč. pro C ₃₉ H ₅₈ N ₃ O ₁₂ : 760,4020; nam.: 760,4004.
194	6-bromchinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(6-chinolyl)	MS 766 (M+H) ⁺
195	3-brom-6-nitrochinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(6-nitrochinolyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₂ H ₅₉ N ₄ O ₁₂ : 811,4129; nam.: 811,4122.
196	5-bromchinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(5-chinolyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₂ H ₆₀ N ₃ O ₁₀ : 766,4279;

			nam.: 766,4281.
197	2-methyl-6-bromchinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(2-methyl-6-chinolyl)	Anal. vypoč. pro C ₄₃ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ : C, 66,22; H 7,88; N 5,39. Nam.: C 66,43; H 8,12; N 5,18.
198*	3-bromchinolin	Sloučenina vzorce III : L je CO, T je NH, R ^c je acetyl, R je -CH ₂ CH=CH-(3-chinolyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₄ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ : 808,4379; nam.: 808,4381.
199	5-bromisochinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(5-isochinolyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₂ H ₅₉ N ₃ O ₁₀ : 766,4279; nam.: 766,4301.
200	6-brom-7-nitrochinoxalin	R je -CH ₂ CH=CH-(7-nitro-6-chinoxalinyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₄ H ₅₇ N ₅ O ₁₂ : 812,4082; nam.: 812,4064.
201	6-amino-3-bromchinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(6-amino-3-chinolyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₂ H ₆₀ N ₄ O ₁₀ : 781,4388; nam.: 781,4386.
202	3-brom-1,8-naftiridin	R je -CH ₂ CH=CH-(1,8-naftiridin-3-yl)	HR MS vypoč. pro C ₄₁ H ₅₈ N ₄ O ₁₀ : 781,4388; nam.: 781,4386.
203	6-(acetyamino)-3-bromchinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(6-(acetylamino)-3-chinolyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₄ H ₆₂ N ₄ O ₁₁ : 823,4493; nam.: 823,4479.
204	3-bromkarbazol	R je -CH ₂ CH=CH-(3-karbazolyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₅ H ₆₁ N ₃ O ₁₀ : 804,4435; nam.: 803,4437.
205	5-brombenzimidazol	R je -CH ₂ CH=CH-(5-benzimidazolyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₀ H ₅₈ N ₄ O ₁₀ : 755,4231; nam.: 755,4224.
206	7-brom-3-hydroxy-N-(2-methoxyfenyl)-2-	R je -CH ₂ CH=CH-(3-hydroxy-2-N-(2-	HR MS vypoč. pro C ₅₁ H ₆₇ N ₃ O ₁₃ : 930,4752;

	-naftylamid	-methoxyfenyl)-amido)-7- -naftyl)	nam.: 930,4754.
207	6-bromchinoxalin	R je -CH ₂ CH=CH-(6- -chinoxilynyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₁ H ₅₉ N ₄ O ₁₃ : 767,4231; nam.: 767,4236.
208	3-brom-6- hydroxylchinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(6- -hydroxychinolylyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₂ H ₆₀ N ₃ O ₁₁ : 782,4228; nam.: 782,4207.
209	3-brom-6- methoxychinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(6- -methoxy-3-chinolylyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₃ H ₆₂ N ₃ O ₁₁ : 796,4384; nam.: 796,4379.
210	3-brom-5- nitrochinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(5-nitro- -3-chinolylyl)	HR MS vypoč. pro C ₄₂ H ₅₉ N ₄ O ₁₂ : 811,4129; nam.: 811,4146.
211	3-brom-8- nitrochinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(8-nitro- -3-chinolylyl)	Anal. vypoč. pro C ₄₂ H ₅₈ N ₄ O ₁₂ : C 62,21, H 7,21, N 6,91; nam.: C 62,56, H 7,48, N 6,61.
212	2-chlorchinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(2- -chinolylyl)	MS (M+H) ⁺ 766.
213	4-chlorchinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(4- -chinolylyl)	MS 766 (M+H) ⁺ .
214	3-bromchinolin-6- karboxylová kyselina	R je -CH ₂ CH=CH-(4- -karboxyl-3-chinolylyl)	MS (M+H) ⁺ 810.
215	3-brom-6- fluorchinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(6-fluor- -3-chinolylyl)	Anal. vypoč. pro C ₄₂ H ₅₈ FN ₃ O ₁₀ : C 64,35, H 7,46, N 5,36; nam.: C 64,53, H 7,69, N 5,18.
216	methylester 3-bromchinolin-6- karboxylové kyseliny	R je -CH ₂ CH=CH-(6- -methoxykarbonyl-3- -chinolylyl)	MS (M+H) ⁺ 824.
217	3-bromchinolin-6-	R je -CH ₂ CH=CH-(6-	MS (M+H) ⁺ 809.

	-karboxamid	-aminokarbonyl-3-chinolylyl)	
218	3-brom-6- -kyanchinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(6- -kyan -3-chinolylyl)	MS (M+H) ⁺ 791.
219	3-brom-6-jodechinolin	R je -CH ₂ CH=CH-(3-brom- -6-chinolylyl)	MS (M+H) ⁺ 844.

* bez kroku, ve kterém se odstraňují chránicí skupiny

5 Příklad 220

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je -CH₂C(O)H

10 Sloučenina podle příkladu 102 (14,0 g) byla rozpuštěna v CH₂Cl₂ (200 ml) a roztok byl ochlazen na teplotu -78 °C pod atmosférou dusíku. Potom byl roztokem probubláván ozon do té doby, dokud se modré zbarvení neustálilo. Reakční směs potom byla probublávána N₂ do odbarvení a poté byl přidán dimethylsulfid (14 ml) a reakční směs byla zahřátá na 0 °C. Po 90 minutovém míchání byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku za vzniku světle žluté pěny. Tento materiál by rozpuštěn v THF (300 ml) a nechal se reagovat s trifenylfosfinem (8 g) při refluxu po 15 dobu 6 hodin. Potom byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii (1 : 1 aceton:hexan až 3:1 aceton:hexan s 0,5% TEA) byl získán produkt (6,6 g) jako bělavá pěna. MS(Cl) *m/e* 641 (M + H)⁺.

20 Příklad 221

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je -CH₂CH₂NHCH₂-fenyl

25 Sloučenina podle příkladu 220 (120 mg, 0,187 mmol) a benzylamin (40 μl, 0,366 mmol, 2 ekv.) byly rozpuštěny ve 3 ml suchého dichlormethanu. Poté byla přidána molekulová síta (4 Å) a reakce byla míchána přes noc. Reakční směs potom byla filtrována a zahuštěna za sníženého tlaku. Vzniklý imin byl rozpuštěn v MeOH (5 ml), poté bylo přidáno katalytické množství 10% Pd na aktivním uhlí a reakce byla intenzívně míchána při tlaku 0,1 MPa H₂ po dobu 20 hodin. Poté byla směs filtrována přes celit roztok byl zahuštěn za sníženého tlaku. Po chromatografii 30 (SiO₂, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH₄OH) byla získána požadovaná látka (84 mg) ve formě bílé pevné látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 218,3, 205,6, 170,3, 157,9, 140,2, 128,2, 126,8, 102,4, 83,5, 78,2, 76,9, 75,1, 70,1, 69,5, 65,9, 62,0, 58,4, 53,8, 50,6, 48,2, 45,3, 44,8, 40,1, 39,0, 37,4, 28,2, 22,4, 21,2, 20,6, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,7, 10,3. MS(Cl) *m/e* 732 (M + H)⁺.

35

Příklad 222

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH₂CH₂NHCH₂CH₂fenyl

40 Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (108 mg, 0,169 mmol) a fenethylaminu (42 μl, 0,334 mmol, 2 ekv.) postupem podle příkladu 221. Po chromatografii (SiO₂, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH₄OH) byla získána požadovaná látka (82 mg) ve formě bílé pevné látky. ¹³C NMR (CDCl₃) 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, 45 37,4, 36,5, 28,2, 22,4, 21,2, 20,6, 18,3, 14,6, 13,6, 13,4, 12,8, 10,3. MS(Cl) *m/e* 746 (M + H)⁺. Anal. vypočteno pro C₄₀H₆₃N₃O₁₀. Naměřeno C 64,26, H 8,47, N 5,43.

Příklad 223

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{fenyl}$

5 Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (100 mg, 0,156 mmol) a 3-fenyl-1-propylaminu (40 μl , 0,282 mmol, 1,8 ekv.) postupem podle příkladu 221. Po chromatografii (SiO, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH_4OH) byla získána požadovaná látka (45 mg) ve formě bílé pevné látky. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 218,6, 205,7, 170,4, 158,1, 140,3, 128,4, 128,2, 125,6, 102,4, 83,7, 78,3, 77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 65,9, 62,0, 58,4, 50,6, 49,2, 49,0, 45,3, 44,9, 40,2, 39,0, 37,5, 33,7, 31,7, 28,2, 22,4, 21,2, 20,7, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,8, 10,3. MS(CI) m/e 760 (M + H)⁺. Anal. vypočteno pro $\text{C}_{41}\text{H}_{65}\text{N}_3\text{O}_{10}$.

15 Příklad 224

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{fenyl}$

20 Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (170 mg, 0,266 mmol) a 4-fenyl-1-butylaminu (68 μl , 0,431 mmol, 1,6 ekv.) postupem podle příkladu 221. Po chromatografii (SiO, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH_4OH) byla získána požadovaná látka (87 mg) ve formě bílé pevné látky. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 218,6, 205,6, 170,4, 158,1, 142,6, 128,4, 128,1, 125,5, 102,4, 83,7, 78,3, 77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 65,9, 61,9, 58,4, 50,6, 50,0, 49,0, 45,3, 44,9, 40,2, 39,0, 37,5, 35,8, 29,7, 29,1, 22,2, 22,4, 21,2, 20,7, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,7, 10,3. MS(CI) m/e 774 (M + H)⁺. Anal. vypočteno pro $\text{C}_{42}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_{10}$. Naměřeno C 64,80, H, 8,63, N 5,35.

