

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.04.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.04.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9904866**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.04.2002**
(Věstník č. 4/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/FR00/00999**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/63222**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 3708

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 H 17/075
A 61 K 31/7048
A 61 P 31/04
A 61 P 31/16

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA S. A., Antony, FR;

(72) Původce:

Demasse Jacques, Montevrain, FR;
Klich Michel, Villemomble, FR;
Musicki Branislav, Paris, FR;

(74) Zástupce:

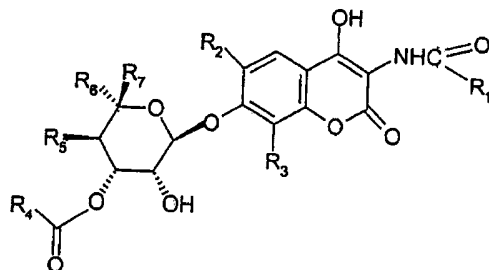
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové aromatické amidy substituované ribózou,
způsob jejich přípravy a jejich léčebná aplikace

(57) Anotace:

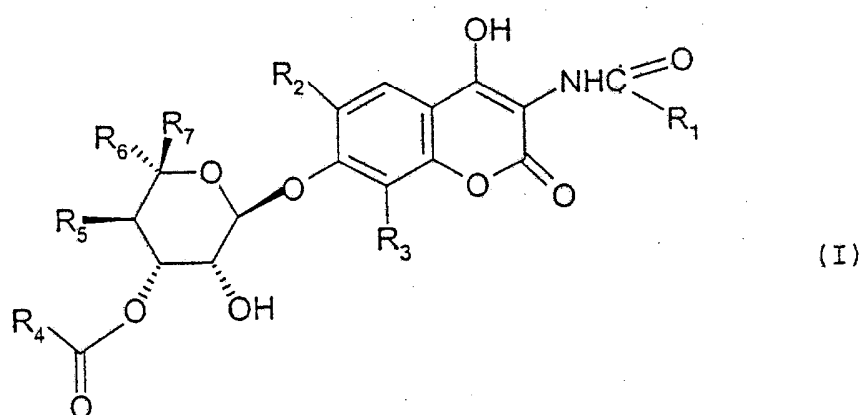
Sloučeniny vzorce I mají antibiotické vlastnosti a mohou být užívány pro léčení citlivých zárodečných infekcí, zvláště stafylokoků a také bakteriálních infekcí jako je například chřipkový hemophylus.



Nové aromatické amidy substituované ribózou, způsob jejich přípravy a jejich léčebná aplikace

Předmětem vynálezu jsou nové aromatické amidy substituované ribózou, způsob jejich přípravy a jejich léčebné použití.

Předmět vynálezu se týká sloučenin s následujícím chemickým vzorcem (I):



kde:

R_1 představuje radikální alkyl, alkenyl nebo alkynyl, O-alkyl, O-alkenyl nebo O-alkynyl, přičemž se jedná o rozvětvenou lineární nebo cyklickou formu, obsahující až 8 atomů uhlíku, který může být případně nahrazen jedním nebo více atomy halového prvku, nebo eventuálně přerušen atomem kyslíku, síry nebo dusíku, radikální aryl nebo aralkyl obsahující až 18 atomů uhlíku, který však může být případně nahrazen, heterocyklický aromatický nebo nearomatický radikál, mono nebo polycyklický, který může být případně nahrazen, radikál NH_2 , $NHalk_1$ nebo $NHalk_2$, $NHalk_3$ nebo $NHOalk_4$, alk_1 , alk_2 , alk_3 a alk_4 představující radikální alkyl obsahující až 8 atomů uhlíku,

R_2 představuje atom vodíku nebo atom halového prvku,

R_3 představuje atom vodíku, radikál alkyly obsahující až 8 atomů uhlíku nebo atomu halového prvku,

R_4 představuje radikál NHR' nebo $NHOR''$, ve kterém R' nebo R'' , které mohou být naprosto stejné, ale také nemusí, znázorňují atom vodíku, radikál alkylu, alkenylu nebo lineárního alkynylu, přičemž se jedná o rozvětvenou nebo cyklickou formu obsahující až 8 atomů uhlíku, radikál arylu obsahující až 14 atomů uhlíku nebo eventuálně jeho substituenta,

R_5 představuje atom vodíku nebo radikálu O-alkylu obsahujícího až 8 atomů uhlíku,

R_6 představuje radikál alkylu nebo CH_2 -O-alkylu, kde alkyl představuje radikální alkyl obsahující až 8 atomů uhlíku,

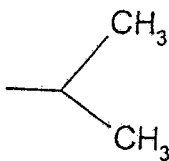
R_7 představuje atom vodíku nebo radikálního alkylu obsahujícího až 8 atomů uhlíku, nebo R_6 a R_7 se pojí s uhlíkem, který je uzavírá do cyklu, stejně jako jejich adiční soli s bázemi.

