

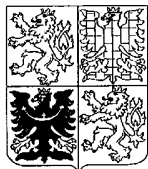
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 -2889

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLŮVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.02.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.02.1998 25.03.1998**
16.05.1998 22.12.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9802549 1998/9806300**
1998/9810463 1998/9828318

(33) Země priority: **GB GB GB GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.01.2001**
(Věstník č. 1/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/GB99/00386**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/39704**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/16 A 61 K 31/445
A 61 K 31/535 A 61 P 31/04
A 61 K 31/165
A 61 K 31/44
A 61 K 31/40
A 61 K 31/195
A 61 K 31/47
A 61 K 31/495

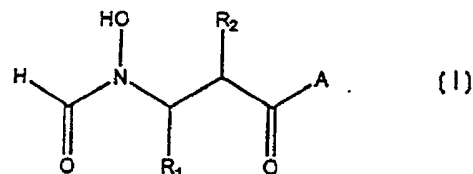
(71) Přihlašovatel:

BRITISH BIOTECH PHARMACEUTICALS
LIMITED, Cowley, GB;

O- nebo -S-, a m a n nabývají nezávisle na sobě hodnot 0 nebo 1; a A je skupina, jejíž význam je definovaný v popisu.

(72) Původce:

Hunter Michael George, Cowley, GB;
Beckett Raymond Paul, Cowley, GB;
Clements John Martin, Cowley, GB;
Whittaker Mark, Cowley, GB;
Davies Stephen John, Cowley, GB;
Pratt Lisa Marie, Cowley, GB;
Spavold Zoe Marie, Cowley, GB;
Launchbury Steven, Cowley, GB;



(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Sloučeniny s antibakteriálními účinky

(57) Anotace:

Sloučeniny s antibakteriálními účinky obecného vzorce (I), kde R_1 je atom vodíku, nebo alkylová skupina nebo alkylová skupina substituovaná jedním nebo více atomy halogenu; R_2 je skupina obecného vzorce $R_{10}-(X)_n-(ALK)_m$, kde R_{10} je atom vodíku, nebo alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinyllová skupina, cykloalkylová skupina, arylová skupina nebo heterocyklylová skupina, přičemž kterákoli z těchto skupin může být nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, merkaptoskupinou, alkythioskupinou, aminoskupinou, atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, skupinou $-COOH$, skupinou $-CONH_2$, skupinou $-COOR^A$, skupinou $-NHCOR^A$, skupinou $-CONHR^A$, skupinou $-NHR^A$, skupinou $-NR^A R^B$, nebo skupinou $-CONR^A R^B$, kde R^A a R^B jsou nezávisle na sobě alkylové skupiny, a ALK je lineární nebo rozvětvená dvojvazná alkylenová skupina, alkylenová skupina nebo alkinylenová skupina, přičemž řetězce těchto skupin mohou být přerušeny jednou nebo více sousedními spojkami, vybranými ze skupiny zahrnující $-NH-$, $-O-$ a $-S-$, X je $-NH-$, -

Sloučeniny s antibakteriálními účinky

Oblast techniky

Předmětný vynález se týká použití derivátů N-formylhydroxylaminu jako antibakteriálních činidel, nové třídy sloučenin tohoto typu a farmaceutických a veterinárních prostředků zahrnujících tyto sloučeniny.

Dosavadní stav techniky

Obecně se bakteriální patogeny rozdělují na grampozitivní a gramnegativní. Mnoho antibakteriálních činidel (včetně antibiotik) má specifické účinky vůči jedné nebo druhé skupině, tedy vůči skupině gramnegativních nebo grampozitivních patogenů. Z tohoto důvodu se antibakteriální činidla účinná proti grampozitivním i gramnegativním patogenům považují obecně za antibakteriální činidla se širokým spektrem účinků.

Je známo mnoho skupin antibakteriálních činidel, jejichž skupina zahrnuje peniciliny a cefalosporiny, tetracykliny, sulfonamidy, monobaktamy, fluorchinolony a chinolony, aminoglykosidy, glykopeptidy, makrolidy, polymyxiny, linkosamidy, trimethoprim a chloramfenikol. Základní mechanismy účinků uvedených tříd antibakteriálních činidel se v jednotlivých případech liší.

V současné době je stále větším problémem odolnost bakterií proti mnoha známým antibakteriálním činidlům. Proto v této oblasti existuje neustálá poptávka po jiných antibakteriálních

činidlech, zejména pak takových, jejichž mechanismus účinku se zásadně liší od známých tříd antibakteriálních činidel.

Mezi grampozitivními patogeny, jako jsou kmeny z rodu *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Mycobacteria* a *Enterococcus*, se vyvinuly/vznikly rezistentní kmeny, následkem čehož je obtížné tyto kmeny zničit. Jako příklad takovýchto kmenů je možné uvést *Staphylococcus aureus* rezistentní na methicillin (MRSA), kmeny *Staphylococcus* rezistentní na negativní methicilinovou koagulasu (MRCNS), *Streptococcus pneumoniae* rezistentní na penicilin a *Enterococcus faecium* rezistentní k více druhům antibakteriálních činidel.

Patogenní bakterie jsou často rezistentní k aminoglykosidovým, β -laktamovým (penicilinovým a cefalosporinovým) a chloramfenikolovým antibiotikům. Tato rezistence zahrnuje enzymatickou deaktivaci daného antibiotika hydrolýzou nebo tvorbou neaktivních derivátů daného antibiotika. Skupina β -laktamových (penicilinových a cefalosporinových) antibiotik je charakteristická přítomností β -laktamového kruhové struktury. Rezistence k této skupině antibiotik v klinických izolátech je nejčastěji způsobena enzymem označovaným jako „penicilinasa“ (β -laktamasa), který produkují rezistentní bakterie a který hydrolyzuje β -laktamový kruh a tím eliminuje jeho antibakteriální účinky.

Nedávno byl popsán objev kmenů *Enterococcus* rezistentních k vankomycinu (Woodford N. 1998 Glycopeptide-resistant enterococci: a decade of experience. *Journal of Medical Microbiology*, 47(10):849-62). Kmeny *Enterococcus* rezistentní k vankomycinu jsou zvláště nebezpečné tím, že jsou častou příčinou

infekcí vyskytujících se v nemocničních zařízeních a jsou dědičně rezistentní k většině antibiotik. Mechanismus účinku vankomycinu spočívá v jeho navázání ke koncovým zbytkům D-Ala-D-Ala buněčných stěn peptidoglykanového prekursoru. Vysoká rezistence k vankomycinu se označuje jako VanA a je způsobena geny umístěnými na pohyblivém prvku, který mění uvedené koncové zbytky na D-Ala-D-Iac, čímž je snížena jejich afinita k vankomycinu.

Vzhledem k rychlému výskytu bakterií rezistentních k několika skupinám antibiotik je velmi důležité pokračovat ve vývoji antibakteriálních činidel s novými mechanismy účinku, která jsou účinná proti rostoucímu počtu rezistentních bakterií, zejména proti bakteriím *Enterococcus* rezistentním k vankomycinu a bakteriím rezistentním k β -laktamovým antibiotikům, jako je kmen *Staphylococcus aureus* rezistentní k methicilinu.

Podstata vynálezu

Podstatou předmětného vynálezu je zjištění, že některé deriváty N-formylhydroxylaminu vykazují antibakteriální aktivitu a otevírají cestu k nové třídě antibakteriálních činidel. Bylo zjištěno, že sloučeniny podle předmětného vynálezu mají antibakteriální účinky vzhledem k širokému rozsahu grampozitivních a gramnegativních organismů. Dále byly získány důkazy, že některé sloučeniny podle předmětného vynálezu mají antibakteriální účinky vzhledem k bakteriím, které jsou rezistentní k běžně používaným antibiotikům, jako jsou vankomycin a β -laktamová antibiotika, jako je například kmen *Staphylococcus aureus* rezistentní k methicilinu.

Ačkoli by bylo zajímavé stanovit mechanismus účinku sloučenin podle předmětného vynálezu, je to právě schopnost inhibovat růst bakterií, která činí tyto sloučeniny užitečnými. Nicméně se v současné době má za to, že antibakteriální účinek sloučenin podle předmětného vynálezu je alespoň částečně způsoben nitrobuněčnou inhibicí polypeptidové deformylasy (PDF).

Bakteriální polypeptidové deformylasy (PDF) (EC 3.5.1.31) patří do skupiny metaloenzymů, (jejichž přehled je uveden v publikaci: Meinnel T, Lazennec C, Villoing S, Blanquet S, 1997, *Journal of Molecular Biology* 267, 749-761), které jsou nezbytné pro životaschopnost bakterií, přičemž jejich funkce spočívá v odstraňování formylové skupiny z N-konce methioninového zbytku proteinů syntetizovaných ribosomem v eubakteriích. Mazel a spolupracovníci v publikaci *EMBO J.* 13(4):914-923, 1994 nedávno popsali postup klonování a charakterizaci polypeptidové deformylasy (PDF) bakterií *E. coli*. Protože polypeptidová deformylasa (PDF) je nezbytná pro růst bakterií a protože neexistuje protějšek k polypeptidové deformylase (PDF), Mazel a spolupracovníci ve shora uvedené publikaci, Rajan a spolupracovníci v publikaci *J. Am. Chem. Soc.* 119:12418-12419, 1997 a Becker a spolupracovníci v publikaci *J. Biol. Chem.* 273(19):11413-11416, 1998 navrhli, že polypeptidová deformylasa (PDF) je vynikajícím antibakteriálním cílem.

V níže uvedených patentech a patentových přihláškách byly popsány a předmětem patentových nároků některé deriváty

N-formylhydroxylaminu, i když bylo provedeno a popsáno pouze velmi málo příkladů tohoto typu sloučenin:

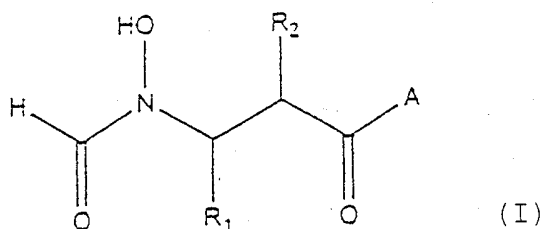
EP-B-0236872 (Roche)
WO 92/09563 (Glycomed)
WO 92/04735 (Syntex)
WO 95/19965 (Glycomed)
WO 95/22966 (Sanofi Winthorp)
WO 95/33709 (Roche)
WO 96/23791 (Syntex)
WO 96/16027 (Syntex/Agouron)
WO 97/03783 (British Biotech)
WO 97/18207 (DuPont Merck)
WO 98/38179 (Glaxo Wellcome)
WO 98/47863 (Labs Jacques Logeais)

Farmaceutické využití připisované v těchto dokumentech derivátům N-formylhydroxylaminu se týká schopnosti těchto sloučenin inhibovat matricové metaloproteinasy (MMP) a v některých případech také schopnosti uvolňovat faktor nádorové nekrózy (TNF) a tím také schopnosti léčit nemoci nebo chorobné stavy způsobené těmito enzymy, jako je rakovina a reumatoidní artritida. V žádném z uvedených dokumentů nebyly popsány antibakteriální účinky derivátů N-formylhydroxylaminu a ani nevyplývaly z textů těchto dokumentů.

V patentu Spojených států amerických číslo US 4 738 803 (Roques a spolupracovníci) byly rovněž popsány deriváty N-formylhydroxylaminu, avšak tyto sloučeniny jsou zde popsány jako inhibitory enkefalinasy a jsou zde navrhovány pro použití jakožto antidepresiva a jako látky s účinky proti vysokému tlaku. Ve zveřejněné mezinárodní přihlášce číslo WO 97/38705

(Bristol-Myers Squibb) jsou rovněž popsány některé deriváty N-formylhydroxylaminu jakožto inhibitory enkefalinasy a inhibitory enzymu přeměňujícího angiotensin. Avšak ani v tomto případě ani v jednom z uvedených dokumentů nebyly popsány antibakteriální účinky derivátů N-formylhydroxylaminu a ani nevyplývaly z textů těchto dokumentů.

Prvním aspektem předmětného vynálezu je použití sloučenin obecného vzorce (I) nebo jejich z farmaceutického nebo veterinárního hlediska přijatelných solí při výrobě prostředku s antibakteriálními účinky:



kde

R_1 je atom vodíku, nebo alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituovaná jedním nebo více atomy halogenu;

R_2 je skupina obecného vzorce $\text{R}_{10}-(\text{X})_n-(\text{ALK})_m-$, kde R_{10} je atom vodíku, nebo alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina, arylová skupina nebo

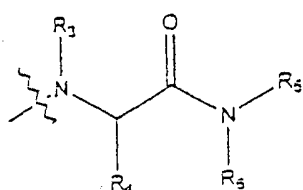
heterocyklylová skupina, přičemž kterákoli z těchto skupin může být nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, aminoskupinou, atomem halogenu (jejichž skupina zahrnuje atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu), trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, skupinou $-\text{COOH}$, skupinou $-\text{CONH}_2$, skupinou $-\text{COOR}^A$, skupinou $-\text{NHCOR}^A$, skupinou $-\text{CONHR}^A$, skupinou $-\text{NHR}^A$, skupinou $-\text{NR}^A\text{R}^B$, nebo skupinou CONR^AR^B , kde R^A a R^B jsou nezávisle na sobě alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, a

ALK je lineární nebo rozvětvená dvojvazná alkylenová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylenová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, nebo alkinylenová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, přičemž řetězce těchto skupin mohou být přerušeny jednou nebo více nesousedícími spojkami vybranými ze skupiny zahrnující skupinu $-\text{NH}-$, skupinu $-\text{O}-$ a skupinu $-\text{S}-$,

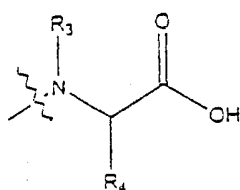
X je skupina -NH-, skupina -O- nebo skupina -S-, a

m a n nabývají nezávisle na sobě hodnot 0 nebo 1; a

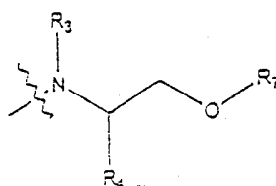
A je (i) skupina obecného vzorce (IA), (IB), (IC) nebo (ID)



(IA)



(IB)



(IC)



(ID)

kde

R₁ je atom vodíku a

R₄ je postranní řetězec přírodní nebo syntetické α-aminokyseliny, nebo

R₃ a R₄ spolu s atomem dusíku a uhlíku, ke kterým jsou vázány, vytvářejí případně substituovaný nasycený heterocyklický kruh obsahující 5 až 8 atomů, přičemž tento kruh je případně spojen s karbocyklickým nebo druhým heterocyklickým kruhem,

R₅ a R₆ jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo případně substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 8 atomů uhlíku,

cykloalkylová skupina, arylová skupina, arylovou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heterocyklická skupina nebo heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, nebo

R_5 a R_6 spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, vytvářejí případně substituovaný nasycený heterocyklický kruh obsahující 3 až 8 atomů, přičemž tento kruh je případně spojen s karbocyklickým nebo druhým heterocyklickým kruhem, a

R_7 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo acylová skupina.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob léčby bakteriálních infekcí u lidí a ostatních živočichů, který zahrnuje podávání subjektu trpícímu takovýmto druhem infekce antibakteriálně účinné dávky sloučeniny obecného vzorce (I), která byla definována výše.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob likvidace bakteriální kontaminace, který zahrnuje aplikaci antibakteriálně účinného množství shora definované sloučeniny obecného vzorce (I) na místo postižené takovouto kontaminací.

Shora definované sloučeniny obecného vzorce (I) je možné použít jako složky antibakteriálních nebo desinfikujících čisticích materiálů.

Výhodně se různé aspekty předmětného vynálezu používají proti bakteriím rezistentním k vankomycinu, chinolonu a β -laktamovým antibiotikům a proti infekcím, které tyto bakterie způsobují.

V souladu s teorií, že účinek sloučenin obecného vzorce (I) je založen na inhibici nitrobuněčné polypeptidové deformylasy (PDF), by nejsilnějšího antibakteriálního účinku mohlo být dosaženo použitím sloučenin, které účinně procházejí stěnami buněk bakterií. Proto se výhodně podle tohoto vynálezu používají takové sloučeniny, které jsou vysoce *in vitro* aktivní jakožto inhibitory polypeptidové deformylasy (PDF) a které pronikají do buněk bakterií. Je rovněž třeba očekávat, že antibakteriální účinek sloučenin, které jsou *in vitro* silnými inhibitory polypeptidové deformylasy (PDF), ale které špatně pronikají do buněk, může být zlepšen tím, že se tyto sloučeniny použijí ve formě příslušného prekurzoru léčiva, tj. ve formě strukturně modifikovaného analogu, který je přeměněn na základní sloučeninu obecného vzorce (I), například enzymatickou reakcí, po průchodu skrz stěnu buňky bakterie.

Předmětný vynález se rovněž týká nových sloučenin shora uvedeného obecného vzorce (I) nebo z farmaceutického nebo z veterinárního hlediska přijatelných solí těchto sloučenin, kde

R_1 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituovaná jedním nebo více atomy halogenu;

R_2 je skupina obecného vzorce $R_{10}-(ALK)_m^-$, kde

R_{10} je atom vodíku, nebo alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina, arylová skupina nebo heterocyklylová skupina, přičemž kterákoli z těchto skupin může být nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, aminoskupinou, atomem halogenu (jejichž skupina zahrnuje atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu), trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, skupinou $-COOH$, skupinou $-CONH_2$, skupinou $-COOR^A$, skupinou $-NHCOR^A$, skupinou $-CONHR^A$, skupinou $-NHR^A$, skupinou $-NR^A R^B$, nebo skupinou $-CONR^A R^B$, kde R^A a R^B jsou nezávisle na sobě alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, a

ALK je lineární nebo rozvětvená dvojvazná alkylenová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylenová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, nebo alkinylenová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, přičemž řetězce těchto skupin mohou být přerušeny jednou nebo více

nesousedícími spojkami vybranými ze skupiny zahrnující skupinu -NH-, skupinu -O- a skupinu -S-, a

m jsou 0 nebo 1;

A je skupina shora uvedeného obecného vzorce (IA), (IB), (IC) nebo (ID)

kde

R₃ je atom vodíku a

R₄ je postranní řetězec přírodní nebo syntetické α -aminokyseliny, nebo

R₃ a R₄ spolu s atomem dusíku a uhlíku, ke kterým jsou vázány, vytvářejí případně substituovaný nasycený heterocyklický kruh obsahující 5 až 8 atomů, přičemž tento kruh je případně spojen s karbocyklickým nebo druhým heterocyklickým kruhem,

R₅ a R₆ jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo případně substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina, arylovou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, nearomatická heterocyklická skupina nebo heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, nebo

R₅ a R₆ spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, vytvářejí případně substituovaný

nasycený heterocyklický kruh obsahující 3 až 8 atomů, přičemž tento kruh je případně spojen s karbocyklickým nebo druhým heterocyklickým kruhem, a

R_7 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo acylová skupina.

Přičemž, (i) pokud A je skupina obecného vzorce (IA) nebo (IB) a R_2 je alkylová skupina obsahující od 2 do 5 atomů uhlíku, R_4 není postranní řetězec přírodní α -aminokyseliny nebo postranní řetězec přírodní α -aminokyseliny s ochráněnými funkčními substituenty, acylovanými aminoskupinami a esterifikovanými karboxylovými skupinami;

(ii) pokud A je skupina obecného vzorce (IA) nebo (IB), R_4 není bicyklická arylmethylová skupina; a

(iii) pokud A je skupina obecného vzorce (IA) a R_2 je cyklopropylmethylová skupina, cyklobutylmethylová skupina nebo cyklopentylmethylová skupina a jeden ze substituentů R_5 a R_6 je atom vodíku, R_4 není terc. butylová skupina.

Pojmem „alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku“ používaným v tomto popisu se rozumí lineární nebo rozvětvený alkylový řetězec, jejichž skupina zahrnuje například methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, sek. butylovou skupinu, terc. butylovou skupinu, n-pentylovou skupinu a n-hexylovou skupinu.

Pojmem „dvojvazný alkylenový zbytek obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku“ používaným v tomto popisu se rozumí nasycený uhlovodíkový řetězec obsahující dvě nenasycené valence.

Pojmem „alkenylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku“ používaným v tomto popisu se rozumí lineární nebo rozvětvený alkenylový řetězec obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku a alespoň jednu dvojnou vazbu, která má v případech, kde je to možné, buď E nebo Z stereochemickou konfiguraci. Uvedený pojem zahrnuje například vinylovou skupinu, allylovou skupinu, 1-butenylovou skupinu, 2-butenylovou skupinu a 2-methyl-2-propenylovou skupinu.

Pojmem „dvojvazný alkenylenový zbytek obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku“ používaným v tomto popisu se rozumí uhlovodíkový řetězec obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu a dvě nenasycené valence.

Pojmem „alkinylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku“ používaným v tomto popisu se rozumí lineární nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku a jednu trojnou vazbu. Uvedený pojem zahrnuje například ethinylovou skupinu, 1-propinylovou skupinu, 1-butylylovou skupinu, 2-butylylovou skupinu, 2-methyl-2-propinylovou skupinu, 2-pentylylovou skupinu, 3-pentylylovou skupinu, 4-pentylylovou skupinu, 2-hexinylovou skupinu, 3-hexinylovou skupinu, 4-hexinylovou skupinu a 5-hexinylovou skupinu.

Pojmem „dvojvazný alkinylenový zbytek obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku“ používaným v tomto popisu se rozumí

uhlovodíkový řetězec obsahující alespoň jednu trojnou vazbu a dvě nenasycené valence.

Pojmem „cykloalkylová skupina“ používaným v tomto popisu se rozumí nasycená alicyklická skupina obsahující od 3 do 8 atomů uhlíku, jejichž skupina zahrnuje například cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cykloheptylovou skupinu a cyklooktylovou skupinu.

Pojmem „cykloalkenylová skupina“ používaným v tomto popisu se rozumí nenasycená alicyklická skupina obsahující od 3 do 8 atomů uhlíku, jejichž skupina zahrnuje například cyklopropenylovou skupinu, cyklobutenylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexenylovou skupinu, cykloheptenylovou skupinu a cyklooktenylovou skupinu. V případě cykloalkenylových skupin obsahujících od 5 do 8 atomů uhlíku může kruh obsahovat více než jednu dvojnou vazbu.

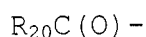
Pojmem „arylová skupina“ používaným v tomto popisu se rozumí monocyklická, bicyklická nebo tricyklická karbocyklická aromatická skupina nebo skupiny složené ze dvou kovalentně vázaných monocyklických karbocyklických aromatických skupin. Jako ilustrativní příklad takovéto skupiny je možné uvést fenylovou skupinu, bifenylovou skupinu a naftylovou skupinu.

Pojmem „heteroarylová skupina“ používaným v tomto popisu se rozumí pětičlenný nebo šestičlenný aromatický kruh obsahující jeden nebo více heteroatomů, který může být případně spojen s benzylovým nebo pyridylovým kruhem; a skupiny tvořené dvěma kovalentně vázanými pětičlennými nebo šestičlennými aroma-

tickými kruhy, z nichž každý obsahuje jeden nebo více heteroatomů. Jako ilustrativní příklad takovýchto skupin je možné uvést thienylovou skupinu, furylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, benzimidazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, isothiazolylovou skupinu, triazolylovou skupinu, thiadiazolylovou skupinu, oxadiazolylovou skupinu, pyridinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, triazinylovou skupinu, 4-([1,2,3]-thiadiazol-4yl)fenylovou skupinu a 5-isoxazol-3-ylthienylovou skupinu.

Ne zcela přesné pojmy „heterocyklylová skupina“ nebo „heterocyklická skupina“ zahrnují shora definovanou „heteroarylovou skupinu“ a konkrétně se těmito pojmy rozumí pěti- až sedmičlenný aromatický nebo nearomatický heterocyklický kruh obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující atom síry, atom dusíku a atom kyslíku, přičemž tento kruh může být případně spojen s benzenovým kruhem. Jako konkrétní příklad takovýchto skupin je možné uvést pyrrolylovou skupinu, furylovou skupinu, thienylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, thiadiazolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, pyridinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, indolylovou skupinu, benzimidazolylovou skupinu, maleimidovou skupinu, sukcinimidovou skupinu, ftalimidovou skupinu a 1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylovou skupinu.

Pojmem „acylová skupina“ používaným v tomto popisu se rozumí sloučenina obecného vzorce



kde

R_{20} je alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující od 3 do 7 atomů uhlíku, fenylová skupina, heterocyklylová skupina, fenylovou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heterocyklylovou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 7 atomů uhlíku substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinou substituovaná alkenylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, heterocyklylovou skupinou substituovaná alkenylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 7 atomů uhlíku substituovaná alkenylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, přičemž kterákoli z těchto skupin R_{20} může být substituována.

Pojmem „bicyklická arylmethylová skupina“ používaným v tomto popisu se rozumí (i) methylová skupina substituovaná monocyklickou arylovou nebo heteroarylovou skupinou, která je dále substituována monocyklickou arylovou nebo heteroarylovou sku-

pinou, nebo (ii) methylová skupina substituovaná monocyklickou arylovou nebo heteroarylovou skupinou, ke které je připojena druhá monocyklická arylová nebo heteroarylová skupina; přičemž tento pojem zahrnuje jak nesubstituované, tak substituované bicyklické arylmethylové skupiny. Jako konkrétní příklad takovýchto skupin je možné uvést naftylovou skupinu, indolylovou skupinu, chinolylovou skupinu a isochinolylovou skupinu.

Pokud není uvedeno jinak, rozumí se v kontextu, ve kterém je použit, pojmem „substituovaný“ ve spojení s jakoukoli skupinou to, že tato skupina je substituována až čtyřmi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, benzylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, fenoxyllovou skupinu, hydroxylovou skupinu, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, amino-skupinu, atom halogenu (jejichž skupina zahrnuje atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu), trifluormethylovou skupinu, nitroskupinu, skupinu $-\text{COOH}$, skupinu $-\text{CONH}_2$, skupinu $-\text{COR}^{\text{A}}$, skupinu $-\text{COOR}^{\text{A}}$, skupinu $-\text{NHCOR}^{\text{A}}$, skupinu $-\text{CONHR}^{\text{A}}$, skupinu $-\text{NHR}^{\text{A}}$, skupinu $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$, nebo skupinu $-\text{CONR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$, kde R^{A} a R^{B} jsou nezávisle na sobě alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku. V případě, že se pojmem „substituovaný“ rozumí benzylová skupina, může být její fenyllová skupina substituována kteroukoli z uvedených skupin s výjimkou benzylové skupiny.

Pojmy „postranní řetězec přírodních α -aminokyselin“ a „postranní řetězec syntetických α -aminokyselin“ používanými v tomto

popisu se rozumí skupina R^x přírodní nebo syntetické aminokyseliny obecného vzorce $NH_2-CH(R^x)-COOH$.

Jako příklad postranního řetězce přírodních α -aminokyselin je možné uvést postranní řetězce alaninu, argininu, asparaginu, kyseliny aspartové, cysteinu, cystinu, kyseliny glutamové, histidinu, 5-hydroxylysinu, 4-hydroxyprolinu, isoleucinu, leucinu, lysinu, methioninu, fenylalaninu, prolinu, serinu, threoninu, tryptofanu, tyrosinu, valinu, kyseliny α -amino-adipové, kyseliny α -amino-n-máselné, 3,4-dihydroxyfenylalaninu, homoserinu, α -methylserinu, ornithinu, kyseliny piperkolové a tyroxinu.

V případě postranních řetězců přírodních α -aminokyselin, které obsahují funkční substituenty, jako je například aminoskupina, karboxylová skupina, hydroxylová skupina, merkaptoskupina, guanidylová skupina, imidazolylová skupina nebo indolylová skupina, jako je arginin, lysin, kyselina glutamová, kyselina aspartová, tryptofan, histidin, serin, threonin, tyrosin a cystein, mohou být tyto substituenty případně chráněné.

Podobně v případě postranních řetězců syntetických α -aminokyselin, které obsahují funkční substituenty, jako je například aminoskupina, karboxylová skupina, hydroxylová skupina, merkaptoskupina, guanidylová skupina, imidazolylová skupina nebo indolylová skupina, mohou být tyto substituenty případně chráněné.

Pojmem „chráněná“ používaným ve vztahu k funkčnímu substituentu postranního řetězce přírodní nebo syntetické α -aminokyseliny se rozumí derivát takového substituentu, který

je v podstatě nefunkční. Tento předmět je široce shrnut ve všeobecně používané příručce *Protective Groups in Organic Synthesis* druhé vydání, Wiley, New York, 1991 (T. W. Greene a P. G. Wuts). Tak například karboxylovou skupinu je možné převést na ester (například na alkylester obsahující v alkylovém řetězci od 1 do 6 atomů uhlíku), aminoskupiny je možné převádět na amidy (například amid obecného vzorce NHCO-alkyl obsahující v alkylovém řetězci od 1 do 6 atomů uhlíku) nebo karbamáty (například karbamát obecného vzorce NHC(=O)O-alkyl obsahující v alkylovém řetězci od 1 do 6 atomů uhlíku, nebo karbamát vzorce $\text{NHC(=O)OCH}_2\text{Ph}$), hydroxylové skupiny je možné přeměnit na ethery (například alkylether obsahující v alkylovém řetězci od 1 do 6 atomů uhlíku nebo ether obecného vzorce O(alkyl)fenyl , ve kterém alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku) nebo estery (například alkylestery obsahující v alkylovém řetězci 1 až 6 atomů uhlíku) a thiolové skupiny je možné přeměnit na thioethery (například na terc. butylthioether nebo benzylthioether) nebo na thioestery (například na thioalkylestery obsahující v alkylovém řetězci od 1 do 6 atomů uhlíku).

Díky přítomnosti asymetrických atomů uhlíku existuje ve sloučeninách podle předmětného vynálezu několik skutečných nebo potenciálních chirálních center. Přítomnost několika asymetrických atomů uhlíku zvyšuje počet diastereoizomerů s konfigurací R nebo S na každém chirálním centru. Předmětný vynález se týká všech takovýchto diastereoizomerů nebo jejich směsí. Výhodnou stereokonfigurací atomu uhlíku nesoucího substituent R_2 je R; výhodnou stereokonfigurací atomu uhlíku nesoucího substituent R_4 (pokud je asymetrický) je S; a

výhodnou stereokonfigurací atomu uhlíku nesoucího substituent R_1 (pokud je asymetrický) je R.

Ve shora definovaných sloučeninách obecného vzorce (I) používaných podle předmětného vynálezu a v nových sloučeninách podle předmětného vynálezu shora popsaného obecného vzorce (II) (s podmínkami uvedenými na stejném místě):

substituent R_1 může být například atom vodíku, methylová skupina nebo trifluormethylová skupina, přičemž výhodně je atomem vodíku;

substituent R_2 může být například případně substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 8 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylová skupina;

fenylovou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinou substituovaná alkenylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinou substituovaná alkinylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku, přičemž fenylová skupina v těchto skupinách může být případně substituovaná;

cykloalkylovou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinou substituovaná alkenylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku nebo

cykloalkylovou skupinou substituovaná alkinylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku, přičemž cykloalkylová skupina v těchto skupinách může být případně substituovaná;

heterocyklylovou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heterocyklylovou skupinou substituovaná alkenylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku nebo heterocyklylovou skupinou substituovaná alkinylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku, přičemž heterocyklylová skupina v těchto skupinách může být případně substituovaná; nebo

skupina obecného vzorce $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_q^-$ nebo skupina obecného vzorce $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{CH}_2)_q^-$, kde

p je 0, 1, 2 nebo 3 a

q je 1, 2 nebo 3.

Jako konkrétní příklad substituentu R_2 je možné uvést

methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, n-pentylovou skupinu, isopentylovou skupinu, 3-methyl-but-1-ylovou skupinu, n-hexylovou skupinu, n-heptylovou skupinu, acetylovou skupinu, n-oktylovou skupinu, methylsulfanylethylovou skupinu, ethylsulfanylmethylovou skupinu, 2-methoxyethylovou skupinu, 2-ethoxyethylovou skupinu, 2-ethoxymethylovou skupinu, 3-hydroxypropylovou skupinu, allylovou skupinu, 3-fenylprop-3-en-1-ylovou skupinu, prop-2-in-1-ylovou skupinu, 3-fenylprop-2-in-1-ylovou skupinu, 3-(2-chlorfenyl)pro-2-

in-1-ylovou skupinu, but-2-in-1-ylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cyklopentylmethylovou skupinu, cyklopentylethylovou skupinu, cyklopentylpropylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu, cyklohexylethylovou skupinu, cyklohexylpropylovou skupinu, furan-2-ylmethylovou skupinu, furan-3-methylovou skupinu, tetrahydrofuran-2-ylmethylovou skupinu, piperidinylmethylovou skupinu, fenylpropylovou skupinu, 4-chlorfenylpropylovou skupinu, 4-methylfenylpropylovou skupinu, 4-methoxyfenylpropylovou skupinu, benzylovou skupinu, 4-chlorbenzylovou skupinu, 4-methylbenzylovou skupinu a 4-methoxybenzylovou skupinu.

Výhodně je substituentem R_2 n-propylová skupina, n-butylová skupina, n-pentylová skupina, benzylová skupina a cyklopentylmethylová skupina.

Výhodným substituentem R_3 je atom vodíku.

Substituentem R_4 může být například

skupina charakteristická pro přírodní α -aminokyseliny, jako je například benzylová skupina nebo 4-methoxyfenylmethylová skupina, ve které mohou být všechny funkční skupiny chráněny, všechny aminoskupiny mohou být acylovány a všechny karboxylové skupiny mohou být převedeny na odpovídající amidy; nebo

skupina obecného vzorce $-[Alk]_nR_9$, kde

Alk je alkylenová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo alkenylenová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku případně

přerušené jedním nebo více atomy -O- nebo -S- nebo skupinami $-N(R_{12})-$ [kde R_{12} je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku],

n je 0 nebo 1, a

R_9 je atom vodíku nebo případně substituovaná fenylová skupina, arylová skupina, heterocyklylová skupina, cykloalkylová skupina nebo cykloalkenylová skupina nebo (pouze v případech, kdy n je 1) může R_9 dále být hydroxylová skupina, merkaptoskupina, alkylthioskupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, aminoskupina, atom halogenu, trifluormethylová skupina, nitroskupina, skupina $-COOH$, skupina $-CONH_2$, skupina $-COOR^A$, skupina $-NHCOR^A$, skupina $-CONHR^A$, skupina $-NHR^A$, skupina $-NR^A R^B$, nebo skupina $-CONR^A R^B$, kde R^A a R^B jsou nezávisle na sobě alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku; nebo

benzylová skupina substituovaná na benzenovém jádře skupinou obecného vzorce $-OCH_2COR_8$, kde

R_8 je hydroxylová skupina, aminoskupina, alkoxylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinou substituovaná alkoxylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkylaminoskupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina, ve které alkylové skupiny obsahují od 1 do 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinou substituovaná alkylaminoskupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku; nebo

heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, ve které může být heterocyklický kruh nesubstituovaný nebo mono- nebo disubstituovaný substituentem vybraným ze skupiny zahrnující atom halogenu, nitroskupinu nebo karboxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, kyanoskupinu, alkanoylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, trifluormethylovou skupinou substituovanou alkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinu, formylovou skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupinu, ve které alkylové skupiny obsahují od 1 do 6 atomů uhlíku, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinou substituovanou alkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, merkaptoskupinou substituovanou alkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, nebo alkylfenylmethylovou skupinu, jejíž alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku; nebo

skupina obecného vzorce $-CR_aR_bR_c$, kde

R_a , R_b a R_c jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující od 3 do 8 atomů uhlíku; nebo

R_c je atom vodíku a

R_a a R_b jsou nezávisle na sobě fenylová skupina nebo heteroarylová skupina, jako je pyridylová skupina; nebo

R_c je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující od 3 do 8 atomů uhlíku a

R_a a R_b spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, tvoří tříčlennou až osmičlennou cykloalkylovou skupinu nebo pěti- až šestičlenný heterocyklický kruh; nebo

R_a , R_b a R_c spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, tvoří tricyklickou skupinu (například adamantylovou skupinu); nebo

R_a a R_b jsou nezávisle na sobě alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylové skupiny obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinylové skupiny obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinou substituované alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, nebo stejné skupiny jako níže definovaný substituent R_c kromě atomů vodíku, nebo

R_a a R_b spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, tvoří cykloalkylovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu, a

R_c je atom vodíku, hydroxylová skupina, thiolová skupina, atom halogenu, kyanoskupina, karboxylová skupina, perfluoralkylová skupina obsahující v alkylovém řetězci od 1 do 4 atomů uhlíku, skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$, skupina $-\text{CO}_2(\text{alkyl})$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupina $-\text{O}(\text{alkyl})$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupina $-\text{O}(\text{alkenyl})$, ve které alkenylová skupina obsahuje od 2 do 6 atomů uhlíku, skupina $-\text{S}(\text{alkyl})$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupina $-\text{SO}(\text{alkyl})$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, $-\text{SO}_2(\text{alkyl})$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupina $-\text{S}(\text{alkenyl})$, ve které alkenylová skupina obsahuje od 2 do 6 atomů uhlíku, skupina $-\text{SO}(\text{alkenyl})$, ve které alkenylová skupina obsahuje od 2 do 6 atomů uhlíku, skupina $-\text{SO}_2(\text{alkenyl})$, ve které alkenylová skupina obsahuje od 2 do 6 atomů uhlíku nebo skupina obecného vzorce $-\text{Q}-\text{W}$, kde

Q je vazba nebo skupina $-\text{O}-$, skupina $-\text{S}-$, skupina $-\text{SO}-$, skupina $-\text{SO}_2-$ a

W je fenylová skupina, fenylalkylová skupina, cykloalkylová skupina obsahující v cyklickém řetězci od 3 do 8 atomů

uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující v cyklickém řetězci od 3 do 8 atomů uhlíku, cykloalkenylová skupina obsahující v cyklickém řetězci od 4 do 8 atomů uhlíku, heteroarylová skupina, nebo heteroarylalkylová skupina, přičemž uvedené substituenty W mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, karboxylovou skupinu, skupinu $-\text{CO}_2(\text{alkyl})$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2$, skupinu $-\text{CONH}(\text{alkyl})$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CON}(\text{alkyl})_2$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CHO}$, skupinu $-\text{CH}_2\text{OH}$, perfluoralkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkylthiolovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{SO}(\text{alkyl})$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{SO}_2(\text{alkyl})$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku,

alkylamidoskupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující od 3 do 8 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu obsahující od 4 do 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu.