30 Příklad 225

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-chinolylyl})$

35 Sloučenina podle příkladu 220 (135 mg, 0,211 mmol) a 3-(3-chinolylyl)-1-propylamin (70 mg, 0,376 mmol, 1,8 ekv.) byly rozpuštěny ve 4 ml suchého dichlormethanu. Poté byla přidána molekulová síta (4 Å) a reakce byla míchána přes noc. Reakční směs byla filtrována a zahuštěna za sníženého tlaku. Vzniklý imin byl rozpuštěn v MeOH (5 ml) a nechal se reagovat s NaCNBH_3 (přibližně 100 mg) a dostatečným množstvím AcOH pro změnu indikátoru z bromkresolové zeleně z modré barvy na žlutou. Po 4 hodinovém míchání byla reakční směs nalita do nasyceného roztoku NaHCO_3 a extrahována do dichlormethanu. Organická fáze byla promyta nasyceným NaHCO_3 , H_2O a solankou, sušena (Na_2SO_4) a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO, 5% MeOH/dichlormethan s 0,5% NH_4OH až 10% MeOH/dichlormethan s 1% NH_4OH) byla získána požadovaná látka (71 mg) ve formě bílé pevné látky. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 218,8, 205,7, 170,5, 158,2, 152,2, 146,8, 135,0, 134,2, 129,1, 128,4, 128,2, 127,4, 126,4, 102,5, 83,8, 78,4, 77,2, 75,2, 70,2, 69,6, 65,9, 62,0, 58,4, 50,7, 49,5, 49,1, 45,4, 44,9, 40,2, 39,1, 37,6, 31,4, 30,9, 28,3, 22,6, 21,3, 20,7, 18,3, 14,7, 13,6, 13,5, 12,8, 10,3. MS(CI) m/e 811 (M + H)⁺. Anal. vypočteno pro $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Naměřeno C 65,50, H, 8,51, N 6,66.

50 Příklad 226

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-(3\text{-chinolylyl})$

55 Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (150 mg, 0,234 mmol) a 3-(aminomethyl)chinolinu (100 mg, 0,633 mmol, 2,7 ekv.) postupem podle příkladu 225. Po chromatografii (SiO, 5% MeOH/dichlormethan s 0,5% NH_4OH) byla získána požadovaná látka

(82 mg) ve formě bílé pevné látky. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 218,8, 205,5, 170,4, 158,1, 151,6, 147,3, 134,5, 133,0, 129,0, 129,0, 128,7, 128,0, 127,6, 126,3, 102,4, 83,7, 78,3, 76,9, 75,1, 70,1, 69,4, 65,8, 61,8, 58,4, 51,3, 50,5, 48,5, 45,3, 44,8, 40,1, 39,0, 37,4, 28,2, 22,3, 21,2, 20,6, 18,2, 14,6, 13,6, 13,4, 12,7, 10,2. MS(Cl) m/e 7831 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. Anal. vypočteno pro $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Naměřeno C 64,32, H, 8,01, N 7,11.

3-(Aminomethyl)chinolinové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Krok 226a: 3-(hydroxymethyl)chinolin

Chinolin-3-karboxaldehyd (1,0 g, 6,37 mmol) byl rozpuštěn ve 20 ml EtOH a nechal se reagovat s NaBH_4 (70 mg). Po míchání po dobu 1 hodiny byl roztok zpracován s 2 ml 1N HCl a po dobu 10 minutovém míchání byl do reakční směsi přidáván dostatek 1N NaOH pro alkalizaci roztoku. Reakční směs byla extrahována Et_2O a organická fáze byla promyta H_2O a solankou. Organická fáze byla sušena nad Na_2SO_4 a zahuštěna za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny. MS(Cl) m/e 160 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Krok 226b: 3-(azidomethyl)chinolin

3-(Hydroxymethyl)chinolin (0,36 g, 2,26 mmol) a trifenylofosfín (621 mg, 2,37 mmol, 1,5 ekv.) byl rozpuštěn v 10 ml suchého THF a potom byl ochlazen na teplotu 0°C . Reakční směs byla zpracována s difenylofosforylazidem (570 μl , 2,63 mmol, 1,16 ekv.). Reakční směs se nechala ohřát na laboratorní teplotu přes noc, druhý den byla zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO_2 , 2 : 1 hexan:EtOAc) byla získána požadovaná látka (350 mg) ve formě bezbarvého oleje. MS(Cl) m/e 185 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Krok 226c: 3-(aminomethyl)chinolin

[0216] 3-(Azidomethyl)chinolin (250 mg, 1,36 mmol) a trifenylofosfín (880 mg, 3,36 mmol, 2,5 ekv.) byl rozpuštěn v 10 ml THF. Reakční směs byla zpracována s 0,5 ml H_2O a zahřívána k refluxu po dobu 6 hodin. Reakční směs byla ochlazená a vytřepána mezi Et_2O a 1N HCl. Vodná fáze se nechala reagovat s 1N NaOH do té doby, dokud nebyla alkalická a byla extrahována do EtOAc. Organická fáze byla sušena nad Na_2SO_4 a zahuštěna za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny (104 mg) ve formě hnědého oleje. MS (Cl) m/e 159 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Příklad 227

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2(6\text{-chinolyl})$

Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (116 mg, 0,181 mmol) a 3-(aminomethyl)chinolinu (40 mg, 0,25 mmol, 1,4 ekv.) postupem podle příkladu 221. Po chromatografii (SiO_2 , 5% MeOH/dichlormethan s 0,5% NH_4OH) byla získána požadovaná látka (62 mg) ve formě bílé pevné látky. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 218,7, 205,6, 170,4, 158,1, 149,8, 147,8, 138,9, 136,0, 130,3, 129,4, 128,3, 126,2, 121,0, 102,5, 83,7, 78,4, 77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 65,9, 62,1, 58,5, 53,7, 50,6, 48,6, 45,4, 44,9, 40,2, 39,1, 37,5, 28,3, 22,4, 21,3, 20,7, 18,3, 14,7, 13,7, 13,5, 12,8, 10,3. MS(Cl) m/e 783 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. Anal. vypočteno pro $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{10}$.

6-(Aminomethyl)chinolinové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Krok 227a: 6-(hydroxymethyl)chinolin

Chinolin-6-karboxylová kyselina (1,73 g, 10,0 mmol) byla suspendována ve 40 ml THF pod atmosférou dusíku při teplotě 0°C a nechala se reagovat s *N*-ethyl-morfolinem (1,3 ml, 10,2 mmol, 1,02 ekv.), poté byl po kapkách přidáván ethylchlorformiát (1,1 ml, 11,5 mmol,

1,15 ekv.). Po 15 minutovém míchání byl roztok filtrován a vzniklé soli byly propláchnuty dalším THF. Filtrát byl poté přidáván do intenzivně míchaného roztoku NaBH₄ (760 mg, 20 mmol) v H₂O (50 ml). Po 20 minutovém míchání byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztokem NH₄Cl a extrahována EtOAc (2 x 50 ml). Organická fáze byla promyta solankou, sušena nad Na₂SO₄ a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 1:3 hexan:EtOAc) byla získána požadovaná látka (1,03 g) ve formě bezbarvého oleje. MS(Cl) *m/e* 160 (M + H)⁺.

Krok 227b: 6-(azidomethyl)chinolin

6-(Hydroxymethyl)chinolin (0,51 g, 3,21 mmol) a trifenyfosfin (880 mg, 3,36 mmol, 1,05 ekv.) byl rozpuštěn v 15 ml suchého THF a ochlazen na teplotu 0 °C. Reakční směs se nechala reagovat s difenyfosforylazidem (0,81 ml, 3,74 mmol, 1,16 ekv.) a potom byl po kapkách přidáván diethylazodikarboxylát (0,57 ml, 3,62 mmol, 1,13 ekv.). Reakční směs se nechala ohřát na laboratorní teplotu přes noc a potom byla zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 30 EtOAc/hexan) byla získána požadovaná látka (320 mg) ve formě bezbarvého oleje. MS(Cl) *m/e* 185 (M + H)⁺.

Krok 227c: 6-(aminomethyl)chinolin

6-(Azidomethyl)chinolin (320 mg) a trifenyfosfin (880 mg) byly rozpuštěny v 7 ml THF. Reakční směs byla zpracována s 0,5 ml H₂O a zahřívána k refluxu po dobu 7 hodin. Reakční směs byla ochlazena a vytřepána mezi Et₂O a 1N HCl. Vodná fáze se potom nechala reagovat s 1N NaOH do té doby, dokud nebyla alkalická a extrahována do EtOAc. Organická fáze byla sušena nad Na₂SO₄ a zahuštěna za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny (70 mg) jako hnědého oleje MS(Cl) *m/e* 159 (M + H)⁺.

Příklad 228

30 Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=NO(fenyl)

Sloučenina podle příkladu 220 (200 mg, 0,313 mmol) a hydrochlorid *O*-fenyhydroxylaminu (138 mg, 0,948 mmol, 3,0 ekv.) byly rozpuštěny v 4 ml MeOH. Poté byl přidán triethylamin (118 μl, 0,847 mmol, 2,7 ekv.) a reakce byla míchána při refluxu po dobu 3 hodin. Reakční směs byla ochlazena a reakce ukončena nasyceným roztokem NaHCO₃. Reakční směs byla ochlazena a reakce ukončena nasyceným roztokem NaHCO₃. Reakční směs byla extrahována dichlormethanem (2 x 25 ml) a spojené organické fáze byly promyty H₂O a solankou. Organická fáze byla sušena nad Na₂SO₄ a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH₄OH) byla získána požadovaná látka (150 mg, směs 3:2 izomerů oximu) jako fialová pevná látka. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 218,1, 205,0, 169,9, 169,8, 159,1, 157,9, 157,6, 152,9, 150,8, 129,1, 129,0, 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, 46,6, 44,8, 44,7, 40,1, 38,7, 38,5, 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. MS(Cl) *m/e* 732 (M + H)⁺. Anal. vypočteno pro C₃₈H₅₇N₃O₁₀. Naměřeno: C 62,30, H 7,76, N 5,74.

Příklad 229

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

Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (201 mg, 0,314 mmol) a hydrochloridu *O*-benzylhydroxylaminu (150 mg, 0,940 mmol, 3,0 ekv.) podle postupu popsaného pro příkladu 228. Po chromatografii (SiO₂, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH₄OH) byla získána požadovaná látka (170 mg, směs 2:1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 218,1, 217,2, 205,1, 170,0, 169,8, 158,0, 157,9, 150,5, 147,8, 138,1, 137,8,

128,4, 128,0, 127,8, 103,3, 103,3, 83,7, 83,7, 79,6, 79,5, 77,5, 77,3, 77,0, 76,9, 76,1, 76,0, 70,4, 69,7, 66,0, 60,5, 58,2, 58,1, 58,0, 51,0, 51,0, 46,8, 46,5, 45,0, 44, 9, 40,3, 38,9, 38,7, 37,6, 28,4, 22,5, 22,4, 21,3, 20,6, 20,2, 18,2, 18,1, 14,8, 14,7, 14,6, 14,4, 13,7, 13,7, 10,6, 10,5. MS(Cl) *m/e* 746 (M + H)⁺. Anal. vypočteno pro C₃₉H₅₉N₃O₁₁. Naměřeno: C 62,89, H 8,04, N 5,42.