Jako příklady báze můžeme uvést soli utvářené s aminy, jako je arginin, lyzin, ionty Na^+ , K^+ , NH_3^+ , $N(alk)_3^+$ znázorňující radikál alkylu obsahujícího až 8 atomů uhlíku.

Podle definice substituentů:

- radikál alkylu, alkenylu nebo alkynylu je výhodně radikál metylu, etylu, propylu, izopropylu, n-butylu, izobutylu, terbutylu, decylu nebo dodecylu, vinylu, alylu, etynylu, propynylu, cyklobutylu, cyklopentylu nebo cyklohexylu,
- halový prvek je výhodně fluor nebo chlor, nebo brom,
- radikál arylu je výhodně radikál fenylu.

Předmět vynálezu je zvláště zaměřen na sloučeninu s chemickým vzorcem (I), kde R_1 představuje radikál alkylu obsahujícího až 4 atomy uhlíku, například radikál



sloučeniny s chemickým vzorcem (I), kde R_1 představuje radikál benzoylu, sloučeniny s chemickým vzorcem (I), kde R_2 představuje atom vodíku, sloučeniny s chemickým vzorcem (I), kde R_3 představuje radikál metylu, sloučeniny s chemickým vzorcem (I), kde R_5 je radikál OCH_3 , sloučeniny s chemickým vzorcem (I), kde R_6 a R_7 představují radikál metylu nebo radikál etylu, stejně jako ty, ve kterých R_6 a R_7 tvoří společně s uhlíky, které je uzavírají, radikální cyklopentyl.

Mezi sloučeninami výhodnými podle předmětu vynálezu, je možné uvést sloučeniny s chemickým vzorcem (I), kde R_4 představuje radikál $NH-O-CH_2-C\equiv CH$.

Předmět vynálezu se zvláště týká sloučenin, jejichž příprava je níže popsána v experimentální části a zvláště pak produkty z příkladů 10 a 11, Produkty s obecným chemickým vzorcem (I) se zvláště vyznačují velmi dobrou antibiotickou aktivitou pro anaerobní gramov⁺ bakterie, jako jsou například stafylokoky, streptokoky, pneumokoky, enterokoky, listeria.

Sloučeniny podle předmětu vynálezu mohou být tedy užívány jako léky pro léčení citlivých zárodečných infekcí a zvláště pak pro léčení stafylokoků, jako jsou například infekce krve a stafylokokové, zhoubné lícni nebo kožní stafylokokové, hnisavá infekce kůže, hnisavá zranění, spáleniny, sněť slezinná, záněty podkožní tkáně, erysipely a akné, stafylokokové jako jsou například primitivní nebo chřipkové akutní angíny, zápal plic a průdušek, plicní hnisání, streptokokové jako jsou akutní angíny, záněty ucha, zánět dutin, spála, pneumokokové jako například záněty plic, bronchitida a záškrť. Produkty předmětu vynálezu jsou také aktivní proti bakteriálním infekcím jako je například chřipkový hemophylus.

Předmětem vynálezu jsou tedy sloučeniny s chemickým vzorcem (I), stejně jako jejich farmaceuticky přijatelné soli, jako léky.

Předmětem vynálezu jsou zvláště léky se shora uvedeným chemickým vzorcem, který představuje nejvýhodnější sloučeninu.

Předmětem vynálezu je také farmaceutické složení zahrnující aktivní principy pro alespoň jeden z léků, které byly popsány výše.

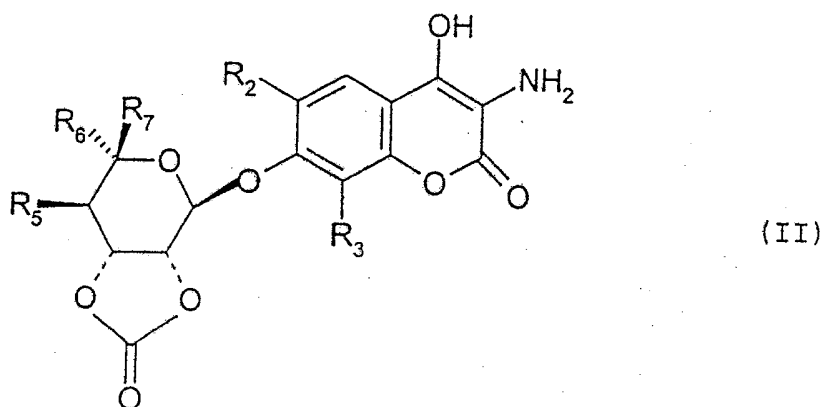
Tato složení mohou být aplikována bukalní, rektální, parenterální nebo lokální cestou vhodnou aplikací na kůži a sliznici, ale nejvýhodnější aplikací je bukalní nebo inoktální cesta.