Jako konkrétní příklad substituentu R_{24} je možné uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, benzylovou skupinu, 4-chlorbenzylovou skupinu, 4-hydroxybenzylovou skupinu, fenylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu, pyridin-3-ylmethylovou skupinu, terc. butoxymethylovou skupinu, naftylmethylovou skupinu, isobutylovou skupinu, sek. butylovou skupinu, terc. butylovou skupinu, 1-benzylthio-1-methylethylovou skupinu, 1-methylthio-1-methylethylovou skupinu, 1-merkapt-1-methylethylovou skupinu, 1-methoxy-1-methylethylovou skupinu, 1-hydroxy-1-methylethylovou skupinu, 1-fluor-1-methylethylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu, 2-hydroxyethylovou skupinu, 2-karboxyethylovou skupinu, 2-methylkarbamoylethylovou skupinu, 2-karbamoylethylovou skupinu a 4-aminobutylovou skupinu. Výhodně je substituent R_4 vybrán ze skupiny zahrnující terc. butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, benzylovou skupinu a methylovou skupinu.

Substituenty R_3 a R_4 mohou spolu s atomem dusíku, respektive uhlíku, ke kterým jsou vázány vytvářet případně substituovanou nasycenou heterocyklickou skupinu obsahující 5 až 8 atomů. Substituenty R_3 a R_4 tak mohou například tvořit spojku mezi atomem dusíku a atomem uhlíku, ke kterým jsou vázány, přičemž touto spojkou může být dvojvazný zbytek vzorce $-(CH_2)_{3-6}-$, nebo $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$, nebo $-(CH_2)_r-S-(CH_2)_s-$, ve kterých jsou r a s nezávisle na sobě 1, 2 nebo 3, přičemž součet $r+s = 2, 3, 4$ nebo 5.

Substituenty R_5 a R_6 mohou nezávisle být například

atomy vodíku, methylové skupiny, ethylové skupiny, terc. butylové skupiny, cyklopentylové skupiny, cyklohexylové skupiny, 1,1,3,3-tetramethylbutylové skupiny, benzylové skupiny nebo 2-hydroxyethylové skupiny; nebo

substituenty R_5 a R_6 mohou spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány tvořit nasycenou pěti- až osmičlennou monocyklickou heterocyklickou skupinu obsahující atom dusíku, která je vázána přes atom dusíku a která může případně obsahovat jako součást kruhu skupinu $-N(R_{11})-$, kde

R_{11} je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, benzylová skupina, acylová skupina nebo skupina chránící aminoskupinu,

atom kyslíku, atom síry, skupinu SO nebo skupinu SO_2 , které jsou součástmi kruhu, a/nebo může být substituována na jednom nebo více atomech uhlíku substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku,

oxoskupinu, ketalizovanou oxoskupinu, aminoskupinu, alkyl-aminoskupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupinu, ve které alkylové skupiny obsahují od 1 do 6 atomů uhlíku, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxymethylovou skupinu, alkoxymethylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, karbamoylovou skupinu, monoalkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, dialkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylové skupiny obsahují od 1 do 6 atomů uhlíku nebo hydroxyiminoskupinu.

Jako konkrétní příklad takovýchto substituovaných nebo nesubstituovaných cyklických skupin je možné uvést 1-pyrrolidinylovou skupinu, piperidin-1-ylovou skupinu, 1-piperazinylovou skupinu, hexahydro-1-pyridazinylovou skupinu, morfolin-4-ylovou skupinu, tetrahydro-1,4-thiazin-4-ylovou skupinu, tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl-1-oxidovou skupinu, tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl-1,1-dioxidovou skupinu, hexahydroazipinovou skupinu nebo oktahydroazocinovou skupinu. Jako příklad substituovaných derivátů uvedených sloučenin je možné uvést 2-(methylkarbamoyl)-1-pyrrolidinylovou skupinu, 2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinylovou skupinu, 4-hydroxypiperidinovou skupinu, 2-(methylkarbamoyl)piperidinovou skupinu, 4-hydroxyiminopiperidinovou skupinu, 4-methoxypiperidinovou skupinu, 4-methylpiperidin-1-ylovou skupinu, 4-benzylpiperidin-1-ylovou skupinu, 4-acetylpiperidin-1-ylovou skupinu, 4-methyl-1-piperazinylovou skupinu, 4-fenyl-1-piperazinylovou skupinu, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dekan-8-ylovou skupinu, hexahydro-3-(methylkarbamoyl)-2-pyridazi-

nylovou skupinu a hexahydro-1-(benzyloxykarbonyl)-2-pyridazinylovou skupinu, dekahydroizochinolin-2-ylovou skupinu a 1,2,3,4- tetrahydroizochinolin-2-ylovou skupinu.

Pokud je substituentem A skupina obecného vzorce (IA), je výhodně substituentem R_5 methylová skupina nebo atom vodíku a R_6 je methylová skupina.

Substituentem R_7 může být například

atom vodíku nebo skupina obecného vzorce $R_{20}C(O)-$, kde

R_{20} je alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, jako je methylová skupina nebo ethylová skupina.

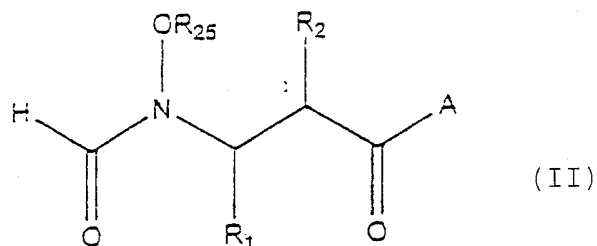
Skupina konkrétních příkladů sloučenin užitečných jako antibakteriální činidla podle předmětného vynálezu zahrnuje konkrétní příklady uvedené v tomto popisu. Skupina výhodných nových sloučenin podle předmětného vynálezu zahrnuje

(1S-dimethylkarbamoylethyl)amid kyseliny 2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl] hexanové a

(1S-dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny 2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-3-cyklopentylpropanové

a jejich z farmaceutického nebo veterinárního hlediska přijatelné soli.

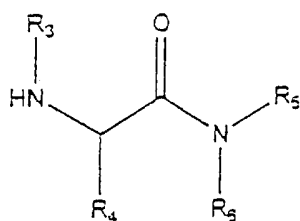
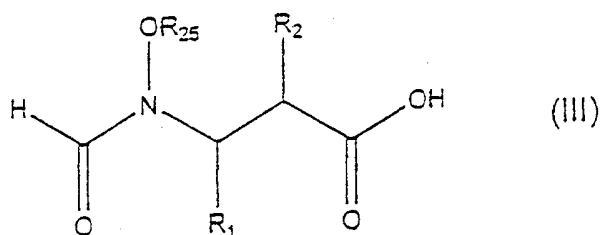
Nové sloučeniny podle předmětného vynálezu je možné připravit odštěpením skupiny chránící atom kyslíku v N-formyl-N-hydroxyamino sloučeninách obecného vzorce (II):



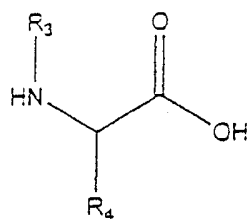
kde

R_1 , R_2 a A mají stejný význam jako v obecném vzorci (I) a R_{25} je skupina chránící hydroxylovou skupinu, kterou je možné odštěpit hydrogenolýzou nebo hydrolýzou. Výhodnou skupinou R_{25} odštěpitelnou hydrogenolýzou je benzylová skupina, zatímco výhodnou skupinou R_{25} odštěpitelnou kyselou hydrolýzou je terc. butylová skupina a tetrahydropyranylová skupina.

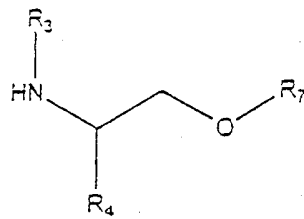
Sloučeniny obecného vzorce (II), ve kterých A je skupina obecného vzorce (IA), (IB), (IC) nebo (ID) je možné připravit reakcí kyseliny obecného vzorce (III) nebo jejího aktivovaného derivátu s aminem obecného vzorce (IVA), (IVB), (IVC) nebo (IVD)



(IVA)



(IVB)



(IVC)



(IVD)

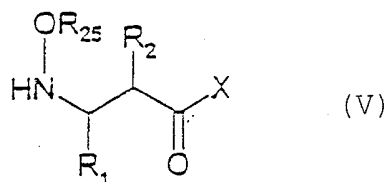
kde

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a R_7 mají stejný význam jako v obecném vzorci (I) s tím, že hydroxylová skupina ve skupině obecného vzorce (IVB) a kterýkoli ze substituentů R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a R_7 , který je potenciálně reaktivní při adičních reakcích, mohou být ochráněné proti těmto reakcím a

R_{25} má stejný význam jako ve shora uvedeném obecném vzorci (II) a

případným odštěpením skupin chránících hydroxylovou skupinu ve skupině obecného vzorce (IVB) a substituenty R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 a R_7 .

Sloučeniny obecného vzorce (III) je možné připravit N-formylací, například pomocí acetanhydridu a kyseliny mravenčí, nebo pomocí 1-formylbenzotriazolu, sloučenin obecného vzorce (V)



kde

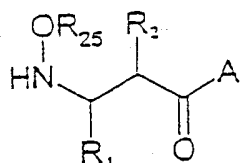
R_1 , R_2 a R_{25} mají stejný význam jako v obecném vzorci (II)
a

X je buď pomocná chirální skupina nebo skupina obecného vzorce OR_{26} , kde

R_{26} je atom vodíku nebo skupina chránící hydroxylovou skupinu.

V případě, že X je skupina obecného vzorce OR_{26} nebo pomocná chirální skupina, je skupina chránící hydroxylovou skupinu nebo pomocná chirální skupina po stupni zahrnujícím formylaci odštěpena za vzniku sloučeniny obecného vzorce (V). Skupina vhodných pomocných chirálních skupin zahrnuje substituované oxazolidinony, které je možné odštěpit hydrolýzou v přítomnosti zásady.

Při alternativním postupu je sloučeniny obecného vzorce (II) možné připravit N-formylací, například pomocí acetanhydridu a kyseliny mravenčí, nebo pomocí 1-formylbenzotriazolu, sloučenin obecného vzorce (VI).

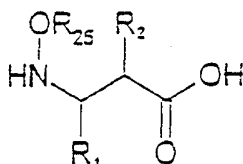


(VI)

kde

R_1 , R_2 , R_{25} a A mají stejný význam jako v obecném vzorci (II).

Sloučeniny obecného vzorce (VI), ve kterých A je skupina obecného vzorce (IA), (IB), (IC) nebo (ID) je možné připravit reakcí kyseliny obecného vzorce (VII) nebo jejího aktivovaného derivátu

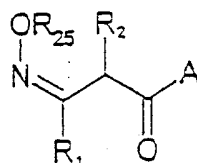


(VII)

kde

R_1 , R_2 , a R_{25} mají stejný význam jako v obecném vzorci (II), s aminem shora definovaného obecného vzorce (IVA), (IVB), (IVC) nebo (IVD).

Další možností jak mohou být připraveny sloučeniny obecného vzorce (VI) je redukce oximu obecného vzorce (VIII).



(VIII)

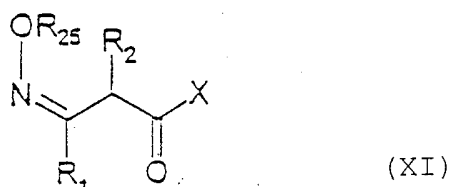
Skupina redukčních činidel zahrnuje některé hydridy kovů (např. kyanoborohydrid sodný v kyselině octové, triethylsilan nebo boran/pyridin) a vodík v přítomnosti vhodného katalyzátoru.

Při jiném postupu je možné připravit sloučeninu obecného vzorce (II), kde substituenty R_1 a R_2 mají stejný význam jako ve sloučenině obecného vzorce (I), R_{25} je výše definovaná chránicí skupina hydroxylové skupiny a A je skupina obecného vzorce (IA), kde substituenty R_3 , R_4 , R_5 mají stejný význam jako v obecném vzorci (IA) a substituent R_6 je atom vodíku, čtyřsložkovou Ugiho reakcí karboxylové kyseliny obecného vzorce (III), aminu obecného vzorce (IX), aldehydu obecného vzorce (X) a isonitrilu obecného vzorce (XI)



kde R_3 , R_4 a R_5 mají shora definovaný význam.

Sloučeninu obecného vzorce (V) je možné připravit redukcí oximu obecného vzorce (XI)



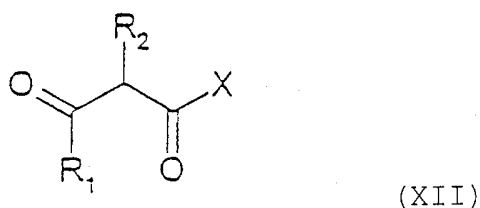
kde

R_1 , R_2 a R_{25} mají shora definovaný význam a

X je buď shora definovaná skupina obecného vzorce OR_{26} nebo pomocná chirální skupina.

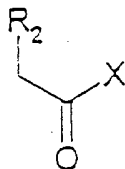
Skupina vhodných redukčních činidel zahrnuje některé hydridy kovů (např. kyanoborohydrid sodný v kyselině octové, triethylsilan nebo boran/pyridin) a vodík v přítomnosti vhodného katalyzátoru. Po redukcí v případě, že substituentem X je pomocná chirální skupina, je případně možné provést konverzi této skupiny na skupinu obecného vzorce OR_{26} .

Sloučeninu obecného vzorce (XI) je možné připravit reakcí β -ketokarbonylové sloučeniny obecného vzorce (XII)



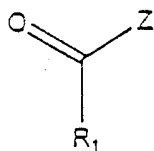
kde R_1 , R_2 a X mají shora definovaný význam, s hydroxylaminem s ochráněným atomem kyslíku.

β -Ketokarbonylové sloučeniny obecného vzorce (XII) je možné připravit v racemické formě formylací nebo acylací karbonylové sloučeniny obecného vzorce (XIII)



(XIII)

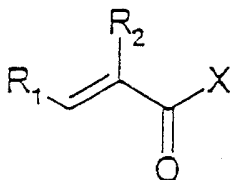
kde R_2 a X mají shora definovaný význam, pomocí sloučeniny obecného vzorce (XIV)



(XIV)

kde R_1 má shora definovaný význam a Z je odstupující skupina, jako je atom halogenu nebo alkoxylová skupina, v přítomnosti zásady.

Dalším způsobem přípravy sloučeniny obecného vzorce (V) je Michaelova adice derivátu hydroxylaminu na α,β -nenasycené karbonylové sloučeniny obecného vzorce (XV)



(XV)

kde R_1 , R_2 a X mají shora definovaný význam. V případě, že substituentem X je chirální skupina, je po Michaelově adici případně možné provést konverzi této skupiny na skupinu obecného vzorce OR_{26} . Uvedenou α,β -nenasycenou karbonylovou sloučeninu obecného vzorce (XV) je možné připravit standardními způsoby.

Skupina solí sloučenin podle předmětného vynálezu zahrnuje fyziologicky přijatelné adiční soli kyselin, jako jsou například hydrochloridy, hydrobromidy, sírany, methansulfonáty, p-toluensulfonáty, fosfáty, acetáty, citráty, sukcináty, laktáty, vinany, fumaráty a maleáty. Je rovněž možné vytvářet soli pomocí zásad, jako jsou například sodné, draselné, hořečnaté a vápenaté soli.

Prostředky podle předmětného vynálezu je možné připravovat pro jejich podávání jakýmkoli způsobem, který je v souladu s farmakokinetickými vlastnostmi dané/daných aktivní/aktivních složky/složek.

Orálně podávatelné prostředky mohou mít formu tablet, kapslí, prášků, granulí, pastilek, kapalných nebo gelových přípravků, jako jsou orální, topické nebo sterilní parenterální roztoky nebo suspenze. Tablety a kapsle pro orální podávání mohou mít formu kompaktních dávkovacích jednotek a mohou obsahovat běžně používané pomocné látky, jako jsou pojidla, například sirup, arabskou gumu, želatinu, sorbitol, tragakant nebo polyvinylpyrrolidon; plniva, například laktosu, cukr, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin; tabletující lubrikant, například stearát hořečnatý, mastek, polyethylen-glykol nebo oxid křemičitý; desintegrační činidla, například

bramborový škrob nebo přijatelná smáčecí činidla, jako je sodná sůl laurylsulfátu. Tablety mohou být případně potaženy, přičemž se používají ve farmaceutické praxi všeobecně známé způsoby potahování tablet. Kapalně přípravky pro orální podávání mohou mít podobu například vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů nebo léčivých nápojů, nebo mohou být připraveny ve formě suchého produktu, který se před vlastním použitím rozdělává ve vodě nebo jiném vhodném vehikulu. Uvedené kapalně přípravky mohou obsahovat běžně používané přísady, jako jsou suspendační činidla, například sorbitol, sirup, methylcelulosu, glukosový sirup, želatinu, ztužené jedlé tuky; emulgační činidla, například lecithin, monooleát sorbitanu nebo arabskou gumu; nevodná vehikula (jejichž skupina může zahrnovat jedlé oleje), například mandlový olej, frakcionalizovaný kokosový olej, olejovité estery, jako jsou estery odvozené od glycerinu, propylenglykolu, nebo ethylakoholu; konzervační činidla, například methyl nebo propyl-p-hydroxybenzoát nebo kyselinu sorbovou a v případě potřeby i ochucovací a barvicí činidla.

Pro topickou aplikaci na kůži je možné aktivní složku(y) zabudovat do struktury krému, pleťového mléka nebo masti. Krémové nebo mastové směsi, které mohou být použity pro výrobu léčiv podle předmětného vynálezu jsou v dané oblasti dobře známé běžně používané směsi, jako jsou například směsi popsané ve standardních učebnicích nebo lékopisech, jako je publikace *British Pharmacopoeia*.

Aktivní složka(y) podle tohoto vynálezu je rovněž možné podávat parenterálně ve sterilním médiu. V závislosti na použitém vehikulu a koncentraci, může být léčivo v daném

vehikulu buď suspendováno nebo zcela rozpuštěno. V uvedeném vehikulu mohou být dále výhodně rozpuštěny pomocné látky, jako jsou lokální anestetika, konzervační činidla a pufrovací činidla. Sloučeniny podle předmětného vynálezu je rovněž možné podávat ve formě nitrožilní infuze.

Bezpečné a účinné dávky pro různé skupiny pacientů a různé chorobné stavy je možné určit klinickými testy tak, jak to vyžaduje běžná praxe v této oblasti. Je zřejmé, že konkrétní výše dávky pro kteréhokoli konkrétního pacienta je závislá na mnoha faktorech, jejichž skupina zahrnuje aktivitu dané použité sloučeniny, věk pacienta, tělesnou hmotnost pacienta, celkový zdravotní stav pacienta, pohlaví pacienta, předepsanou dietu, dobu podávání, způsob podávání, rychlost vylučování, kombinaci léčiv a závažnosti konkrétního onemocnění, které je léčeno.

Zjištění, že sloučeniny s inhibičním účinkem na polypeptidové deformylasy (PDF) mohou inhibovat nebo zabránit růstu bakterií otvírá novou cestu k identifikaci nových antibakteriálních činidel pomocí hromadného *in vitro* testování těchto sloučenin se zaměřením na jejich aktivitu inhibice polypeptidové deformylasy (PDF) a následného potvrzení antibakteriálních vlastností těchto sloučenin pomocí studií zaměřených na inhibici růstu bakterií. Toto zjištění rovněž umožňuje (i) použít sloučeniny s inhibičním účinkem na polypeptidové deformylasy (PDF) jako antibakteriální činidla a (ii) způsob léčby bakteriální infekce nebo kontaminace zahrnující aplikaci nebo podávání sloučeniny, která vykazuje uvedenou aktivitu inhibice bakteriální polypeptidové deformylasy (PDF).

Dalším aspektem předmětného vynálezu tedy je způsob identifikace antibakteriálních sloučenin, který zahrnuje hromadné *in vitro* testování sloučenin se zaměřením na jejich aktivitu inhibice polypeptidové deformylasy (PDF), vybrání těch sloučenin, které vykazují uvedenou aktivitu, a jejich další testování se zaměřením na jejich schopnost inhibovat růst bakterií. Testování schopnosti inhibovat růst bakterií je možné provádět pomocí klasických studií inhibice růstu bakterií, které se provádějí buď kultivací na desce nebo v kultivačním médiu, jako jsou studie popsané v níže uvedeném oddílu Biologické příklady.

Vhodný hromadný *in vitro* test se zaměřením na aktivitu inhibice polypeptidové deformylasy (PDF) může zahrnovat smíchání polypeptidové deformylasy (PDF), substrátu polypeptidové deformylasy (PDF), výhodně označeného detekovatelným indikátorem, a testované sloučeniny a vyhodnocení po vhodně zvolené době, zda v důsledku přítomnosti dané testované sloučeniny došlo nebo nedošlo k inhibici schopnosti polypeptidové deformylasy (PDF) deformylovat uvedený substrát.

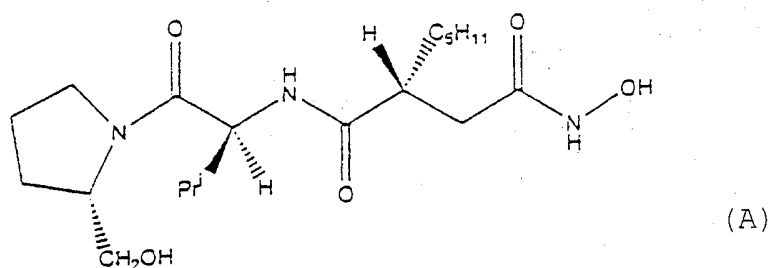
Při výhodném provedení předmětného vynálezu je deformylovaný substrát detekován pomocí fluorogenového indikátoru, jako je fluorescamin. Po odstranění formylové skupiny z N-konce methioninu substrátu polypeptidové deformylasy (PDF) dojde k reakci volné aminoskupiny s fluorescaminem za vzniku fluorescenčního produktu.

Jiný způsob hromadného testování zahrnuje hodnocení, zda protein exprimovaný bakteriemi, které exprimují endogenní (nebo rekombinantně exprimovanou) polypeptidovou deformylasu

(PDF), při kultivaci v přítomnosti testované sloučeniny poskytuje vhodný substrát pro N-koncové sekvenování nebo zda poskytuje menší množství substrátu než protein exprimovaný stejnými bakteriemi kultivovanými bez přítomnosti testované sloučeniny. Takovýto způsob může být založen na stejném postupu jaký byl použit v níže uvedených Biologických příkladech.

Odborník v dané oblasti je schopen vyvinout bez jakéhokoli vynálezeckého úsilí další způsoby hromadného testování sloučenin se zaměřením na jejich aktivitu inhibice polypeptidové deformylasy (PDF).

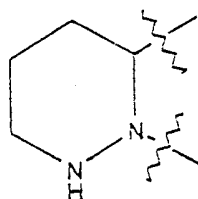
Přírodní antibiotický aktinonin (viz. například publikace J. C. S. Perkin 1, 1975, 819) je derivát hydroxamové kyseliny vzorce (A)



Kromě vlastního aktioninu byly popsány různé strukturní analogy aktioninu s antibakteriálními účinky (viz. například publikace Devlin a spolupracovníci: *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (9):830-841, 1975; Broughton a spolupracovníci: *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (9):857-860, 1975).

Až do současnosti nebyl znám mechanismus antibakteriálního účinku aktioninu, avšak při výzkumu spojeným s předmětným vynálezem bylo zjištěno, že aktionin inhibuje aktivitu bakteriální polypeptidové deformylasy (PDF).

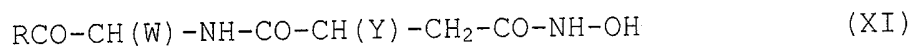
Skupina sloučenin matlystatinového typu má mnoho společných strukturních podobností s aktioninem. V obou případech se jedná o peptidové sloučeniny s funkčními skupinami odvozenými od kyseliny hydroxamové, ke kterým je vázán atom kovu (Ogita a spolupracovníci *J. Antibiotics*, 45(11):1723-1732; Tanzawa a spolupracovníci *J. Antibiotics*, 45(11):1733-1737; Haruyama a spolupracovníci *J. Antibiotics*, 47(12):1473-1480 a Tamaki a spolupracovníci *J. Antibiotics*, 47(12):1481-1492). Matlystatiny a jejich blízké strukturní analogy jsou charakteristické tím, že v jejich struktuře je přítomná dvojvazná piperazin-1,6-diyllová skupina, tj. skupina



Vzhledem k těsné strukturní podobnosti skupiny sloučenin matlystatinového typu s aktioninem je možné ze zjištění, že aktionin inhibuje polypeptidovou deformylasu (PDF) odvozovat, že tato skupina sloučenin by rovněž mohla inhibovat polypeptidovou deformylasu (PDF).

Dalším aspektem předmětného vynálezu je použití sloučenin vykazujících aktivitu vzhledem k bakteriální polypeptidové

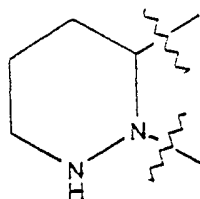
deformylase (PDF) při přípravě antibakteriálního prostředku nebo činidla s tím, že (i) touto sloučeninou není sloučenina obecného vzorce (XI)



kde

- (a) R je cyklická aminoskupina,
 W je atom vodíku, methylová skupina, isopropylová skupina, isobutylová skupina nebo benzylová skupina a
 Y je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, benzylová skupina, 4-chlorfenylmethylová skupina, 4-nitrofenylmethylová skupina nebo 4-aminofenylmethylová skupina; nebo
- (b) R je 2-pyridylaminoskupina nebo 2-thiazolylaminoskupina,
 W je isopropylová skupina a
 Y je n-pentylová skupina; nebo
- (c) R je diethylaminoskupina,
 W je methylová skupina nebo isopropylová skupina a
 Y je n-pentylová skupina;

nebo (ii) uvedenou sloučeninou není sloučenina obsahující dvojvaznou piperazin-1,6-dylovou skupinu, tj. skupinu obecného vzorce (XII)



(XII)

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob léčby bakteriální infekce nebo způsob likvidace bakteriální kontaminace zahrnující podávání nebo aplikaci antibakteriálně účinného množství sloučeniny, která vykazuje aktivitu vzhledem k bakteriální polypeptidové deformylase, pacientovi trpícímu takovouto infekcí, respektive na místo takovéto kontaminace, přičemž musí být splněny podmínky uvedené v bezprostředně následujícím odstavci.

Uvedené podmínky vylučují z tohoto aspektu předmětného vynálezu aktionin a jeho antibakteriálně účinné analogy popsané v publikacích *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (9):830-841, 1975 (Devlin a spolupracovníci) a *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (9):857-860, 1975 (Broughton a spolupracovníci) a sloučeniny matlystatinového typu popsané v publikacích *J. Antibiotics*, 45(11):1723-1732 (Ogita a spolupracovníci), *J. Antibiotics*, 45(11):1733-1737 (Tanzawa a spolupracovníci), *J. Antibiotics*, 47(12):1473-1480 (Haruyama a spolupracovníci) a *J. Antibiotics*, 47(12):1481-1492 (Tamaki a spolupracovníci).

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují provedení předmětného vynálezu.

N-methylamid L-terc. leucinu a N,N-dimethylamid L-terc. leucinu a ostatní deriváty aminokyselin byly připraveny způsoby dobře známými z odborné literatury.

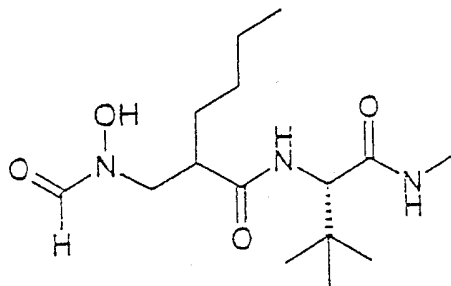
V následujícím popisu jsou použity tyto zkratky:

DMF	N,N-dimethylformamid
EDC	hydrochlorid N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl) karbo- diimidu
HOAt	1-hydroxy-7-aza-benzotriazol
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HPLC	vysokoučinná kapalinová chromatografie
LRMS	hmotnostní spektroskopie s nízkým rozlišením
TLC	chromatografie na tenké vrstvě

^1H a ^{13}C NMR spektra byla měřena na přístroji Bruker AC 250E při frekvenci 250,1, respektive 62,9 megahertz. Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji Perkin Elmer Sciex API 165 jak pomocí režimu s pozitivními ionty, tak režimu s negativními ionty. Infračervená spektra byla měřena na přístroji Perkin Elmer PE 1600 FTIR.

Příklad 1

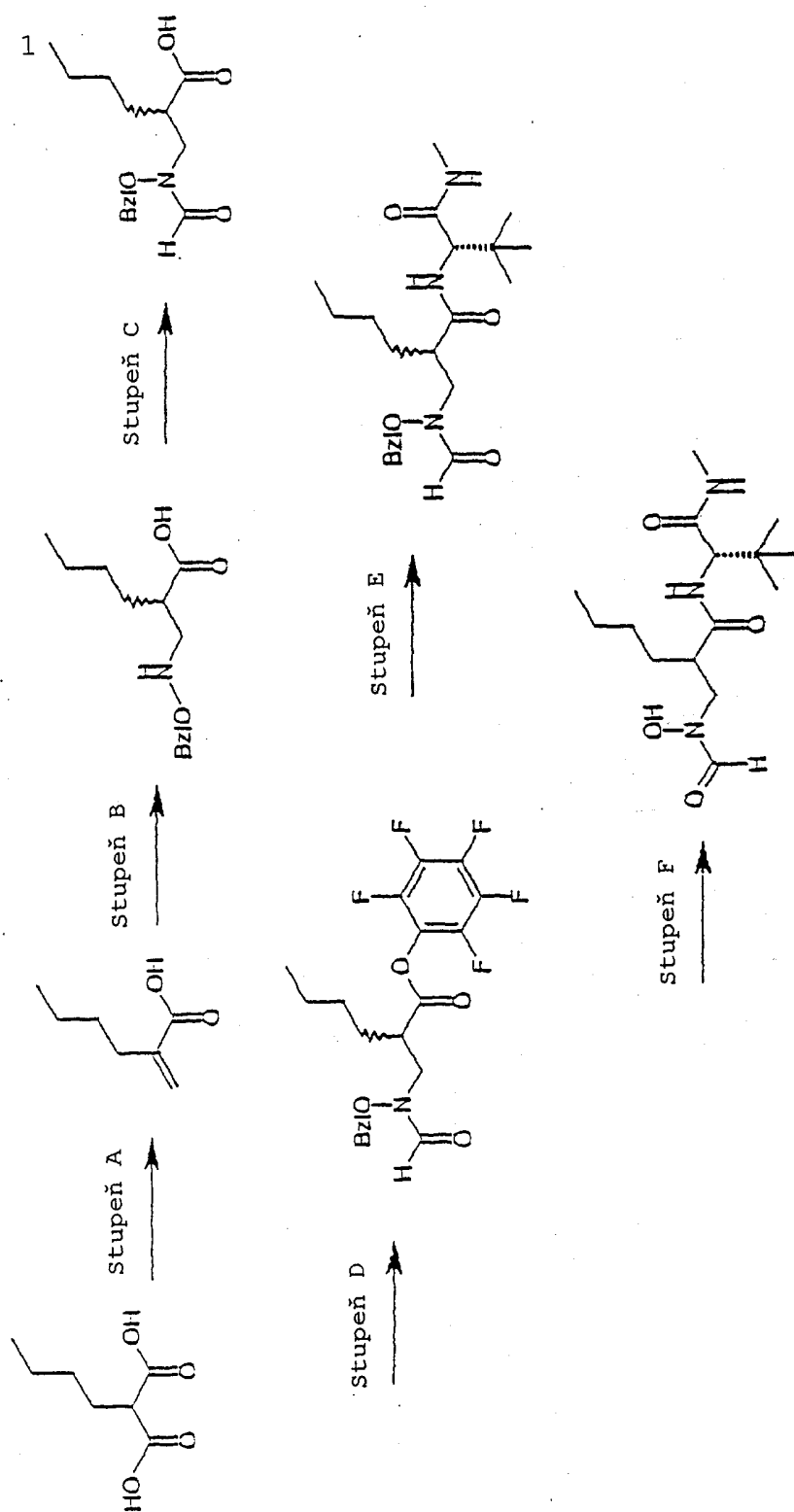
(2,2-Dimethyl-1S-methylkarbamoylpropyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



Uvedený produkt byl připraven postupem znázorněným na reakčním schématu 1 a detailně popsáno v následujících odstavcích:

27.10.00

Schéma 1



Reakční činidla a podmínky: A. piperidin, HCHO, EtOH, 80 °C, přes noc; B. H₂NOBzl, 80 °C, přes noc; C. HCOOH, Ac₂O;
D. Pentafluorfenol, EDC, CH₂Cl₂; E. H-terc. LeuNHMe, DMF, 35 °C; F. H₂, 10 % Pd/C, EtOAc/EtOH.

Stupeň A: Kyselina 2-butylakrylová

25 gramů (156 milimolů) kyseliny butylmalonové bylo rozpuštěno ve 250 mililitrech ethanolu a ke vzniklému roztoku bylo postupně přidáno 15,45 mililitru (156 milimolů) 37 procentního roztoku formaldehydu a 47 mililitrů (624 milimolů) piperidinu. Vzniklá směs byla míchána přes noc pod zpětným chladičem při teplotě 80 °C. Ze směsi byly při sníženém tlaku odstraněna rozpouštědla a zbytek byl rozpuštěn v 1 molární kyselině chlorovodíkové a extrahován 3 x 30 mililitry dichlormethanu. Spojené organické extrakty byly promyty solankou, sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrovány a odpařeny, čímž bylo získáno 25 gramů požadovaného produktu ve formě žlutého oleje, který obsahoval zbytky rozpouštědla.

^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, 10,04 (1H, brs), 6,22 (1H, s), 5,57 (1H, d, $J=1,3$ Hz), 2,30 (2H, t, $J=6,9$ Hz), 1,38 (4H, m), 0,91 (3H, t, $J=7,2$ Hz).

Stupeň B: Kyselina 2RS-(benzyloxyaminomethyl)-hexanová

Směs 3,43 gramu (27,1 milimolu) kyseliny 2-butylakrylové a 5 gramů (40,65 milimolu) O-benzylhydroxylaminu byla zahřívána přes noc na teplotu 80 °C. Poté byla směs ochlazená na teplotu místnosti, zředěna 40 mililitry ethylacetátu a promyta 3 x 20 mililitry 1 molární kyseliny chlorovodíkové, 2 x 20 mililitry nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 2 x 20 mililitry solanky, sušena nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrována a odpařena. Bylo získáno 2,62 gramů (39 procent) požadovaného produktu ve formě pevné bílé látky.