Příklad 230

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=NOCH(-NO₂fenyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (200 mg, 0,313 mmol) a hydrochloridu *O*-(4-nitrobenzyl)hydroxylaminu (192 mg, 0,0938 mmol, 3,0 ekv.) podle postupu popsaného pro příklad 228. Po chromatografii (SiO₂, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH₄OH) byla získána požadovaná látka (184 mg, směs 2 : 1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 218,2, 217,3, 205,0, 169,9, 169,7, 157,8, 151,2, 148,7, 147,4, 145,5, 128,4, 128,1, 123,6, 123,5, 103,2, 83,6, 83,5, 79,6, 79,4, 77,1, 76,9, 76,8, 74,5, 74,3, 70,2? 69,6, 65,8, 60,2, 58,0, 57,9, 57,8, 51,0, 51,9, 46,8, 46,6, 44,9, 44,7, 40,2, 38,7, 38,5, 37,5, 37,4, 28,2, 22,4, 22,2, 21,2, 21,2, 20,5, 20,1, 18,1, 17,9, 14,8, 14,5, 14,4, 13,5, 10,5, 10,4. MS(Cl) *m/e* 791 (M + H)⁺.

Příklad 231

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=NOCH₂(4-chinoly)

Sloučenina podle příkladu 220 (200 mg, 0,313 mmol) a *O*-(4-chinoly)methylhydroxylamin (200 mg, 0,86 mmol, 2,7 ekv.) byly rozpuštěny v 4 ml MeOH. Poté byl přidán katalyzátor pTSA.H₂O a reakční směs byla míchána při refluxu po dobu 2 hodin. Reakce byla ochlazená a reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃. Reakční směs byla extrahována dichlormethanem (2 x 25 ml) a spojené organické fáze byly promyty H₂O a solankou. Organická fáze byla sušena nad Na₂SO₄ a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH₄OH) byla získána požadovaná látka (226 mg, směs 2 : 1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 218,1, 217,3, 205,0, 170,0, 169,8, 158,0, 157,9, 151,3, 150,3, 148,7, 148,0, 143,2, 143,2, 130,1, 130,0, 129,1, 129,1, 126,7, 126,2, 123,4, 123,3, 119,9, 119,6, 103,2, 83,7, 83,6, 79,7, 79,5, 77,4, 77,2, 77,1, 77,0, 76,9, 72,6, 72,3, 70,3, 69,6, 65,8, 60,3, 58,1? 58,0, 57,9, 51,0, 50,9, 46,8, 46,6, 44,9, 44,8, 40,2, 38,8, 38,5, 37,5, 37,5, 28,2, 22,4, 22,2, 21,2, 21,2, 20,5, 20,2, 18,1, 18,0, 14,9, 14,6, 14,5, 13,6, 13,6, 10,6, 10,3. MS(Cl) *m/e* 797 (M + H)⁺. Anal. vypočteno pro C₄₂H₆₀N₄O₁₁. Naměřeno: C 63,46, H 7,80, N 6,87.

O-(4-Chinoly)methylhydroxylaminové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Krok 231a: *N*-(4-chinoly)methoxyftalimid

4-(Hydroxymethyl)chinolin (1,20 g, 7,55 mmol), trifenylfosfin (2,27 g, 8,66 mmol, 1,15 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (1,42 g, 8,71 mmol, 1,15 ekv.) byly rozpuštěny ve 40 ml suchého THF. Po kapkách byl přidán diethylazodikarboxylát (1,44 ml, 9,15 mmol, 1,21 ekv.) a reakční směs byla míchána přes noc, potom zředěna 50 ml Et₂O a filtrována. Vzniklá pevná látka byla rozpuštěna v dichlormethanu a promyta 1N NaOH, H₂O a solankou. Organická fáze byla sušena nad Na₂SO₄ a zahuštěna za sníženého tlaku, čímž byla získána požadovaná sloučenina (2,03 g) ve formě vločkovité bílé pevné látky. MS(Cl) *m/e* 305 (M + H)⁺.

Krok 231b: *O*-(4-chinoly)methylhydroxylamin

N-(4-chinoly)methoxyftalimid (2,00 g) byl suspendován v 95% EtOH a poté byl přidán hydrazin (0,30 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin a potom filtrována. Filtrát byl

zahuštěn za sníženého tlaku a vytřepán v malém množství dichlormethanu. Malé množství zbývajícího ftalhydrazidu potom bylo odstraněno filtrací. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny (1,44 g) ve formě žlutého oleje. MS (CI) *m/e* 175 (M + H)⁺.

5

Příklad 232

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=NOCH₂(2-chinoly)

10 Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (206 mg, 0,322 mmol) a *O*-(2-chinoly)methylhydroxylaminu (120 mg, 0,681 mmol, 2,1 ekv.) postupem popsaným podle příkladu 231. Po chromatografii (SiO₂, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH₄OH) byla získána požadovaná látka (185 mg, směs 3:1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky. ¹³C
15 NMR (CDCl₃) δ 217,9, 217,2, 204,9, 169,9, 169,8, 159,0, 158,9, 157,8, 151,0, 148,7, 147,6, 136,5, 129,3, 129,2, 129,0, 127,5, 126,1, 126,0, 119,8, 119,6, 103,1, 83,5, 79,6, 79,4, 77,3, 77,0, 76,9, 76,9, 76,8, 76,7, 70,2, 69,5, 65,8, 60,4, 58,0, 58,0, 50,9, 46,5, 46,4, 44,8, 44,7, 40,1, 38,7, 38,5, 37,4, 37,4, 28,2, 22,3, 22,2, 21,2, 21,1, 20,5, 20,1, 18,1, 18,0, 14,5, 14,4, 14,3, 13,5, 10,4, 10,3. MS(CI) *m/e* 797 (M + H)⁺.

20 *O*-(2-chinoly)methylhydroxylaminové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Krok 232a: *N*-(2-chinoly)methoxyftalimid

25 2-(Hydroxymethyl)chinolin (1,20 g, 7,55 mmol), trifenyfosfin (1,00 g, 6,29 mmol, 1,05 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 ekv.) byly rozpuštěny ve 25 ml suchého THF. Po kapkách byl přidán diethylazodikarboxylát (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,10 ekv.) a reakční směs byla míchána přes noc. Reakční směs byla filtrována za vzniku bílé pevné látky. Filtrát byl zahuštěn a druhá várka byla získána tritrací Et₂O, která byla spojena s původní pevnou látkou a rekrystalizována z EtOH za zisku požadované sloučeniny (1,53 g) ve formě vločkovité bílé pevné látky.
30 MS(CI) *m/e* 305 (M + H)⁺.

Krok 232b: *O*-(2-chinoly)methylhydroxylamin

35 *N*-(2-chinoly)methoxyftalimid (1,53 g) byl suspendován v 95% EtOH a poté byl přidán hydrazin (0,30 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 5 hodin a potom filtrována. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku a vytřepán v malém množství dichlormethanu. Malé množství zbývajícího ftalhydrazidu bylo posléze odstraněno filtrací. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny (0,91 g) ve formě žlutého oleje. MS(CI) *m/e* 175 (M + H)⁺.

40

Příklad 233

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=NOCH₂(3-chinoly)

45 Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (250 mg, 0,391 mmol) a *O*-(3-chinoly)methylhydroxylaminu (160 mg, 0,909 mmol, 2,3 ekv.) postupem popsaným podle příkladu 231. Po chromatografii (SiO₂, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH₄OH) byla získána požadovaná látka (202 mg, směs 2:1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky. ¹³C
50 NMR (CDCl₃) δ 217,9, 217,1, 205,0, 169,9, 169,7, 157,8, 151,0, 150,8, 148,4, 147,8, 135,4, 135,2, 130,6, 130,5, 129,3, 129,2, 128,0, 127,9, 127,9, 126,6, 126,5, 103,2, 83,6, 83,5, 79,5, 79,4, 77,2, 76,9, 76,7, 73,7, 73,4, 70,3, 69,6, 65,9, 60,3, 58,1, 57,9, 51,0, 50,9, 46,7, 46,4, 44,9, 44,7, 40,2, 38,8, 38,6, 37,5, 28,2, 22,4, 22,2, 21,2, 20,4, 20,1, 18,1, 18,0, 14,7, 14,6, 14,4, 14,3, 13,6, 13,5, 10,5, 10,3. MS(CI) *m/e* 797 (M + H)⁺. Anal. vypočteno pro C₄₂H₆₀N₄O₁₁. Naměřeno C 63,00, H 7,56, N 6,79.

55

O-(3-chinoly)methylhydroxylaminové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Krok 233a: *N*-(3-chinoly)methoxyftalimid

5 3-(Hydroxymethyl)chinolin (400 mg, 2,52 mmol), trifenylfosfin (692 mg, 2,64 mmol, 1,05 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (430 mg, 2,64 mmol, 1,05 ekv.) byly rozpuštěny v 10 ml suchého THF. Po kapkách byl přidán diethylazodikarboxylát (0,44 ml, 2,80 mmol, 1,10 ekv.) a reakční směs byla míchána přes noc, poté na dvě hodiny umístěna do chladničky a následně zfiltrována. Tímto
10 způsobem byla získána požadovaná sloučenina (0,69 g) ve formě vločkovité bílé pevné látky. MS(CI) *m/e* 305 (M + H)⁺.

Krok 233b: *O*-(3-chinoly)methylhydroxylamin

15 *N*-(3-chinoly)methoxyftalimid (0,69 g) byl suspendován v 95% EtOH a poté byl přidán hydrazin (0,10 ml). Reakční směs byla míchána přes noc a potom zfiltrována. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku a vytřepán v malém množství dichlormethanu. Malé množství zbývajících ftalhydrazidu potom bylo odstraněno filtrací. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny (0,42 g) ve formě žlutého oleje. MS (CI) *m/e* 175 (M + H)⁺.

20

Příklad 234

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=NOCH₂(6-chinoly)

25 Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (120 mg, 0,186 mmol) a *O*-(6-chinoly)methylhydroxylaminu (92 mg, 0,529 mmol, 2,8 ekv.) postupem popsaným podle příkladu 231. Po chromatografii (SiO₂, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH₄OH) byla získána požadovaná látka (89 mg, směs 3:1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky. ¹³C NMR
30 (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, 76,8, 76,7, 76,6, 75,5, 75,3, 70,1, 69,5, 65,7, 60,2, 58,0, 57,9, 57,8, 50,8, 46,4, 46,3, 44,8, 44,6, 40,1, 38,6, 38,4, 37,3, 28,1, 22,3, 22,1, 21,1, 20,4, 20,0, 18,0, 17,8, 14,7, 14,5, 14,3, 13,4, 10,4, 10,2. MS(CI) *m/e* 797 (M + H)⁺. Anal. vypočteno pro C₄₂H₆₀N₄O₁₁. Naměřeno C 63,03, H 7,60, N 6,69.

35

O-(6-chinoly)methylhydroxylaminové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Krok 234a: *N*-(6-chinoly)methoxyftalimid

40 6-(Hydroxymethyl)chinolin (520 mg, 3,27 mmol), trifenylfosfin (900 mg, 3,44 mmol, 1,05 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (560 mg, 3,43 mmol, 1,05 ekv.) byly rozpuštěny ve 25 ml suchého THF. Po kapkách byl přidán diethylazodikarboxylát (574 μl, 3,63 mmol, 1,11 ekv.) a reakční směs byla míchána přes noc. Reakční směs byla filtrována za vzniku bílé pevné látky. Filtrát byl zahuštěn a druhá várka byla získána tritrací Et₂O. Tato látka byla spojena s původní a rekrystalizována
45 z EtOH. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (782 mg) ve formě vločkovité bílé pevné látky. MS(CI) *m/e* 305 (M + H)⁺.

Krok 234b: *O*-(2-chinoly)methylhydroxylamin

50 *N*-(2-chinoly)methoxyftalimid (782 mg) byl suspendován v 95% EtOH a poté byl přidán hydrazin (0,15 ml). Reakční směs byla míchána přes noc a potom zfiltrována. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku a vytřepán v malém množství dichlormethanu. Malé množství zbývajících ftalhydrazidu potom bylo odstraněno filtrací. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny (480 mg) ve formě žlutého oleje. MS (CI) *m/e* 175 (M + H)⁺.

Příklad 235

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(1\text{-naftyl})$

5 Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (117 mg, 0,183 mmol) a *O*-(1-naftyl)methylhydroxylaminu (80 mg, 0,462 mmol, 2,5 ekv.) postupem popsaným podle příkladu 231. Po chromatografii (SiO_2 , 5% MeOH/dichlormethan s 0,1% NH_4OH) byla získána požadovaná látka (112 mg, směs 2:1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky. ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 217,9, 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, 20,6, 20,0, 14,6, 14,5, 14,1, 13,6, 10,5, 10,3. MS(CI) *m/e* 796 (M + H)⁺. Anal. vypočteno pro C₄₃H₆₁N₃O₁₁. Naměřeno C 64,91, H 7,80, N 5,06.

O-(1-naftyl)methylhydroxylaminové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

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

20 1-(Hydroxymethyl)naftalen (1,00 g, 6,33 mmol), trifenylfosfin (1,73 g, 6,60 mmol, 1,04 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 ekv.) byly rozpuštěny v 25 ml suchého THF. Po kapkách byl přidán diethylazodikarboxylát (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,09 ekv.) a reakční směs byla míchána přes noc. Reakční směs byla zředěna 25 ml Et₂OH a na dvě hodiny umístěna do chladničky. Potom byla reakční směs filtrována za vzniku bílé pevné látky. Při rekrystalizaci z EtOH byla získána požadovaná sloučenina (1,21 g) ve formě bílé pevné látky. MS(CI) *m/e* 321 (M + NH₄)⁺.

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

30 *N*-(1-naftyl)methoxyftalimid (1,21 g) byl suspendován v 95% EtOH a poté byl přidán hydrazin (0,20 ml). Reakční směs byla míchána přes noc a potom filtrována. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku a vytřepán v malém množství dichlormethanu. Malé množství zbývajících ftalhydrazidu potom bylo odstraněno filtrací. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku za získání požadované sloučeniny (480 mg) ve formě bezbarvého oleje. MS (CI) *m/e* 174 (M + H)⁺.

Příklad 236

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

Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (122 mg, 0,191 mmol) a *O*-(2-naftyl)methylhydroxylaminu (62 mg, 0,358 mmol, 1,9 ekv.) postupem popsaným podle příkladu 231. Po chromatografii (SiO_2 , 5% MeOH/dichlormethan s 0,1% NH_4OH) byla získána požadovaná látka (100 mg, směs 3:1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky. ^{13}C NMR (CDCl₃) δ 217,8, 217,0, 204,9, 169,8, 169,6, 157,8, 157,7, 150,3, 147,8, 135,1, 133,2, 132,9, 128,0, 127,9, 127,9, 127,5, 127,0, 126,7, 126,1, 125,8, 125,7, 125,7, 125,6, 103,1, 83,5, 83,5, 79,4, 79,3, 77,1, 76,9, 76,8, 76,1, 75,9, 70,2, 69,5, 65,8, 60,3, 58,0, 57,9, 57,9, 50,9, 46,6, 46,3, 44,8, 44,7, 40,1, 38,7, 38,5, 37,4, 28,1, 22,3, 22,1, 21,1, 20,4, 20,0, 18,0, 17,9, 14,6, 14,5, 14,4, 14,2, 13,5, 10,4, 10,2. MS(CI) *m/e* 796 (M + H)⁺. Anal. vypočteno pro C₄₃H₆₁N₃O₁₁. Naměřeno C 64,59, H 7,72, N 5,14.

O-(2-naftyl)methylhydroxylaminové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Krok 236a: *N*-(2-naftyl)methoxyftalimid

2-(Hydroxymethyl)naftalen (1,00 g, 6,33 mmol), trifenyfosfin (1,73 g, 6,60 mmol, 1,04 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 ekv.) byly rozpuštěny v 25 ml suchého THF. Po kapkách byl přidán diethylazodikarboxylát (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,09 ekv.) a reakční směs byla míchána přes noc. Reakční směs byla na dvě hodiny umístěna do chladničky a potom filtrována, propláchnuta Et₂O. Tímto způsobem byl získán produkt (1,38 g) ve formě bílé pevné látky. MS(Cl) *m/e* 321 (M + NH₄)⁺.

10 Krok 236b: *O*-(2-naftyl)methylhydroxylamin

N-(2-naftyl)methoxyftalimid (1,38 g) byl suspendován v 95% EtOH a poté byl přidán hydrazin (0,25 ml). Reakční směs byla míchána přes noc a potom filtrována. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku a vytřepán v malém množství dichlormethanu. Malé množství zbývajícího ftalhydrazidu bylo odstraněno filtrací. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny (821 mg) jako bezbarvého oleje. MS (Cl) *m/e* 174 (M + H)⁺.

20 Příklad 237

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH₂CH₂NHOCH₂(fenyl)

Sloučenina podle příkladu 229 (120 mg, 0,161 mmol) byla rozpuštěna v MeOH (5 ml) a nechala se reagovat s NaCNBH₃ (přibližně 120 mg) a dostatkem AcOH až se změnil indikátor bromkresolová zeleň z modré barvy na žlutou. Po 20 hodinovém míchání byla reakční směs nalita do nasyceného roztoku NaHCO₃ a extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla promyta nasyceným NaHCO₃, H₂O a solankou, sušena (Na₂SO₄) a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH₄OH) byla získána požadovaná látka (51 mg) ve formě bílé pevné látky. ¹³C NMR (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, 70,2, 69,5, 66,0, 58,8, 58,3, 51,4, 50,7, 45,3, 45,0, 40,2, 39,1, 37,7, 28,3, 22,4, 21,3, 20,7, 18,2, 14,7, 13,7, 13,5, 12,8, 10,3. MS(Cl) *m/e* 748 (M + H)⁺.

35 Příklad 238

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH₂CH₂NHOCH₂(4-NO₂-fenyl)

Sloučenina podle příkladu 230 (64 mg) byla rozpuštěna v MeOH (3 ml) a nechala se reagovat s NaCNBH₃ (přibližně 100 mg) a dostatkem HCl až se zbarvil helianthinový indikátor do červena. Po 20 hodinovém míchání byla reakční směs nalita do nasyceného roztoku NaHCO₃ a extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla promyta H₂O a solankou, sušena (Na₂SO₄) a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH₄OH) byla získána požadovaná látka (35 mg) ve formě bílé pevné látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 219,5, 205,5, 170,5, 157,8, 147,8, 147,2, 146,8, 128,3, 123,4, 102,4, 83,6, 78,6, 76,8, 75,0, 74,3, 70,1, 69,5, 65,8, 58,4, 58,1, 51,3, 50,6, 45,3, 45,0, 40,1, 38,9, 37,7, 28,2, 22,2, 21,2, 20,7, 18,1, 14,6, 13,5, 13,3, 12,8, 10,2. MS(Cl) *m/e* 793 (M + H)⁺.

50 Příklad 239

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH₂C(O)-fenyl

Krok 239a: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH₂C(O)-fenyl

Sloučenina podle příkladu 220 (550 mg, 0,87 mmol) byla rozpuštěna v 16 ml suchého THF a ochlazena pod atmosférou dusíku na teplotu 0 °C. Po kapkách byl stříkačkou přidáván fenylmagneziumbromid (3,0 M roztok v Et₂O, 3,0 ml, 6,0 mmol, 6,9 ekv.). Reakční směs byla
 5 míchána po dobu 50 minut a potom byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku NH₄Cl. Reakční směs byla extrahována EtOAc a organická fáze byla promyta H₂O a solankou, sušena (Na₂SO₄) a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH₄OH) byla získána požadovaná látka (295 mg) ve formě bílé pevné látky. MS(Cl) *m/e* 719 (M + H)⁺.

10 Krok 239b: Sloučenina vzorce 18 ze schématu 4; R* je H, R^P je Ac, R je -CH₂C(OH)-fenyl

Sloučenina z předchozího z kroku (180 mg, 0,250 mmol) byla rozpuštěna v 5 ml suchého dichlormethanu a nechala se reagovat s anhydridem kyseliny octové (25 µl, 0,269 mmol, 1,08 ekv.) a míchána přes noc. Poté byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃. Reakční směs byla extrahována dichlormethanem a organická fáze byla promyta solankou, sušena (Na₂SO₄) a zahuštěna za sníženého tlaku. Tímto způsobem byla získána požadovaná
 15 látka (160 mg) ve formě bílé pevné látky. MS(Cl) *m/e* 761 (M + H)⁺.

20 Krok 239c: Sloučenina vzorce 18 ze schématu 4; R* je H, R^P je Ac, R je -CH₂C(OH)-fenyl

DMSO (145 µl, 2,04 mmol, 14 ekv.) byl přidán do chlazeného (-78 °C) roztoku oxalylchloridu (145 ml, 1,32 mmol, 9 ekv.) ve 4 ml dichlormethanu pod atmosférou dusíku. Sloučenina z předchozího z kroku (113 mg, 0,149 mmol) byla rozpuštěna ve 2 ml dichlormethanu a poté během
 25 15 minut přidávána do reakce stříkačkou. Po 1 hodinovém míchání byl do reakční směsi přidáván Et₃N (0,37 ml, 2,65 mmol, 18 ekv.) a teplota byla pomalu zvýšena na -20 °C. Reakce byla ukončena přidáním 5% roztoku KH₂PO₄ a extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla promyta 5% roztokem KH₂PO₄, H₂O a solankou, sušena (Na₂SO₄) a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 1 : 1 aceton:hexan) byla získána požadovaná látka (42 mg) ve
 30 formě bílého prášku. MS(Cl) *m/e* 759 (M + H)⁺.