^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, 8,05 (1H, brs), 7,35 (5H, m), 5,00 (2H, m), 3,28 (2H, m), 2,98 (1H, m), 1,31 (6H, m), 0,88 (3H, t, $J=5,0$ Hz).

Stupeň C: kyselina 2RS-[(benzyloxyformylamino)-methyl]-hexanová

2,62 gramu (10,51 milimolu) kyseliny 2RS-(benzyloxyaminomethyl)-hexanové bylo rozpuštěno ve 4 mililitrech (105 milimolů) kyseliny mravenčí a 1,9 mililitru (21,02 milimolu) acetanhydridu a vzniklá byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Poté byla směs zředěna 40 mililitry ethylacetátu, promyta 2 x 20 mililitry vody, 20 mililitry nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 20 mililitry solanky, sušena nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrována a odpařena. Bylo získáno 2,9 gramů (99 procent) požadovaného produktu ve formě žlutého oleje.

^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,21 (0,5H, s), 8,14 (0,5H, s), 7,37 (5H, m), 4,98 (2H, m), 3,86 (1H, m), 3,27 (0,5H, dd, $J=6,0, 14,0$ Hz), 2,93 (0,5H, m), 2,77 (1H, m), 1,50 (2H, m), 1,30 (4H, m), 0,88 (3H, m).

Stupeň D: Pentafluorfenylester kyseliny 2RS-[(benzyloxyformylamino)-methyl]-hexanové

30,72 gramu (110 milimolů) kyseliny 2RS-[(benzyloxyformylamino)-methyl]-hexanové a 26,31 gramu (143 milimolů) pentafluorfenolu bylo rozpuštěno ve 150 mililitrech dichlor-methanu a vzniklý roztok byl během přidávání 25,3 gramu (131 milimolů) hydrochloridu N-ethyl-N'-(3-dimethylamino-propyl)karbodiimidu míchán a chlazen v ledové lázni. Následně

byla reakční směs ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchána přes noc. Roztok byl postupně promyt 2 x 50 mililitry 1 molární kyseliny chlorovodíkové, 2 x 50 mililitry 0,5 molárního roztoku uhličitanu sodného a 50 mililitry solanky, sušen nad bezvodým síranem hořečnatým a přefiltrován. Po odpaření filtrátu při sníženém tlaku byl získaný zbytek přečištěn mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu eluovaným dichlormethanem. Bylo získáno 15,0 gramů (31 procent) požadovaného produktu ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,17 (1H, brs), 7,37 (5H, m), 4,95-4,70 (2H, brm), 4,10-3,75 (2H, brm), 3,10 (1H, brs), 1,88-1,55 (2H, m), 1,39 (4H, m), 0,92 (3H, t, $J=7,0$ Hz).

Stupeň E: (2,2-Dimethyl-1-methylkarbamoylpropyl)amid kyseliny 2R (nebo S)-[(benzyloxyformylamino)-methyl]-hexanové

5 gramů (11 milimolů) pentafluorfenylesteru kyseliny 2RS-[(benzyloxyformylamino)-methyl]-hexanové a 1,62 gramu (11 milimolů) N-methylaminu terc. leucinu bylo rozpuštěno v 60 mililitrech N,N-dimethylformamidu (DMF) a vzniklá směs byla míchána přes noc při teplotě 35 °C. Rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku a zbytek byl znovu rozpuštěn v dichlormethanu. Roztok byl postupně promyt 0,5 molárním roztokem uhličitanu sodného, 1 molární kyselinou chlorovodíkovou a solankou, sušen nad bezvodým síranem hořečnatým a přefiltrován. Získané dva diastereoizomerní produkty byly od sebe odděleny mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu s gradientovou elucí ethylacetátem obsahujícím postupně od 30 procent do 0 procent hexanu.

Diastereoizomer A (větší R_F): ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,12, 7,87 (1H, 2brs), 7,27 (5H, m), 6,26 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 5,78

(1H, brs), 4,91-4,60 (2H, brm), 4,15 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 3,75 (2H, brm), 2,79 (3H, d, $J=4,8$ Hz), 2,56 (1H, m), 1,60-1,35 (2H, brm), 1,24 (4H, m), 0,96 (9H, s), 0,86 (3H, t, $J=6,7$ Hz);

Diastereoizomer B (menší R_f): ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,16, 7,88 (1H, 2brs), 7,27 (5H, m), 6,28 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 5,70-5,44 (1H, brs), 4,98-4,61 (2H, brm), 4,14 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 3,78-3,62 (2H, brm), 2,85-2,60 (3H, brm), 2,47 (1H, m), 1,72-1,25 (6H, brm), 0,98 (9H, s), 0,88 (3H, t, $J=6,7$ Hz).

Stupeň F: (2,2-Dimethyl-1S-methylkarbamoylpropyl)amid kyseliny 2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové

1,0 gram (2,5 milimolu) (2,2-dimethyl-1-methylkarbamoylpropyl)amidu kyseliny 2-[(benzyloxyformylamino)-methyl]-hexanové (diastereoizomeru A) bylo rozpuštěno ve směsi 20 mililitrů ethylacetátu a 1 mililitru ethanolu a vzniklý roztok byl umístěn pod argonovou atmosférou. Ke směsi bylo přidáno 10 procentní palladium na aktivním uhlí a skrz suspenzi byl ponechán probublávat mírný proud vodíku. Po 40 minutách bylo analytickou chromatografií na tenké vrstvě (TLC) zjištěno, že byla spotřebována veškerá výchozí látka za vzniku polárnější sloučeniny pozitivně reagující na chlorid železitý. Před odfiltrováním katalyzátoru ze směsi byl systém propláchnut argonem. Filtrát byl odpařen do sucha a bylo získáno 810 miligramů požadovaného produktu ve formě bílé pěny, která obsahovala zbytky rozpouštědla.

^1H NMR: $\delta((\text{CD}_3)_2\text{SO}, \text{rotamery})$, 9,81, 9,41 (1H, 2brs), 7,82-7,60 (3H, m), 4,04 (1H, d, $J=9,3$ Hz), 3,50-3,02 (2H, m), 2,87-2,60 (1H, m), 2,41 (3H, d, $J=4,5$ Hz), 1,39-0,93 (6H, m), 0,75 (9H, s), 0,67 (3H, t, $J=5,7$ Hz).

^{13}C NMR: $\delta((\text{CD}_3)_2\text{SO})$, 172,5, 170,2, 157,5, 59,9, 42,8, 33,3, 29,0, 28,4, 28,2, 26,4, 24,8, 21,7, 13,3.

IČ (tableta KBr), ν_{max} 3309, 2959, 2873, 1646, 1540 cm^{-1} .

Podobným způsobem byl odchráněn 1,0 gram (2,5 milimolu) (2,2-dimethyl-1-methylkarbamoylpropyl)amidu kyseliny 2-[(benzyloxyformylamino)-methyl]-hexanové (diastereoizomer B) za vzniku 740 miligramů (97 procent) diastereoizomeru B požadovaného produktu.

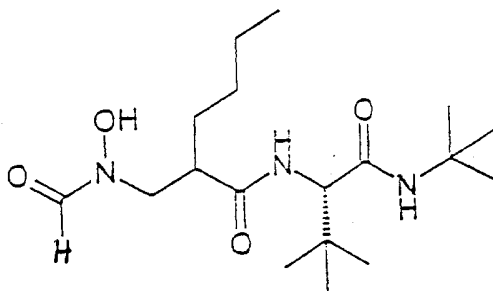
^1H NMR: $\delta((\text{CD}_3)_2\text{SO}, \text{rotamery})$, 9,75, 9,30 (1H, 2brs), 7,81-7,42 (3H, m), 4,04 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 3,53-3,02 (2H, m), 2,80-2,55 (1H, m), 2,41 (3H, d, $J=4,5$ Hz), 1,33-0,82 (6H, m), 0,72 (9H, s), 0,67 (3H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C NMR: $\delta((\text{CD}_3)_2\text{SO})$, 172,6, 170,4, 161,7, 157,0, 59,8, 34,0, 29,4, 28,6, 26,7, 25,2, 22,1, 14,1.

IČ (tableta KBr), ν_{max} 3312, 2959, 1640, 1541, 1369, 1240 cm^{-1} .

Příklad 2

(2,2-Dimethyl-1S-terc. butylkarbamoylpropyl)amid kyseliny 2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



Uvedený produkt byl připraven postupem analogickým k postupu popsanému v příkladu 1 s tím, že ve stupni E byl místo N-methylamidu L-terc. leucinu použit N-terc. butylamid L-terc. leucinu. Připravené diastereoizomery nebylo možné ve

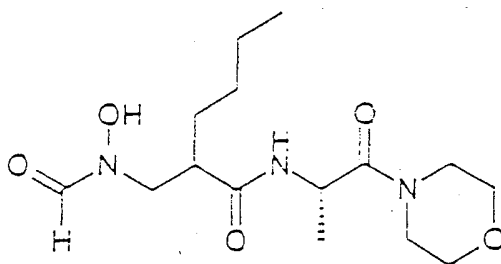
stupni E oddělit mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu s elucí ethylacetátem a byly hydrogenolýzou převedeny na směs diastereoizomerů požadovaného derivátu N-formylhydroxylaminu. vzniklý produkt měl podobu pevné bílé látky.

^{13}C NMR: $\delta((\text{CD}_3)_2\text{SO})$, 172,8, 172,5, 170,1, 169,6, 161,6, 156,9, 59,9, 59,7, 51,9, 51,7, 50,2, 49,6, 48,3, 43,2, 43,1, 42,7, 34,2, 34,0, 29,6, 29,3, 29,2, 28,8, 28,6, 26,7, 22,2, 22,1, 20,3, 13,9.

IČ (tableta KBr), ν_{max} 3311, 2964, 1639, 1548, 1456, 1394, 1364, 1226 cm^{-1} .

Příklad 3

(1S-Methyl-2-morfolin-4-yl-2-oxo-ethyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



Roztok 445 miligramů (1 milimol) pentafluorfenylesteru kyseliny 2RS-[(benzyloxyformylamino)-methyl]-hexanové (připravené ve stupni D příkladu 1) v 5 mililitrech N,N-dimethylformamidu (DMF) byl přidán ke 158 miligramům (1 milimolu) L-alanin-N-morfolinamidu ve varné trubici a vzniklá směs byla přes noc míchána při teplotě 35 °C. N,N-dimethylformamid (DMF) byl odstraněn ve vakuu a zbytek byl znovu rozpuštěn ve 2 mililitrech dichlormethanu a aby došlo k odstranění pentafluorfenolu, byl ponechán projít skrz čisticí patronu (Isolut-NH₂) a eluován 4 mililitry dichlormethanu. Ze směsi byl

při sníženém tlaku odstraněn dichlormethan a získaný zbytek byl znovu rozpuštěn ve směsi tvořené 2 mililitry kyseliny mravenčí a 2 mililitry ethylacetátu. Následně bylo k roztoku přidáno 200 miligramů 10 procentního palladia na aktivním uhlí a vzniklá suspenze byla 2 hodiny míchána při teplotě místnosti. Filtrací přes celit byl odstraněn katalyzátor, který byl důkladně promyt methanolem a rozpouštědla byla odstraněna ve vakuu. Vzniklé sloučeniny byly přečištěny vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) s reverzními fázemi (s gradientovou elucí vodou obsahující postupně od 10 do 90 procent acetonitrilu).

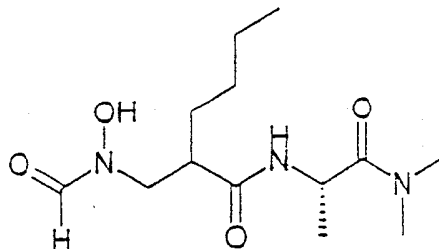
Diastereoizomer A: ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 8,03 (0,5H, s), 7,84 (0,5H, s), 4,75 (1H, m), 3,65 (8H, m), 3,39 (1H, m), 3,24 (1H, dd, $J=4,0, 13,2$ Hz), 2,84 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,34 (7H, m), 0,92 (3H, m). LRMS: 328 [M-H].

Diastereoizomer B : ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 3,66 (8H, m), 3,41 (1H, dd, $J=9,98, 13,1$ Hz), 3,23 (1H, m), 2,90 (0,5H, m), 2,71 (0,5H, m), 1,62 (2H, m), 1,33 (7H, m), 0,92 (3H, t, $J=6,7$ Hz). LRMS: 328 [M-H].

Sloučeniny připravené v příkladech 4 až 12 byly připraveny analogicky k postupu popsanému v příkladu 3 s tím, že místo L-alanin-N-morfolinamidu byly použity příslušné aminy. V případech, kdy byly připraveny oba diastereoizomery, byl jako diastereoizomer A označen ten z diastereoizomerů, k jehož eluci docházelo rychleji a jehož aktivita proti polypeptidové deformylase (PDF) při *in vitro* testech byla větší. V některých případech byl konečný produkt vyroben pouze z rychleji eluovaného diastereoizomeru.

Příklad 4

(1S-Dimethylkarbamoylethyl)amid kyseliny 2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové

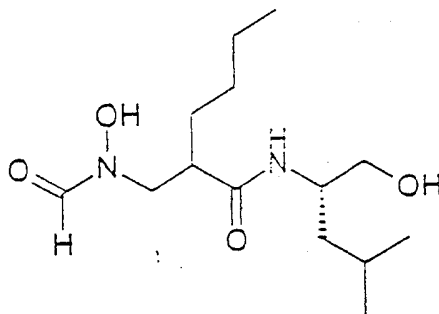


Diastereoizomer A: ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 4,72 (1H, m), 3,53 (1H, dd, $J=8,9, 13,0$ Hz), 3,23 (1H, m), 3,14 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,83 (0,5H, m), 2,74 (0,5H, m), 1,57 (2H, m), 1,33 (7H, m), 0,92 (3H, m). LRMS: 288 [M+H], 286 [M-H].

Diastereoizomer B: ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 4,74 (1H, m), 3,41 (1H, dd, $J=9,9, 13,0$ Hz), 3,25 (1H, dd, $J=4,0, 13,1$ Hz), 3,15 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,89 (0,5H, m), 2,72 (0,5H, m), 1,53 (2H, m), 1,33 (7H, m), 0,93 (3H, t, $J=6,7$ Hz). LRMS: 310 [M+Na], 286 [M-H].

Příklad 5

(1S-Hydroxymethyl-3-methylbutyl)amid kyseliny 2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



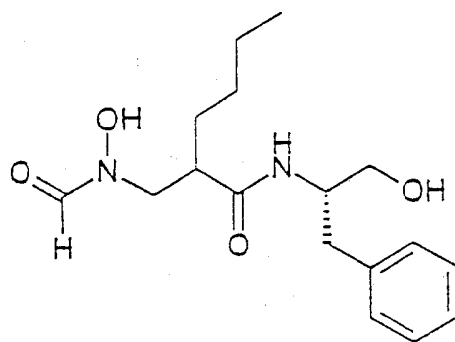
Diastereoizomer A: ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 4,07 (1H, m), 3,55 (1H, m), 3,45 (2H, m), 3,20 (1H, m), 2,85 (0,5H, m), 2,80 (0,5H, m), 1,60 (3H, m), 1,35 (6H, m), 0,93 (9H, m). LRMS: 289 [M+H], 287 [M-H].

Diastereoizomer B: ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 4,07 (1H, m), 3,59 (1H, m), 3,45 (2H, m), 3,24 (1H, m), 2,70 (1H, m), 1,62 (3H, m), 1,35 (6H, m), 0,93 (9H, m). LRMS: 311 [M+Na], 289 [M+H], 287 [M-H].

Příklad 6

(1S-Hydroxymethyl-2-fenylethyl)amid kyseliny

2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



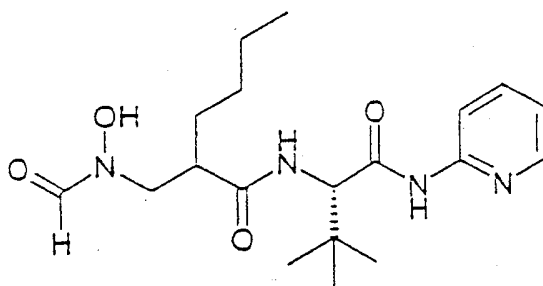
Diastereoizomer A: ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 7,24 (5H, m), 4,15 (1H, m), 3,54 (2H, d, $J=5,4$ Hz), 3,38 (1H, dd, $J=7,8, 13,1$ Hz), 3,14 (1H, dd, $J=4,7, 13,2$ Hz), 2,95 (1H, dd, $J=7,3, 13,7$ Hz), 2,68 (2H, m), 1,58 (2H, m), 1,32 (4H, m), 0,91 (3H, t, $J=6,7$ Hz). LRMS: 345 [M+Na], 323 [M+H], 321 [M-H].

Diastereoizomer B: LRMS: 345 [M+Na], 323 [M+H], 321 [M-H].

Příklad 7

(2,2-Dimethyl-1S-pyridin-2-yl-karbamoyl)amid kyseliny

2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



Diastereoizomer A: bezbarvý olej. ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 8,34 (1H, m), 8,06 (1H, m), 7,90 (1H, m), 7,33 (1H, m), 4,45 (1H, s), 3,55 (1H, dd, $J=8,3, 13,2$ Hz), 3,25 (1H, m), 3,05 (1H, m), 1,61 (2H, m), 1,32 (4H, m), 1,11 (9H, s), 0,85 (3H, m).

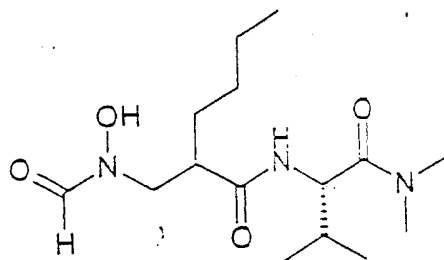
LRMS: 379 [M+H], 377 [M-H].

Diastereoizomer B: bezbarvý olej. ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 8,33 (1H, m), 8,20 (0,5H, m), 7,93 (1H, m), 7,41 (0,5H, m), 7,28 (1H, m), 4,48 (1H, s), 3,52 (1H, dd, $J=8,8, 13,1$ Hz), 3,23 (1H, dd, $J=3,9, 13,1$ Hz), 3,05 (0,5H, m), 2,87 (0,5H, m), 1,62 (2H, m), 1,36 (4H, m), 1,11 (9H, s), 0,93 (3H, m).

LRMS: 393 [M+Na], 379 [M+H], 377 [M-H].

Příklad 8

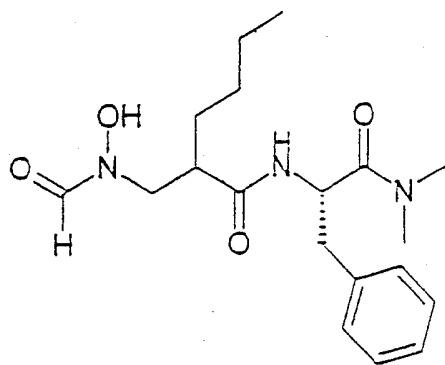
(1S-Dimethylkarbamoyl-2-methylpropyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



Diastereoizomer A: bezbarvý olej. LRMS: 338 [M+Na], 319 [M-H].

Příklad 9

(1S-Dimethylkarbamoyl-2-fenylethyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové

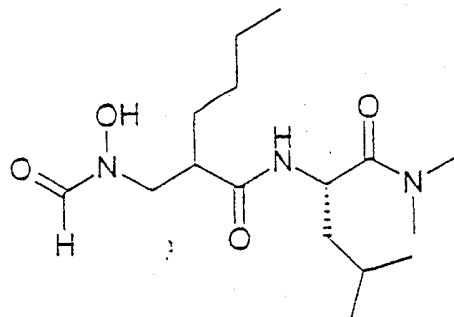


Diastereoizomer A: bezbarvý olej. LRMS: 386 [M+Na], 362 [M-H].

Diastereoizomer B: bezbarvý olej. LRMS: 386 [M+Na], 362 [M-H].

Příklad 10

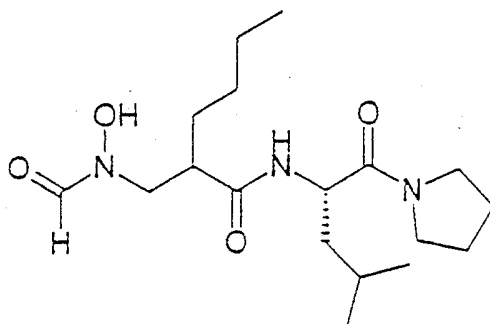
(1S-Dimethylkarbamoyl-3-methylbutyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



Diastereoizomer A: bezbarvý olej. LRMS: 352 [M+Na], 328 [M-H].

Příklad 11

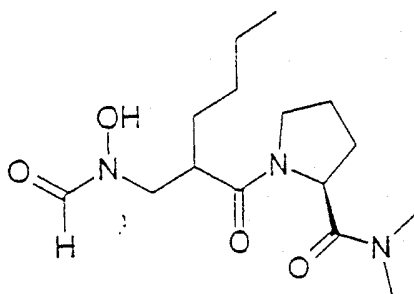
(3-Methyl-1S-pyrrolidin-1-karbonylbutyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



Diastereoizomer A: bezbarvý olej. LRMS: 354 [M-H].

Příklad 12

Dimethylamid kyseliny 1-{2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanoyl}-pyrrolidin-2S-karboxylové

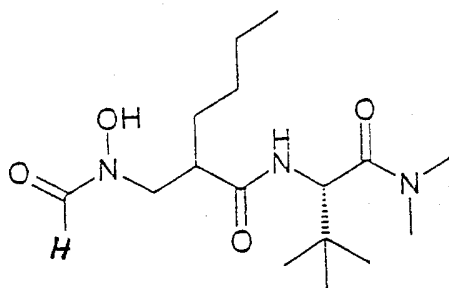


Diastereoizomer A: bezbarvý olej. LRMS: 336 [M+Na], 312 [M-H].

Diastereoizomer A: bezbarvý olej. LRMS: 336 [M+Na], 312 [M-H].

Příklad 13

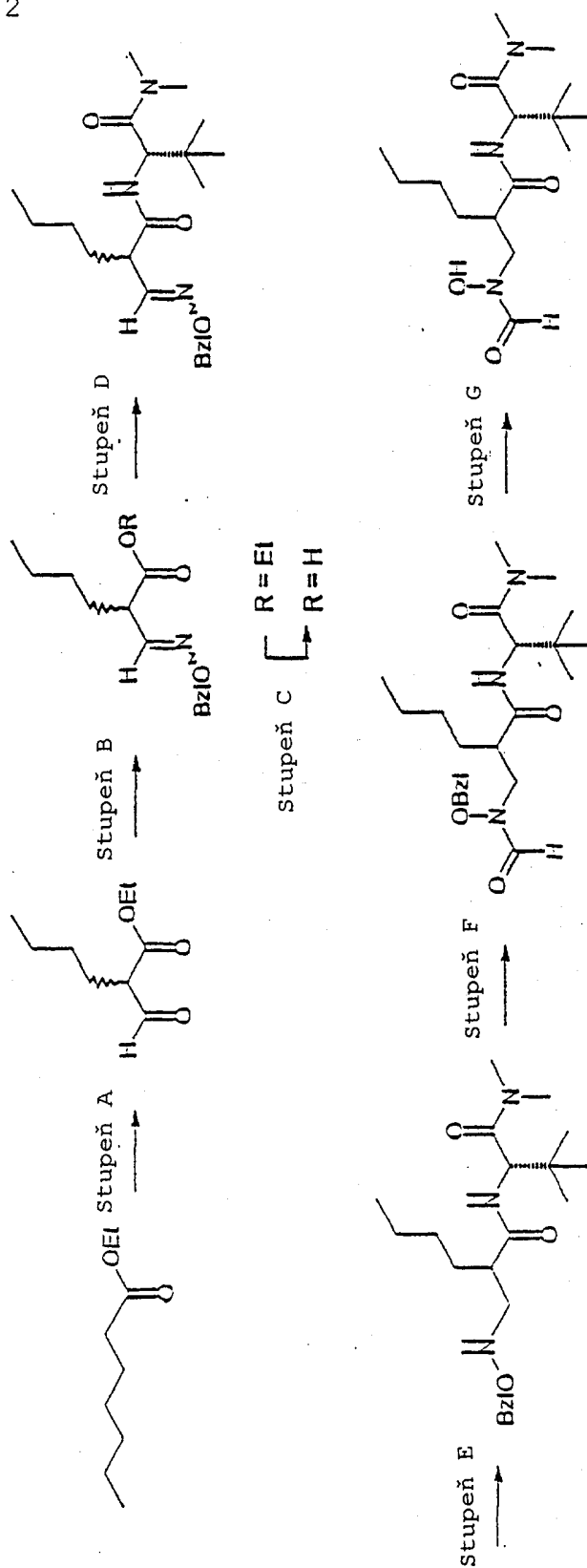
(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



Způsob I

Uvedený produkt byl připraven postupem znázorněným na reakčním schématu 2 a detailně popsáno v následujících odstavcích:

Schéma 2



Reakční činidla a podmínky: A. HCOOEt, NaOEt; B. HCl.NHOBzl, NaOAc, vodný EtOH; C. NaOH, MeOH; D. H-TlenME₂, EDC, HOAt, DMF; E. NaCNBH₃, AcOH a následné oddělení diastereoizomerů; F. HCOBt, THF; G. H₂, Pd/C, MeOH.

Stupeň A: Ethylester kyseliny 2RS-formyl-heptanové

4,38 gramu (0,191 milimolu) kovového sodíku bylo nakrájeno na malé kousky a pod proudem argonu přidáno do dvouhrdlé baňky s kulatým dnem, která byla předem vysušena v sušicí peci. Do baňky bylo přidáno 100 mililitrů bezvodého diethyletheru a směs byla míchána a ochlazená na teplotu 0 °C. Baňka byla opatřena zpětným chladičem a ke směsi bylo přikapáno 1,03 mililitru (17,3 milimolu) ethanolu. Během 20 minut byla ke směsi přikapávací nálevkou přikapána směs 15,41 gramu (0,208 milimolu) ethylformiátu a 25 gramů (0,173 milimolu) ethylkaproátu. Výsledná oranžová suspenze (ve které byl stále viditelný kovový sodík) byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchána přes noc. Výsledná hustá oranžová suspenze (ve které již nebyl viditelný kovový sodík) byla ochlazená na teplotu 0 °C a zředěna 100 mililitry ledově studené vody. Směs byla převedena do dělicí nálevky, vodná vrstva byla oddělena, promyta diethyletherem, ochlazená na teplotu 0 °C a okyselena 200 mililitry 1 molární kyseliny chlorovodíkové. Vzniklá emulze byla extrahována ethylacetátem a organická vrstva byla oddělena, promyta solankou, sušena nad bezvodým síranem hořečnatým a přefiltrována. Získaný filtrát byl zahuštěn při sníženém tlaku a bylo získáno 11,09 gramu žlutého oleje, jehož hlavní složkou byl požadovaný produkt, který byl použit přímo bez dalšího přečištění ve stupni B.

Stupeň B: Ethylester kyseliny 2RS-(benzyloxyiminomethyl)-heptanové

11,0 gramů (63,9 milimolu) surového produktu Claisenovy reakce získaného ve stupni A bylo rozpuštěno ve 100 mililitrech

ethanolu a 10 mililitrech vody a během přidávání 6,2 gramu (76,6 milimolu) acetátu sodného a 12,23 gramu (76,6 milimolu) hydrochloridu O-benzylhydroxylaminu byla směs ochlazena na teplotu 0 °C. Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchána přes noc. Vzniklá suspenze byla přefiltrována a získaný filtrát byl zahuštěn při sníženém tlaku. Získaná žlutá pasta byla rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla promyta 1 molární kyselinou chlorovodíkovou a solankou, sušena nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrována a odpařena za zisku žlutého oleje. Požadovaný produkt byl získán mřížkovou chromatografií na sloupci silikagelu s gradientovou elucí hexanem, který obsahoval postupně od 10 procent do 25 procent ethylacetátu. Bylo získáno 9,19 gramu (52 procent). ^1H NMR: δ (CDCl_3 , směs syn- a anti-izomeru), 7,46 (0,6H, d, $J=8,0$ Hz), 7,38-7,28 (5H, m), 6,79 (0,4H, d, $J=7,1$ Hz), 5,11 (0,8H, s), 5,08 (1,2H, s), 4,16 (1,2H, q, $J=7,0$ Hz), 4,13 (0,6H, q, $J=7,0$ Hz), 3,91 (0,4H, q, $J=7,2$ Hz), 3,21 (0,6H, td, $J=8,0$ a 6,1 Hz), 1,90-1,48 (2H, m), 1,37-1,20 (7H, m), 0,87 (3H, t, $J=7,0$ Hz).

Stupeň C: Kyselina 2RS-(benzyloxyiminomethyl)-heptanová

7,0 gramů (25,24 milimolu) ethylesteru kyseliny 2RS-(benzyloxyiminomethyl)-heptanové bylo rozpuštěno ve 125 mililitrech methanolu a roztok byl ochlazen na teplotu 0 °C. K roztoku bylo během 2 minut po částech přidáno 26 mililitrů (26 milimolů) 1 molárního hydroxidu sodného za vzniku světle žluté emulze. Směs byla naředěna dalším methanolem až do jejího úplného vyčeření a vzniklý roztok byl ponechán 90 minut míchat při teplotě 0 °C a po uplynutí této doby byl míchán dalších 5 hodin při teplotě místnosti, kdy analýzou

chromatografií na tenké vrstvě (TLC) bylo zjištěno, že došlo ke zreagování veškerého výchozího materiálu. Rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku a získaný zbytek byl rozdělen mezi vodu a ethylacetát. Vodná vrstva byla ochlazená na teplotu 0 °C a okyselena 1 molární kyselinou chlorovodíkovou. Takto vzniklá emulze byla dvakrát extrahována ethylacetátem a spojené organické vrstvy byly promyty solankou, sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým a přefiltrovány. Získaný filtrát byl zahuštěn při sníženém tlaku a bylo získáno 5,12 gramu (82 procent) produktu ve formě žlutého oleje, který byl použit ve stupni D bez dalšího přečištění.

^1H NMR: δ (CDCl_3 , směs syn- a anti-izomeru), 8,00 (1H, brs), 7,46 (0,6H, d, $J=7,9$ Hz), 7,36-7,24 (5H, m), 6,80 (0,4H, d, $J=7,0$ Hz), 5,13 (0,8H, s), 5,09 (1,2H, s), 3,94 (0,4H, q, $J=7,1$ Hz), 3,27 (0,6H, td, $J=6,4$ a 8,0 Hz), 1,94-1,58 (2H, m), 1,48-1,24 (4H, m), 0,94-0,84 (3H, m).

Stupeň D: (1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid
kyseliny 2RS-(benzyloxyiminomethyl)-heptanové

Směs 5,16 gramu (20,7 milimolu) kyseliny 2RS-(benzyloxyiminomethyl)-heptanové, 3,60 gramu (22,77 milimolu) N,N-dimethylamidu terc. leucinu a 4,76 gramu (24,84 milimolu) hydrochloridu N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (EDC) v 75 mililitrech N,N-dimethylformamidu (DMF) byla míchána a ochlazená na teplotu 0 °C. Ke směsi bylo přidáno 250 miligramů (katalytické množství) 1-hydroxy-7-aza-benzotriazolu (HOAt) a vzniklá jasně žlutá směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchána přes noc. Rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku a zbylý olej byl rozdělen mezi ethylacetát a 1 molární kyselinu chlorovodíkovou.

Organická vrstva byla promyta solankou, sušena nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrována a odpařena do sucha při sníženém tlaku. Přečištěním získaného zbytku mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu s gradientovou elucí hexanem, který obsahoval postupně od 33 procent do 66 procent ethylacetátu, bylo získáno 6,84 gramu (85 procent) požadovaného produktu ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{směs syn- a anti-izomeru})$, 7,45 (0,6H, 2d), 7,40-7,26 (5H, m), 6,72 (0,4H, 2d), 6,58 (1H, m), 5,20-4,69 (3H, m), 3,82 (0,4H, m), 3,16-3,10 (3H, m), 3,05 (0,6H, m), 2,99-2,92 (3H, m), 1,90-1,54 (2H, m), 1,39-1,17 (4H, m), 0,97 (2,7H, s), 0,96 (1,8H, s), 0,94 (2,7H, s), 0,92 (1,8H, s) 0,92-0,82 (3H, m).

Stupeň E: (1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid
kyseliny 2R (nebo S)-(benzyloxyaminomethyl)-heptanové

K roztoku 5,0 gramů (12,84 milimolu) (1S-dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amidu kyseliny 2RS-(benzyloxyiminomethyl)-heptanové ve 40 mililitrech kyseliny octové bylo najednou přidáno 2,02 gramu (32,0 milimolů) kyanoborohydridu sodného. Během jedné hodiny došlo k úplnému rozpuštění reakčního činidla, přičemž docházelo k mírné efervescenci, a vzniklý bezbarvý roztok byl ponechán míchat přes noc. Rozpouštědlo bylo odstraněno odpařením při sníženém tlaku a azeotropickou kdestilací s toluenem. Zbylý olej byl rozdělen mezi diethylether a 1 molární roztok uhličitanu sodného (POZOR!-docházelo k vývinu plynu). Organická vrstva byla promyta 70 mililitry solanky, sušena nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrována a odpařena do sucha při sníženém tlaku. Dva diastereoizomery požadovaného produktu byly přečištěny a

odděleny mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu s gradientovou elucí ethylacetátem, který obsahoval postupně od 50 procent do 0 procent hexanu).

Diastereoizomer A (rychleji vymývaný): bezbarvý olej, 2,27 gramu (45 procent).

^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, 7,43-7,28 (5H, m), 6,76 (1H, brd, $J=9,4$ Hz), 5,69 (1H, brs), 4,93 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 4,72 (2H, s), 3,15 (3H, s), 3,18-3,00 (2H, m), 2,96 (3H, s), 2,49 (1H, m), 1,66-1,49 (2H, m), 1,46-1,19 (4H, m), 0,99 (9H, s), 0,86 (3H, t, $J=6,8$ Hz).

Diastereoizomer B (pomaleji vymývaný): bezbarvý olej, 1,44 gramu (46 procent).

^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, 7,40-7,27 (5H, m), 6,70 (1H, brd, $J=9,0$ Hz), 5,99 (1H, brs), 4,85 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 4,71 (2H, d, $J=1,6$ Hz), 3,16 (3H, s), 3,06-2,97 (2H, m), 2,95 (3H, s), 2,57 (1H, m), 1,74-1,21 (6H, m), 1,00 (9H, s), 0,88 (3H, brt, $J=6,7$ Hz).

Stupeň F: (1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid
kyseliny 2R (nebo S)-[(benzyloxyformylamino)methyl]-heptanové

2,02 gramu (5,13 milimolu) (1S-dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amidu kyseliny 2-(benzyloxyaminomethyl)-heptanové (diastereoizomeru A) bylo rozpuštěno v 50 mililitrech bezvodého tetrahydrofuranu (THF) a převedeno do argonové atmosféry. K roztoku bylo přidáno 0,83 gramu (5,65 milimolu) N-formylbenzotriazolu (A. R. Katritzki a spolupracovníci Synthesis 1995, 503) a směs byla míchána 4 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odpařeno při sníženém tlaku a zbylý olej byl rozdělen mezi dichlormethan a 1 molární roztok hydroxidu sodného. Organická vrstva byla promyta dalším podílem

hydroxidu sodného a solankou, sušena nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrována a odpařena do sucha při sníženém tlaku. Přечиštěním zbytku mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném hexanem obsahujícím 33 procent ethylacetátu bylo získáno 1,60 gramu (74 procent) požadovaného produktu.

^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,00 (1H, brm), 7,47-7,29 (5H, m), 6,25 (1H, brd, $J=9,3$ Hz), 5,08-4,74 (2H, brm), 4,87 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 3,89-3,52 (2H, brm), 3,13 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,54 (1H, m), 1,67-1,11 (6H, m), 0,95 (9H, s), 0,85 (3H, t, $J=6,9$ Hz).

(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny 2R (nebo S)-[(benzyloxyformylamino)methyl]-heptanové (diastereoizomer B) byl připraven podobným způsobem z pomaleji vymývaného diastereoizomeru připraveného ve stupni E. Bylo získáno 0,38 gramu (41 procent).

^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,00 (1H, brm), 7,47-7,28 (5H, brm), 6,29 (1H, brd, $J=9,3$ Hz), 5,01-4,63 (2H, brm), 4,88 (1H, d, $J=9,3$ Hz), 3,82-3,51 (1,5H, brm), 3,20-2,78 (6,5H, brm), 2,50 (1H, brm), 1,76-1,17 (6H, brm), 0,97 (9H, s), 0,85 (3H, brt, $J=6,7$ Hz).