Krok 239d: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH₂C(O)-fenyl

Sloučenina z předchozího kroku byla rozpuštěna v 5 ml MeOH a nechala se stát přes noc. Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (38 mg) ve formě bílé pevné látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 215,4, 206,1, 194,4, 169,6, 157,7, 135,5, 133,0, 128,5, 127,6, 103,0, 83,8, 79,6, 77,1, 77,1, 70,2, 69,5, 65,9, 65,4, 57,6, 50,9, 46,0, 44,6, 40,2, 38,9, 37,9, 28,4, 22,4, 21,3, 20,2, 18,9, 14,9, 13,9, 13,7, 13,6, 10,5. MS(Cl) *m/e* 717
 35 (M + H)⁺.

40

Příklad 240

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je -CH₂C(O)-(4-F-fenyl)

45

Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 a 4-fluorfenylmagneziumbromidu postupem podle příkladu 239. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 215,3, 206,0, 192,8, 169,6, 165,7, 157,7, 131,5, 115,6, 103,1, 83,8, 79,7, 77,3, 76,8, 70,3, 69,6, 65,8, 65,1, 57,6, 50,9, 46,0, 44,6, 40,2, 38,8, 37,8, 28,3, 22,4, 21,3, 20,2, 18,8, 14,8, 13,9, 13,7, 13,5, 10,4. MS(Cl) *m/e* 735
 50 (M + H)⁺.

Příklad 241

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NNHC}(\text{O})\text{fenyl}$

5 Sloučenina podle příkladu 220 (100 mg, 0,156 mmol) a hydrazid kyseliny benzoové (50 mg, 0,370 mmol, 2,4 ekv.) byly rozpuštěny v 3 ml suchého dichlormethanu. Poté byla přidána molekulová síta (4Å) a reakce byla míchána přes noc. Směs byla filtrována a filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH₄OH) byla získána požadovaná látka (29 mg) ve formě bílé pevné látky. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 216,9, 204,2, 169,6, 164,3, 159,0, 148,8, 133,4, 131,2, 128,0, 127,7, 103,2, 83,9, 79,6, 77,6, 76,5, 70,1, 69,5, 65,7, 62,7, 57,8, 50,8, 46,9, 44,4, 40,0, 38,4, 37,3, 28,1, 21,9, 21,1, 20,7, 17,8, 15,0, 14,2, 13,3, 13,1, 10,0. MS(Cl) *m/e* 759 (M + H)⁺.

15

Příklad 242

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2(3\text{-chinolyl})$

20 Směs sloučeniny podle příkladu 104 (230 mg) a 10% Pd/C (50 mg) v 30 ml methanolu a 15 ml ethylacetátu byla probublávána dusíkem a míchána při 0,1 MPa vodíku při laboratorní teplotě po dobu 22 hodin. Směs byla filtrována a filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO₂, 5% MeOH/dichlormethan s 0,5% NH₄OH) byla získána požadovaná látka (175 mg) ve formě bílé pevné látky. Anal. vypočteno pro C₄₂H₆₅N₃O₁₀: C 65,35, H 8,49, N 5,44. Naměřeno: C 65,73, H 8,77, N 5,17.

25

Příklad 243

30 Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2(2\text{-(3-chinolyl)cyklopropyl})$

Do roztoku diazomethanu (0,64 M, 3,12 ml, 2,00 mmol) v etheru byl přidán roztok sloučeniny podle příkladu 104 (153 mg, 0,200 mmol) v dichlormethanu (5,0 ml) při teplotě 0 °C pod atmosférou dusíku. Poté bylo přidáno malé množství (2 mg) octanu palladia a směs byla míchána po dobu 20 minut. Poté byl přidán další podíl diazomethanu (3 ml) a směs byla míchána další hodinu. Rozpouštědla byla odpařena a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu (5% MeOH/dichlormethan s 0,5% NH₄OH) za zisku požadované sloučeniny (100 mg) ve formě bílé pevné látky. Anal. vypočteno pro C₄₃H₆₁N₃O₁₀: C 66,22, H 7,88, N 5,39. Naměřeno: C 66,05, H 8,08, N 5,02.

40

Příklad 244

Sloučenina vzorce III; R^c je propanoyl, L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(3\text{-chinolyl})$

45 Do roztoku sloučeniny podle příkladu 104 (152 mg) v dichlormethanu byl přidán anhydrid kyseliny propionové (52 μl) a triethylamin (56 μl) a směs byla míchána po dobu 24 hodin při laboratorní teplotě. Směs byla zředěna ethylacetátem a promyta 5% roztokem NaHCO₃ a solankou, sušena (Na₂SO₄) a zahuštěna za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu (1 : 1 aceton:hexan). Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (119 mg) ve formě bílé pěny. Anal. vypočteno pro C₄₅H₆₃N₃O₁₁: C 65,75, H 7,72, N 5,11. Naměřeno: C 65,67, H 7,92, N 4,77.

50

Příklad 245

Sloučenina vzorce III; R^c je ethylsukcinoyl, L je CO, T je NH, R je -CH₂CH=CH(3-chinolyl)

5 Do roztoku sloučeniny podle příkladu 104 (153 mg, 0,200 mmol) v dichlormethanu (100 ml) při teplotě 0 °C byl přidán ethylsukcinylochlorid (29 µl) a triethylamin (56 µl) a směs byla míchána po dobu 24 hodin při laboratorní teplotě. Směs byla zředěna ethylacetátem a promyta 5% roztokem NaHCO₃ a solankou, sušena (Na₂SO₄) a zahuštěna za sníženého tlaku. Zbytek byl
10 přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu (1 : 1 aceton:hexan) za zisku požadované sloučeniny (110 mg) ve formě bílé pěny. Anal. vypočteno pro C₄₈H₆₇N₃O₁₃·H₂O: C 63,21, H 7,63, N 4,61. Naměřeno: C 63,08, H 7,50, N 4,20.

Příklad 246

15

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je -CH₂C≡C-H

Krok 246a: Sloučenina 4 ze schématu 1a: V je *N*-O-(1-isopropoxycyklohexyl), R je -CH₂C≡C-H, R^p je trimethylsilyl

20

Do roztoku 9-[O-(1-isopropoxycyklohexyl)oximu 2',4''-bis-O-trimethylsilylerythromycinu A (100 g, 96,9 mmol, připraveného způsobem podle U.S. patentu č. 4 990 602) pod atmosférou dusíku v THF (200 ml) byl přidán bezvodý DMSO (200 ml) a směs byla ochlazená na teplotu 0 °C. Do tohoto roztoku míchaného pod atmosférou dusíku byl přidán propargylbromid (27 ml, 240 mmol, 80% hmotn. v toluenu) a během 25 minut potom roztok suchého KOH (13,6 g, 240 mmol) v bezvodém DMSO (300 ml). Směs byla důkladně míchána po dobu 1 hodiny při
25 teplotě 0 °C. Poté byl přidán další KOH (10,9 g, 190 mmol) a propargylbromid (21 ml, 190 mmol) a směs byla míchána při teplotě 0 °C pod atmosférou dusíku po dobu 1,5 hodiny. Přidání KOH a propargylbromidu bylo opakováno ještě 3-krát v intervalech 1,5 hodiny. Směs potom
30 byla extrahována ethylacetátem a organické fáze byly promyty vodou a solankou a sušeny (MgSO₄). Po odstranění rozpouštědla za vakua byl získán surový produkt (108 g), který byl použit přímo v dalším kroku.

Krok 246b: Sloučenina 5 ze schématu 1a; R je -CH₂-C≡C-H

35

Do roztoku sloučeniny z kroku 246a (108 g) v CH₃CN (300 ml) byla přidána voda (150 ml) a kyselina octová (ledová, 200 ml) a směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu přibližně 20 hodin. Poté bylo rozpouštědlo odstraněno za vakua při teplotě 40 °C a zbytek byl extrahován EtOAc a postupně promýván 5% roztokem Na₂CO₃ a solankou. Organická fáze byla sušena nad
40 MgSO₄, filtrována a zahuštěna, čímž byla získána požadovaná sloučenina (74 g) ve formě hnědé pěny, která byla použita přímo v dalším kroku.

Krok 246c: Sloučenina 6 ze schématu 1a; R je -CH₂-C≡C-H

45

Sloučenina z kroku 246b (74 g) byla rozpuštěna v ethanolu (550 ml) a zředěna vodou (550 ml). Do tohoto roztoku byl přidán dusitan sodný (33 g, 0,48 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 15 minut. Potom byla při laboratorní teplotě během 15 minut přidán 4M HCl (125 ml, 0,48 mmol), směs se zahřívala po dobu 2 hodin při teplotě 70 °C a potom byla ochlazená na laboratorní teplotu. Směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla
50 promyta 5% roztokem Na₂CO₃ a solankou, sušena nad MgSO₄, filtrována a koncentrována. Surový produkt byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu s mobilní fází o složení 1% methanol/dichlormethan obsahující 0,5% hydroxidu amonného. Sloučenina byla krystalizována z acetonitrilu za zisku požadované sloučeniny (27 g).

Krok 246d: Sloučenina 6A ze schématu 1c; R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

Do roztoku 19 g (246 mmol) sloučeniny z kroku 246c v bezvodém dichlormethanu (100 ml) byl přidán 4-dimethylaminopyridin (105 mg) a triethylamin (7,16 ml, 52 mmol). Směs byla ochlazená na přibližně na teplotu 15 °C v ledové vodní lázni a během 5 minut byl přidán anhydrid kyseliny octové (5,5 ml, 59 mmol). Po 5 minutovém míchání při teplotě 15 °C byla vodní lázeň se studenou vodou odstraněna a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 4 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem a promyta postupně 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (dvakrát), vodou (dvakrát) a solankou. Organické extrakty byly sušeny nad síranem hořečnatým, filtrovány a zahuštěny za vakua. Po sušení na konstantní hmotnost za vysokého vakua byla získána požadovaná sloučenina (21 g).

Krok 246e: Sloučenina 6B ze schématu 1c; R^p je acetyl, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

Do roztoku sloučeniny z kroku 246d (21 g, 24,5 mmol) v THF (128 ml) a dimethylsulfoxidu (48 ml) o teplotě 0 °C byl přidán 1,1'-karbonyldiimidazol (14,3 g, 88,3 mmol). Po 5 minutovém míchání byl pod atmosférou dusíku po částech během 1 hodiny přidáván hydrid sodný (60% disperze v minerálním oleji, 1,3 g, 32,5 mmol). Po přidání byla chladicí lázeň odstraněna a směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 3,5 hodiny. Reakční směs byla znovu ochlazená na teplotu 0 °C, zředěna ethylacetátem (asi 400 ml) a reakce ukončena přidáním 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Organické vrstvy byly postupně promývány vodou a solankou, potom sušeny nad síranem hořečnatým. Roztok byl filtrován a zahuštěn za vakua a sušen na konstantní hmotnost za zisku požadované sloučeniny (23 g), která byla použita přímo v dalším kroku.

Krok 246f: Sloučenina 6C ze schématu 1c; R^p je acetyl, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

Tlaková nádoba obsahující sloučeninu z kroku 246e (23 g, 24 mmol) v acetonitrilu (250 ml) byla ochlazená na teplotu -78 °C. Stejný objem kapalného amoniaku (250 ml) byl nakondenzován do reakční baňky, která byla posléze uzavřena a nechala se za míchání ohřát na laboratorní teplotu. Po 20 hodinách byla reakční směs z novu ochlazená na teplotu -78 °C, tlaková buňka byla otevřena a reakční směs se nechala ohřát na laboratorní teplotu. Po odpaření veškerého kapalného amoniaku byl za vakua odstraněn acetonitril a zbytek byl sušen na konstantní hmotnost. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (21 g).

Krok 246g: Sloučenina 6D ze schématu 1c; R^p je acetyl, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

Do suspenze sloučeniny z kroku 246f (21 g) ve směsi 1 : 1 ethanol/voda (200 ml) o teplotě 0 °C byla v průběhu 10 minut přidávána 4 M kyselina chlorovodíková (125 ml). Po odstranění chladicí lázně byla reakční směs míchána při laboratorní teplotě po dobu 26 hodin. Směs byla zředěna vodou, ochlazená na teplotu 0 °C a zalkalizována na pH 10 2N hydroxidem sodným. Směs potom byla extrahována ethylacetátem (400 ml) a organické vrstvy byly promyty vodou a solankou. Organické extrakty byly sušeny nad síranem hořečnatým, filtrovány a zahuštěny za vakua. Po sušení na konstantní hmotnost byla získána požadovaná sloučenina (18 g), která byla rekrystalizována ze směsi ethylacetát/hexan za vzniku přečištěné požadované sloučeniny (8,5 g).

Krok 246h: Sloučenina 6E ze schématu 1c; R^p je acetyl, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

Do roztoku *N*-chlorsukcinimidu (2,3 g, 0,017 mol) v dichlormethanu (100 ml) při teplotě -10 °C byl přidán methylsulfid (1,47 ml, 0,021 mol) během 5 minut. Reakční směs byla míchána po dobu 10 minut při teplotě -10 °C. Potom byl v průběhu 30 minut přidáván roztok sloučeniny získané v kroku 246g (8,3 g, 0,012 mol) v dichlormethanu (100 ml) a reakční směs byla míchána po dobu 25 minut při teplotě -10 °C. Během 5 minut byl přidán triethylamin (1,6 ml, 0,021 mol) a reakční směs byla míchána po dobu 50 minut při teplotě -10 °C. Reakce potom byla ukončena přidáním 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a extrahován dichlor-

methanem (300 ml). Organické vrstvy byly promyty 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom solankou, sušeny nad síranem hořečnatým, filtrovány a zahuštěny za vakua. Surový produkt byl přečištěn chromatografií na koloně silikagelu eluované postupně mobilní fází o složení 30% aceton–hexan a potom 50% aceton–hexan. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (7,35 g).

Krok 246i: Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

Vzorek (72 mg) sloučeniny z kroku 246h byl rozpuštěn v methanolu (8 ml) a míchán při laboratorní teplotě po dobu 18 hodin. Po zahuštění za vakua a sušení na konstantní hmotnost za vysokého vakua bylo získáno 65 mg čištěné požadované sloučeniny. HR–MS (FAB): vypočteno m/e pro $(\text{M} + \text{H})^+$: $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_{10} = 637,3700$; naměřeno $m/e = 637,3718$.

Příklad 247

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-chinoly})$

Krok 247a: Sloučenina 6E ze schématu 1c; R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-chinoly})$

Do tlakové baňky vybavené míchadlem byl vložen dichlorbis(trifenylfosfin)palladnatý komplex (6,2 mg), odplyněný triethylamin (2,5 ml), odplyněný *N,N*-dimethylformamid (0,5 ml), potom 3–bromchinolin (93 μl) a vzorek sloučeniny z kroku 246h (300 mg) a nakonec jodid měďnatý (0,84 mg). Reakční směs byla uzavřena pod atmosférou dusíku a zahříván a při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla reakční směs zředěna směsí 1 : 1 ether/ethylacetát a promyta třikrát vodou a solankou. Organické extrakty byly sušeny nad síranem hořečnatým, filtrovány a zahuštěny za vakua. Po sušení za vysokého vakua bylo získáno 374 mg surové sloučeniny. Surový produkt byl přečištěn chromatografií na koloně silikagelu eluované mobilní fází o složení 30% aceton–hexan za získání požadované sloučeniny (280 mg, 78%). MS (APCI)⁺ m/e 806 $(\text{M} + \text{H})^+$.

Krok 247b: Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-chinoly})$

Sloučenina podle kroku 247a (270 mg) byla rozpuštěna v methanolu a míchána při laboratorní teplotě po dobu 18 hodin. Po zahuštění za vakua a sušení na konstantní hmotnost za vysokého vakua bylo získáno 260 mg surového produktu, který byl přečištěn chromatografií na koloně silikagelu eluované mobilní fází o složení 98 : 1 : 1 dichlormethan:methanol:hydroxid amonný za vzniku 221 mg požadované sloučeniny. HR–MS (FAB): vypočteno m/e pro $(\text{M} + \text{H})^+$: $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_{10} = 764,4122$; naměřeno $m/e = 764,4121$.

Příklad 248

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-nitro-3-chinoly})$

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3–bromchinolinu byl použit 6–nitro–3–bromchinolin. HR–MS (FAB): vypočteno m/e pro $(\text{M} + \text{H})^+$: $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_{12} = 809,3973$; naměřeno $m/e = 809,3966$.

Příklad 249

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{feryl}$

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit jodbenzen. HR-MS (FAB): vypočteno m/e pro $(M + H)^+$: $C_{39}H_{57}N_2O_{10} = 713,4013$; naměřeno $m/e = 713,3998$.

5

Příklad 250

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{naftyl}$

10 Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit 1-jodnaftalen. HR-MS (FAB): vypočteno m/e pro $(M + H)^+$: $C_{43}H_{59}N_2O_{10} = 763,4170$; naměřeno $m/e = 763,4161$.

15 Příklad 251

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2-\text{naftyl})$

20 Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit 2-bromnaftalen. HR-MS (FAB): vypočteno m/e pro $(M + H)^+$: $C_{43}H_{59}N_2O_{10} = 763,4170$; naměřeno $m/e = 763,4150$.

Příklad 252

25

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6-\text{methoxy}-2-\text{naftyl})$

30 Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit 6-methoxy-2-bromnaftalen. HR-MS (FAB): vypočteno m/e pro $(M + H)^+$: $C_{44}H_{61}N_2O_{11} = 793,42705$; naměřeno $m/e = 793,4256$.

Příklad 253

35 Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6-\text{chlor}-2-\text{naftyl})$

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit 6-chlor-3-bromchinolin. HR-MS (FAB): vypočteno m/e pro $(M + H)^+$: $C_{42}H_{57}N_3O_{10}Cl = 798,43732$; naměřeno $m/e = 798,3743$.

40

Příklad 254

45 Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6-\text{chinolyl})$

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit 6-bromchinolin.

50 HR-MS (FAB): vypočteno m/e pro $(M + H)^+$: $C_{42}H_{58}N_3O_{10} = 764,4122$; naměřeno $m/e = 764,4116$.

Příklad 255

55 Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2-\text{methyl}-6-\text{chinolyl})$

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit 6-brom-2-methylchinolin. HR-MS (FAB): vypočteno m/e pro $(M + H)^+$: $C_{43}H_{60}N_3O_{10} = 778,4279$; naměřeno $m/e = 778,4282$.

5

Příklad 256

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(5-(N-(2\text{-pyridyl})\text{amino})\text{karbonyl})\text{-furan-2-yl}$

10

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit pyrid-2-yl-amid 5-brom-furan-2-karboxylové kyseliny. MS (FAB+): $(M + H)^+$: @ m/e 823.

15

Příklad 257

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(1\text{-fenylethenyl})$

20

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit α -bromstyren. MS (ESI) m/e 739 $(M + H)^+$.

25

Příklad 258

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$

Krok 258a: Sloučenina 6E ze schématu 1c; R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$

30

Do roztoku sloučeniny podle příkladu 246, krok h (100 mg) v acetonu (1 ml) pod atmosférou dusíku byla při laboratorní teplotě přidána kyselina octová (8,4 μl). Poté byl připraven druhý roztok obsahující *N*-bromsukcinimid (39 mg) a dusičnan stříbrný (2,5 mg) v 1 ml acetonu a míchán při laboratorní teplotě pod atmosférou dusíku po dobu 10 minut a ochlazen na teplotu 0 °C. Potom byl do druhého roztoku najednou přidán první roztok, chladicí lázeň byla odstraněna a v zniklá reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě pod atmosférou dusíku po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem, poté byl přidán nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Organická fáze byla oddělena, promyta solankou a sušena (MgSO_4). Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 40% aceton/hexan za zisku požadované sloučeniny (50 mg, 46%).

35

40

Krok 258b: Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$

45

Vzorek (35 mg) sloučeniny z kroku 258a byl rozpuštěn v methanolu (2 ml) a míchán při laboratorní teplotě po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 5 : 94 : 1 methanol:dichloromethan:1% NH_4OH za zisku požadované sloučeniny (32 mg, 26%). MS (ESI) m/e 715 $(M + H)^+$.

50

Příklad 259

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-(2,2\text{-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl})$

55

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

Do vzorku sloučeniny z příkladu 176, krok d (5,0 g, 7,32 mmol, sloučenina 6D ze schématu 1c, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, R^p je acetyl) a *N*-oxidu *N*-methylmorfolinu (1,7 g, 14,5 mmol) v THF (25 ml) při laboratorní teplotě byl přidán OsO_4 (4% v H_2O , 0,090 ml, 0,0147 mmol) a směs byla míchána po dobu 24 hodin. Reakce byla ukončena přidáním bisulfitu sodného (1,5 g) a vody (10 ml) a rozpouštědla byla odstraněna za vakua. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu a promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a solankou a sušen (Na_2SO_4). Rozpouštědlo bylo odstraněno za zisku požadované sloučeniny (3,17 g).