Stupeň G: (1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny 2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)methyl]-hexanové

1,43 gramu (3,41 milimolu) (1S-dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amidu kyseliny 2-[(benzyloxyformylamino)methyl]-heptanové (diastereoizomeru A) bylo rozpuštěno v 50 mililitrech methanolu a převedeno do argonové atmosféry. K roztoku byla přidána suspenze 100 miligramů (katalytické množství) 10 procentního palladia na aktivním uhlí ve 2 mililitrech

ethylacetátu a vzniklá směs byla intenzivně míchána dokud neustalo uvolňování vodíku z roztoku. Po 10 minutách byla směs převedena do vodíkové atmosféry a ponechána míchat 3 hodiny. Po uplynutí této doby bylo analytickou chromatografií na tenké vrstvě (TLC) prokázáno, že došlo ke zreagování veškeré výchozí látky. Systém byl propláchnut argonem a ze směsi byl filtrací odstraněn katalyzátor. Získaný filtrát byl zahuštěn při sníženém tlaku, čímž bylo získáno 1,11 gramu (99 procent) požadovaného produktu ve formě bezbarvé hygroskopické pěny.

^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,41 (0,35H, s), 7,83 (0,65H, brs), 6,80 (0,35H, brd, $J=8,9$ Hz), 6,62 (0,65H, brd, $J=9,4$ Hz), 4,91 (0,65H, brd, $J=9,4$ Hz), 4,88 (0,35H, brd, $J=8,9$ Hz), 4,04 (1H, dd, $J=14,7$ a $7,4$ Hz), 3,82 (0,65H, dd, $J=14,0$ a $9,7$ Hz), 3,56 (0,35H, dd, $J=14,7$ a $3,3$ Hz), 3,48 (0,65H, dd, $J=14,0$ a $4,0$ Hz), 3,16 (1,05H, s), 3,15 (1,95H, s), 2,98 (1,05H, s), 2,96 (1,95H, s), 2,90-2,74 (0,65H, brm), 2,74-2,61 (0,35H, brm), 1,73-1,17 (6H, brm), 0,99 (3,15H, s), 0,95 (5,85H, s), 0,87 (3H, brt, $J=6,7$ Hz).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, 174,6, 171,2, 162,2, 157,2, 60,1, 54,5, 54,3, 52,3, 48,4, 44,8, 44,3, 35,6, 35,4, 29,6, 29,0, 26,3, 20,8, 20,2, 14,0, 13,7.

LRMS: 352 [M+Na], 328 [M-H].

(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny

2-[(formylhydroxyamino)methyl]-hexanové (diastereoizomer B)

byl připraven podobným způsobem z diastereoizomeru B získaného ve stupni E.

^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 9,37 (0,5H, s), 8,40 (0,5H, s), 7,75 (0,5H, brs), 6,62 (0,5H, brs), 6,41 (0,5H, brd, $J=7,1$ Hz), 4,87 (0,5H, brd, $J=6,6$ Hz), 4,66 (0,5H, brd, $J=7,6$ Hz), 3,84-3,39 (2H, m), 3,21 (1,5H, brs), 3,14 (1,5H,

brs), 2,98 (3H, brs), 2,91-2,54 (1H, m), 1,79-1,23 (6H, m), 1,08-0,83 (12H, m).

^{13}C NMR: δ (CDCl₃, rotamery), 174,9, 173,3, 56,3, 54,8, 51,6, 50,3, 45,5, 45,1, 38,6, 38,4, 36,2, 36,0, 35,3, 34,4, 29,5, 29,4, 29,3, 29,2, 26,6, 26,5, 22,6, 22,5, 13,9.

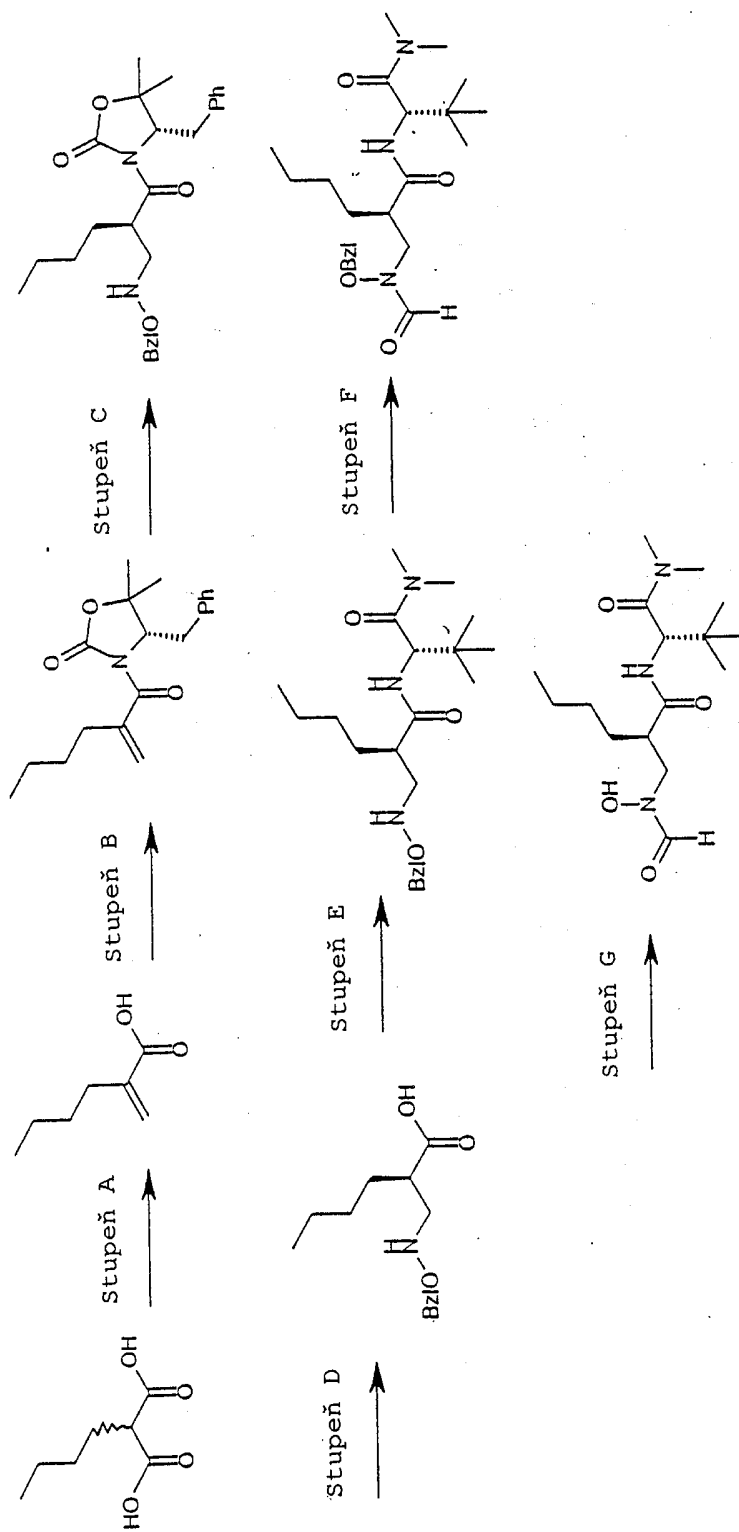
LRMS: 352 [M+Na], 328 [M-H].

Způsob II

Sloučeninu podle příkladu 13 bylo možné připravit rovněž alternativní asymetrickou syntézou, která je znázorněna na schématu 3 a podrobně popsána v následujících odstavcích.

Schéma 3

Substitute Sheet - Scheme 3



Reakční činidla a podmínky: A. piperidin, HCHO, EtOH, 80 °C, přes noc; B. terc. BuCOCl, Et₃N a následně 3-lithio-4-benzyl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on; C. H₂NOBzl, teplota místnosti, přes noc a následně pTsOH, EtOAc; D. LiOH, vodný THF, 0 °C; E. H-TlenMe₂, HOBT, EDC, DMF; F. HCOBt, THF; G. H₂, Pd/C, EtOH.

Stupeň A: Kyselina 2-butylakrylová

K roztoku 17,2 gramu (107 milimolů) kyseliny n-butylmalonové ve 200 mililitrech ethanolu bylo přidáno 12,76 mililitru (129 milimolů) piperidinu a 40,3 mililitru (538 milimolů) 37 procentního roztoku formaldehydu. Roztok byl během 1 hodiny zahřát na teplotu 80 °C, přičemž během této doby došlo ke vzniku sraženiny a jejímu postupnému rozpuštění. Reakční směs byla míchána při teplotě 80 °C přes noc a následně ochlazena na teplotu místnosti. Rozpouštědla byla odstraněna při sníženém tlaku a získaný zbytek byl rozpuštěn ve 200 mililitrech ethylacetátu, postupně promyt 1 molární kyselinou chlorovodíkovou a solankou, sušen nad bezvodým síranem hořečnatým a přefiltován. Získaný filtrát byl zahuštěn a bylo získáno 13,37 gramu (97 procent) produktu ve formě čirého oleje.

^1H NMR δ (CDCl_3), 6,29 (1H, s), 5,65 (1H, s), 2,34-2,28 (2H, m), 1,54-1,26 (4H, m), 0,94 (3H, t, $J=7,1$ Hz).

Stupeň B. 4S-Benzyl-3-(2-butylakryloyl)-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on

21,5 gramu (168 milimolů) kyseliny 2-butylakrylové bylo rozpuštěno v 500 mililitrech suchého tetrahydrofuranu (THF) a ochlazeno v argonové atmosféře na teplotu -78 °C. K roztoku bylo přidáno 30 mililitrů (218 milimolů) triethylaminu a 21 mililitrů (168 milimolů) pivaloylchloridu, přičemž přidávání probíhalo takovou rychlostí, aby teplota směsi nepřesáhla -60 °C. Směs byla 30 minut míchána při teplotě -78 °C, ponechána ohřát na teplotu místnosti a po dvou hodinách byla ochlazena zpět na teplotu -78 °C.

V jiné baňce byl rozpuštěn 4S-benzyl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on v 500 mililitrech suchého tetrahydrofuranu (THF) a roztok byl v argonové atmosféře ochlazen na teplotu -78°C . K roztoku bylo pomalu přidáno 83 mililitrů 2,4 molárního roztoku n-butyllithia ve směsi hexanů (200 milimolů) a směs byla 30 minut míchána při teplotě místnosti. Vzniklý anion byl kapilárou přidán do první reakční nádoby. Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchán přes noc. Reakční směs byla rozložena 200 mililitry 1 molárního roztoku hydrogen-uhličitanu draselného a při sníženém tlaku byla odstraněna rozpouštědla. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva byla promyta solankou, sušena nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrována a zahuštěna při sníženém tlaku, čímž byl získán oranžový olej, ve kterém byla analytickou chromatografií na tenké vrstvě (TLC) prokázána vedle požadovaného produktu také přítomnost nezreagovaného pomocného chirálního činidla. 30 gramů surového produktu bylo rozpuštěno v dichlormethanu a promyto skrz vrstvu oxidu křemičitého, čímž bylo získáno 25,3 gramu čistého produktu ve formě žlutého oleje.

^1H NMR δ (CDCl_3), 7,31-7,19 (5H, m), 5,41 (2H, s), 4,51 (1H, dd, $J=9,7$ a $4,2$ Hz), 3,32 (1H, dd, $J=14,2$ a $4,2$ Hz), 2,82 (1H, dd, $J=14,2$ a $9,7$ Hz) 2,40-2,34 (2H, m), 1,48-1,32 (4H, m), 1,43 (3H, s), 1,27 (3H, s), 0,91 (3H, t, $J=7,1$ Hz). Propláchnutím uvedené vrstvy oxidu křemičitanu methanolem bylo možné zpět izolovat pomocné chirální činidlo.

Stupeň C: 4S-Benzyl-3-[2-(benzyloxyaminomethyl)-hexanoyl]-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on ve formě soli s kyselinou p-toluensulfonovou

19,8 gramu (62,8 milimolu) 4S-benzyl-3-(2-butylakryloyl)-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-onu bylo smícháno s 15,4 gramu (126 milimolů) O-benzylhydroxylaminu a mícháno přes noc při teplotě místnosti. Směs byla rozpuštěna v ethylacetátu a vzniklý roztok byl promyt 1 molární kyselinou chlorovodíkovou, 1 molárním roztokem uhličitanu sodného a solankou, sušen nad bezvodým síranem hořečnatým a přefiltrován. Filtrát byl zahuštěn při sníženém tlaku a bylo získáno 25,3 gramu světle žlutého oleje, který podle analýzy nukleární magnetickou rezonancí (NMR) a vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) obsahoval

4S-benzyl-3-[2-(benzyloxyaminomethyl)-hexanoyl]-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on (přibližně 82 procent d. e.) spolu se stopami výchozích látek. Získaný produkt byl smíchán s další šarží (26,9 gramu, 76 procent d. e.) a rozpuštěn v 200 mililitrech ethylacetátu. K roztoku bylo přidáno 22,7 gramu (119 milimolů) kyseliny p-toluensulfonové a směs byla ochlazená na teplotu 0 °C. Po usazení a vyškrábání bylo získáno 25,2 gramu (34 procent jediného diastereoizomeru) produktu ve formě bílé krystalické látky.

^1H NMR δ (CDCl_3), 7,89 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,37-7,12 (10H, m), 7,02 (2H, d, $J=6,9$ Hz), 5,28-5,19 (2H, m), 4,55 (1H, m), 4,23 (1H, m), 3,93 (1H, m), 3,58 (1H, m), 2,58 (1H, m), 2,35 (3H, s), 1,67-1,51 (2H, m), 1,29-1,16 (4H, m), 1,25 (3H, s), 1,11 (3H, s), 0,80-0,75 (3H, m).

Stupeň D: Kyselina 2R-(benzyloxyaminomethyl)-hexanová

25,2 gramu (40,2 milimolu) 4S-benzyl-3-[2R-(benzyloxyamino-methyl)-hexanoyl]-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-onu ve formě soli s kyselinou p-toluensulfonovou bylo rozděleno mezi ethylacetát a 1 molární roztok uhličitanu sodného. Organická vrstva byla vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrována a odpařena při sníženém tlaku. Zbylý olej byl rozpuštěn ve 150 mililitrech tetrahydrofuranu (THF) a 50 mililitrech vody, ochlazen na teplotu 0 °C a k tomuto roztoku bylo přidáno 1,86 gramu (44,2 milimolu) hydroxidu lithného. Roztok byl míchán 30 minut při teplotě 0 °C a následně přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs byla okyselena 1 molárním roztokem kyseliny citronové na pH 4 a byla odstraněna rozpouštědla. Zbytek byl rozdělen mezi dichlormethan a 1 molární roztok uhličitanu sodného. Zásaditá vodná vrstva byla okyselena 1 molárním roztokem kyseliny citronové na pH 4 a třikrát extrahována ethylacetátem. Spojené organické vrstvy byly sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrovány a zahuštěny, čímž bylo získáno 7,4 gramu (73 procent) požadovaného produktu ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR δ (CDCl_3), 8,42 (2H, brs), 7,34-7,25 (5H, m), 4,76-4,66 (2H, m), 3,20-3,01 (2H, m), 2,73 (1H, m), 1,70-1,44 (2H, m), 1,34-1,22 (4H, m), 0,92-0,86 (3H, m).

Stupeň E: (1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethyl-1-propyl)amid kyseliny 2R-(benzyloxyaminomethyl)-hexanové

7,98 gramu (31,8 milimolu) kyseliny 2R-(benzyloxyaminomethyl)-hexanové bylo rozpuštěno ve 150 mililitrech N,N-dimethylformamidu (DMF) a roztok byl ochlazen na teplotu 0 °C.

K roztoku bylo přidáno 6,1 gramu (31,8 milimolu) hydrochloridu N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (EDC) a 430 miligramů (3,2 milimoly) 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt) a směs byla míchána 15 minut. Poté bylo ke směsi přidáno 5,53 gramu (34 milimolů) N,N-dimethylamidu terc. leucinu a směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchána přes noc. Rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku, zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu a postupně promyt 1 molární kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, vysušen a přefiltrován. Po odstranění rozpouštědla bylo získáno 8,7 gramu (69 procent) produktu ve formě žlutého oleje, který byl použit bez dalšího přečištění ve stupni F.

^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, 7,35-7,28 (5H, m), 6,77 (1H, brd, $J=9,2$ Hz), 5,69 (1H, brs), 4,93 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 4,72 (2H, s), 3,15 (3H, s), 3,10-3,00 (2H, m), 2,95 (3H, s), 2,49 (1H, m), 1,64-1,21 (6H, m), 0,99 (9H, s), 0,86 (3H, t, $J=6,8$ Hz).

Stupeň F: (1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethyl-1-propyl)amid
kyseliny 2R-[(benzyloxyformylamino)-methyl]-hexanové

7,8 gramu (19,9 milimolu) (1S-dimethylkarbamoyl-2,2-dimethyl-1-propyl)amidu kyseliny 2R-(benzyloxyaminomethyl)-hexanové bylo rozpuštěno ve 100 mililitrech tetrahydrofuranu (THF) a k tomuto roztoku bylo přidáno 3,08 gramu (21,0 milimolů) 1-formyl-benzotriazolu. Reakční směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Poté bylo při sníženém tlaku odstraněno rozpouštědlo a získaný zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu, promyt 2 molárním roztokem hydroxidu sodného a solankou. Organická vrstva byla sušena nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrována a odpařena do sucha při sníženém tlaku. Produkt

byl krystalizován ze směsi ether-hexan a bylo získáno 4,83 gramu (57 procent ve dvou podílech).

^1H NMR: δ (CDCl_3 , rotamery), 8,12 (0,6H, brs), 7,89 (0,4H, brs), 7,37 (5H, s), 6,25 (1H, d, $J=9,3$ Hz), 4,96 (0,6H, brs), 4,86 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 4,80 (0,4H, brs), 3,74 (2H, brs), 3,13 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,53 (1H, m), 1,38-1,21 (6H, m), 0,95 (9H, s), 0,85 (3H, t, $J=6,9$ Hz). Poznámka: Byl odebrán malý vzorek, z něhož byly krystalizací ve směsi ether-hexan získány krystaly vhodné pro rentgenovou krystalografickou analýzu, jejíž výsledky potvrdily, že produkt měl uvedenou stereochemickou konfiguraci.

Stupeň G: (1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethyl-1-propyl)amid
kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)-methyl])-hexanové

4,72gramu (11,3 milimolu) (1S-dimethylkarbamoyl-2,2-dimethyl-1-propyl)amidu kyseliny 2R-[(benzyloxyformylamino)-methyl])-hexanové bylo rozpuštěno v 80 mililitrech ethanolu a převedeno do argonové atmosféry. K roztoku byla přidána suspenze 940 miligramů 10 procentního palladia na aktivním uhlí ve 2 mililitrech ethylacetátu a vzniklá směs byla intenzivně míchána dokud neustalo uvolňování vodíku z roztoku. Po 30 minutách byla směs převedena do vodíkové atmosféry a ponechána míchat přes noc při teplotě místnosti. Systém byl propláchnut argonem a ze směsi byl filtrací odstraněn katalyzátor. Získaný filtrát byl zahuštěn při sníženém tlaku, čímž bylo získáno 3,65 gramu (98 procent) požadovaného produktu ve formě bezbarvé pěny, která stáním zkrystalizovala.

^1H NMR: δ (CDCl_3 , rotamery), 9,32 (0,4H, brs), 8,41 (0,4H, s), 7,88 (0,6H, brs), 7,27 (0,6H, s), 6,75 (0,4H, brd, $J=8,8$ Hz), 6,58 (0,6H, brd, $J=9,3$ Hz), 4,89 (1H, m), 4,04 (0,4H, m), 3,82

(0,6H, m), 3,53 (1H, m), 3,16 (1,2H, s), 3,15 (1,8H, s), 2,98 (1,2H, s), 2,96 (1,8H, s), 2,79 (0,6H, m), 2,65 (0,4H, m), 1,78-1,58 (6H, m), 0,99 (3,6H, s), 0,95 (5,4H, s), 0,87 (3H, t, $J=6,7$ Hz).

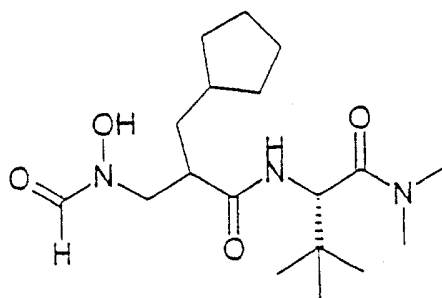
^{13}C NMR: δ (CDCl_3 , rotamery) 175,8, 173,3, 172,0, 55,4, 54,9, 52,2, 48,8, 46,3, 38,9, 38,8, 36,3, 36,1, 30,3, 30,2, 29,7, 26,9, 23,0, 14,3.

LRMS: 352 $[\text{M}+\text{Na}]$, 328 $[\text{M}-\text{H}]$.

Sloučeniny připravené v příkladech 14 až 27 byly připraveny analogicky k postupu popsánému v příkladu 13, způsob I s tím, že místo ethylkaproátu byly použity příslušné estery. V případech, kdy byly připraveny oba diastereoizomery, byl jako diastereoizomer A označen ten z diastereoizomerů, k jehož eluci docházelo rychleji a jehož aktivita proti polypeptidové deformylase (PDF) v *in vitro* testech byla větší. V některých případech byl konečný produkt vyroben pouze z rychleji eluovaného diastereoizomeru.

Příklad 14

(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-3-
cyklopentylpropionové



Diastereoizomer A. Bezbarvá sklovitá látka. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 9,33 (0,4H, brs), 8,94 (0,6H, brs), 8,40 (0,4H, s), 7,82 (0,6H, s), 6,82 (0,4H, brd, $J=8,6$ Hz), 6,62 (0,6H, brd, $J=9,3$ Hz), 4,90 (1H, m), 4,06 (0,4H, brdd, $J=14,7, 7,3$ Hz), 3,81 (0,6H, brdd, $J=14,0, 9,7$ Hz), 3,50 (1H, m), 3,16 (1,2H, s), 3,14 (1,8H, s), 2,97 (1,2H, s), 2,95 (1,8H, s), 2,80 (1H, m), 1,87-1,32 (9H, m), 1,16-0,95 (2H, m), 0,99 (3,6H, s), 0,95 (5,4H, s).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 172,9, 171,3, 55,0, 54,5, 52,0, 48,6, 45,4, 44,2, 38,5, 38,4, 37,9, 37,6, 36,4, 36,3, 35,8, 35,6, 35,5, 32,7, 32,6, 26,5, 26,4, 25,1.

LRMS: 378 $[\text{M}+\text{Na}]$, 354 $[\text{M}-\text{H}]$.

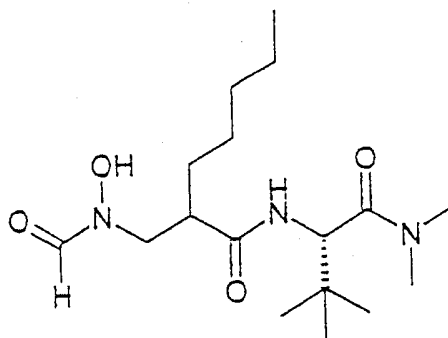
Diastereoizomer B. Bezbarvá sklovitá látka. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 9,30 (0,6H, brs), 8,41 (0,6H, s), 7,75 (0,4H, s), 6,52 (0,4H, brd, $J=8,7$ Hz), 6,41 (0,6H, brd, $J=7,3$ Hz), 4,85 (0,4H, brd, $J=9,5$ Hz), 4,63 (0,6H, brd, $J=7,5$ Hz), 3,85-3,40 (2H, m), 3,25-2,95 (6H, 3brs), 2,78 (1H, 2brm), 1,90-1,40 (8H, m), 1,30 (1H, m), 1,20-1,00 (2H, m), 1,05-0,95 (9H, 2s).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 174,9, 173,3, 172,8, 56,5, 54,7, 51,5, 50,5, 44,7, 44,6, 38,6, 38,4, 38,0, 37,8, 36,2, 36,0, 35,7, 35,5, 35,3, 34,3, 33,0, 32,9, 32,4, 32,3, 30,9, 26,6, 26,5, 25,1, 25,0, 24,9.

LRMS: 378 $[\text{M}+\text{Na}]$, 354 $[\text{M}-\text{H}]$.

Příklad 15

(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-heptanové



Diastereoizomer A. Tmavě oranžový olej. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,32 (0,33H, s), 7,76 (0,67H, brs), 6,78 (0,33H, brd, $J=9,1$ Hz), 6,68 (0,67H, brd, $J=9,1$ Hz), 4,87-4,79 (1H, m), 3,96 (0,33H, brdd, $J=14,6, 7,6$ Hz), 3,74 (0,67H, brdd, $J=13,9, 9,7$ Hz), 3,51-3,36 (1H, m), 3,09 (1H, s), 3,08 (2H, s), 2,90 (1H, s), 2,89 (2H, s), 2,86-2,55 (1H, m), 1,53-1,19 (8H, brm), 0,92 (3H, s), 0,88 (6H, s), 0,79 (3H, m).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 174,3 172,0, 170,5, 170,4, 54,0, 53,5, 53,4, 50,8, 49,7, 47,4, 44,9, 43,8, 37,5, 37,4, 34,8, 34,7, 34,6, 30,6, 29,2, 29,1, 25,8, 25,5, 21,4, 12,9.

LRMS: 344 [M+H], 342 [M-H].

Diastereoizomer B. Tmavě oranžový olej. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,36 (0,5H, s), 7,74 (0,5H, s), 6,69 (0,5H, brs), 6,57 (0,5H, brd, $J=7,6$ Hz), 4,89 (0,5H, brs), 4,70 (0,5H, d, $J=7,8$ Hz), 3,76-3,40 (2H, m), 3,21 (1,5H, s), 3,16 (1,5H, s), 2,98 (3H, s), 2,81 (1H, brs), 2,72-2,60 (1H, m), 1,67 (2H,

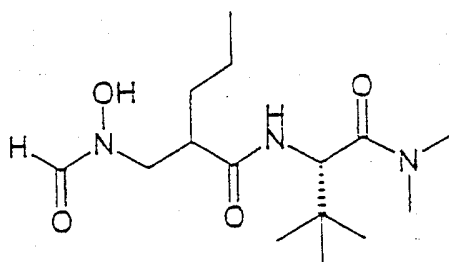
brs), 1,42-1,22 (6H, m), 1,02 (4,5H, s), 0,99 (4,5H, s), 0,90 (1,5H, s), 0,87 (1,5H, s).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 175,2, 173,8, 173,1, 56,5, 55,1, 52,3, 51,1, 50,6, 45,8, 45,5, 39,0, 38,9, 36,6, 36,3, 35,6, 34,9, 32,1, 32,0, 30,1, 29,9, 27,4, 27,4, 27,0, 26,9, 22,9, 14,3.

LRMS: 344 [M+H], 342 [M-H].

Příklad 16

(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-pentanové



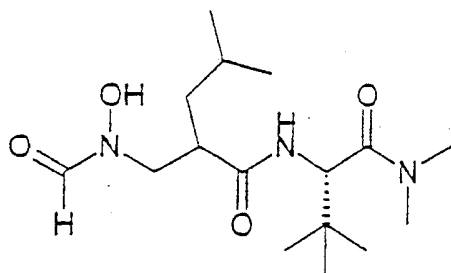
Diastereoizomer A. Bílá hygroskopická pěna. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,40 (0,33H, s), 7,83 (0,67H, brs), 6,88 (0,33H, brd, $J=8,6$ Hz), 6,69 (0,67H, brd, $J=9,2$ Hz), 4,90 (1H, t), 4,06 (0,33H, brdd, $J=14,5, 7,4$ Hz), 3,82 (0,67H, brdd, $J=13,7, 9,8$ Hz), 3,57-3,44 (1H, m), 3,16 (1H, s), 3,15 (2H, s), 2,98 (1H, s), 2,96 (2H, s), 2,87-2,63 (1H, m), 1,64-1,26 (4H, brm), 0,98 (3H, s), 0,94 (6H, s), 0,90 (3H, t, $J=7,3$ Hz).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 175,8, 173,2, 172,0, 55,4, 54,9, 52,2, 48,7, 46,2, 45,0, 38,9, 38,9, 36,3, 36,1, 36,1, 32,7, 32,6, 27,0, 26,9, 20,9, 20,8, 14,4.

LRMS: 338 [M+Na], 314 [M-H].

Příklad 17

(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-4-metylpentanové



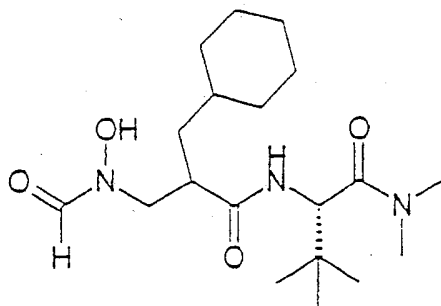
Diastereoizomer A. Bílá hygroskopická pěna. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,41 (0,4H, s), 7,83 (0,6H, s), 6,65 (0,4H, d, $J=8,6$ Hz), 6,55 (0,6H, d, $J=9,0$ Hz), 4,91-4,83 (1H, m), 4,03-3,95 (0,4H, m), 3,84-3,74 (0,6H, m), 3,62-3,43 (1H, m), 3,16 (1H, s), 3,13 (2H, s), 2,98 (1H, s), 2,96 (2H, s), 2,89-2,79 (0,6H, m), 2,76-2,71 (0,4H, m), 1,69-1,34 (1,8, m), 1,29-1,20 (1,2H, m), 1,0 (3,6H, s), 0,95 (5,4, s), 0,93-0,88 (6H, m).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 175,8, 173,3, 172,0, 171,7, 55,5, 55,0, 52,4, 49,1, 44,3, 43,2, 39,5, 39,4, 38,9, 38,8, 36,3, 36,1, 27,0, 26,9, 26,3, 26,0, 23,1, 23,0, 22,8.

LRMS: 352 [M+Na], 328 [M-H].

Příklad 18

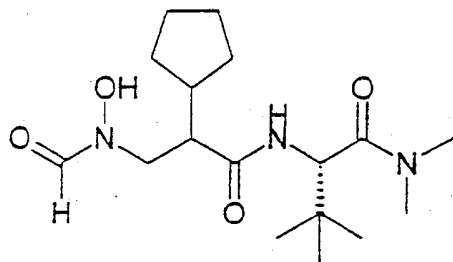
(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
3-cyklohexyl-2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-
propionové



Diastereoizomer A. Pevná bílá látka. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,38 (0,25H, s), 7,82 (0,75H, s), 6,93 (0,25H, d, $J=8,9$ Hz), 6,74 (0,75H, d, $J=8,9$ Hz), 4,90 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 4,02 (0,25H, dd, $J=9,7, 14,1$ Hz), 3,78 (0,75H, dd, $J=9,7, 14,1$ Hz), 3,46 (1H, m), 3,15 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,92 (1H, m), 1,65 (6H, m), 1,20 (5H, m), 0,98 (9H, s), 0,87 (2H, m).
 ^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 176,4, 174,2, 172,4, 56,0, 55,6, 53,4, 49,9, 44,0, 43,3, 39,6, 39,4, 38,7, 38,5, 36,9, 36,7, 36,6, 34,8, 34,5, 27,5, 27,4, 27,2.
LRMS: 370 $[\text{M}+\text{H}]$, 368 $[\text{M}-\text{H}]$.

Příklad 19

(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-cyklopentyl-3-[(formylhydroxyamino)-methyl]-
propionové



Diastereoizomer A. Bílá pěna. ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD}, \text{rotamery})$, 8,22 (0,33H, s), 7,79 (0,66H, s), 4,89 (1H, s), 3,87 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,19 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,82 (0,66H, s), 2,65 (0,33H, s), 1,89 (2H, m), 1,56 (5H, m), 1,24 (2H, m), 0,98 (9H, s).

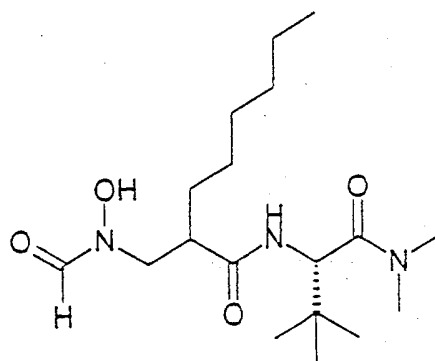
^{13}C NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD}, \text{rotamery})$, 176,0, 56,7, 53,2, 51,1, 42,7, 39,2, 36,5, 36,4, 32,0, 27,4, 26,4, 26,2.

IČ (odrazový disk) ν_{max} 3318, 2953, 1663, 1628, 1529, 1367, 1229, 1142, 1087, 877 cm^{-1} .

LRMS: 364 [M+Na], 340 [M-H].

Příklad 20

(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-oktanové



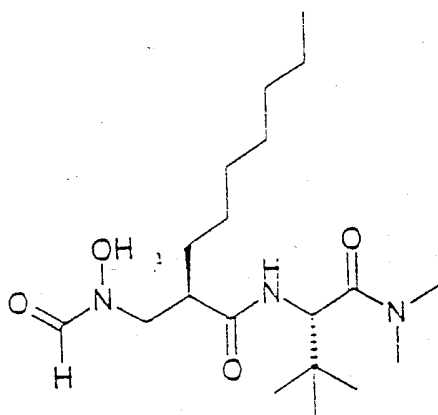
Diastereoizomer A. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,40 (0,4H, s), 7,83 (0,6H, s), 6,88 (0,4H, d, $J=8,9$ Hz), 6,68 (0,6H, d, $J=9,2$ Hz) 4,90 (1H, m), 4,05 (0,4H, m), 3,81 (0,6H, m), 3,50 (1H, m), 3,16 (1,2H, s), 3,15 (1,8H, s), 2,97 (1,2H, s), 2,97 (1,2H, s), 2,96 (1,8H, s), 2,86 (0,6H, m), 2,69 (0,4H, m), 1,59-1,25 (10H, m), 1,14-0,95 (9H, m), 0,89-0,77 (3H, m).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 175,2, 172,9, 171,6, 171,4, 54,9, 54,5, 54,3, 52,0, 48,4, 46,1, 45,7, 45,1, 44,7, 39,7, 38,5, 38,4, 35,8, 35,6, 35,6, 31,7, 31,5, 30,2, 30,1, 29,1, 29,1, 27,0, 26,4, 22,4, 14,0.

LRMS: 380 $[\text{M}+\text{Na}]$, 358 $[\text{M}-\text{H}]$.

Příklad 21

(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[[(formylhydroxyamino)-methyl]]-nonanové



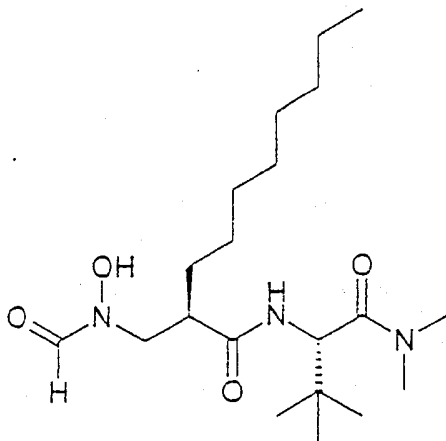
Diastereoizomer A. Pevná hnědá látka. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 9,30 (0,4H, s), 8,41 (0,6H, s), 7,83 (0,4H, s), 6,66 (0,4H, d, $J=8,9$ Hz), 6,52 (0,6H, d, $J=9,7$ Hz) 4,92-4,84 (1H, m), 4,06-3,97 (0,4H, m), 3,87-3,77 (0,6H, m), 3,63-3,45 (1H, m), 3,16 (1,2H, s), 3,14 (1,8H, s), 2,98 (1,2H, s), 2,96 (1,8H, s), 2,86-2,74 (0,6H, m), 2,66-2,63 (0,4H, m), 1,95-1,25 (12H, m), 1,00-0,95 (9H, m), 0,90-0,84 (3H, m).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 175,5, 172,8, 171,4, 162,2, 156,1, 55,1, 54,5, 51,3, 50,8, 48,4, 46,3, 44,9, 38,4, 38,4, 35,8, 35,7, 33,9, 31,7, 30,3, 30,2, 29,4, 29,0, 27,1, 26,5, 26,5, 24,9, 22,6, 14,0.

LRMS: 394 [M+Na], 372 [M+H], 370 [M-H].

Příklad 22

(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-dekanové

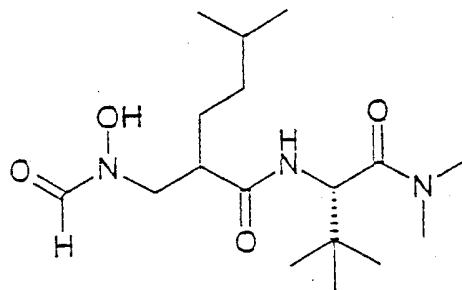


Diastereoizomer A. Bezbarvý olej.

LRMS: 408 [M+Na], 386 [M+H], 384 [M-H].