10 Krok 259b: Sloučenina 6D ze schématu 1c: R je $-\text{CH}_2-(2,2\text{-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl})$, R^p je acetyl, R^d je H

Do vzorku sloučeniny z kroku 259b (500 mg, 0,70 mmol) a 2,2-dimethoxypropanu (0,26 ml, 2,1 mmol) v toluenu (7 ml) byla přidána kyselina *p*-toluensulfonová (160 mg, 0,84 mmol) a směs byla míchána při teplotě 55 °C po dobu 3 dnů. Směs byla zředěna ethylacetátem a tento roztok byl promyt 10% uhličitanem sodným, vodou a solankou. Organická fáze byla sušena (Na_2SO_4) a rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku surové sloučeniny, která byla přečištěna chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 2 : 97 : 1 methanol:chloroform:hydroxid amonný. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (363 mg).

20 Krok 259c: Sloučenina 6E ze schématu 1c: R je $-\text{CH}_2-(2,2\text{-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl})$, R^p je acetyl, R^d je H

Vzorek sloučeniny z kroku 259b (356 mg, 0,47 mmol) byl oxidován *N*-chlorsukcinimidem a dimethylsulfidem podle postupu z příkladu 1, krok f, za zisku požadované sloučeniny (371 mg).

Krok 259d: Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je $-\text{CH}_2-(2,2\text{-dimethyl-3-dioxolan-4-yl})$

30 Vzorek sloučeniny z kroku 259c (100 mg, 0,13 mmol) byl míchán v methanolu (4 ml) přes noc při laboratorní teplotě. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 0,9 : 98 : 1 methanol:chloroform:hydroxid amonný. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (87 mg). MS *m/e* 713 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

35

Příklad 260

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

40 Vzorek sloučeniny z příkladu 259 (100 mg, 0,13 mmol) byl míchán při refluxu s kyselinou *p*-toluensulfonovou (35 mg, 0,18 mmol) v 4:1 THF/voda (2,5 ml) po dobu 3 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem a tento roztok byl promyt 10% uhličitanem sodným, vodou a solankou. Organická fáze byla sušena (Na_2SO_4) a rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku surové sloučeniny, která byla přečištěna chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 2 : 97 : 1 methanol:chloroform:hydroxid amonný. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (61 mg). MS *m/e* 689 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

45

Příklad 261

50

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

Do vzorku sloučeniny z příkladu 220 (550 mg, 0,87 mmol) v suchém THF (16 ml) při teplotě 0 °C pod atmosférou dusíku byl po kapkách přidáván roztok fenylnagneziumbromidu (3,0 M, 2,0 ml, 6,0 mmol) v etheru. Směs byla míchána po dobu přibližně 1 hodiny a reakce byla ukonče-

55

na přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného. Směs byla extrahována ethylacetátem a tento roztok byl promyt 10% uhlíčitánem sodným, vodou a solankou a sušen (Na_2SO_4). Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 10 : 90 : 0,5 methanol:chloroform:hydroxid amonný. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (235 mg) ve formě dvou izomerů. Izomer A: MS m/e 719 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. Izomer B: MS m/e 719 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Příklad 262

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je $\text{N}(\text{NH}_2)$, R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Do vzorku sloučeniny z příkladu 102, krok b (793 mg, 1,00 mmol) ve směsi 9:1 acetonitril:voda (10 ml) byl přidán hydrazin (85% vodný roztok, 0,50 ml, 10,0 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě pod atmosférou dusíku po dobu 4 dnů. Směs byla zředěna ethylacetátem a organická fáze byla promyta vodou a solankou a sušena (Na_2SO_4). Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 5 : 95 : 0,5 methanol:dichlormethan:hydroxid amonný. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (91 mg). MS m/e 654 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Příklad 263

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je $\text{N}(\text{NH}_2)$, R je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo sloučeniny podle příkladu 177 byla použita sloučenina podle příkladu 262. MS m/e 781 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. HR-MS (FAB): vypočteno m/e pro ($\text{M} + \text{H}$)⁺: $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{10} = 781,4176$; naměřeno $m/e = 781,4188$.

Příklad 264

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je $\text{N}(\text{NH}_2)$, R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-chinolyl})$

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 3, s tou výjimkou, že místo sloučeniny podle příkladu 3 byla použita sloučenina podle příkladu 262. MS m/e 768 ($\text{M} + \text{H}$)⁺. HR-MS (FAB): vypočteno m/e pro ($\text{M} + \text{H}$)⁺: $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{10} = 768,4435$; naměřeno $m/e = 768,4437$.

Příklad 265

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{naftyl}$

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 1-bromnaftalen. MS m/e 764 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Příklad 266

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH_2 , R je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(3-(2\text{-furanlyl})-6\text{-chinolyl})$

Směs vzorku 2'-acetylovaného derivátu sloučeniny podle příkladu 219 (acetylovaného postupem podle příkladu 177, krok a) (177 mg, 0,200 mmol), 2-(tributylstannyl)furanu (78 μl , 0,200 mmol)

a Pd(trifenyfosfin)₄ (23 mg, 0,020 mmol) v suchém toluenu byl zahříván v uzavřené zkumavce při teplotě v rozmezí 60 °C až 90 °C po dobu 20 hodin. Směs byla potom naředěna ethylacetátem a tento roztok byl promyt 5% hydrogenuhličitanem sodným a solankou a sušena (Na₂SO₄). Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci na silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 1 : 1 aceton:hexan za zisku požadované sloučeniny, která byla
 5 posléze míchána po dobu 48 hodin s methanolem a rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 95 : 5 : 0,5 dichlormethan:methanol:dimethylamin. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (102 mg). MS *m/e* 832 (M + H)⁺. HR-MS (FAB): vypočteno *m/e* pro (M + H)⁺: C₄₆H₆₁N₃O₁₁ =
 10 832,4384; naměřeno *m/e* = 832,4384.

Příklad 267

15 Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂-CH=CH-(8-chlor-3-chinolylyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 8-chlor-3-bromchinolin. MS *m/e* 800 (M + H)⁺. HR-MS (FAB): vypočteno *m/e* pro (M + H)⁺: C₄₂H₅₈ClN₃O₁₀ = 800,3889; naměřeno *m/e* = 800,3890.
 20

Příklad 268

25 Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂-CH=CH-(4-chlor-2-trifluormethyl-6-chinolylyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 6-brom-4-chlor-2-trifluormethylchinolin. MS *m/e* 868 (M + H)⁺.
 30

Příklad 269

35 Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂-CH=CH-(2-fluorenylyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 2-bromfluoren. MS *m/e* 803 (M + H)⁺.

40 Příklad 270

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂-CH=CH-(9-fluorenon-2-yl)

45 Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 2-jod-9-fluorenon. MS *m/e* 817 (M + H)⁺. C₄₆H₆₀N₂O₁₁: C 67,63, H 7,40, N 3,43. Naměřeno: C 68,11, H 8,08, N 3,21.

50 Příklad 271

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂-CH=CH-(6-benzoyl-2-naftyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 6-benzoyl-2-(trifluormethylsulfonyloxy)naftalen

(připravený z 6-benzoyl-2-naftolu reakcí s anhydridem kyseliny trifluormethylsulfonové). MS m/e 869 (M + H)⁺.

5 Příklad 272

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂-CH=CH-(7-methoxy-2-naftyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 7-methoxy-2-(trifluormethylsulfonyloxy)naftalen (připravený z 7-methoxy-2-naftolu reakcí s anhydridem kyseliny trifluormethylsulfonové). MS m/e 795 (M + H)⁺. Anal. Vypočteno C₄₄H₆₂N₂O_{11,0,5} H₂O: C 65,73, H 7,90, N 3,48. Naměřeno: C 65,62, H 8,06, N 3,49.

15

Příklad 273

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂-CH=CH-(3-fenyl-6-chinoly)

Směs vzorku 2'-acetylovaného derivátu sloučeniny podle příkladu 219 (acetylovaného postupem podle příkladu 177, krok a) (177 mg, 0,200 mmol), Pd(trifenyfosfin)₄ (11,5 mg, 0,010 mmol), CuBr (1,43 mg) a (tributylstannyl)benzenu (78,3 μl) v dioxanu (2 ml) byl zahříván v uzavřené zkumavce při 100 °C po dobu 15 hodin. Směs potom byla naředěna ethylacetátem a tento roztok byl promyt 5% roztokem uhličitanu sodného a solankou a sušen (Na₂SO₄). Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu za vzniku požadované acetylované sloučeniny, která byla následně míchána po dobu 48 hodin s methanolem a rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (54,2 mg). MS m/e 842 (M + H)⁺.

30

Příklad 274

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

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 273, s tou výjimkou, že místo 2-(tributylstannyl)furanu z příkladu 273 byl použit 2-(tributylstannyl)pyridin. MS m/e 841 (M + H)⁺.

40 Příklad 275

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(3-(2-thiofenyl)-6-chinoly)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 273, s tou výjimkou, že místo 2-(tributylstannyl)furanu z příkladu 273 byl použit 2-(tributylstannyl)thiofen. MS m/e 848 (M + H)⁺.

50 Příklad 276

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(4-methylnaftyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 1-brom-4-methyl-

naftalen. MS m/e 749 ($M + H$)⁺. HR-MS (FAB): vypočteno m/e pro ($M + H$)⁺: $C_{34}H_{62}N_2O_{10} = 779,4483$; naměřeno $m/e = 779,4495$.

5 Příklad 277

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(6-β-D-galaktopyranosyl-2-naftyl)

10 Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 6-brom-2-naftyl-β-D-galaktopyranosid (získaný od Sigma Aldrich). MS m/e 943 ($M + H$)⁺.

15

Příklad 278

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

20 Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 7-(trifluormethylsulfonyl)chinolin. MS m/e 766 ($M + H$)⁺.

25

Příklad 279

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(4-fluornaftyl)

30 Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 1-brom-4-fluornaftalen. MS m/e 783 ($M + H$)⁺. HR-MS (FAB): vypočteno m/e pro ($M + H$)⁺: $C_{43}H_{59}FN_2O_{10} = 783,4227$; naměřeno $m/e = 783,4223$.

35

Příklad 280

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(3-bifenylyl)

40

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 3-brombifenylyl. MS m/e 791 ($M + H$)⁺. HR-MS (FAB): vypočteno m/e pro ($M + H$)⁺: $C_{45}H_{63}N_2O_{10} = 791,4483$; naměřeno $m/e = 791,4492$.

45

Příklad 281

50 Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(5-nitronaftyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle

příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 1-brom-5-nitro-naftalen.

5 Příklad 282

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(4-pyrrolylfenyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 1-(4-jodfenyl)pyrrol. MS *m/e* 780 (M + H)⁺. HR-MS (FAB): vypočteno *m/e* pro (M + H)⁺: C₄₃H₆₁N₃O₁₀ = 780,4430; naměřeno *m/e* = 780,4424.

15

Příklad 283

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(6-methoxy-2-naftyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 2-brom-6-methoxy-naftalen. MS *m/e* 795 (M + H)⁺. HR-MS (FAB): vypočteno *m/e* pro (M + H)⁺: C₄₄H₆₂N₂O₁₁ = 795,4426; naměřeno *m/e* = 795,4426.

25

Příklad 284

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(3,5-dichlorfenyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 1,3-dichlor-5-jodbenzen. MS *m/e* 783 (M + H)⁺. HR-MS (FAB): vypočteno *m/e* pro (M + H)⁺: C₃₉H₅₇Cl₂N₂O₁₀ = 783,3390; naměřeno *m/e* = 783,3392.

35

Příklad 285

40 Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂-(3-jodfenyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 1, kroky a-f, s tou výjimkou, že pro přípravu sloučeniny 9 ze schématu 1b, kde R je 3-jodfenylmethyl a R^p je benzoyl, byl místo allylbromidu z příkladu 1, krok a, použit 3-jodbenzylbromid. Poté bylo provedeno zpracování této sloučeniny podle postupu z příkladu 102. MS *m/e* 815 (M + H)⁺.

45

Příklad 286

50 Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂-(3-(2-furanyl)fenyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 266, s tou výjimkou, že místo sloučeniny podle příkladu 265 byla použita sloučenina podle příkladu 285. MS *m/e* 689 (M + H)⁺.

55

Příklad 287

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

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylová sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 6-brom-2-naftol. MS *m/e* 781 (M + H)⁺.

Příklad 288

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(6-(2-bromethoxy)-2-naftyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 6-brom-2-(bromethoxy)naftalen. MS *m/e* 887 (M + H)⁺.

Příklad 289

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(6-(2-tetrazolyl)ethoxy)-2-naftyl)

Do vzorku sloučeniny z příkladu 288 (371 mg, 0,4 mmol) v acetonitrilu (4 ml) byl přidán tetrazol (138 mg, 2 mmol) a triethylamin (0,556 ml, 4 mmol) a směs byla zahřívána při teplotě 60 °C pod atmosférou dusíku přes noc. Těkavé složky byly odstraněny za vakua a zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu. Tento roztok byl promyt 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušen (Na₂SO₄) a zahuštěn. Zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 97 : 3 : 0,5 dichlormethan:methanol:hydroxid amonný. Tento produkt byl poté míchán po dobu 2 dnů v methanolu při laboratorní teplotě a přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném 99:1:0,5 dichlormethan:methanol:hydroxid amonný. MS *m/e* 877 (M + H)⁺.

Příklad 290

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-naftyl

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 1-bromnaftalen. MS *m/e* xxx (M + H)⁺.

Příklad 291

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂C≡C-(2-fenylethenyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit beta-bromstyren. MS *m/e* 739 (M + H)⁺.

Příklad 292

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(5-(3-isoxazolyl)-2-thiofenyl)

Krok 292a: Sloučenina 37 ze schématu 7, kde R^{BB} je OH

Do 11,8 ml (11,8 mmol) komplexu boran-THF (1 molární roztok v tetrahydrofuranu) při teplotě -10 °C byl přidán 2-methyl-2-buten (2,7 ml, 24 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin a najednou byl přidán odděleně připravený roztok obsahující sloučeninu z příkladu 246, krok h (sloučenina 6E ze schématu 1c; R^P je acetyl, R je -CH₂-C≡C-H, 2 g, 2,95 mmol) v 10 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny, poté se nechala ohřát na laboratorní teplotu. Po 3 hodinách byla reakční směs ochlazena na teplotu 0 °C a poté byl přidán 5% vodný roztok uhličitánu sodného. Směs byla extrahována ethylacetátem a organické vrstvy byly promyty solankou a sušeny nad síran hořečnatý. Zahuštěním a sušením za vakua bylo získáno 3,6 g surové sloučeniny, která byla přečištěna chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází aceton/hexan (1 : 1). Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (0,85 g, 40%).

Krok 292b: Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R^c je acetyl, R je -CH₂-CH=CH-(5-(3-isoxazolyl)-2-thiofenyl)

Tlaková nádoba vybavená míchadlem byla naplněna 100 mg (0,138 mmol) sloučeniny z kroku 292a, uhličitánem draselným (42 mg, 0,3 mmol), 2-brom-5-(isoxazol-3-yl)thiofenem (48 mg, 0,21 mmol), octanem palladnatým (0,15 mg, 0,7 mmol), 0,75 ml acetonu a 0,75 ml vody. K odplynění reakční směsi byly provedeny dva cykly zmrazení a roztavení. Potom byla reakční nádoba uzavřena pod atmosférou dusíku a zahřívána při teplotě 65 °C po dobu 2 hodin. Směs byla naředěna ethylacetátem a promyta postupně vodou a solankou. Organické extrakty byly sušeny nad síranem hořečnatým, zahuštěny za vakua a sušeny na konstantní hmotnost za vysokého vakua za vzniku 140 mg surové sloučeniny.

Krok 292c: Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je -CH₂-CH=CH-(5-(3-isoxazolyl)-2-thiofenyl)

Sloučenina z kroku 292b (140 mg) byla rozpuštěna v 5 ml methanolu a roztok byl míchán při laboratorní teplotě po dobu 20 hodin, poté byl zahuštěn za vakua a sušen na konstantní hmotnost. Surový produkt byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 98 : 1 : 1 dichlormethan:methanol:hydroxid amonný za vzniku 34 mg požadované sloučeniny. HR-MS (FAB): vypočteno *m/e* pro (M + H)⁺: C₄₀H₅₈N₃O₁₁S = 788,3792; naměřeno *m/e* = 788,3809.

Příklad 293

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-5-pyrimidinyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 292, s tou výjimkou, že místo 2-brom-5-(isoxazol-3-yl)thiofenu byl použit 5-brom-1,3-dimethyluracil. HR-MS (FAB): vypočteno *m/e* pro (M + H)⁺: C₃₉H₆₁N₄O₁₂ = 777,4286; naměřeno *m/e* 777,4291.

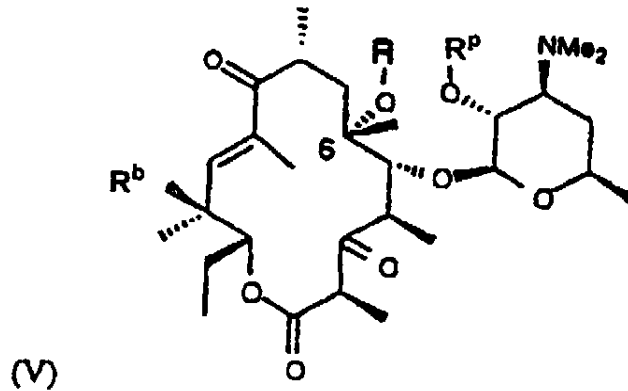
Příklad 294

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH₂, R je -CH₂CH=CH-(5-(2-pyridyl)aminokarbonyl-2-furanyl)

Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 292, s tou výjimkou, že místo 2-brom-5-(isoxazol-3-yl)thiofenu byl použit pyrid-2-ylamid-5-brom-furan-2-karboxylové kyseliny. MS (ESI)⁺: (M + H)⁺ @ *m/e* 825.

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. 6-O-substituovaný ketolidový derivát erythromycinu mající vzorec V



nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, kde

10 R^b je vybráno ze skupiny sestávající z hydroxy skupiny, $-O-C(O)-NH_2$ a $-O-C(O)$ -imidazolyli;

R^p je vodík nebo benzoyl skupina;

R je vybráno ze skupiny sestávající z

15 (1) methylu substituovaného CN,

(2) C_2-C_3 -alkylu substituovaného jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z

(a) hydroxy skupiny,

20 (b) $-NR^{13}R^{14}$, kde R^{13} a R^{14} jsou vybrány ze skupiny sestávající z

(i) vodíku,

(ii) C_1 -alkylu substituovaného fenylem,

(iii) C_2 -alkylu substituovaného 2-chlorfenylem, a

(iv) C_1 -alkylu substituovaného pyridylem nebo chinolyem,

25 (c) $=N-O-R^{10}$, kde R^{10} je vodík,

(d) $-C\equiv N$, a

(e) fenylu.

a

30 (3) C_3 -alkenylu nesubstituovaného nebo substituovaného částí vybranou ze skupiny sestávající z

(a) fenylu,

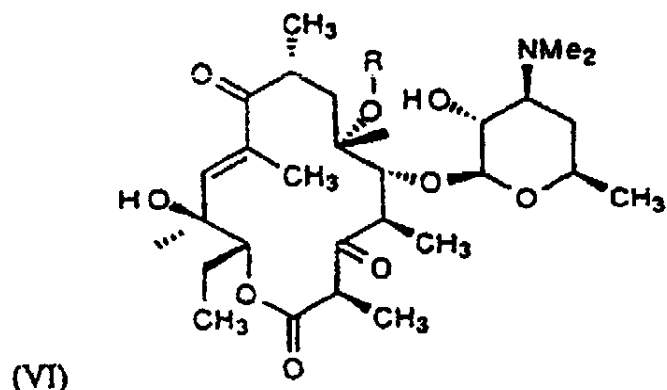
(b) 4-fluorfenylu, 4-chlorfenylu nebo 4-methoxyfenylu, a

35 (c) chinolylu.

2. Farmaceutická kompozice vyznačující se tím, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

3. Použití sloučeniny podle nároku 1 pro přípravu léčebného prostředku pro kontrolu bakteriální infekce u savců.

4. Sloučenina podle nároku 1 mající vzorec VI



5

kde R má význam definovaný v nároku 1.

5. Sloučenina podle nároku 4, která je vybrána ze skupiny sestávající z

Sloučeniny vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$,

10 Sloučeniny vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenyl,

Sloučeniny vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$,

Sloučeniny vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$,

Sloučeniny vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -fenyl,

Sloučeniny vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-pyridyl),

15 Sloučeniny vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -(4-chinolylyl),

Sloučeniny vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$,

Sloučeniny vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CN}$,

Sloučeniny vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-methoxyfenyl),

Sloučeniny vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-chlorfenyl),

20 Sloučeniny vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(4-fluorfenyl),

Sloučeniny vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(3-chinolylyl), a

Sloučeniny vzorce VI: R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ -(8-chinolylyl).

25

Konec dokumentu