Příklad 23

(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-5-methylhexanové



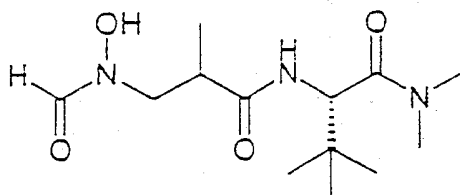
Diastereoizomer A. Bezbarvý olej. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 9,31 (0,4H, s), 8,40 (0,4H, s), 8,17 (0,6H, s), 6,77 (0,4H, d, $J=7,5$ Hz), 6,60 (0,6H, d, $J=8,0$ Hz) 4,89 (1H, m), 4,04 (0,4H, m), 3,83 (0,6H, m), 3,52 (1H, m), 3,16 (1,2H, s), 3,15 (1,8H, s), 2,98 (1,2H, s), 2,96 (1,8H, s), 2,70 (1H, m), 1,58-1,14 (5H, m), 1,00-0,95 (9H, m), 0,87-0,84 (6H, m).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 172,9, 171,5, 162,2, 156,3, 55,1, 54,6, 51,4, 48,5, 46,4, 45,0, 38,5, 38,4, 36,2, 35,9, 35,6, 29,7, 28,1, 28,0, 27,9, 26,7, 26,6, 26,5, 22,4.

LRMS: 366 $[\text{M}+\text{Na}]$, 344 $[\text{M}+\text{H}]$, 342 $[\text{M}-\text{H}]$.

Příklad 24

(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-propanové



Diastereoizomer A. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,41 (0,55H, s), 7,81 (0,45H, s), 6,67 (0,45H, d, $J=8,4$ Hz), 6,51 (0,45H, d, $J=7,2$ Hz) 4,88 (0,45H, d, $J=9,4$ Hz), 4,66 (0,55H, d, $J=7,7$ Hz), 3,76 (1H, m), 3,55 (0,55H, dd, $J=14,3, 9,8$ Hz), 3,44 (0,45H, dd, $J=14,2, 5,3$ Hz), 3,21 (1,65H, s), 3,14 (1,35H, s), 2,99 (1,65H, s), 2,97 (1,35H, s), 2,81 (1H, m), 1,21 (1,65H, d, $J=6,7$ Hz), 1,19 (1,35H, d, $J=6,8$ Hz) 1,01 (4,95H, s), 0,98 (4,05H, s).

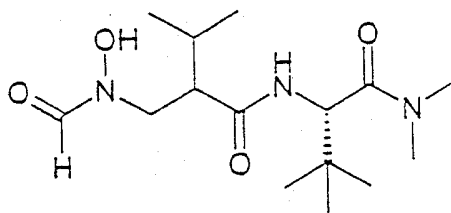
LRMS: 310 $[\text{M}+\text{Na}]$, 288 $[\text{M}-\text{H}]$.

Diastereoizomer B. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 9,47 (0,4H, brs), 8,41 (0,4H, s), 7,86 (0,6H, s), 6,96 (0,4H, brs), 6,74 (0,6H, d, $J=7,3$ Hz) 4,91 (1H, m), 3,99 (0,4H, dd, $J=14,2, 7,6$ Hz), 3,83 (0,6H, dd, $J=13,8, 9,0$ Hz), 3,50 (1H, m), 3,16 (1,2H, s), 3,15 (1,8H, s), 2,97 (3H, s), 2,90 (1H, m), 1,21 (1,2H, d, $J=6,8$ Hz), 1,15 (1,8H, d, $J=6,5$ Hz) 0,99 (3,6H, s), 0,95 (5,4H, s).

LRMS: 310 $[\text{M}+\text{Na}]$, 286 $[\text{M}-\text{H}]$.

Příklad 25

(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-3-methylmáselné

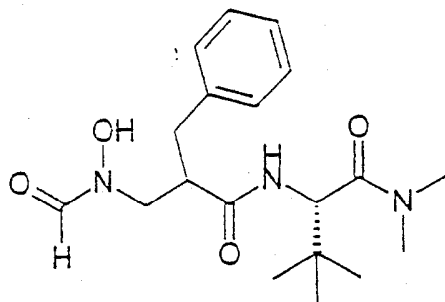


Diastereoizomer A. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 9,33 (0,4H, s), 8,38 (0,4H, s), 7,81 (0,6H, s), 6,86 (0,4H, brs), 6,58 (0,6H, d, $J=8,6$ Hz) 4,90 (1H, m), 4,06 (0,4H, dd, $J=14,7, 7,3$ Hz), 3,91 (0,6H, dd, $J=13,8, 10,6$ Hz), 3,17 (1,2H, s), 3,15 (1,8H, s), 2,98 (1,2H, s), 2,96 (1,8H, s), 2,62 (0,6H, m), 2,48 (0,4H, m), 1,90 (1H, m), 1,09-0,86 (15H, m).

LRMS: 338 $[\text{M}+\text{Na}]$, 314 $[\text{M}-\text{H}]$.

Příklad 26

(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-3-fenylpropionyl
propionové



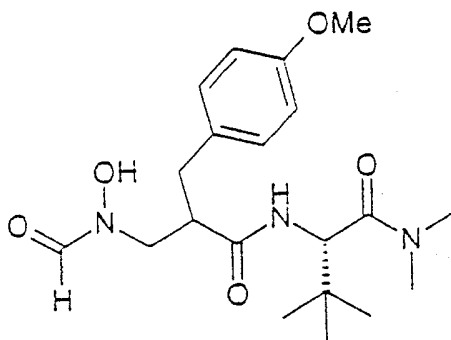
Diastereoizomer A. Bezbarvá sklovitá látka. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 9,33 (0,3H, brs), 8,95 (0,7H, brs), 8,43 (0,3H, brs), 7,83 (0,7H, brs), 7,27-7,10 (5H, m), 6,65 (0,3H, brs), 6,45 (0,7H, brd, $J=8,2$ Hz), 4,80-4,70 (1H, m), 4,22-4,10 (0,3H, m), 3,89 (0,7H, dd, $J=13,7, 9,6$ Hz), 3,63-3,47 (1H, m), 3,20-2,69 (3H, m), 3,04 (3H, brs), 2,86 (3H, brs), 0,87 (9H, brs).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 137,9, 137,7, 128,8, 128,5, 126,6, 54,9, 54,5, 51,3, 48,3, 47,3, 46,6, 38,3, 38,2, 36,2, 36,1, 35,8, 35,7, 35,6, 35,5, 26,4.

LRMS: 386 $[\text{M}+\text{Na}]$, 362 $[\text{M}-\text{H}]$.

Příklad 27

(1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny 2R
(nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-3-(4-methoxy-
fenyl)propionové

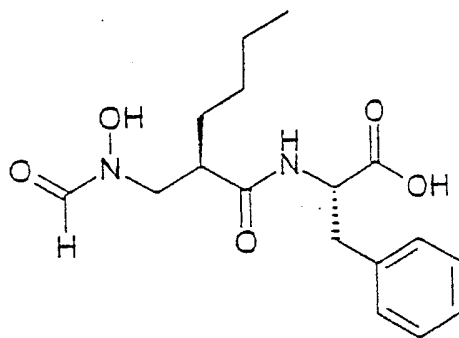


Diastereoizomer A. LRMS: 416 [M+Na], 394 [M+H], 392 [M-H].

Sloučeniny připravené v příkladech 28 až 31 byly připraveny analogicky k postupu popsanému v příkladu 13, způsob II s tím, že místo N,N-dimethylamidu terc. leucinu byly ve stupni E použity příslušné amidy nebo benzylestery aminokyselin.

Příklad 28

Kyselina 2S-{2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanoylamino}-
3-fenylpropionová



Bílá pěna. ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD, rotamery})$, 8,11 (0,35H, s), 7,80 (0,65H, s), 7,31-7,16 (5H, m), 4,68 (1H, dd, $J=8,7, 5,5$ Hz), 3,58 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,19 (1H, m), 2,98 (1H, m), 2,76 (1H, m), 1,55-1,26 (6H, m), 0,90-0,85 (3H, m).

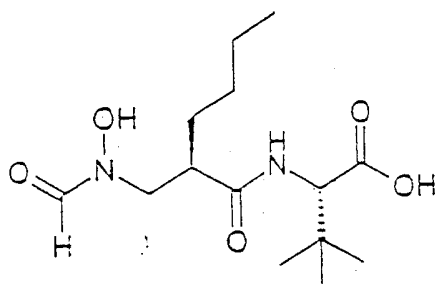
^{13}C NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD, rotamery})$, 176,1, 175,7, 174,7, 174,5, 138,6, 138,5, 130,3, 129,5, 129,4, 127,7, 55,0, 53,3, 49,8, 45,4, 38,4, 38,3, 31,0, 30,8, 30,1, 23,7, 14,2.

IČ (odrazový disk) ν_{max} 2932, 2359, 1727, 1660, 1551, 1454, 1381, 1221, 882, 701 cm^{-1} .

LRMS: 359 $[\text{M}+\text{Na}]$, 335 $[\text{M}-\text{H}]$.

Příklad 29

Kyselina 2S-{2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]}-hexanoylamino}-
3,3-dimethyl máselná



Bílá pěna. ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD, rotamery})$, 8,25 (0,3H, s), 7,82 (0,7H, s), 4,31 (1H, s), 3,83-3,29 (2H, m), 3,10-2,89 (1H, m), 1,54-1,33 (6H, m), 1,03 (3H, s), 1,01 (6H, s), 0,92-0,87 (3H, m).

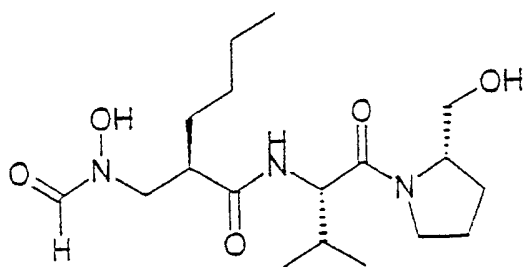
^{13}C NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD, rotamery})$, 174,9, 172,9, 61,0, 52,4, 44,2, 44,0, 33,6, 30,1, 29,1, 26,2, 22,6, 13,1.

IČ (odrazový disk) ν_{max} 2959, 2359, 1644, 1537, 1371, 1218, 881, 704 cm^{-1} .

LRMS: 325 [M+Na], 301 [M-H].

Příklad 30

{1-[(2S-Hydroxymethylpyrrolidin-1-karbamoyl]-2,2-dimethyl-propyl}amid kyseliny 2S-[2R-(formylhydroxyamino)-methyl]}-hexanové



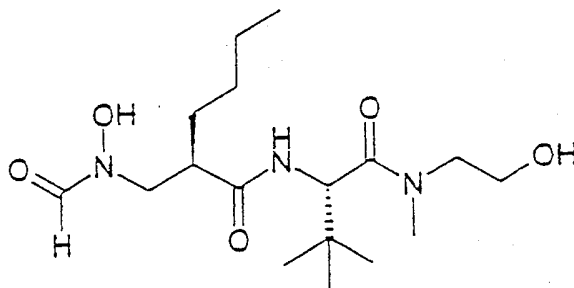
Bezbarvý olej. ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD}, \text{rotamery})$, 8,26 (0,4H, s), 7,84 (0,6H, s), 4,62 (0,4H, d, $J=8,2$ Hz), 4,39 (0,6H, d, $J=8,2$ Hz), 4,12 (1H, m), 3,91-3,37 (6H, brm), 2,93 (0,6H, m), 2,78 (0,4H, m), 1,93 (5H, m), 1,45 (2H, m), 1,39 (3H, m), 0,97 (3H, brs), 0,95 (3H, brs), 0,89 (3H, t, $J=6,7$ Hz).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 174,8, 172,9, 65,3, 65,1, 59,6, 59,5, 55,9, 55,7, 51,9, 47,8, 44,7, 44,0, 31,5, 30,5, 29,3, 28,7, 28,1, 27,3, 23,8, 22,0, 21,2, 18,7, 18,3, 17,6, 14,7, 13,3.

LRMS: 394 $[\text{M}+\text{Na}]$, 372 $[\text{M}+\text{H}]$, 370 $[\text{M}-\text{H}]$.

Příklad 31

{1-[(2-Hydroxyethyl)methylkarbamoyl]-2,2-dimethylpropyl}amid
kyseliny 2S-[2R-(formylhydroxyamino)-methyl)]-hexanové



Bílá pěna. ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD}, \text{rotamery})$, 8,25 (0,25H, s), 8,03 (0,125H, s), 7,82 (0,625H, s), 4,88 (1H, m), 3,83-3,54 (4H, brm), 3,41 (2H, m), 3,25 (2H, s), 2,96 (2H, s a m), 1,49 (2H, m), 1,23 (4H, m), 1,00 (6H, s), 0,99 (3H, s), 0,88 (3H, m).

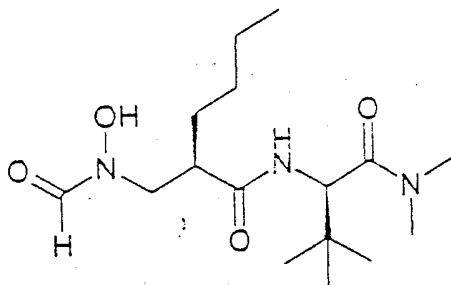
^{13}C NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD}, \text{rotamery})$, 173,6, 164,4, 61,1, 61,0, 56,9, 56,5, 54,2, 53,9, 52,2, 41,8, 38,9, 36,9, 36,3, 35,3, 31,6, 30,8, 27,5, 24,1, 14,7.

LRMS: 382 [M+Na], 358 [M-H].

Sloučeniny připravené v příkladech 32 až 59 byly připraveny analogicky k postupu popsanému v příkladu 7, způsob II s tím, že místo N,N-dimethylamidu terc. leucinu byly ve stupni E použity příslušné amidy nebo benzylestery aminokyselin. V některých příkladech byl ve stupni E použit 1-hydroxy-7-aza-benzotriazol (HOAt) a hydrogenolytické odštěpení chránicí skupiny ve stupni G bylo prováděno za podmínek katalýzy fázovým přenosem (cyklohexen, paladium na aktivním uhlí v ethanolu).

Příklad 32

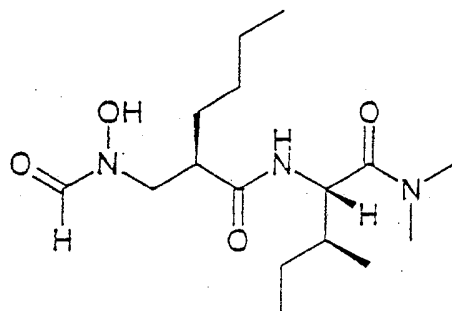
(1R-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
2R-[(formylhydroxyamino)-methyl)]-hexanové



Bezbarvý olej. LRMS: 330 [M+H], 328 [M-H].

Příklad 33

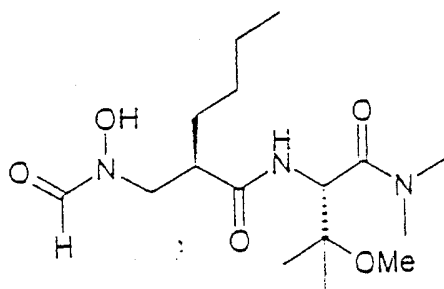
(1S-Dimethylkarbamoyl-2S-methylbutyl)amid kyseliny
2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



Bílá pěna. LRMS: 352 [M+Na], 328 [M-H].

Příklad 34

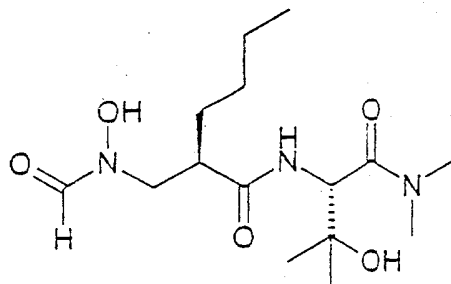
(1S-Dimethylkarbamoyl-2-methoxy-2-methylpropyl)amid kyseliny
2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



Z racemického β -hydroxymethylvalinu. Diastereoizomer A.
Bezbarvý olej. LRMS: 368 [M+Na], 346 [M+H], 344 [M-H].
Diastereoizomer B. LRMS: 368 [M+Na], 346 [M+H], 344 [M-H].

Příklad 35

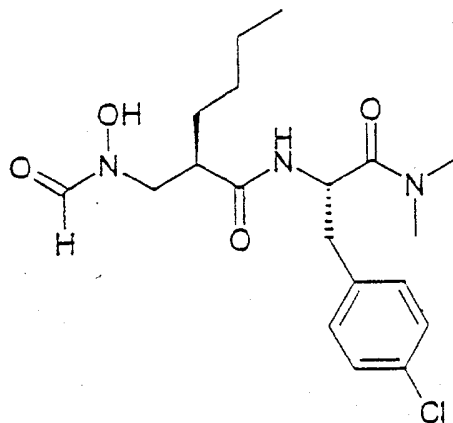
(1S-Dimethylkarbamoyl-2-hydroxy-2-methylpropyl)amid kyseliny
2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



Bezbarvý olej. LRMS: 354 [M+Na], 330 [M-H].

Příklad 36

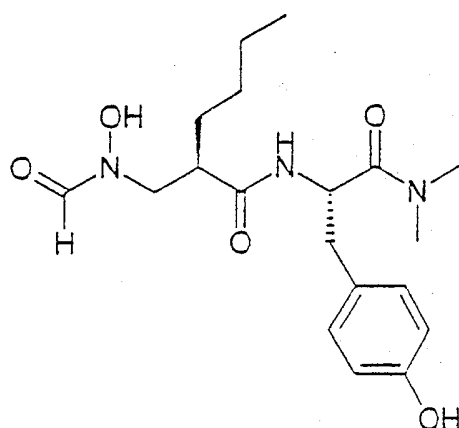
[2-(4-Chlorfenyl)-1S-dimethylkarbamoylethyl)amid kyseliny
2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



Bezbarvý olej. LRMS: 330 [M+H], 328 [M-H].

Příklad 37

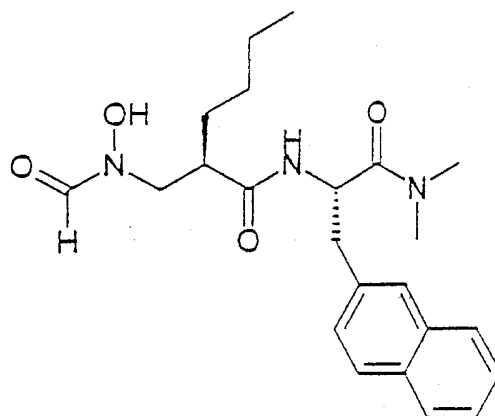
[1S-Dimethylkarbamoyl-2-(4-hydroxyfenyl)-ethyl)amid kyseliny
2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



Bezbarvý olej. LRMS: 402 [M+H], 380 [M-H].

Příklad 38

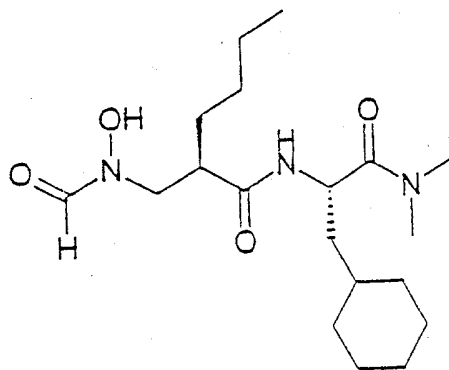
[1S-Dimethylkarbamoyl-2-naftalen-2-yl-ethyl)amid kyseliny
2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



Bezbarvý olej. LRMS: 414 [M+H], 412 [M-H].

Příklad 39

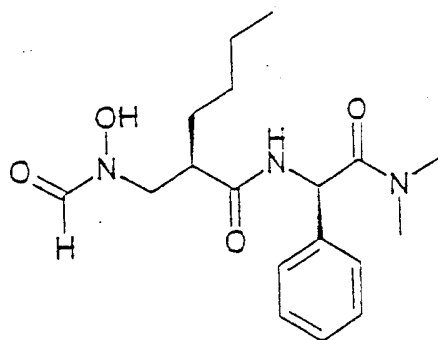
[2-(cyklohexyl)-1S-dimethylkarbamoylethyl)amid kyseliny
2R-[(formylhydroxyamino)-methyl)]-hexanové



Bílá pěna. LRMS: 392 [M+Na], 370 [M+H].

Příklad 40

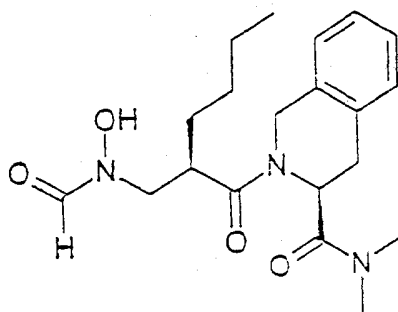
[1S-Dimethylkarbamoyl-fenylmethyl)amid kyseliny
2R-[(formylhydroxyamino)-methyl)]-hexanové



Bezbarvý olej. LRMS: 350 [M+H], 348 [M-H].

Příklad 41

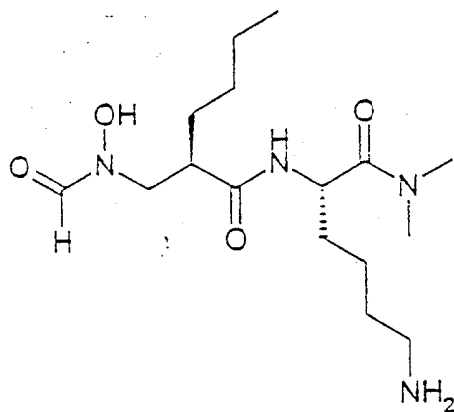
Dimethylamid kyseliny 2-{2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanoyl}-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-3S-karboxylové



LRMS: 398 [M+Na], 376 [M+H], 374 [M-H].

Příklad 42

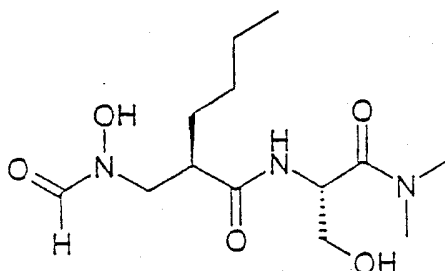
[4-Amino-1S-dimethylkarbamoylbutyl)amid kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



Bezbarvý olej. LRMS: 345 [M+H], 343 [M-H].

Příklad 43

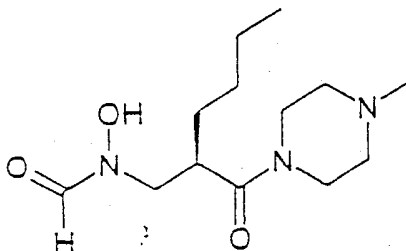
[1S-Dimethylkarbamoyl-2-hydroxyethyl)amid kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)-methyl)]-hexanové



Bezbarvý olej. LRMS: 326 [M+Na], 302 [M-H].

Příklad 44

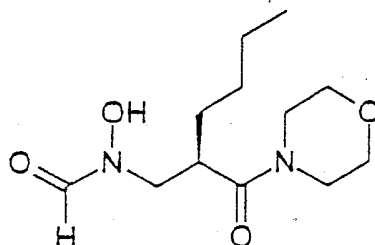
N-Hydroxy-N[2R-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)hexyl]formamid



LRMS: 272 [M+H].

Příklad 45

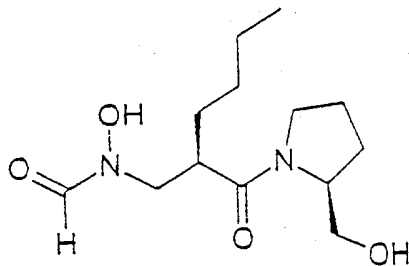
N-Hydroxy-N[2R-(4-morfolin-4-karbonyl)hexyl]formamid



LRMS: 281 [M+Na], 259 [M+H], 257 [M-H].

Příklad 46

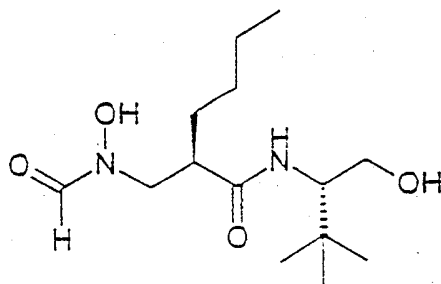
N-Hydroxy-N[2R-(2S-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl)hexyl]formamid



LRMS: 271 [M-H].

Příklad 47

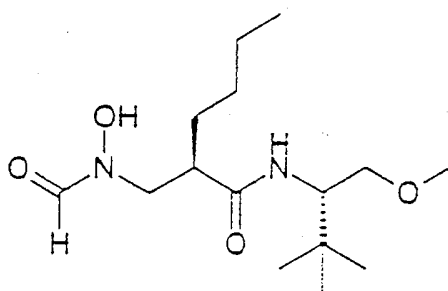
(1S-Hydroxymethyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)-methyl)]-hexanové



LRMS: 289 [M+H], 287 [M-H].

Příklad 48

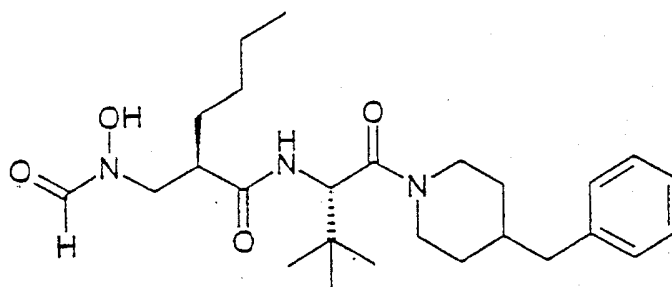
(1S-Methoxymethyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)-methyl)]-hexanové



LRMS: 303 [M+H], 301 [M-H].

Příklad 49

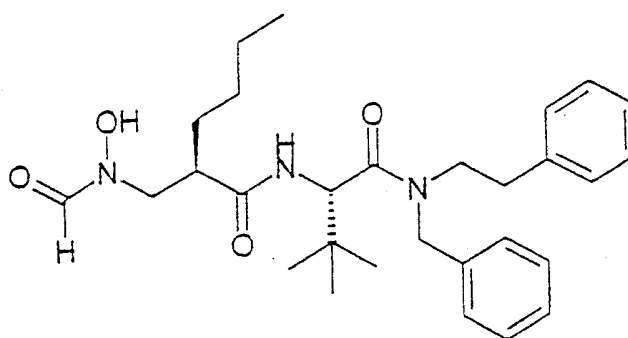
[1S-(4-Benzylpiperidin-1-karbonyl)-2,2-dimethylpropyl)amid
kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)-methyl)]-hexanové



LRMS: 458 [M-H].

Příklad 50

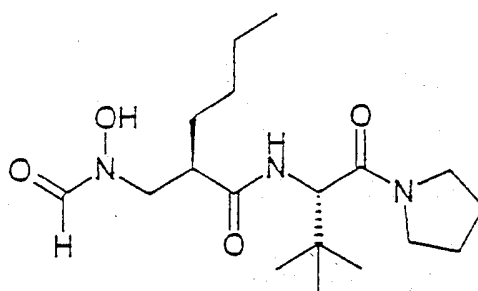
[1S-(Benzyl-fenethylkarbamoyl)-2,2-dimethylpropyl)amid
kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)-methyl)]-hexanové



LRMS: 496 [M+H], 494 [M-H].

Příklad 51

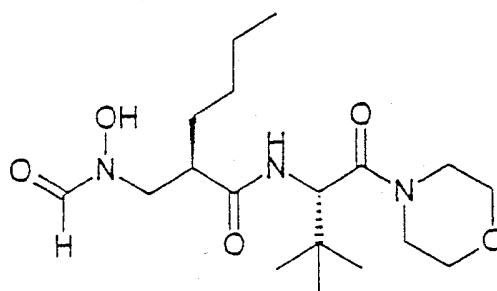
[2,2-Dimethyl-1S-(pyrrolidin-1-karbonyl)propyl]amid kyseliny
2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



LRMS: 356 [M+H], 354 [M-H].

Příklad 52

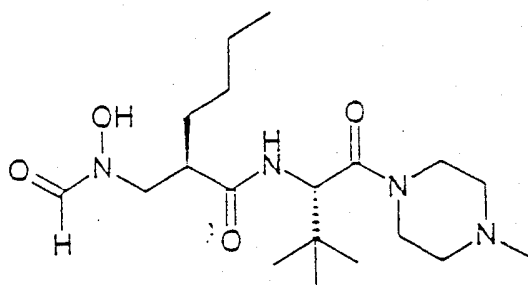
[2,2-Dimethyl-1S-(morfolin-4-karbonyl)propyl]amid kyseliny
2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



LRMS: 372 [M+H], 370 [M-H].

Příklad 53

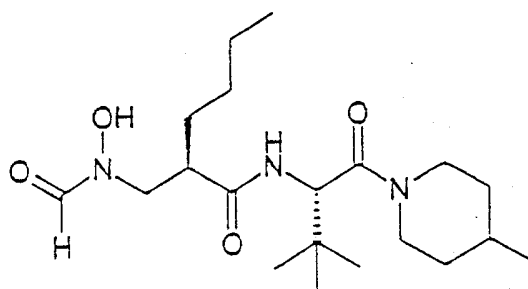
[2,2-Dimethyl-1S-(4-methylpiperazin-1-karbonyl)propyl]amid
kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



LRMS: 385 [M+H], 383 [M-H].

Příklad 54

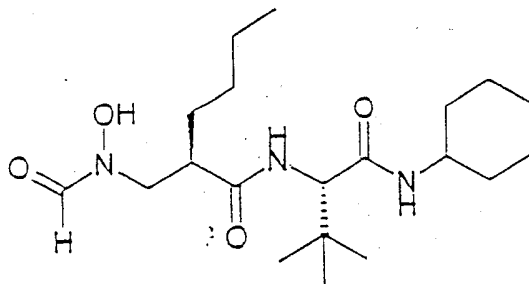
[2,2-Dimethyl-1S-(4-methylpiperidin-1-karbonyl)propyl]amid
kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



LRMS: 384 [M+H], 382 [M-H].

Příklad 55

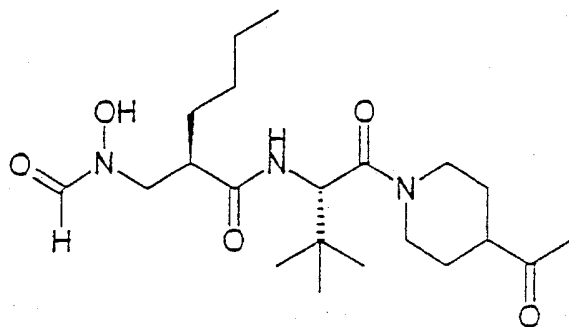
(1S-Cyklohexylkabamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny
2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



LRMS: 398 [M+H], 396 [M-H].

Příklad 56

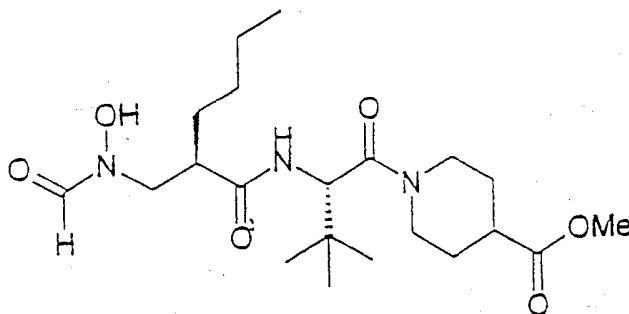
(1S-(4-Acetylpiperidin-1-karbonyl)-2,2-dimethylpropyl)amid
kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)-methyl]-hexanové



LRMS: 412 [M+H], 410 [M-H].

Příklad 57

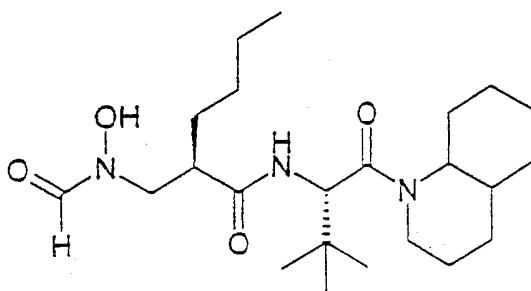
Methylester kyseliny 1-(2S-{2R-[(formylhydroxyamino)methyl]}-hexanoylamino)-3,3-dimethylbutyryl)-piperidin-4-karboxylové



LRMS: 442 [M+H], 440 [M-H].

Příklad 58

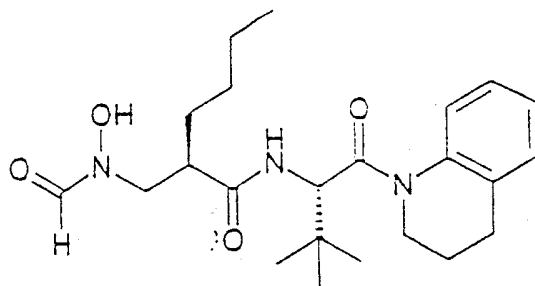
[2,2-Dimethyl-1S-(oktahydrochinolin-1-karbonyl)propyl)amid
kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)-methyl)]-hexanové



LRMS: 424 [M+H], 422 [M-H].

Příklad 59

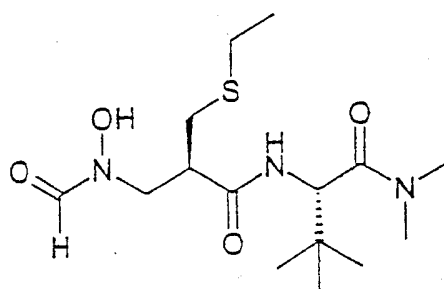
[1S-(3,4-Dihydro-2H-chinolin-1-karbonyl)-2,2-dimethyl-propyl)amid kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)-methyl)]-hexanové



LRMS: 416 [M-H].

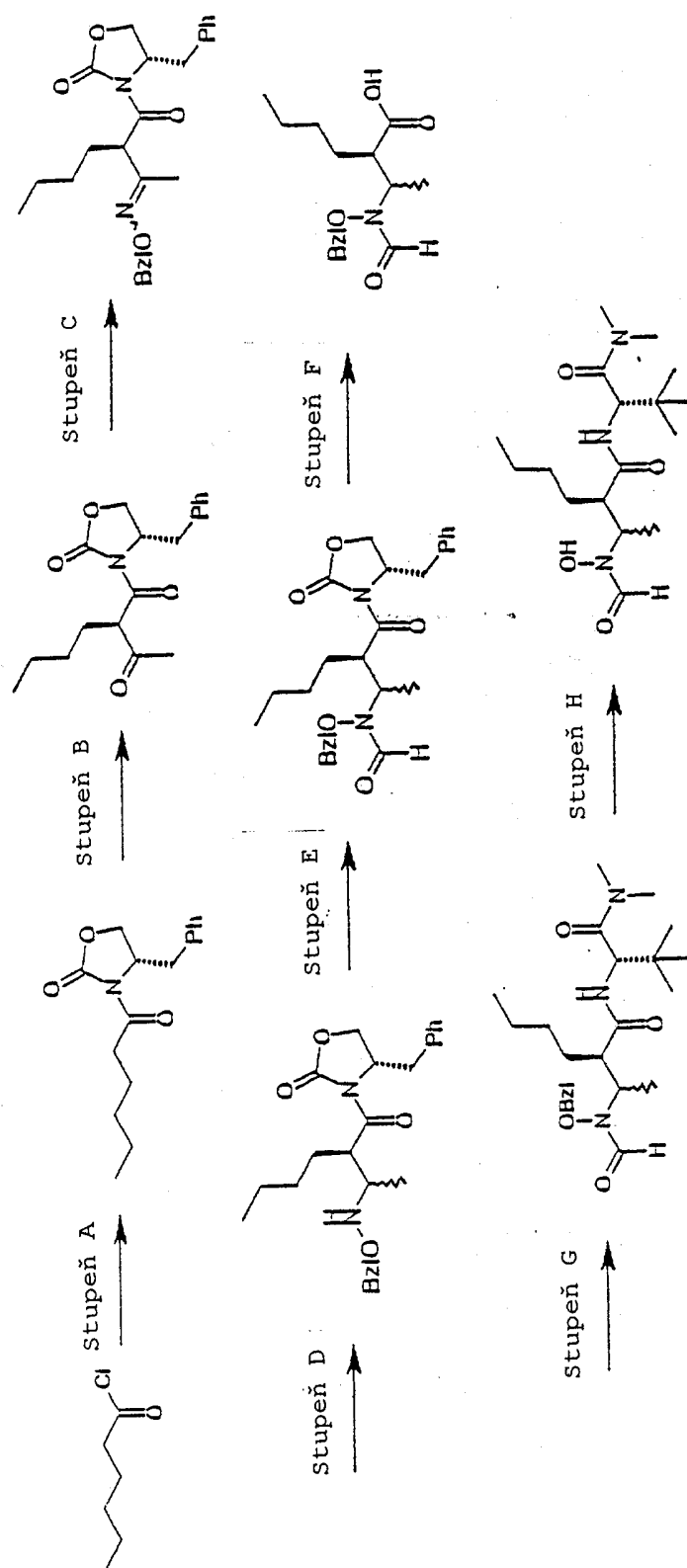
Příklad 60

2S-{3-Ethylsulfanylmethyl-2R-[(formylhydroxyamino)-methyl)]propionylamino}-3,3,N,N-tetramethylbutyramid



Postup syntézy uvedené sloučeniny je znázorněn na schématu 4 a detailně popsán v následujících odstavcích.

Schéma 4



Reakční činidla a podmínky: A. 3-lithio-4-benzyl-oxazolidin-2-on, THF, -78°C ; B. $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, THF, -78°C a následně AcCl ; C. HCl , H_2NOBzl , NaOAc , vodný ethanol; D. NaCNBH_3 , AcOH , teplota místnosti; E. HCOBt , THF; F. LiOH , vodný THF, 0°C ; G. H-Tle-NMe_2 , HOAt , EDC , DMF ; H. H_2 , Pd/C , MeOH a následné rozdělení diastereoizomerů (HPLC).

Stupeň A: Kyselina 2-ethylsulfanylmethylakrylová

Směs 5,2 gramu (50 milimolů) kyseliny malonové, 3,3 gramu (110 milimolů) paraformaldehydu, 9,95 mililitru (50 milimolů) dicyklohexylaminu a 4,06 mililitru (55 milimolů) ethanthiolu ve 120 mililitrech dioxanu byla 2 hodiny zahřívána na teplotu 70 °C. Rozpouštědla byla odstraněna při sníženém tlaku, zbytek byl znovu rozpuštěn v ethylacetátu a získaný roztok byl extrahován 4 x 20 mililitry nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Spojené vodné vrstvy byly promyty 20 mililitry ethylacetátu, okyseleny 1 molární kyselinou chlorovodíkovou a vzniklá suspenze byla extrahována do dichlormethanu. Získaný roztok byl sušen nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrován a odpařen, čímž bylo získáno 3,76 gramu (52 procent) požadovaného produktu ve formě pevné bílé látky. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, 9,89 (1H, brs), 6,35 (1H, s), 5,77 (1H, s), 3,39 (2H, s), 2,49 (2H, dd, $J=7,4, 14,5$ Hz), 1,25 (3H, t, $J=5,2$ Hz).

Stupeň B: 4S-Benzyl-3-(2-ethylsulfanylmethylakryloyl)-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on

3,76 gramu (25,8 milimolu) kyseliny 2-ethylsulfanylmethylakrylové bylo rozpuštěno v 75 mililitrech suchého tetrahydrofuranu a ochlazeno v argonové atmosféře na teplotu -78 °C. K roztoku bylo přidáno 4,6 mililitru (33,5 milimolu) triethylaminu a 3,17 mililitru (25,8 milimolu) pivaloylchloridu, přičemž rychlost přidávání byla taková, aby teplota nepřevýšila -60 °C. Směs byla 30 minut míchána při teplotě -78 °C, ohřáta na dvě hodiny na teplotu místnosti a znovu ochlazena na teplotu -78 °C.

V jiné baňce byl 4S-benzyl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on rozpuštěn v 75 mililitrech suchého tetrahydrofuranu (THF) a ochlazen v argonové atmosféře na teplotu -78°C . K roztoku bylo pomalu přidáno 12,9 mililitru 2,4 molárního roztoku n-butyllithia ve směsi hexanů (30,9 milimolu) a směs byla 30 minut míchána při teplotě místnosti. Vzniklý anion byl kapilárou přidán do první nádoby, směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchána přes noc při této teplotě. Reakční směs byla rozložena 20 mililitry nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a rozpouštědla byla odstraněna při sníženém tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a vodu a organická vrstva byla postupně promyta nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, 1 molární kyselinou chlorovodíkovou a solankou, sušena nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrována a zahuštěna při sníženém tlaku. Zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu s elucí hexanem obsahujícím 20 procent ethylacetátu. Bylo získáno 6,5 gramu (76 procent) produktu ve formě žlutého oleje. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, 7,29 (5H, m), 5,58 (1H, s), 5,49 (1H, s), 4,54 (1H, dd, $J=3,9, 9,7$ Hz), 3,52 (2H, dd, $J=15,8, 3,1$ Hz), 3,38 (1H, dd, $J=3,9, 14,5$ Hz), 2,84 (1H, dd, $J=4,6, 14,3$ Hz), 2,52 (2H, dd, $J=7,2, 14,6$ Hz), 1,42 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,22 (3H, t, $J=7,5$ Hz).

LRMS: 356 $[\text{M}+\text{Na}]$, 334 $[\text{M}+\text{H}]$.

Stupeň C: 4S-Benzyl-3-[(2R-terc. butoxyaminomethyl)-3-ethylsulfanylmethylpropionyl]-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on

2,1 gramu (6,3 milimolu) 4S-benzyl-3-(2-ethylsulfanylmethylakryloyl)-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-onu bylo rozpuštěno v 10 mililitrech ethanolu a k roztoku bylo postupně přidáno 0,95 gramu (7,56 milimolu) O-terc. butylhydroxylaminu a 1,1 mililitru (7,87 milimolu) triethylaminu. Směs byla míchána přes noc při teplotě 30 °C. Rozpouštědla byla odstraněna při sníženém tlaku a zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu. Získaný organický roztok byl postupně promyt 1 molární kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a přefiltrován. Filtrát byl zahuštěn při sníženém tlaku a bylo získáno 2,42 gramu (91 procent) požadovaného produktu ve formě světle žlutého oleje, který podle vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) obsahoval pouze jeden diastereoizomer. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, 7,30 (5H, m), 5,09 (1H, brs), 4,54 (1H, dd, $J=3,5, 9,9$ Hz), 4,33 (1H, m), 3,19 (2H, m), 3,08 (1H, dd, $J=5,4, 11,8$ Hz), 2,80 (3H, m), 2,56 (2H, dd, $J=7,4, 14,7$ Hz), 1,41 (3H, s), 1,36 (3H, s), 1,23 (3H, t, $J=7,3$ Hz), 1,13 (9H, s).

LRMS: 423 [M+H].

Stupeň D: Kyselina 2R-(terc. butoxyaminomethyl)-3-ethylsulfanylmethylpropionová

Roztok 2,42 gramu (5,72 milimolu) 4S-benzyl-3-[(2R-terc. butoxyaminomethyl)-3-ethylsulfanylmethylpropionyl]-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-onu ve 40 mililitrech tetrahydrofuranu (THF) byl ochlazen na teplotu 0 °C a bylo k němu přidáno 10 mililitrů

vodného roztoku obsahujícího 288 miligramů (6,86 milimolu) hydroxidu lithného. Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchána při této teplotě po dobu 5 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku a zbytek byl rozdělen mezi vodu a ethylacetát. Vodná vrstva byla odstraněna a ethylacetátová vrstva byla postupně promyta vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Spojené vodné vrstvy byly před okyselením 1 molární kyselinou chlorovodíkovou promyty 20 mililitry ethylacetátu. Vzniklá emulze byla extrahována 3 x 20 mililitry dichlormethanu a spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrovány a odpařeny. Bylo získáno 0,68 gramu (50 procent) požadovaného produktu ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, 8,03 (2H, brs), 3,21 (2H, d, $J=6,1$ Hz), 2,89 (2H, m), 2,75 (1H, m), 2,57 (2H, dd, $J=7,4$, 14,8 Hz), 1,26 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,18 (9H, s). LRMS: 236 [M+H], 234 [M-H].

Stupeň E: Roztok 2S-[2R-(terc. butoxyaminomethyl)-3-ethylsulfanylmethylpropionylamino]-3,3-N,N-tetramethylbutyramidu

340 miligramů (1,44 milimolu) kyseliny 2R-(terc. butoxyaminomethyl)-3-ethylsulfanylmethylpropionové bylo rozpuštěno v 10 mililitrech N,N-dimethylformamidu (DMF) a ke směsi bylo přidáno 272 miligramů (1,73 milimolu) N,N-dimethylamidu terc. leucinu, 19,6 miligramu (0,14 milimolu) 1-hydroxy-7-azabenzotriazolu (HOAt) a 331 miligramů (1,73 milimolu) hydrochloridu N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (EDC). Reakční směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku a zbytek byl rozpuštěn v dichlormethanu. Organický roztok byl

postupně promyt 1 molární kyselinou chlorovodíkovou, 1 molárním roztokem uhličitanu sodného a solankou, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a přefiltrován. Filtrát byl zahuštěn při sníženém tlaku a bylo získáno 440 miligramů (82 procent) produktu ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, 6,87 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 5,11 (1H, brs), 4,93 (1H, d, $J=9,3$ Hz), 3,15 (3H, s), 3,11 (1H, m), 2,95 (3H, s), 2,79 (3H, m), 2,54 (3H, s), 1,22 (3H, t, $J=7,6$ Hz), 1,18 (9H, s), 1,01 (9H, s).
LRMS: 398 [M+Na], 376 [M+1].

Stupeň F: 2S-{2R-[(terc. Butoxyformylamino)methyl]-3-ethylsulfanylmethylpropionylamino}-3,3-N,N-tetramethylbutyramid

220 miligramů (0,58 milimolu) roztoku 2S-[2R-(terc. butoxyaminomethyl)-3-ethylsulfanylmethylpropionylamino]-3,3-N,N-tetramethylbutyramidu v 5 mililitrech dichlormethanu bylo smícháno s 0,1 mililitru anhydridu kyseliny mravenčí a směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědla byla odstraněna při sníženém tlaku a zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu s elucí hexanem obsahujícím 50 procent ethylacetátu a bylo získáno 120 miligramů (52 procent) produktu ve formě bezbarvého oleje. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,31 (1H, brs), 6,56 (1H, d, $J=9,1$ Hz), 4,94 (0,33H, d, $J=9,4$ Hz), 4,88 (0,67H, d, $J=9,2$ Hz), 4,08 (0,67H, brm), 3,83 (1,34H, brm), 3,13 (3H, s), 2,95 (3H, s), 2,80 (2H, m), 2,61 (1H, dd, $J=6,8, 14,0$ Hz), 2,49 (2H, dd, $J=7,4, 14,7$ Hz), 1,29 (9H, s), 1,25 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 0,99 (3H, s).

LRMS: 426 [M+Na], 404 [M+H].

Stupeň G: 2S-{3-Ethylsulfanylmethyl-2R-[(formylhydroxy-amino)methyl]-propionylamino}-3,3-N,N-tetramethylbutyramid

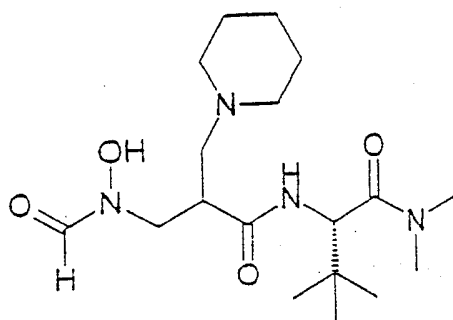
120 miligramů (0.3 milimolu) roztoku 2S-{2R-[(terc. butoxy-formylamino)methyl]-3-ethylsulfanylmethylpropionylamino}-3,3-N,N-tetramethylbutyramidu v 1 mililitru deuterovaného chloroformu bylo smícháno se 4 mililitry kyseliny trifluoroctové (TFA) a směs byla ponechána stát přes noc při teplotě 4 °C. Rozpouštědla byla odstraněna při sníženém tlaku a zbytky kyseliny trifluoroctové (TFA) byly odstraněny azeotropickou destilací s toluenem. Zbytek byl přečištěn preparativní vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) a bylo získáno 40 miligramů (38 procent) produktu ve formě bezbarvého oleje, který byl podle vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) směsí diastereoizomerů v poměru 7:2. ¹H NMR: δ(CDCl₃, rotamery), 8,40 (0,33H, brs), 7,87 (0,67H, s), 7,24 (0,33H, d, J=9,3 Hz), 6,98 (0,67H, d, J=9,3 Hz) 4,91 (0,67H, d, J=9,3 Hz), 4,90 (0,33H, d, J=9,3 Hz), 4,07 (0,33H, dd, J=7,5, 14,5 Hz), 3,86 (0,67H, dd, J=8,8, 14,2 Hz) 3,75 (0,67H, m), 3,68 (0,33H, m), 3,16 (1H, s), 3,15 (2H, s), 3,05 (1H, m), 2,96 (3H, s), 2,77 (1H, m), 2,66 (1H, m) 2,52 (2H, dd, J=7,4, 14,8 Hz), 1,22 (3H, t, J=7,3 Hz), 0,99 (3H, s), 0,96 (6H, s). ¹³C NMR: δ(CDCl₃, rotamery), 173,3, 171,6, 171,2, 55,2, 54,8, 51,1, 48,5, 45,2, 44,4, 38,5, 38,4, 35,9, 35,8, 35,7, 31,7, 31,4, 26,7, 26,6, 26,5, 14,6.

LRMS: 370 [M+Na], 348 [M+H], 346 [M-H].

Sloučenina v příkladu 61 byla připravena podobným způsobem s tím, že ve stupni A byl místo ethanthiolu použit piperidin.

Příklad 61

2-{2-[(Formylhydroxyamino)methyl]-3-piperidin-1-yl-propionylamino}-3,3-N,N-tetramethylbutyramid



Pevná bílá látka (podle HPLC směs diastereoizomerů v poměru 4:1). ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,29 (1H, s), 7,95 (1H, brs), 4,87 (1H, d, $J=9,1$ Hz), 4,02 (1H, dd, $J=5,0, 14,6$ Hz), 3,56 (1H, dd, $J=8,2, 14,6$ Hz) 3,14 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,89 (1H, m), 2,69 (1H, m), 2,52 (5H, m), 1,65 (4H, m), 1,49 (2H, m), 0,99 (9H, s).

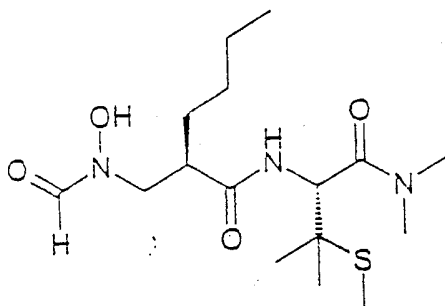
^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, 172,2, 171,3, 60,4, 55,0, 54,9, 48,6, 42,4, 38,8, 36,2, 36,1, 27,0, 25,6, 24,3.

LRMS: 371 [M+H], 369 [M-H].

Sloučeniny připravené v příkladech 62 až 65 byly připraveny analogicky k postupu popsanému v příkladu 7, způsob II s tím, že místo O-benzylhydroxylaminu byl ve stupni B použit O-terc. butylhydroxylamin a místo N,N-dimethylamidu terc. leucinu byly ve stupni E použity příslušné aminy nebo amidy nebo benzylestery aminokyselin. Konečné odštěpení chránicí skupiny bylo provedeno acidolýzou kyselinou trifluoroctvou (viz příklad 60 výše).

Příklad 62

(1R-Dimethylkarbamoyl-2-methyl-2-methylsulfanylpropyl)amid
kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)methyl]-hexanové



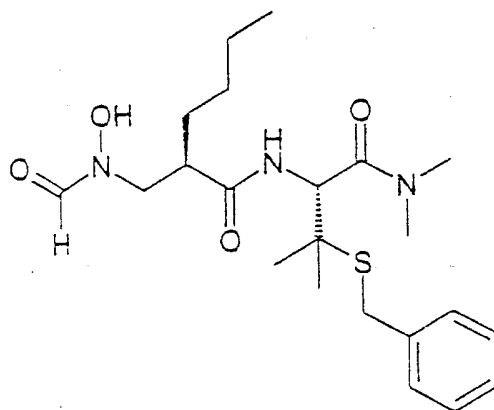
Bezbarvý olej. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,4 (0,5H, s), 7,85 (0,5H, s), 7,11 (0,5H, d, $J=9,1$ Hz), 6,93 (0,5H, d, $J=9,1$ Hz), 5,15 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 3,90 (0,5H, m), 3,73 (0,5H, m), 3,64 (0,5H, d, $J=14,3$ Hz), 3,48 (0,5H, dd, $J=14,0, 3,9$ Hz) 3,22 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,83 (0,5H, m), 2,70 (0,5H, m), 2,07 (1,5H, m), 2,04 (1,5H, m), 1,58 (1H, m), 1,36 (4H, m), 1,32 (3H, s), 1,28 (3H, s), 0,86 (3H, t, $J=6,6$ Hz).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 175,4 173,5, 170,8, 63,6, 53,2, 53,1, 52,5, 49,5, 47,5, 46,1, 44,9, 41,6, 37,5, 36,5, 36,4, 35,4, 30,2, 29,8, 28,0, 14,3, 12,0, 11,9.

LRMS: 362 $[\text{M}+\text{H}]$, 360 $[\text{M}-\text{H}]$.

Příklad 63

(2-Benzylsulfanyl-1R-dimethylkarbamoyl-2-methylpropyl)amid
kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)methyl]-hexanové



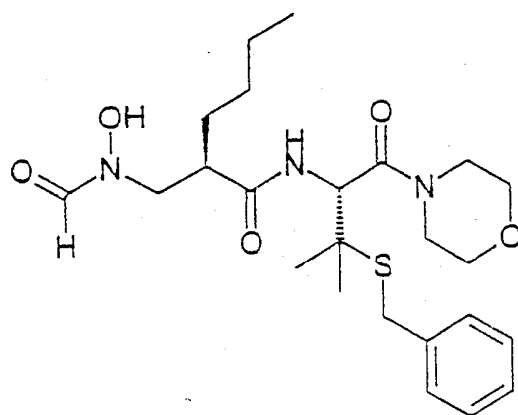
Bílá pěna. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,37 (0,33H, s), 7,81 (0,66H, s), 7,31 (5H, m), 7,06 (0,33H, d, $J=8,8$ Hz), 6,89 (0,66H, d, $J=9,3$ Hz), 5,20 (1H, d, $J=9,3$ Hz), 3,94 (0,33H, dd, $J=8,3, 14,6$ Hz), 3,78 (2,66H, m), 3,61 (0,33H, dd, $J=3,5, 14,4$ Hz), 3,42 (0,66H, dd, $J=5,1, 14,9$ Hz) 3,21 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,82 (0,66H, m), 2,69 (0,33H, m), 1,61 (1H, m), 1,42 (1H, m), 1,37 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,26 (4H, m) 0,86 (3H, t, $J=6,6$ Hz).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 175,3, 173,5, 171,0, 138,1, 137,4, 129,5, 129,3, 129,1, 129,0, 128,9, 127,6, 127,4, 55,9, 53,7, 52,5, 51,2, 49,6, 49,5, 46,1, 44,9, 39,0, 38,6, 36,6, 36,4, 33,9, 33,7, 30,3, 30,1, 29,7, 26,7, 26,1, 25,7, 25,5, 24,2, 22,9, 14,3.

LRMS: 460 $[\text{M}+\text{Na}]$, 438 $[\text{M}+\text{H}]$, 436 $[\text{M}-\text{H}]$.

Příklad 64

[2-Benzylsulfanyl-2-methyl-1R-(morfolin-4-karbonyl)propyl]amid
kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)methyl]-hexanové



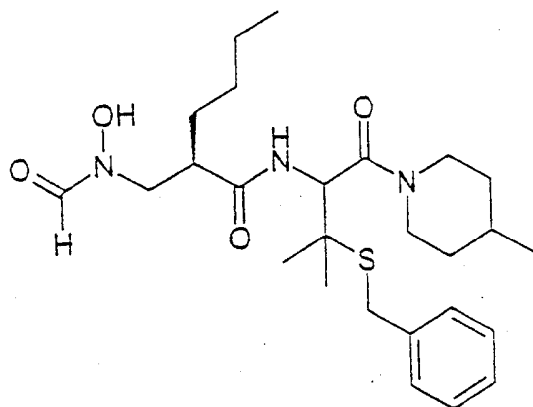
Bílá pěna. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,44 (0,5H, s), 8,37 (0,5H, s), 7,30 (5H, m), 6,88 (0,5H, d, $J=8,3$ Hz), 6,78 (0,5H, d, $J=9,2$ Hz), 5,12 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 3,91 (1H, dd, $J=8,2, 14,6$ Hz), 3,78 (10H, m), 3,45 (1H, dd, $J=4,5, 14,2$ Hz), 2,80 (0,5H, m), 2,64 (0,5H, m), 1,61 (1H, m), 1,41 (1H, m), 1,36 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,29 (4H, m), 0,87 (3H, t, $J=6,8$ Hz).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 175,5, 173,4, 169,4, 137,8, 129,5, 129,3, 129,1, 129,0, 127,8, 127,5, 67,1, 67,0, 53,3, 53,2, 51,99, 49,6, 49,5, 49,2, 47,9, 46,5, 45,0, 43,2, 43,0, 34,0, 30,3, 30,2, 29,7, 26,8, 26,5, 25,9, 25,8, 22,9, 14,3.

LRMS: 502 $[\text{M}+\text{Na}]$, 480 $[\text{M}+\text{H}]$, 478 $[\text{M}-\text{H}]$.

Příklad 65

[2-Benzylsulfanyl-2-methyl-1R-(nebo S) (4-methylpiperidin-1-karbonyl)propyl]amid kyseliny 2R-[(formylhydroxyamino)methyl]-hexanové



Diastereoizomer A. Pevná bílá látka.

LRMS: 514 [M+Na], 492 [M+H], 490 [M-H].

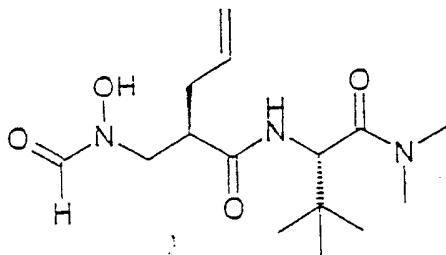
Diastereoizomer B. Bezbarvý gel.

LRMS: 514 [M+Na], 492 [M+H], 490 [M-H].

Sloučeniny připravené v příkladech 66 až 68 byly připraveny analogicky k postupu popsanému v příkladu 7, způsob II s tím, že ve stupni A byla kyselina butylmalonová zaměněna za odpovídající kyselinu malonovou, místo O-benzylhydroxylaminu byl ve stupni C použit O-terc. butylhydroxylamin. Stereoselektivita při Michaelově adici byla v jednotlivých případech různá. Konečné odštěpení chránicí skupiny bylo převedeno acidolýzou kyselinou trifluoroctvou (viz příklad 60 výše).

Příklad 66

[1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl]amid kyseliny
2R-[(formylhydroxyamino)methyl]-hexanové

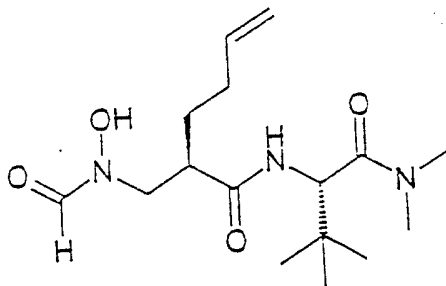


Jediný diastereoizomer. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,40 (0,25H, s), 7,84 (0,75H, s), 7,05 (0,35H, d, $J=9,0$ Hz), 6,74 (0,65H, d, $J=9,3$ Hz), 5,70 (1H, m), 5,03-5,24 (2H, m), 4,88 (1H, dd, $J=9,4, 6,7$ Hz), 3,98 (0,5H, m), 3,81 (0,5H, m), 3,55 (1H, m), 3,14 (3H, s), 2,97 (1,3H, s), 2,96 (1,7H, s), 2,75-2,92 (1H, m), 2,16-2,50 (2H, m), 0,98 (4,5H, s), 0,94 (4,5H, s).

LRMS: 336 $[\text{M}+\text{Na}]$, 312 $[\text{M}-\text{H}]$.

Příklad 67

[1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl]amid kyseliny
2R-[(formylhydroxyamino)methyl]-hex-5-enové



Diastereoizomer A. Bezbarvý olej. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,42 (0,45H, s), 7,84 (0,55H, s), 6,78 (0,45H, d, $J=8,4$ Hz), 6,60 (0,55H, d, $J=9,3$ Hz), 5,74 (1H, m), 5,03 (2H, m), 4,88 (1H, m), 4,14 (0,4H, m), 3,81 (0,6H, m), 3,55 (1H, m), 3,16 (1H, s), 3,15 (2H, s), 2,98 (1H, s), 2,97 (2H, s), 2,85 (0,7H, m), 2,68 (0,3H, m), 2,07 (2H, m), 1,73 (1,6H, m), 1,50 (0,4H, m), 0,99 (4H, s), 0,95 (5H, s).

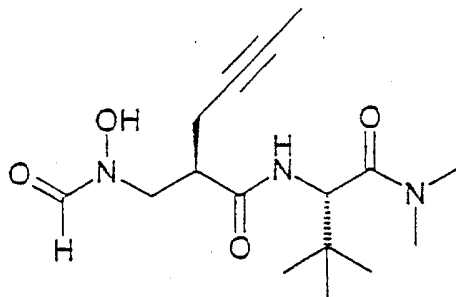
LRMS: 350 $[\text{M}+\text{Na}]$, 326 $[\text{M}-\text{H}]$.

Diastereoizomer B. Bezbarvý olej. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,41 (0,5H, s), 7,75 (0,5H, s), 6,58 (0,5H, d, $J=9,1$ Hz), 6,36 (0,5H, d, $J=9,1$ Hz), 5,75 (1H, m), 5,01 (2H, m), 4,86 (0,5H, d, $J=9,5$ Hz), 4,64 (0,5H, d, $J=7,5$ Hz), 3,42-3,82 (2H, m), 3,22 (1,5H, s), 3,07 (1,5H, s), 2,99 (3H, s), 2,87 (0,5H, m), 2,66 (0,5H, m), 2,13 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,49 (1H, m), 1,02 (4,5H, s), 1,00 (4,5H, s).

LRMS: 350 $[\text{M}+\text{Na}]$, 326 $[\text{M}-\text{H}]$.

Příklad 68

[1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl]amid kyseliny
2R-[(formylhydroxyamino)methyl]-hex-4-inové



Diastereoizomer A. Bezbarvý olej. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,39 (0,4H, s), 7,87 (0,6H, s), 7,20 (0,4H, d, $J=8,4$ Hz), 6,94 (0,6H, d, $J=9,3$ Hz), 4,90 (1H, m), 3,66-4,14 (2H, m), 3,16 (2H, s), 3,14 (2H, s), 2,96 (3H, s), 2,88 (1H, m), 2,41 (2H, m), 1,77 (3H, m), 1,00 (3,5H, s), 0,96 (5,5H, s).

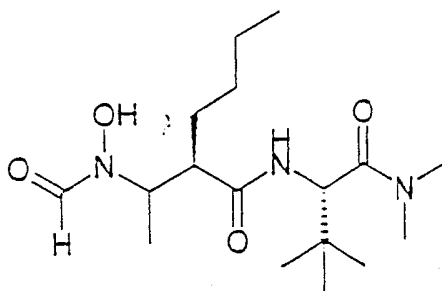
LRMS: 348 $[\text{M}+\text{Na}]$, 324 $[\text{M}-\text{H}]$.

Diastereoizomer B. Bezbarvý olej. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{rotamery})$, 8,37 (0,5H, s), 7,81 (0,5H, s), 6,87 (1H, m), 4,91 (0,5H, d, $J=9,4$ Hz), 4,79 (0,5H, d, $J=8,2$ Hz), 3,76 (1,5H, m), 3,63 (0,5H, m), 3,19 (1,5H, s), 3,14 (1,5H, s), 2,98 (3H, s), 2,85 (1H, s), 2,41 (2H, m), 1,77 (3H, m), 1,03 (4,5H, s), 1,01 (4,5H, s).

LRMS: 348 $[\text{M}+\text{Na}]$, 324 $[\text{M}-\text{H}]$.

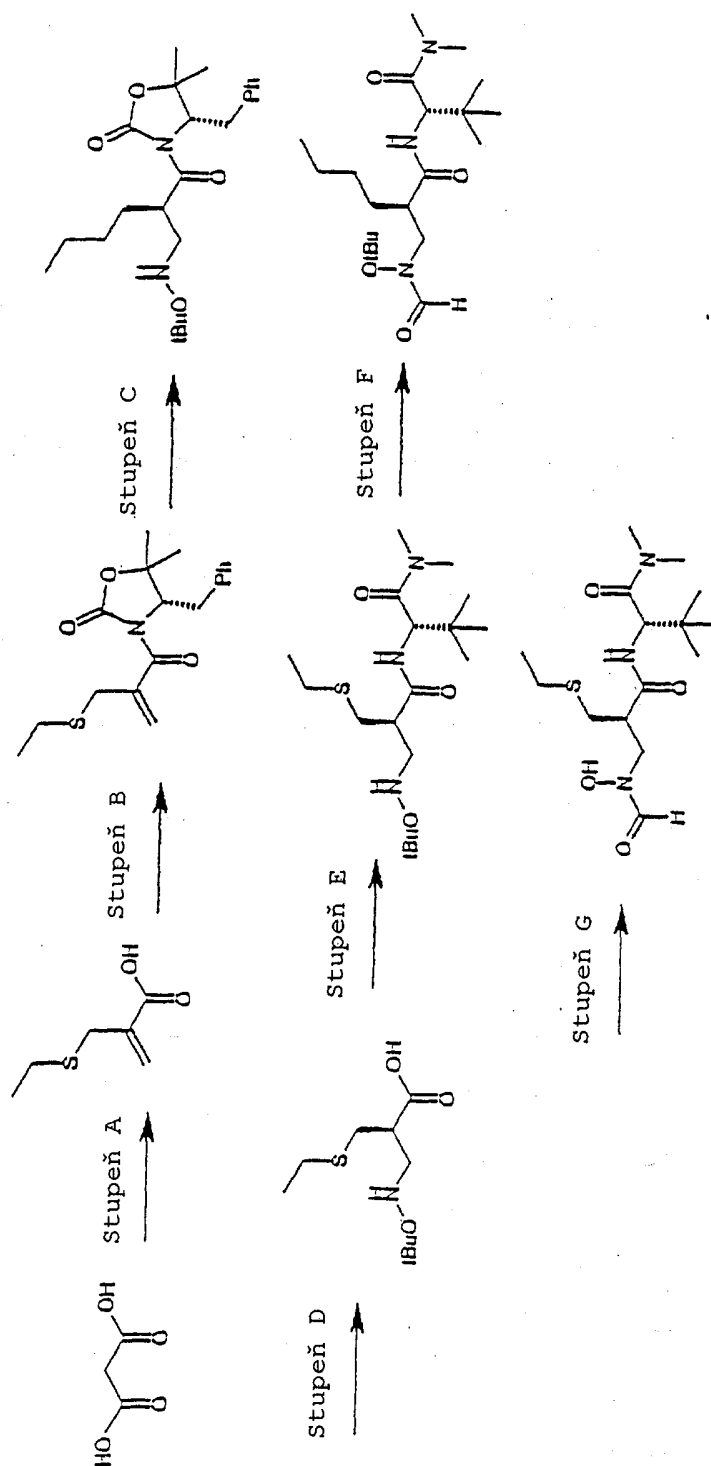
Příklad 69

[1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl]amid kyseliny
2R-[1R (nebo S)-(formylhydroxyamino)methyl]-hexanové



Postup přípravy uvedené sloučeniny je znázorněn na schématu 5 a jeho detailní popis je obsažen v následujících odstavcích:

Schéma 5



Reakční činidla a podmínky: A. $(\text{CHO})_n$, EtSH, dicyklohexylamin, dioxan, 70°C , 2h; B. *tert.* BuCOCl , Et_3N a následně 3-lithio-4-benzyl-5,5-dimethyl-oxazolidin-2-on; C. $\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{N}(\text{O}^-\text{terc. Bu})$, Et_3N , přes noc; D. LiOH , vodný THF, 0°C ; E. *H-tert.* LeuNMe₂, HOAt, EDC, DMF; F. HCOAc , CH_2Cl_2 ; G. TFA, CDCl_3 .

Stupeň A: 4-Benzyl-3-hexanoyl-oxazolidin-2-on

14,5 gramu (81,7 milimolu) 4S-benzyl-oxazolidin-2-onu bylo v argonové atmosféře rozpuštěno v 75 mililitrech suchého tetrahydrofuranu (THF). Roztok byl ochlazen v ledové lázni a bylo k němu pomalu přidáno 56 mililitrů 1,6 molárního roztoku n-butyllithia ve směsi hexanů (89,2 milimolu). Vzniklá lithná sůl vykristalovala z roztoku ve formě pevné hmoty a byla ponechána ohřát přes noc na teplotu místnosti. Výsledná oranžová suspenze byla znovu ochlazená v ledové lázni a za neustálého chlazení k ní bylo přidáno 10,4 mililitru (74,3 milimolu) studeného roztoku hexanoylchloridu v 50 mililitrech suchého tetrahydrofuranu (THF). Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a poté míchána 3 hodiny. Reakční směs byla rozložena přidáním 5 mililitrů 1 molárního roztoku uhličitanu sodného a při sníženém tlaku byla odstraněna rozpouštědla. Zbytek byl rozdělen mezi 100 mililitrů 1 molárního roztoku uhličitanu sodného a 150 mililitrů ethylacetátu. Organická vrstva byla odstraněna a vodná vrstva byla dále extrahována ethylacetátem. Spojené organické vrstvy byly postupně promyty vodou, 1 molárním roztokem uhličitanu sodného a solankou, vysušeny nad bezvodým síranem hořečnatým a přefiltrovány. Po zahuštění filtrátu byl získán oranžový olej, jehož přečištěním mžikovou chromatografií bylo získáno 10,21 gramu (50 procent) požadovaného produktu ve formě žlutého oleje. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, 7,38-7,24 (3H, m), 7,24-7,16 (2H, m), 4,68 (1H, m), 4,24-4,12 (2H, m), 3,30 (1H, dd, $J=13,4$, 3,2 Hz), 3,02-2,86 (2H, m), 2,77 (1H, dd, $J=13,4$, 9,6 Hz), 1,77-1,63 (2H, m), 1,44-1,30 (4H, m), 0,92 (3H, brt, $J=6,9$ Hz).

Stupeň B: 1-(4S-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2R-butylbutan-1,3-dion

10,2 gramu (37,1 milimolu) 4-benzyl-3-hexanoyl-oxazolidin-2-onu bylo v argonové atmosféře rozpuštěno ve 150 mililitrech suchého tetrahydrofuranu (THF) a ochlazeno na teplotu -78°C . Během několika minut bylo k roztoku kapilárou přidáno 41 mililitrů 1 molárního roztoku lithiumhexamethyldisilazidu v tetrahydrofuranu (THF) (41 milimolů) a výsledný zelený roztok byl míchán 2 hodiny při teplotě -78°C . Následně bylo pomalu přidáno 3,3 mililitru (46,3 milimolu) acetylchloridu a směs byla míchána 3,5 hodiny. Reakční směs byla rozložena rychlým přidáním roztoku 3,0 gramů (14 milimolů) kyseliny citronové v 15 mililitrech vody. Rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku a zbytek byl rozdělen mezi ethylacetát a vodu, promyt solankou, sušen nad bezvodým síranem hořečnatým a přefiltrován. Zahuštěním filtrátu bylo získáno 12,11 gramu produktu ve formě žlutého oleje, který obsahoval zbytky rozpouštědla. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, 7,37-7,21 (5H, m), 4,68 (1H, m), 4,53 (1H, dd, $J=9,6, 3,7$ Hz), 4,23-4,13 (2H, m), 3,43 (1H, dd, $J=13,5, 3,3$ Hz), 2,75 (1H, dd, $J=13,5, 9,9$ Hz), 2,33 (3H, s), 2,03 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,46-1,26 (4H, m) a 0,98-0,86 (3H, m).

Stupeň C: 1-(4S-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2R-butylbutan-1,3-dion-3-(O-benzyloxim)

K roztoku 12,11 gramu (38,15 milimolu) 1-(4S-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-yl)-2R-butylbutan-1,3-dionu v 10 mililitrech vody a 90 mililitrech ethanolu bylo přidáno 3,75 gramu (45,78 milimolu) octanu sodného a 7,31 gramu (45,78 milimolu)

hydrochloridu O-benzylhydroxylaminu. Vzniklá suspenze byla ponechána míchat přes noc při teplotě místnosti. Produkt (7,3 gramu, 45 procent, jediný oximový izomer) krystalizoval přímo z reakční směsi a byl odfiltrován, promyt vodným ethanolem (1:1) a usušen ve vakuu. Dále bylo acidobazickou extrakcí matečného louhu a následnou sloupcovou chromatografií získáno 5,31 gramu (33 procent) produktu ve formě žlutého oleje, který obsahoval směs oximových izomerů. ^1H NMR (hlavní oximový izomer): $\delta(\text{CDCl}_3)$, 7,34-7,20 (8H, m), 7,12-7,07 (2H, m), 5,14-5,02 (2H, m), 4,53 (1H, m), 4,13 (1H, dd, $J=9,4$, 4,0 Hz), 4,04 (1H, brt, $J=8,4$ Hz), 3,91 (1H, dd, $J=9,0$, 2,7 Hz), 3,16 (1H, dd, $J=13,4$, 2,9 Hz), 2,09 (3H, s), 1,97 (1H, m), 1,75 (1H, dd, $J=13,4$, 10,8 Hz), 1,67 (1H, m), 1,45-1,22 (4H, m) a 0,91 (3H, brt, $J=6,9$ Hz).

Stupeň D: 4S-Benzyl-3-[2R-(1R (nebo S)-benzyloxyaminoethyl)hexanoyl]-oxazolidin-2-on

5,31 gramu (12,5 milimolu) směsi oximů ze stupně C bylo rozpuštěno ve 30 mililitrech kyseliny octové, ochlazeno v ledové lázni a k roztoku bylo najednou přidáno 0,8 gramu (12,5 milimolu) kyanoborohydridu sodného. Po odeznění efervescence, k níž docházelo po dobu několika minut, bylo znovu najednou přidáno dalších 0,8 gramu (12,5 milimolu) kyanoborohydridu sodného. Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchána přes noc. Kyselina octová byla odpařena při sníženém tlaku a zbytek byl azeotropicky kódestilován s toluenem. Zbýlý olej byl rozpuštěn v ethylacetátu, promyt vodou, 1 molárním roztokem uhličitanu sodného a solankou, vysušen nad bezvodým síranem hořečnatým a přefiltrován. Filtrát byl odpařen a byl získán světle žlutý

olej, jehož přečištěním mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu s elucí hexanem, který obsahoval postupně od 10 do 25 procent ethylacetátu, bylo získáno 3,43 gramu (64 procent) produktu. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{směs } \alpha\text{-diastereoizomerů})$, 7,36-7,17 (10H, m), 5,80 (0,45H, brs), 5,55 (0,55H, brd, $J=8,9$ Hz), 4,72-4,59 (3H, m), 4,20-4,05 (2H, m), 3,97 (0,45H, m), 3,82 (0,55H, m), 3,47-3,22 (2H, m), 2,45 (1H, m), 1,90-1,48 (2H, m), 1,40-1,14 (7H, m), 0,95-0,84 (3H, m).

Stupeň E: N-[2R-(4S-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-karbonyl)-1R (nebo S)-methylhexyl]-N-benzyloxyformamid

3,08 gramu (7,3 milimolu) 4S-benzyl-3-[2R-(1R (nebo S)-benzyloxyaminoethyl)hexanoyl]-oxazolidin-2-onu bylo rozpuštěno v suchém tetrahydrofuranu (THF) a ponecháno reagovat s 1,60 gramu (10,9 milimolu) N-formylbenzotriazolu. reakční směs byla míchána 4 hodiny při teplotě místnosti a poté bylo při sníženém tlaku odstraněno rozpouštědlo. Zbylý olej byl rozdělen mezi 40 mililitrů dichlormethanu a 30 mililitrů 1 molárního roztoku hydroxidu sodného. Organická vrstva byla oddělena, promyta dalším podílem hydroxidu sodného, solankou, vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrována a odpařena. Přečištěním mžikovou chromatografií na sloupci silikagelu s elucí hexanem, který obsahoval postupně od 20 do 50 procent ethylacetátu, bylo získáno 2,50 gramu (76 procent) požadovaného produktu ve formě pevné světle žluté látky. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{směs } \alpha\text{-diastereoizomerů a rotamerů})$, 8,22 (1H, brm), 7,54-7,13 (10H, m), 5,22-3,92 (7H, brm), 3,30 (1H, m), 2,48 (1H, brm), 1,85-1,13 (9H, brm), 0,93-0,83 (3H, m).

Stupeň F: Kyselina 2R-[1R (nebo S)-(benzyloxyformyl-amino)ethyl]-hexanová

1,50 gramu (3,31 milimolu) N-[2R-(4S-benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-karbonyl)-1R (nebo S)-methylhexyl]-N-benzyloxyformamidu bylo rozpuštěno v 25 mililitrech tetrahydrofuranu (THF) a 5 mililitrech vody a získaný roztok byl ochlazen v ledové lázni. Následně bylo k roztoku v rychlém sledu postupně přidáno 13,26 milimolu peroxidu vodíku ve formě 27 procentního (hmotn.) roztoku a 167 miligramů (3,98 milimolu) hydroxidu lithného. Reakční směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchána další 3 hodiny. Roztok byl znovu ochlazen a bylo k němu přidáno 0,92 gramu (13,3 milimolu) dusitanu sodného. Po 10 minutách byla při sníženém tlaku odstraněna většina rozpouštědla a zbylá bílá pasta byla rozdělena mezi 25 mililitrů ethylacetátu a 30 mililitrů 1 molárního roztoku uhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta dalším podílem roztoku uhličitanu sodného a spojené vodné extrakty byly promyty ethylacetátem. Vodná vrstva byla ochlazená a okyselena 1 molární kyselinou chlorovodíkovou a dvakrát extrahována ethylacetátem. Spojené organické vrstvy byly promyty solankou, sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrovány. Bylo získáno 839 miligramů (86 procent) požadovaného produktu ve formě zeleného oleje. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{směs } \alpha\text{-diastereoizomerů a rotamerů})$, 8,40-7,64 (2H, brm), 7,48-7,27 (5H, m), 5,23-4,80 (2H, m), 4,16 (1H, brm), 2,79 (1H, m), 1,67-1,47 (2H, m), 1,47-1,18 (7H, m), 0,95-0,82 (3H, m).

Stupeň G: (1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid
kyseliny 2R-[1R (nebo S)-(benzyloxyformylamino)ethyl]-hexanové

839 gramu (2,86 milimolu) kyseliny 2R-[1R (nebo S)-(benzyloxyformylamino)ethyl]-hexanové bylo spolu s 498 miligramy (3,15 milimolu) N,N-dimethylamidu terc. leucinu a s 658 miligramy (3,43 milimolu) hydrochloridu N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (EDC) rozpuštěno v 15 mililitrech N,N-dimethylformamidu (DMF) a k roztoku bylo přidáno 60 miligramů (katalytické množství) 1-hydroxy-7-aza-benzotriazolu (HOAt). Roztok byl několik dní ponechán míchat při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku a zbylý olej byl rozdělen mezi ethylacetát a 75 mililitrů 1 molární kyseliny chlorovodíkové. Organická vrstva byla postupně promyta 1 molární kyselinou chlorovodíkovou, 1 molárním roztokem uhličitanu sodného a solankou, vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým a odpařena, čímž bylo získáno 1,08 gramu (82 procent) produktu ve formě žluté pěny. ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3, \text{směs } \alpha\text{-diastereoizomerů a rotamerů})$, 8,13 (1H, brm), 7,52-7,31 (5H, m), 6,28 (1H, brm), 5,36-4,67 (3H, brm), 4,09 (1H, brm), 3,14 (3H, s), 2,95 (1,2H, s), 2,93 (1,8H, s), 2,48 (1H, brm), 1,61-1,04 (9H, m), 0,99 (3,6H, s), 0,95 (5,4H, s), 0,89-0,75 (3H, m).

Stupeň H: (1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny 2R-[1R (nebo S)-(formylhydroxyamino)ethyl]-hexanové

200 miligramů (0,46 milimolu) (1S-dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amidu kyseliny 2R-[1R (nebo S)-(benzyloxyformylamino)ethyl]-hexanové bylo rozpuštěno v 15 mililitrech methanolu a převedeno pod argonovou atmosféru. K roztoku byla

přidána suspenze 20 miligramů 10 procentního palladia na aktivním uhlí v ethylacetátu a směs byla míchána tři hodiny v argonové atmosféře. Katalyzátor byl odstraněn filtrací a odpařením filtrátu bylo získáno 163 miligramů (kvantitativní výtěžek) produktu ve formě bezbarvého oleje. Získané dva diastereoizomerní produkty byly od sebe odděleny preparativní vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC).

Diastereoizomer A (27 miligramů): ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, převážně jeden rotamer), 8,67 (0,9H, brs), 8,33 (0,1H, brs), 7,92 (1H, s), 6,74 (0,1H, brm), 6,54 (0,9H, d, $J=9,4$ Hz), 4,93 (0,9H, d, $J=9,4$ Hz), 4,64 (0,1H, brm), 3,89 (1H, qd, $J=6,6$, 2,6 Hz), 3,16 (3H, s), 2,96 (3H, s), 2,62-2,48 (1H, m), 1,52-1,06 (6H, m), 1,35 (3H, d, $J=6,6$ Hz), 1,00 (9H, s), 0,82 (3H, t, $J=6,9$ Hz).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$ 173,0, 171,3, 57,2, 54,4, 50,4, 38,4, 35,6, 29,9, 29,1, 26,6, 22,5, 17,2, 13,9.

LRMS: 366 [M+Na], 342 [M-H].

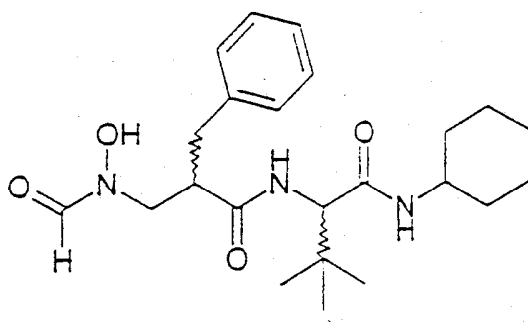
Diastereoizomer B (42 miligramů): ^1H NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, směs rotamerů), 9,15 (0,6H, s), 8,60 (0,4H, brs), 8,42 (0,6H, s), 7,84 (0,4H, s), 6,83 (0,6H, d, $J=9,2$ Hz), 6,55 (0,4H, d, $J=9,4$ Hz), 4,91 (0,6H, d, $J=9,2$ Hz), 4,89 (0,4H, d, $J=9,4$ Hz), 4,69 (0,6H, qd, $J=7,0$, 4,3 Hz), 3,92 (0,4H, dq, $J=9,1$, 6,8 Hz), 3,15 (3H, s), 2,97 (1,8H, s), 2,95 (1,2H, s), 2,59 (0,4H, td, $J=9,8$, 4,3 Hz), 2,39 (0,6H, td, $J=7,4$, 4,3 Hz), 1,92-1,07 (6H, m), 1,37 (1,2H, d, $J=6,8$ Hz), 1,31 (1,8H, d, $J=7,0$ Hz), 1,01 (5,4H, s), 0,96 (3,6H, s), 0,85 (1,8H, t, $J=7,2$ Hz), 0,83 (1,2H, t, $J=7,2$ Hz).

^{13}C NMR: $\delta(\text{CDCl}_3)$, směs rotamerů) 175,7, 173,2, 171,3, 170,7, 56,7, 55,0, 54,4, 53,2, 50,8, 49,9, 38,3, 35,7, 35,6, 35,5, 35,4, 30,3, 29,5, 29,3, 26,5, 26,4, 22,5, 22,4, 16,0, 15,4, 13,8.

LRMS: 366 [M+Na], 342 [M-H].

Příklad 70

N-Cyklohexyl-2-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-fenylpropionylamino}-3,3-dimethylbutyramid

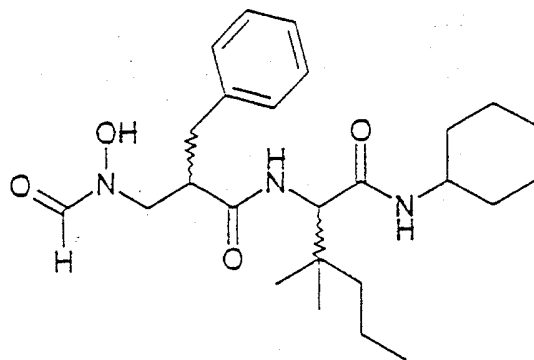


1 mililitr 1 molárního zásobního roztoku amoniaku v methanolu (1 milimol) byl smíchán ve varné trubici s 1 mililitrem 1 molárního zásobního roztoku trimethylacetaldehydu v methanolu (1 milimol) a směs byla ponechána stát 1 hodinu. Následně byl ke směsi postupně přidán 1 mililitr 1 molárního roztoku cykohehexylisokyanidu v methanolu (1 milimol) a 2 mililitry 0,5 molárního roztoku kyseliny 2RS-[(benzyloxyformyl-amino)methyl]-hexanové v methanolu (1 milimol). Reakční směs byla míchána 2 dny při teplotě místnosti. Pomocí zařízení Savant Speedvac bylo odstraněno rozpouštědlo a reakční směs byla krystalizována ze směsi ethylacetát-hexan, čímž bylo získáno 93 miligramů (18 procent) 2-{2-[(benzyloxyformyl-amino)methyl]-3-fenylpropionylamino}-N-cyklohexyl-3,3-dimethylbutyramidu ve formě pevné bílé látky, z něhož byla hydrogenolýzou katalyzovanou 10 procentním palladiem na aktivním uhlí ve směsi methanol-ethylacetát odštěpena chránící

LRMS: 440 [M+Na], 418 [M+H], 416 [M-H].

Sloučeniny v příkladech 71 až 77 byly připraveny obdobně ke shora popsané čtyřsložkové Ugiho kondenzaci. Všechny produkty byly podle stanovení vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) získány ve více než 85 procentní čistotě.

Cyklohexylamid kyseliny 2-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-fenylpropionylamino}-3,3-dimethylhexanové

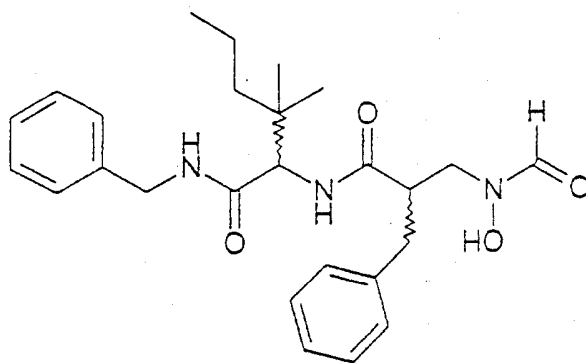


Bylo získáno 90 miligramů pevné bílé látky. ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 7,82 (1H, s), 7,29-7,08 (5H, m), 4,20 (1H, d, $J=5,0$ Hz), 3,89 (1H, m), 3,19 (1H, m), 2,95-2,67 (2H, m), 1,88-1,58 (5H, brm), 1,44-1,05 (9H, brm), 0,89 (9H, s).

LRMS: 468 [M+Na], 446 [M+H], 444 [M-H].

Příklad 72

Fenylmethyamid kyseliny 2-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-fenylpropionylamino}-3,3-dimethylhexanové

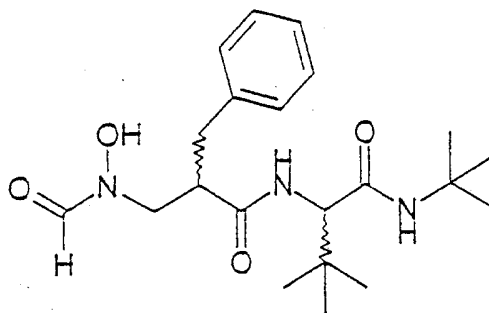


Bylo získáno 77 miligramů pevné bílé látky. ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 7,82 (1H, s), 7,35-7,11 (10H, m), 4,38-4,19 (3H, m), 3,85 (1H, m), 3,52 (1H, m), 2,97-2,63 (3H, m), 1,37-1,11 (4H, m), 0,93-0,78 (9H, m).

LRMS: 476 [M+Na], 454 [M+H].

Příklad 73

terc. Butylamid kyseliny 2-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-fenylpropionylamino}-3,3-dimethylmásečné

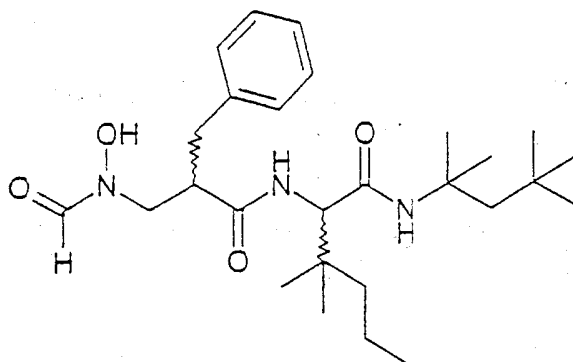


Bylo získáno 47 miligramů pevné bílé látky. ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 7,82 (1H, s), 7,45 (1H, m), 7,30-7,09 (5H, m), 4,12 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 3,89 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,15 (1H, m), 2,97-2,68 (2H, m), 1,28 (9H, s).

LRMS: 414 [M+Na], 392 [M+H], 390 [M-H].

Příklad 74

(1,1,3,3-Tetramethyl)butyramid kyseliny 2-{2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-fenylpropionylamino}-3,3-dimethylhexanové

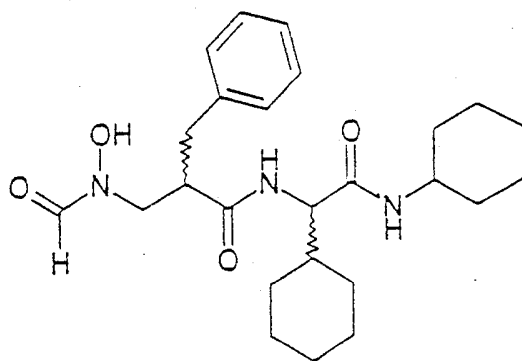


Bylo získáno 65 miligramů pevné bílé látky. ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 7,79 (1H, s), 7,42-7,21 (1H, m), 7,20-7,10 (5H, m), 4,23 (1H, d, $J=9,1$ Hz), 3,86 (1H, m), 3,51 (1H, m), 3,23 (1H, m), 3,00-2,56 (2H, m), 1,50-1,15 (12H, m), 1,02-0,83 (18H, m).

LRMS: 498 [M+Na], 476 [M+H], 474 [M-H].

Příklad 75

N-(Cyklohexyl-cyklohexylkarbamoylmethyl)-2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-fenylpropionamid

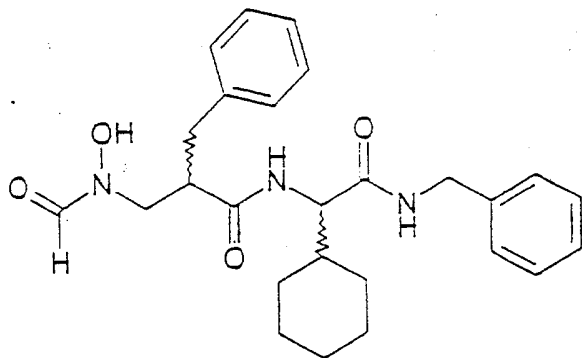


Bylo získáno 98 miligramů pevné bílé látky. ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 7,38-7,08 (5H, m), 4,01 (1H, m), 3,81 (1H, m), 3,68-3,35 (2H, m), 3,15 (1H, m), 2,98-2,65 (2H, m), 1,88-1,49 (10H, brm), 1,45-0,83 (11H, brm).

LRMS: 466 [M+Na], 444 [M+H], 442 [M-H].

Příklad 76

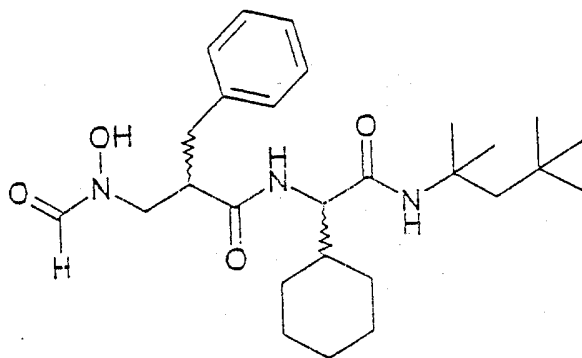
N-(Cyklohexyl-fenylmethylkarbamoylmethyl)-2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-fenylpropionamid



Bylo získáno 34 miligramů pevné bílé látky. ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 7,35-7,10 (10H, m), 4,44-4,23 (2H, m), 4,05 (1H, m), 3,87-3,35 (2H, m), 3,09 (1H, m), 2,85-2,72 (2H, m), 1,65-1,46 (4H, m), 1,38-0,93 (5H, brm), 0,75-0,51 (2H, brm).
LRMS: 474 [M+Na], 450 [M-H].

Příklad 77

N-[(Cyklohexyl-1,1,3,3-tetramethylbutylkarbamoyl)-methyl]-2-[(formylhydroxyamino)methyl]-3-fenylpropionamid



Bylo získáno 51 miligramů pevné bílé látky. ^1H NMR: $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$, 7,80 (1H, s), 7,36-7,10 (5H, m), 4,05 (1H, m), 3,85 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,15 (1H, m), 2,91 (1H, m), 2,68 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,80-1,48 (7H, m), 1,40-1,12 (10H, m), 1,08-0,83 (10H, m).
LRMS: 496 [M+Na], 474 [M+H], 472 [M-H].

Biologický příklad A

Demonstrace antibakteriálního účinku sloučeniny 1 (z příkladu 1) a sloučeniny 2 (z příkladu ¹³ 2).

a).

Minimální inhibiční koncentrace (MIC) inhibitorů kmene *E. coli* DH5 α (Genotyp: F- Φ 80d/acZAM15(*IacIZYA-argF*)U169 *deoR recA1 endA1 hsdR17(r_k⁻, m_k⁺)phoA supE44 λ thi-1 gyrA96 relA1*) získaného od společnosti GibcoBRL Life Technologies, *Enterobacter cloacae* (American Type Culture Collection číslo 13047), *Klebsiella pneumoniae* (American Type Culture Collection číslo 13883) nebo *Staphylococcus capitis* (American Type Culture Collection číslo 35661) byly stanoveny podle níže popsaného postupu. Byly připraveny zásobní roztoky testovaných sloučenin (sloučeniny 1 a 2 z příkladu 1, respektive 2 (v obou případech se jednalo o izomer A)) a tři standardních laboratorních antibiotik, kterými byly karbenicilin (Sigma, katalogové číslo C3416), kanamycin (Sigma, katalogové číslo K4000) a chloramfenikol (Sigma, katalogové číslo C1919), přičemž tyto zásobní roztoky byly připraveny rozpuštěním jednotlivých sloučenin v dimethylsulfoxidu a jejich koncentrace byla 10 milimolů/litr. Pro stanovení minimální inhibiční koncentrace bylo použito dvojnásobně zředěné roztoky v živném médiu 2xYT (které obsahovalo 16 gramů/litr typtonu, 10 gramů/litr kvasničného extraktu, 5 gramů/litr chloridu sodného a které bylo získáno od společnosti BIO 101 inc, 1070 Joshua Way, Vista, CA92083, USA), takže bylo získáno 0,05 mililitru média obsahujícího danou sloučeninu/jímku. Inokula byla připravena z kultur kultivovaných přes noc při teplotě 37 °C v živném médiu 2xYT. Hustoty buněk byly

vztahovány k absorbanci při vlnové délce 660 nanometrů (A_{660})=0,1; přípravky se standardizovanou optickou hustotou byly zředěny v poměru 1:1000 živným médiem 2xYT; a každá jímka byla inokulována 0,05 mililitru zředěných bakterií. Mikrotitrová plata byla inkubována při teplotě 37 °C po dobu 18 hodin ve zvlhčovaném inkubátoru. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) (v mikromolech/litr) byla zaznamenávána jako nejnižší koncentrace léčiva, při které docházelo k viditelné inhibici růstu.

Tabulka 1

	MIC (mikromol/litr)				
	karbeni- cilin	chloramfe- nikol	kanamycin	sloučení- na 1	sloučení- na 2
E. coli DH5α	25	3,12	12,5	12,5	6,25
Staphyloco- ccus capitis	<1,56	6,25	<1,56	100	25
Enterobacter cloacae	>200	25	50	50	25
Klebsiella pneumoniae	200	12,5	25	25	12,5

b).

Minimální inhibiční koncentrace (MIC) inhibitorů kmene *Mycobacterium ranae* (American Type Culture Collection číslo 110), *Pseudomonas aeruginosa* (American Type Culture Collection číslo 9027), *Klebsiella pneumoniae* (American Type Culture Collection číslo 10031), *Helicobacter pylori* (American Type Culture Collection číslo 43504), klinických izolátů *Staphylococcus pneumoniae*, rezistentního k aminoglykosidům a

erythromycinu, a *Staphylococcus aureus* (American Type Culture Collection číslo 33591), rezistentního k methicilinu (MR), byly stanoveny podle níže popsaného postupu. Byly připraveny zásobní roztoky testovaných sloučenin (sloučeniny 1 a 2 z příkladu 1, respektive 2 (v obou případech se jednalo o izomer A)) a tři standardních laboratorních antibiotik, kterými byly gentamycin (G), ampicilin (A) a erythromycin (E), přičemž tyto zásobní roztoky byly připraveny rozpuštěním jednotlivých sloučenin v dimethylsulfoxidu a jejich koncentrace byla 10 miligramů/mililitr. Při stanovení byl použit stejný způsob jako v příkladu a) s tím, že média *Mycobacterium ranae* bylo použito se živným médiem Brain Heart Infusion (vyráběným společností GIBCO) a inkubováno 48 hodin při teplotě 37 °C, *Staphylococcus aureus* (MR), *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa* byly použity se živným médiem Nutrient Broth (vyráběným společností DIFCO) a inkubovány 20 hodin při teplotě 37 °C, *Helicobacter pylori* byl použit s agarovou bází Columbia (vyráběnou společností OXOID), která obsahovala 7 procent ovčí krve a inkubován 72 hodin při teplotě 35 °C, *Streptococcus pneumoniae* byl požit s tryptickým sójovým živným médiem (vyráběným společností DIFCO), které obsahovalo 7 procent telecího séra, a inkubován 48 hodin při teplotě 37 °C. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) (v mikrogramech/mililitr) byla zaznamenávána jako nejnižší koncentrace léčiva, při které docházelo k viditelné inhibici růstu.

Pozitivní kontrolní vehikulum (1 procentní dimethylsulfoxid; bez testovaného činidla) způsobovalo růst všech mikroorganismů.

Při negativním slepém pokusu (s vyloučením mikroorganismů; +testovacího činidla) nebyl pozorován růst mikroorganismů.

Tabulka 2

	MIC (mikrogram/mililitr)				
	sloučenina 1	sloučenina 2	Antibiotika		
			G	A	E
<i>M. ranae</i>	0,78	0,2	0,2	nd	nd
<i>S. aureus</i> (MR)	3,13	1,56	0,78	nd	nd
<i>K. pneumoniae</i>	0,2	0,1	0,39	nd	nd
<i>P. aeruginosa</i>	12,5	12,5	0,78	100	nd
<i>H. pylori</i>	0,1	0,1	0,78	0,1	nd
<i>S. pneumoniae</i>	50	12,5	100	3,13	100

nd = nestanoveno

Při dalším experimentu byla stanovována minimální inhibiční koncentrace sloučeniny 1 a produktu připraveného v příkladu 4.13 (sloučeniny 3) proti grampozitivním a gramnegativním bakteriím, přičemž byla použita metoda Microdilution Broth Method podle standardu schváleného National Committee for Clinical Laboratory Standards (*Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*-4. vydání ISBN 1-56238-309-4)

Aktivita proti grampozitivním bakteriím

Bakteriální kmen	MIC (mikrogram/mililitr)		
	Sloučenina 3	Sloučenina 1	Vankomycin
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213 MSSA	8	32	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 MSSA	16	16	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 MSSA	4	8	0,5
<i>Staphylococcus epidermis</i> ATCC 1228	4	8	0,5
<i>Staphylococcus epidermis</i> ATCC 27626	2	8	0,5
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	32	32	1
<i>Enterococcus faecalis</i> (kmen rezistentní k vankomycinu)	8	128	>128
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9314	0,5	0,5	0,25

Aktivita proti gramnegativním bakteriím

Bakteriální kmen	MIC (mikrogram/mililitr)		
	Sloučenina 3	Sloučenina 1	Ciprofloxacin
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	4	4	<0,125
<i>Escherichia coli</i> ATCC 12014	4	4	<0,125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	128	>128	<0,125
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 13047	32	32	<0,125
<i>Morganella morganii</i> ATCC 36030	>128	128	<0,125
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	16	16	<0,125

Aktivity sloučeniny 3 a produktu z příkladu 14 (sloučeniny 4) proti multirezistentnímu klinickému izolátu *Enterococcus faecalis* stanovené způsobem používaným pro okamžité zpracování výsledků jsou uvedeny v následující tabulce, která obsahuje rovněž srovnávací údaje zjištěné stejným způsobem pro známá antibakteriální činidla:

Aktivita proti multirezistentnímu klinickému izolátu
Enterococcus faecalis:

	MIC (mikrogram/mililitr)			
	Sloučenina 3	Sloučenina 4	Ampicilin	Ceftazidim
<i>Enterococcus faecalis</i> ATTC 29212	32	8	0,5	128
<i>Enterococcus faecalis</i> kmen rezistentní k vankomycinu	8	4	>128	>128

Aktivita proti multirezistentnímu klinickému izolátu
Enterococcus faecalis - dokončení:

	MIC (mikrogram/mililitr)			
	Imipenem	Erytromycin	Ciprofloxacin	Vankomycin
<i>Enterococcus faecalis</i> ATTC 29212	1	2	0,5	1
<i>Enterococcus faecalis</i> kmen rezistentní k vankomycinu	>128	>128	>128	>128

Biologický příklad B

i) Klonování genu *Escherichia coli* PDF

Gen *E. coli* PDF byl klonován v pET24a(+) (označeném jako pET24-PDF) a byl použit pro přenos buněk BL21 DE3 získaných od společnosti Novagen Inc. (Madison, Wisconsin, USA). Klony byly rozděleny při 37 °C na agarová plata YT (která obsahovala 8 gramů/litr typtonu, 5 gramů/litr kvasničného extraktu, 5 gramů/litr chloridu sodného, 15 gramů/litr agaru) a byla obohacena 30 mikrogramy/mililitr kanamycinu.

ii) Exprese PDF

20 mililitrů kultury buněk BL21 DE3 hostících pET24-PDF, které byly kultivovány přes noc, bylo použito pro naočkování 500 mililitrů živného média 2xYT (které obsahovalo 16 gramů/litr typtonu, 10 gramů/litr kvasničného extraktu, 5 gramů/litr chloridu sodného) obsahujícího 30 mikrogramů/mililitr kanamycinu. Uvedená směs byla inkubována třepáním ve dvoulitrové zakryté lahvi při teplotě 37 °C do dosažení optické hustoty OD₆₀₀ 0,6. Poté byla kultura indukována přidáním isopropyl-β-D-thiogalaktopyranosy (IPTG), jejíž výsledná koncentrace v médiu byla 1,0 milimol/litr. Indukce byla ponechána probíhat další 3 hodiny při teplotě 37 °C, buňky byly izolovány odstředěním a buněčné pelety byly promyty 250 mililitry solného roztoku pufovaného fosforečnanem (PBS) a skladovány při teplotě -70 °C.

iii) Příprava rozpustné proteinové frakce

Buňky z jednolitrové exprese byly znovu suspendovány v 2 x 25 mililitrech ledově studeného solného roztoku pufovaného fosforečnanem. Buněčná suspenze byla sonikována na ledu pomocí zařízení MSE Soniprep 150 opatřeného médiovou sondou, při vlnové délce 20-25 mikrometrů v 6 x 20 sekundových pulzech. Výsledná suspenze byla následně vyčeřena odstředěním při 20 000 xg po dobu 15 minut. Vyčeřená kapalina byla následně použita pro další čištění uvedeného enzymu.

iv) Čištění PDF

Lyzát *E. coli* z 1 litrové kultivace v solném roztoku pufovaného fosforečnanem (PBS) byl přidán k 2 molárnímu roztoku síranu amonného. Fenyl sefarová kolona o objemu 15 mililitrů byla ekvilibrována při teplotě 4 °C směsí PBS/2 molární roztok síranu amonného a na kolonu byl nanesen uvedený lyzát, který byl následně promyt puforem použitým pro ekvilibraci kolony. Kolona byla vymývána uvedenou směsí, ve které klesala koncentrace síranu amonného z 2 molů/litr na 0 molů/litr, přičemž celkový objem směsi použité pro vymývání činil desetinásobek objemu kolony. Byly odebírány frakce o objemu 5 mililitrů, které byly analyzovány pomocí SDS-PAGE. Frakce obsahující jako hlavní složku 20kDa PDF byly slity dohromady a zahuštěny pomocí membrány 3kDa na objem 5 mililitrů. Tato frakce byla následně nanесena na kolonu Superdex 75 (chromatografické dělení podle velikosti molekul) ekvilibrovanou PBS. Koncentrovaný roztok PDF byl vymýván rychlostí 1 mililitr/minutu při teplotě 4 °C a byly odebírány 5 mililitrové frakce, které byly analyzovány pomocí SDS-PAGE.

Nejčistší frakce byly opět slity dohromady a skladovány při teplotě -70°C .

(v) *Testy PDF in vitro*

Test byl prováděn v jediném 96 jímkovém platu, přičemž výsledná směs, jejíž objem byl 100 mikrolitrů, obsahovala:

- 20 mikrolitrů PDF (4 mikrolitry/mililitr)
- 20 mikrolitrů směsi zahrnující 100 milimolární roztok Hepes o pH 7,0 + 1 molární roztok chloridu draselného + 0,05 % roztok Brij
- 10 mikrolitrů sériově naředěné testované sloučeniny ve 20 procentním dimethylsulfoxidu (DMSO)
- 50 mikrolitrů formyl-Met-Ala-Ser (8 mikromolů/litr)

Doba inkubace činila 30 minut při teplotě 37°C . Volná aminoskupina deformylovaného produktu (kterým byl Met-Ala-Ser) byla detekována fluorescaminem, tak že ke směsi bylo přidáno:

- 50 mikrolitrů 0,2 molárního borátu o pH 9,5
- 50 mikrolitrů fluorescaminu (ve formě roztoku o koncentraci 150 mikrogramů/mililitr v suchém dioxanu).

Fluorescence byla kvantifikována na snímači plata SLT Fluorstar při excitační vlnové délce 390 nanometrů a emisní vlnové délce 485 nanometrů. Standardními porovnávacími reakcemi byla reakce bez inhibitoru, kterou byla získána hodnota odpovídající nulové inhibici a reakce bez přítomnosti enzymu a inhibitoru, kterou byla získána hodnota odpovídající

100 procentní inhibici. Data byla analyzována převodem jednotek fluorescence na procenta inhibice a ze zjištěných údajů byl sestaven graf závislosti procenta inhibice na koncentraci. Data byla dosazena do sigmoidní rovnice

$$y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$$

kde

- A je hodnota odpovídající nulové inhibici,
- B je hodnota odpovídající 100 procentní inhibici a
- C je hodnota IC_{50}
- D je směrnice

Hodnota IC_{50} je koncentrace inhibitoru (v nanomolech/litr) potřebná pro snížení aktivity enzymu na 50 procent.

Bylo zjištěno, že sloučeniny podle předmětného vynálezu inhibují *in vitro* bakteriální PDF. Dále bylo zjištěno, že aktinonin (Sigma, katalogové číslo A-6671) rovněž inhibuje *in vitro* bakteriální PDF.

Biologický příklad C

Demonstrace, že sloučenina 2 inhibuje PDF in vivo

1 Blokování transformylační reakce $tRNA^{i-Met}$ je příčinou rezistence ke sloučenině 2 (diasteromeru/izomeru A)

Trimethoprim specificky inhibuje reduktasu dihydrofolátu, čímž potlačuje všechny tetrahydrofolátové (THF) deriváty, včetně formyltetrahydrofolátu (fTHF), který je substrátem

methionyl-tRNA formyltransferasy (EC 2.1.29). Pokud se do bohatého média obohaceného o thymidin, dodávají z vnějšku všechny nezbytné metabolity, jejichž biosyntéza zahrnuje tetrahydrofolátové (THF) deriváty, jako jsou například pantothenát, methionin, glycin, purinové nukleotidy a thymidin, ve formě prekurzorových sloučenin, potom růstem bakterií v tomto bohatém médiu obohaceném o thymidin (0,3 milimolu/litr) a trimethoprim (100 mikrogramů/mililitr) může docházet k syntéze všech chemických složek normálních buněk s výjimkou f-Met-tRNAⁱ (viz publikace Baumstark a spolupracovníci *J. Bacteriol.* 129:457-471, 1971). Namísto f-Met-tRNAⁱ se do syntézy zapojuje Met-tRNAⁱ, což vede k vytvoření polypeptidů neobsahujících formylovou skupinu na jejich N-koncích, a to nezávisle na působení deformylasy. Jak bylo předpokládáno, bylo zjištěno, že buňky DH5 α kultivované v médiu LB (které obsahovalo 10 gramů/litr typtonu, 5 gramů/litr kvasničného extraktu, 10 gramů/litr chloridu sodného a jehož pH bylo 7,5) obohaceném o trimethoprim a thymidin, jsou rezistentní ke sloučenině 2 (diastereoizomeru A). Prokázáním, že buňky, ve kterých dochází k normálnímu deformylačnímu procesu na exprimovaných proteinech, jsou inhibovány sloučeninou 2A, zatímco neformylované proteiny vzniklé při kultivaci buněk za shora popsaných podmínek nejsou sloučeninou 2A inhibovány bylo prokázáno, že mechanismus účinku sloučeniny 2A spočívá pravděpodobně v inhibici deformylační reakce, ke které dochází působením polypeptidové deformylasy (PDF).

Tabulka 3

Podmínky kultivace	Minimální inhibiční koncentrace (mikromol/litr)
LB	15
LB trimethoprim (100 µg/ml), thymidin (0,3 mmol/l)	>200

2 Vystavení bakterií působení sloučeniny 2A vede k akumulaci proteinů blokových na N-konci

Pokud sloučeniny podle předmětného vynálezu skutečně inhibují polypeptidovou deformylasu (PDF) *in vivo*, potom by následkem vystavení bakterií působení sloučeniny 2A (připravené v příkladu 2, diastereoizomer A) byla akumulace N-formyl-methoninu na N-konci nově syntetizovaných proteinů. Takovéto proteiny by byly blokovány na N-koncích a bylo by nemožné je použít jako substráty pro Edmanovo sekvenování na N-koncích.

Pro ověření této hypotézy byl požadovaný protein exprimován v přítomnosti nebo bez přítomnosti testované sloučeniny. Protein byl izolován, přečištěn a následně podroben sekvenování Edmanovým odbouráváním proteinů, jehož způsob je odborníkovi v dané oblasti techniky dostatečně znám.

Bakteriální buňky transformované exprimovaným vektorem umožňujícím expresi lidské kalpainové malé regulační podjednotky, byly kultivovány do dosažení optické hustoty OD₆₀₀ 0,6 a následně vystaveny po dobu 2,5 hodiny působení isopropyl-β-D-thiogalaktopyranosy (IPTG) pro indukci exprese

heterologických proteinů v přítomnosti 200 mikromolů/litr sloučeniny 2A, v přítomnosti 240 mikromolů/litr karbenicilinu, nebo v přítomnosti kontrolního vehikula. Proteinové extrakty byly odděleny pomocí SDS-PAGE, kalpainové podjednotky byly eluovány a proteinová sekvence byla stanovena Edmanovým odbouráváním pomocí automatického sekvenátoru proteinu ABI. Byla sekvenována stejná množství proteinu, přičemž bylo zjištěno, že výtěžek proteinu ošetřeného sloučeninou 2A byl podstatně snížen o 85 procent ve srovnání se vzorky ošetřenými vehikulem a karbenicilinem.

Kalpainové malé regulační podjednotky byly klonovány z messenger RNA získané z biopsie žaludečního nádoru pomocí sady pro izolaci mRNA Micro Fast Track® verze 2.2 (katalogové číslo K1520-02). Kopie DNA z této mRNA byla syntetizována pomocí syntézního systému Promega Riboclone® cDNA M-MLV-RT(H-), NotI (Promega, katalogové číslo C1660) podle pokynů výrobce. Dvě základní oligonukletidové struktury určené pro použití při polymerasové řetězové reakci (PCR) byly syntetizovány společností Applied Biosystems, Inc., divize Customs Services na základě publikované sekvence kalpainové malé podjednotky (EMBL přírůstkové číslo X04106).

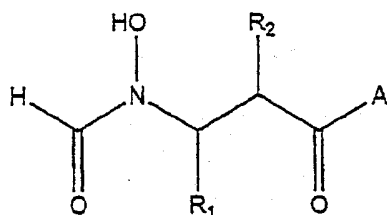
Následně byl klonován kalpainový fragment *HindIII/XhoI* do *HindIII* a *XhoI* exprimovaného vektoru pET24d(+) získaného od společnosti Novagen, Inc (Madison, Wisconsin, USA), přičemž bylo postupováno standardním způsobem. Slitá směs byla použita pro transformaci vhodných buněk DH5α (získaných od společnosti Life Technologies, Grand Island, NY, USA, katalogové číslo 18265-017). Kolonie byly selektovány kultivací přes noc při teplotě 37 °C na platech YT obohacených o 30 mikrogra-

mů/mililitr kanamycinu. Plasmidová DNA byla připravena pomocí minipreparační sady Promega Plus SV a klony obsahující inzerovanou kalpainovou strukturu byly identifikovány pomocí standardních postupů. Sekvence DNA byla potvrzena shora popsaným cyklickým sekvenováním PE Applied Biosystems.

Pro transformaci buněk BL21 DE3 (získaných od společnosti Novagen Inc., Madison, Wisconsin, USA) byl použit kmen *E. coli* klonovaný v pET24d(+) (označený pET24-CANS). Klony byly selektovány při teplotě 37 °C na agarových platech YT (která obsahovala 8 gramů/litr typtonu, 5 gramů/litr kvasničného extraktu, 5 gramů/litr chloridu sodného, 15 gramů/litr agaru) obohacených 30 mikrogramy/mililitr kanamycinu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její z farmaceutického nebo veterinárního hlediska přijatelné soli při výrobě prostředku s antibakteriálními účinky:



(I)

kde

R_1 je atom vodíku, nebo alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituovaná jedním nebo více atomy halogenu;

R_2 je skupina obecného vzorce $R_{10}-(X)_n-(ALK)_m-$, kde

R_{10} je atom vodíku, nebo alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina, arylová skupina nebo heterocyklylová skupina, přičemž kterákoli z těchto skupin může být nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku,

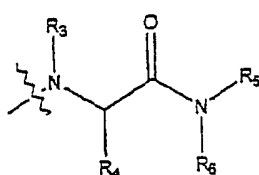
hydroxylovou skupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, aminoskupinou, atomem halogenu (jejichž skupina zahrnuje atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu), trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, skupinou $-\text{COOH}$, skupinou $-\text{CONH}_2$, skupinou $-\text{COOR}^A$, skupinou $-\text{NHCOR}^A$, skupinou $-\text{CONHR}^A$, skupinou $-\text{NHR}^A$, skupinou $-\text{NR}^A\text{R}^B$, nebo skupinou $-\text{CONR}^A\text{R}^B$, kde R^A a R^B jsou nezávisle na sobě alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, a

ALK je lineární nebo rozvětvená dvojvazná alkylénová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylénová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, nebo alkinylénová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, přičemž řetězce těchto skupin mohou být přerušeny jednou nebo více nesusedícími spojkami vybranými ze skupiny zahrnující skupinu $-\text{NH}-$, skupinu $-\text{O}-$ a skupinu $-\text{S}-$,

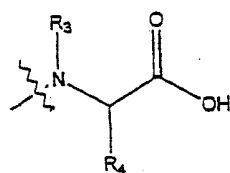
X je skupina $-\text{NH}-$, skupina $-\text{O}-$ nebo skupina $-\text{S}-$, a

m a n nabývají nezávisle na sobě hodnot 0 nebo 1; a

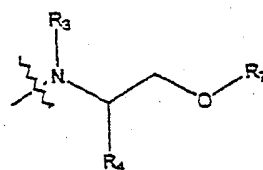
A je (i) skupina obecného vzorce (IA), (IB), (IC) nebo (ID)



(IA)



(IB)



(IC)



(ID)

kde

R_3 je atom vodíku a

R_4 je postranní řetězec přírodní nebo syntetické α -aminokyseliny, nebo

R_3 a R_4 spolu s atomem dusíku a uhlíku, kterým jsou vázány, vytvářejí případně substituovaný nasycený heterocyklický kruh obsahující 5 až 8 atomů, přičemž tento kruh je případně spojen s karbocyklickým nebo druhým heterocyklickým kruhem,

R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo případně substituované alkylové skupiny obsahující od 1 do 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina, arylové skupiny, arylovou skupinou substituované alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heterocyklické skupiny nebo heterocyklickou skupinou substituované alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, nebo

R_5 a R_6 spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, vytvářejí případně substituovaný nasycený heterocyklický kruh obsahující 3 až 8 atomů, přičemž tento kruh je případně spojen s karbocyklickým nebo druhým heterocyklickým kruhem, a

R_7 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo acylová skupina.

2. Způsob léčby bakteriálních infekcí lidí a ostatních živočichů vyznačující se tím, že zahrnuje podávání antibakteriálně účinné dávky sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároku 1 subjektu trpícímu takovouto infekcí.

3. Použití podle nároku 1 nebo způsob léčby podle nároku 2, kde ve sloučenině obecného vzorce (I):

R_1 je atom vodíku, nebo alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku;

R_2 je skupina obecného vzorce $R_{10}-(X)_n-(ALK)-$, kde

R_{10} je atom vodíku, nebo alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina, arylová skupina nebo heteroarylová skupina, přičemž kterákoli

z těchto skupin může být nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, aminoskupinou, atomem halogenu (jejichž skupina zahrnuje atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu), trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, skupinou $-\text{COOH}$, skupinou $-\text{CONH}_2$, skupinou $-\text{COOR}^A$, skupinou $-\text{NHCOR}^A$, skupinou $-\text{CONHR}^A$, skupinou $-\text{NHR}^A$, skupinou $-\text{NR}^A\text{R}^B$, nebo skupinou $-\text{CONR}^A\text{R}^B$, kde R^A a R^B jsou nezávisle na sobě alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, a

ALK je lineární nebo rozvětvená dvojvazná alkylenová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylenová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, nebo alkinylenová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, přičemž řetězce těchto skupin mohou být přerušeny jednou nebo více nesousedícími spojkami vybranými ze skupiny zahrnující skupinu $-\text{NH}-$, skupinu $-\text{O}-$ a skupinu $-\text{S}-$,

X je skupina $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, nebo $-\text{S}-$, a

n je 0 nebo 1; a

R_3 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, a

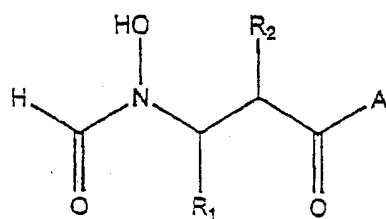
R_4 je postranní řetězec přírodní nebo syntetické α -aminokyseliny, a

R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, nebo

R_5 a R_6 spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, vytvářejí případně substituovaný nasycený heterocyklický kruh obsahující 3 až 8 atomů, a

R_7 je atom vodíku nebo acylová skupina.

4. Sloučenina obecného vzorce (I) nebo její z farmaceutického nebo veterinárního hlediska přijatelná sůl:



(I)

kde

R_1 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituovaná jedním nebo více atomy halogenu;

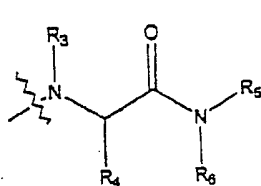
R_2 je skupina obecného vzorce $R_{10}-(ALK)_m-$, kde

R_{10} je atom vodíku, nebo alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina, arylová skupina nebo heterocyklylová skupina, přičemž kterákoli z těchto skupin může být nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, aminoskupinou, atomem halogenu (jejichž skupina zahrnuje atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu), trifluormethylovou skupinou, nitroskupinou, skupinou $-COOH$, skupinou $-CONH_2$, skupinou $-COOR^A$, skupinou $-NHCOR^A$, skupinou $-CONHR^A$, skupinou $-NHR^A$, skupinou $-NR^A R^B$, nebo skupinou $-CONR^A R^B$, kde R^A a R^B jsou nezávisle na sobě alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, a

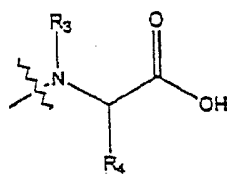
ALK je lineární nebo rozvětvená dvojitá alkylenová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylenová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, nebo alkinylenová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, přičemž řetězce těchto skupin mohou být přerušeny jednou nebo více nesousedícími spojkami vybranými ze skupiny zahrnující skupinu -NH-, skupinu -O- a skupinu -S-, a

m je 0 nebo 1;

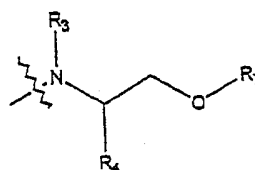
A je (i) skupina obecného vzorce (IA), (IB), (IC) nebo (ID)



(IA)



(IB)



(IC)



(ID)

kde

R₃ je atom vodíku a

R₄ je postranní řetězec přírodní nebo syntetické α-aminokyseliny, nebo

R₃ a R₄ spolu s atomem dusíku a uhlíku, ke kterým jsou vázány, vytvářejí případně substituovaný nasycený heterocyklický kruh obsahující 5 až 8 atomů, přičemž tento kruh

je případně spojen s karbocyklickým nebo druhým heterocyklickým kruhem,

R_5 a R_6 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo případně substituované alkylové skupiny obsahující od 1 do 8 atomů uhlíku, cykloalkylové skupiny, arylovou skupinou substituované alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, nearomatické heterocyklické skupiny nebo heterocyklickou skupinou substituované alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, nebo

R_5 a R_6 spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, vytvářejí případně substituovaný nasycený heterocyklický kruh obsahující 3 až 8 atomů, přičemž tento kruh je případně spojen s karbocyklickým nebo druhým heterocyklickým kruhem, a

R_7 je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo acylová skupina,

přičemž

(i) pokud A je skupina obecného vzorce (IA) nebo (IB) a R_2 je alkylová skupina obsahující od 2 do 5 atomů uhlíku, R_4 není postranní řetězec přírodní α -aminokyseliny nebo postranní řetězec přírodní α -aminokyseliny s ochráněnými funkčními substituenty, acylovanými aminoskupinami a esterifikovanými karboxylovými skupinami;

(ii) pokud A je skupina obecného vzorce (IA) nebo (IB), R_4 není bicyklická arylmethylová skupina;

(iii) pokud A je skupina obecného vzorce (IA) a R_2 je cyklopropylmethylová skupina, cyklobutylmethylová skupina nebo cyklopentylmethylová skupina a jeden ze substituentů R_5 a R_6 je atom vodíku, R_4 není terc. butylová skupina;

(iv) pokud R_1 je atom vodíku a A je skupina obecného vzorce (IA), kde $-NR_5R_6$ je 2-karboxylpyrrolidinová skupina, R_4 je methylová skupina a R_3 je atom vodíku, potom R_2 není atom vodíku;

(v) R_2 není lineární nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový řetězec obsahující od 13 do 24 atomů uhlíku případně substituovaný alkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxyskupinou, methoxylovou skupinou, aminoskupinou, atomem halogenu (jejichž skupina zahrnuje atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu), skupinou $-COOH$, skupinou $-CONH_2$, skupinou $-COOR^A$, skupinou $-NHCOR^A$, skupinou $-CONHR^A$, skupinou $-NHR^A$, skupinou $-NR^AR^B$, nebo skupinou $-CONR^AR^B$, kde R^A a R^B jsou nezávisle na sobě methylové skupiny; a

(vi) pokud R_1 je atom vodíku a A je skupina obecného vzorce (ID), ve které R_5 je methylová skupina a R_6 je atom vodíku, potom R_2 není benzylová skupina.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde

R_1 je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku;

R_2 je skupina obecného vzorce $R_{10}-(ALK)-$, kde

R_{10} je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinyllová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina, arylová skupina nebo heteroarylová skupina, přičemž kterákoli z těchto skupin může být nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, aminoskupinou, atomem halogenu (jejichž skupina zahrnuje atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu), trifluor-methylovou skupinou, nitroskupinou, skupinou $-COOH$, skupinou $-CONH_2$, skupinou $-COOR^A$, skupinou $-NHCOR^A$, skupinou $-CONHR^A$, skupinou $-NHR^A$, skupinou $-NR^A R^B$, nebo skupinou $-CONR^A R^B$, kde R^A a R^B jsou nezávisle na sobě alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, a

ALK je lineární nebo rozvětvená dvojvazná alkylenová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylenová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, nebo alkinylenová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, přičemž řetězce těchto skupin mohou být přerušeny jednou nebo více nesousedícími spojkami vybranými ze skupiny zahrnující skupinu -NH-, skupinu -O- a skupinu -S-;

R₃ je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku,

R₄ je postranní řetězec přírodní nebo syntetické α -aminokyseliny,

R₅ a R₆ jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, nebo

R₅ a R₆ spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, vytvářejí případně substituovaný nasycený heterocyklický kruh obsahující 3 až 8 atomů, a

R₇ je atom vodíku nebo acylová skupina;

přičemž

(a) pokud A je skupina obecného vzorce (IA), potom (i) R₄ není postranní řetězec přírodní α -aminokyseliny nebo

postranní řetězec přírodní α -aminokyseliny s ochráněnými funkčními substituenty, acylovanými aminoskupinami a esterifikovanými karboxylovými skupinami, (ii) R_4 není spojená bicyklická arylmethylová skupina a (iii) R_4 není terc. butylová skupina, pokud R_2 je cykloalkylovou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku; a (iv) R_2 není lineární nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový řetězec obsahující od 13 do 24 atomů uhlíku případně substituovaný alkylovou skupinou obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxyskupinou, methoxylovou skupinou, aminoskupinou, atomem halogenu (jejichž skupina zahrnuje atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu), skupinou $-\text{COOH}$, skupinou $-\text{CONH}_2$, skupinou $-\text{COOR}^A$, skupinou $-\text{NHCOR}^A$, skupinou $-\text{CONHR}^A$, skupinou $-\text{NHR}^A$, skupinou $-\text{NR}^A\text{R}^B$, nebo skupinou $-\text{CONR}^A\text{R}^B$, kde R^A a R^B jsou nezávisle na sobě methylové skupiny; a

(b) pokud R_1 je atom vodíku a A je skupina obecného vzorce (ID), ve které R_5 je methylová skupina a R_6 je atom vodíku, potom R_2 není benzylová skupina.

6. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_1 ve sloučenině obecného vzorce (I) je atom vodíku.

7. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_2 ve sloučenině obecného vzorce (I) je:

případně substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 8 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující od 3

do 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylová skupina;

fenylovou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinou substituovaná alkenylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinou substituovaná alkinylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku, přičemž fenylová skupina v těchto skupinách může být případně substituovaná;

cykloalkylovou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinou substituovaná alkenylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinou substituovaná alkinylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku, přičemž cykloalkylová skupina v těchto skupinách může být případně substituovaná;

heterocyklylovou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, heterocyklylovou skupinou substituovaná alkenylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku nebo heterocyklylovou skupinou substituovaná alkinylová skupina obsahující od 3 do 6 atomů uhlíku, přičemž heterocyklylová skupina v těchto skupinách může být případně substituovaná; nebo

skupina obecného vzorce $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_q^-$ nebo skupina obecného vzorce $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{CH}_2)_q^-$, kde

p je 0, 1, 2 nebo 3 a

q je 1, 2 nebo 3.

8. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_2 ve sloučenině obecného vzorce (I) je methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina, n-pentylová skupina, isopentylová skupina, 3-methyl-but-1-ylová skupina, n-hexylová skupina, n-heptylová skupina, n-acetylová skupina, n-oktylová skupina, methylsulfanylethylová skupina, ethylsulfanylmethylová skupina, 2-methoxyethylová skupina, 2-ethoxyethylová skupina, 2-ethoxymethylová skupina, 3-hydroxypropylová skupina, allylová skupina, 3-fenylprop-3-en-1-ylová skupina, prop-2-in-1-ylová skupina, 3-fenylprop-2-in-1-ylová skupina, 3-(2-chlor-fenyl)pro-2-in-1-ylová skupina, but-2-in-1-ylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cyklopentylmethylová skupina, cyklopentylethylová skupina, cyklopentylpropylová skupina, cyklohexylmethylová skupina, cyklohexylethylová skupina, cyklohexylpropylová skupina, furan-2-ylmethylová skupina, furan-3-methylová skupina, tetrahydrofuran-2-ylmethylová skupina, piperidinylmethylová skupina, fenylpropylová skupina, 4-chlor-fenylpropylová skupina, 4-methylfenylpropylová skupina, 4-methoxyfenylpropylová skupina, benzylová skupina, 4-chlorbenzylová skupina, 4-methylbenzylová skupina nebo 4-methoxybenzylová skupina.

9. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_2 ve sloučenině obecného vzorce (I) je n-butylová skupina, benzylová skupina nebo cyklopentylmethylová skupina.

10. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_3 ve sloučenině obecného vzorce (I) je atom vodíku.

11. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_4 ve sloučenině obecného vzorce (I) je:

skupina charakteristická pro přírodní α -aminokyseliny, jako je například benzylová skupina nebo 4-methoxy-fenylmethylová skupina, ve které mohou být všechny funkční skupiny chráněny, všechny aminoskupiny mohou být acylovány a všechny karboxylové skupiny mohou být převedeny na odpovídající amidy; nebo

skupina obecného vzorce $-[Alk]_nR_9$, kde

Alk je alkylenová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo alkenylenová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, které mohou být případně přerušené jednou nebo více skupinami $-O-$ nebo $-S-$ nebo skupinami $-N(R_{12})-$, kde R_{12} je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku,

n je 0 nebo 1, a

R_9 je atom vodíku nebo případně substituovaná fenylová skupina, arylová skupina, heterocyklylová skupina, cykloalkylová skupina nebo cykloalkenylová skupina nebo (pouze v případech, kdy n je 1) může R_9 dále být hydroxylová skupina, merkaptoskupina, alkylthioskupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku,

aminoskupina, atom halogenu, trifluormethylová skupina, nitroskupina, skupina $-\text{COOH}$, skupina $-\text{CONH}_2$, skupina $-\text{COOR}^A$, skupina $-\text{NHCOR}^A$, skupina $-\text{CONHR}^A$, skupina $-\text{NHR}^A$, skupina $-\text{NR}^A\text{R}^B$, nebo skupina $-\text{CONR}^A\text{R}^B$, kde R^A a R^B jsou nezávisle na sobě alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku; nebo

benzylová skupina substituovaná na benzenovém jádře skupinou obecného vzorce $-\text{OCH}_2\text{COR}_8$, kde

R_8 je hydroxylová skupina, aminoskupina, alkoxylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinou substituovaná alkoxylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkylaminoskupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina, ve které alkylové skupiny obsahují od 1 do 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinou substituovaná alkylaminoskupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku; nebo

heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, ve které může být heterocyklický kruh nesubstituovaný nebo mono- nebo disubstituovaný substituentem vybraným ze skupiny zahrnující atom halogenu, nitroskupinu nebo karboxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, kyanoskupinu, alkanoylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, trifluormethylovou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinu,

formylovou skupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupinu, ve které alkylové skupiny obsahují od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, merkaptoskupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku nebo alkylfenylmethylovou skupinu, jejíž alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku; nebo

skupina obecného vzorce $-CR_aR_bR_c$, kde

R_a , R_b a R_c jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylové skupiny obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinylové skupiny obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinou substituované alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylové skupiny obsahující od 3 do 8 atomů uhlíku; nebo

R_c je atom vodíku a

R_a a R_b jsou nezávisle na sobě fenylové skupiny nebo heteroarylové skupiny, jako je pyridylová skupina; nebo

R_c je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku,

cykloalkylová skupina obsahující od 3 do 8 atomů uhlíku a

R_a a R_b spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, tvoří tříčlennou až osmičlennou cykloalkylovou skupinu nebo pěti- až šestičlenný heterocyklický kruh; nebo

R_a , R_b a R_c spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, tvoří tricyklickou skupinu (například adamantylovou skupinu); nebo

R_a a R_b jsou nezávisle na sobě alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylové skupiny obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinylové skupiny obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, fenylovou skupinou substituované alkylové skupiny obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, nebo stejné skupiny jako níže definovaný substituent R_c kromě atomu vodíku, nebo

R_a a R_b spolu s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, tvoří cykloalkylovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu, a

R_c je atom vodíku, hydroxylová skupina, thiolová skupina, atom halogenu, kyanoskupina, karboxylová skupina, perfluoralkylová skupina obsahující v alkylovém řetězci od 1 do 4 atomů uhlíku, skupina $-\text{CH}_2\text{OH}$, skupina $-\text{CO}_2(\text{alkyl})$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupina $-\text{O}(\text{alkyl})$, ve které alkylová

skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupina -O(alkenyl), ve které alkenylová skupina obsahuje od 2 do 6 atomů uhlíku, skupina -S(alkyl), ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupina -SO(alkyl), ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupina -SO₂(alkyl), ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupina -S(alkenyl), ve které alkenylová skupina obsahuje od 2 do 6 atomů uhlíku, skupina -SO(alkenyl), ve které alkenylová skupina obsahuje od 2 do 6 atomů uhlíku, skupina -SO₂(alkenyl), ve které alkenylová skupina obsahuje od 2 do 6 atomů uhlíku nebo skupina obecného vzorce -Q-W, kde

Q je vazba nebo skupina -O-, skupina -S-, skupina -SO-, skupina -SO₂- a

W je fenylová skupina, fenylalkylová skupina, cykloalkylová skupina obsahující v cyklickém řetězci od 3 do 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující v cyklickém řetězci od 3 do 8 atomů uhlíku, cykloalkenylalkylová skupina obsahující v cyklickém řetězci od 4 do 8 atomů uhlíku, cykloalkenylalkylová skupina obsahující v cyklickém řetězci od 4 do 8 atomů uhlíku, heteroarylová skupina, nebo heteroarylalkylová skupina, přičemž uvedené substituenty W mohou být případně substituované jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující

hydroxylovou skupinu, atom halogenu, kyanoskupinu, karboxylovou skupinu, skupinu $-\text{CO}_2(\text{alkyl})$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CONH}_2$, skupinu $-\text{CONH}(\text{alkyl})$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CON}(\text{alkyl})_2$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{CHO}$, skupinu $-\text{CH}_2\text{OH}$, perfluoralkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkylthiolovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{SO}(\text{alkyl})$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, skupinu $-\text{SO}_2(\text{alkyl})$, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupinu, ve které alkylové skupiny obsahují od 1 do 6 atomů uhlíku, alkylamidoskupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující od 2 do 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující od 3 do 8 atomů uhlíku, cykloalkenylovou skupinu obsahující od 4 do 8 atomů uhlíku, fenyllovou skupinu nebo benzylovou skupinu.

12. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_4 ve sloučenině obecného vzorce (I) je methylová skupina, ethylová skupina, benzylová skupina, 4-chlorbenzylová skupina, 4-hydroxybenzylová skupina, fenylová skupina, cyklohexylová skupina, cyklohexylmethylová skupina, pyridin-3-yl-methylová skupina, terc. butoxymethylová skupina, naftyl-methylová skupina, isobutylová skupina, sek. butylová skupina, terc. butylová skupina, 1-benzylthio-1-methylethylová skupina, 1-methylthio-1-methylethylová skupina, 1-merkpto-1-methylethylová skupina, 1-methoxy-1-methylethylová skupina, 1-hydroxy-1-methylethylová skupina, 1-fluor-1-methylethylová skupina, 2-hydroxyethylová skupina, 2-karboxyethylová skupina, 2-methylkarbamoylethylová skupina, 2-karbamoylethylová skupina a 4-aminobutylová skupina.
13. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_4 ve sloučenině obecného vzorce (I) je terc. butylová skupina, isobutylová skupina, benzylová skupina nebo methylová skupina.
14. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_3 a R_4 ve sloučenině obecného vzorce (I) mohou spolu s atomem dusíku, respektive uhlíku, ke kterým jsou vázány vytvářet případně substituovanou nasycenou heterocyklickou skupinu obsahující 5 až 8 atomů.
15. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_3 a R_4 ve sloučenině

obecného vzorce (I) tvoří spojku mezi atomem dusíku a atomem uhlíku, ke kterým jsou vázány, přičemž touto spojkou může být dvoj vazný zbytek vzorce $-(CH_2)_{3-6}-$, nebo $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$, nebo $-(CH_2)_r-S-(CH_2)_s-$, ve kterých jsou r a s nezávisle na sobě 1, 2 nebo 3, přičemž součet $r+s = 2, 3, 4$ nebo 5.

16. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_5 a R_6 ve sloučenině obecného vzorce (I) jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, terc. butylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, 1,1,3,3-tetramethylbutylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo 2-hydroxyethylovou skupinu.

17. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_5 a R_6 ve sloučenině obecného vzorce (I) spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány tvoří nasycenou pěti- až osmičlennou monocyklickou heterocyklickou skupinu obsahující atom dusíku, která je vázána přes atom dusíku a která může případně obsahovat jako součást kruhu skupinu $-N(R_{11})-$, kde

R_{11} je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, benzylová skupina, acylová skupina nebo skupina chránící aminoskupinu, atom kyslíku, atom síry, skupina SO nebo skupinu SO_2 , přičemž tyto skupiny jsou součástí kruhu, a/nebo může být substituována na jednom nebo více atomech uhlíku substituentem vybraným ze skupiny zahrnující hydroxylovou

skupinu, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, oxoskupinu, ketalizovanou oxoskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, dialkylaminoskupinu, ve které alkylové skupiny obsahují od 1 do 6 atomů uhlíku, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, hydroxymethylovou skupinu, alkoxymethylovou skupinu obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, karbamoylovou skupinu, monoalkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku, dialkylkarbamoylovou skupinu, ve které alkylové skupiny obsahují od 1 do 6 atomů uhlíku nebo hydroxyiminoskupinu.

18. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_5 a R_6 ve sloučenině obecného vzorce (I) spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány tvoří substituovanou nebo nesubstituovanou 1-pyrrolidinylovou skupinu, piperidin-1-ylovou skupinu, 1-piperazinylovou skupinu, hexahydro-1-pyridazinylovou skupinu, morfolin-4-ylovou skupinu, tetrahydro-1,4-thiazin-4-ylovou skupinu, tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl-1-oxidovou skupinu, tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl-1,1-dioxidovou skupinu, thiazolidin-3-ylovou skupinu, hexahydroazipinovou skupinu nebo oktahydroazocinovou cyklickou skupinu.

19. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_5 a R_6 ve sloučenině obecného vzorce (I) spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány tvoří substituovanou nebo nesubstituovanou 1-pyrrolidinylovou skupinu, piperidin-1-ylovou skupinu, 1-piperazinylovou skupinu, hexahydro-1-pyridazinylovou skupinu, morfolin-4-ylovou skupinu, tetrahydro-1,4-thiazin-4-ylovou skupinu, tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl-1-oxidovou skupinu, tetrahydro-1,4-thiazin-4-yl-1,1-dioxidovou skupinu, hexahydroazipinovou skupinu nebo oktahydroazocinovou cyklickou skupinu, přičemž jako příklad substituovaných derivátů uvedených sloučenin je možné uvést 2-(methylkarbamoyl)-1-pyrrolidinylovou skupinu, 2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinylovou skupinu, 4-hydroxypiperidinovou skupinu, 2-(methylkarbamoyl)piperidinovou skupinu, 4-hydroxyiminopiperidinovou skupinu, 4-methoxypiperidinovou skupinu, 4-methylpiperidin-1-ylovou skupinu, 4-benzylpiperidin-1-ylovou skupinu, 4-acetyl-piperidin-1-ylovou skupinu, 4-methyl-1-piperazinylovou skupinu, 4-fenyl-1-piperazinylovou skupinu, 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dekan-8-ylovou skupinu, hexahydro-3-(methylkarbamoyl)-2-pyridazinylovou skupinu a hexahydro-1-(benzyloxykarbonyl)-2-pyridazinylovou skupinu, dekahydroizochinolin-2-ylovou skupinu nebo 1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-ylovou skupinu.

20. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_7 ve sloučenině obecného

vzorce (I) je atom vodíku nebo skupina obecného vzorce $R_{20}C(O)-$

kde

R_{20} je alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, jako je methylová skupina nebo ethylová skupina.

21. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde R_{20} ve sloučenině obecného vzorce (I) je methylová skupina nebo ethylová skupina.

22. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde
A ve sloučenině obecného vzorce (I) je skupina obecného vzorce (IA),

R_1 je atom vodíku,

R_2 je n-butylová skupina, benzylová skupina nebo cyklopentylmethylová skupina,

R_3 je atom vodíku,

R_4 je terc. butylová skupina, isobutylová skupina, benzylová skupina nebo methylová skupina,

R_5 je atom vodíku nebo methylová skupina a

R_6 je methylová skupina.

23. Použití podle nároku 1, způsob podle nároku 2 nebo sloučenina podle nároku 4, kde
A ve sloučenině obecného vzorce (I) je skupina obecného vzorce (IB),

R₁ je atom vodíku,

R₂ je n-butylová skupina, benzylová skupina nebo cyklopentylmethylová skupina,

R₃ je atom vodíku,

R₄ je terc. butylová skupina, isobutylová skupina, benzylová skupina nebo methylová skupina.
24. (1S-Dimethylkarbamoylethyl)amid kyseliny 2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl] hexanové nebo jeho z farmaceutického nebo veterinárního hlediska přijatelná sůl.
25. (1S-Dimethylkarbamoyl-2,2-dimethylpropyl)amid kyseliny 2R (nebo S)-[(formylhydroxyamino)-methyl]-3-cyklopentylpropionové nebo jeho z farmaceutického nebo veterinárního hlediska přijatelná sůl.
26. Sloučenina podle nároku 4 popsaná v kterémkoli z příkladů 1 až 3, 5 až 13, nebo 15-78, nebo její z farmaceutického nebo veterinárního hlediska přijatelná sůl.
27. Antibakteriální farmaceutický nebo veterinární prostředek vyznačující se tím, že zahrnuje sloučeninu

podle kteréhokoli z nároků 4 až 26 spolu s farmaceuticky nebo veterinárně přijatelnou pomocnou látkou nebo nosičem.

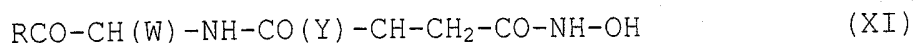
28. Způsob identifikace antibakteriálních sloučenin vyznačující se tím, že zahrnuje

(i) hromadné *in vitro* testování sloučenin se zaměřením na jejich aktivitu inhibice polypeptidové deformylasy (PDF),

(ii) testování sloučenin, které vykazují uvedenou aktivitu, se zaměřením na jejich schopnost inhibovat růst bakterií.

29. Použití sloučenin inhibujících aktivitu bakteriální polypeptidové deformylasy (PDF) při výrobě antibakteriálního prostředku nebo činidla, přičemž

(i) touto sloučeninou není sloučenina obecného vzorce (XI)



kde

(a) R je cyklická aminoskupina,

W je atom vodíku, methylová skupina, isopropylová skupina, isobutylová skupina nebo benzylová skupina a

Y je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, benzylová skupina, 4-chlorfenylmethylová skupina, 4-nitro-

fenylmethylová skupina nebo 4-aminofenylmethylová skupina; nebo

(b) R je 2-pyridylaminoskupina nebo 2-thiazolylaminoskupina,

W je isopropylová skupina a

Y je n-pentylová skupina; nebo

(c) R je diethylaminoskupina,

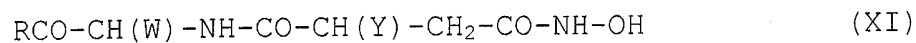
W je methylová skupina nebo isopropylová skupina a

Y je n-pentylová skupina;

nebo (ii) uvedenou sloučeninou není sloučenina obsahující dvojvaznou piperazin-1,6-dylovou skupinu.

30. Způsob léčby bakteriální infekce nebo likvidace bakteriální kontaminace vyznačující se tím, že zahrnuje podávání pacientovi trpícímu takovouto infekcí nebo kontaminací, nebo aplikaci na takto infikované nebo kontaminované místo antibakteriálně účinného množství sloučeniny inhibující aktivitu bakteriální polypeptidové deformylasy (PDF), přičemž

(i) touto sloučeninou není sloučenina obecného vzorce (XI)



kde

(a) R je cyklická aminoskupina,

W je atom vodíku, methylová skupina, isopropylová skupina, isobutylová skupina nebo benzylová skupina a

- Y je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 6 atomů uhlíku, fenylová skupina, benzylová skupina, 4-chlorfenylmethylová skupina, 4-nitrofenylmethylová skupina nebo 4-aminofenylmethylová skupina; nebo
- (b) R je 2-pyridylaminoskupina nebo 2-thiazolylaminoskupina,
- W je isopropylová skupina a
- Y je n-pentylová skupina; nebo
- (c) R je diethylaminoskupina,
- W je methylová skupina nebo isopropylová skupina a
- Y je n-pentylová skupina;

nebo (ii) uvedenou sloučeninou není sloučenina obsahující dvojvaznou piperazin-1,6-diylovou skupinu.