Tyto sloučeniny mohou být v pevném nebo kapalném stavu a mohou být v dnes běžně užívaných farmaceutických formách, jako například v jednoduchých nebo cukrem pokrytých tabletách, želatinových kapslích, granulích, čípcích, injekčních přípravcích, v mastích, krémech, gelech, přičemž tyto formy jsou připravovány podle známých klasických metod. Aktivní ingredience zde mohou být přičleněny s mast'ovým základem, který je klasicky užíván v tomto farmaceutickém složení, jako například pudr, arabská guma, laktoza, škrob, magnesium stearatu, kakaové máslo, vodnaté nebo nevodnaté prostředky, tučné prostředky zvířecího nebo rostlinného původu, deriváty parafynu, glykoly, různé zvlhčovací, disperzní nebo emulsifikační prostředky, ochranné prostředky.

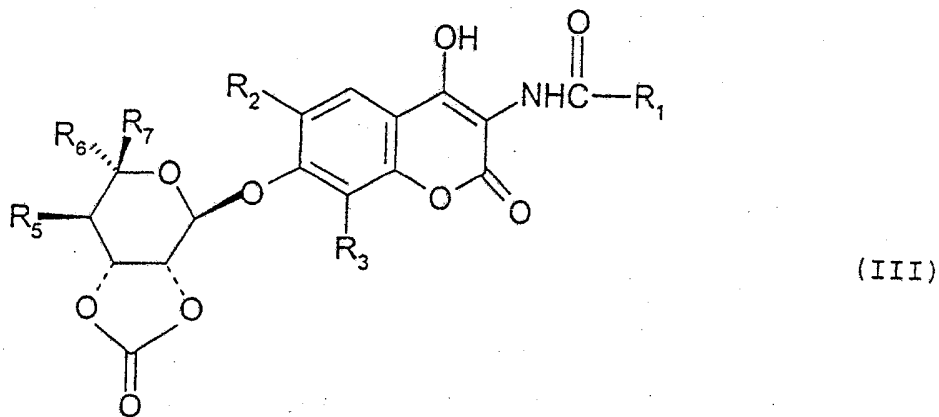
Tyto sloučeniny mohou být také v práškové formě, která je určena k rozpuštění vhodným prostředkem, jako je například apyrogenní sterilní voda.

Podávaná dávka se liší v závislosti na stavu léčeného, tedy na stavu pacienta, dále pak podle administrativních cest a zvažovaného produktu. Může to být například mezi 50 a 3000 mg za den, orální nebo inoktáží formou pro dospělého.

Předmět vynálezu se dále týká způsobu výroby sloučenin s chemickým vzorcem (I), vyznačující se tím, že sloučenina s chemickým vzorcem (II):



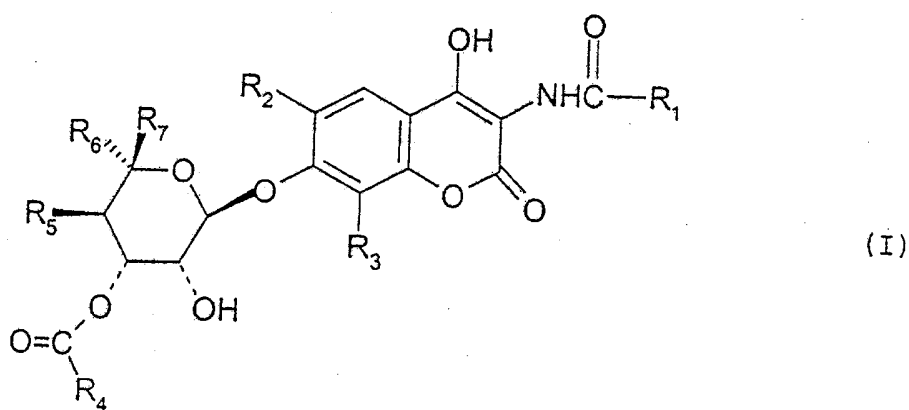
je podrobena reakci se sloučeninou s chemickým vzorcem $R_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Hal}$ ve které R_1 zachovává svůj předešlý smysl a Hal představuje atom halového prvku pro získání sloučeniny s chemickým vzorcem (III):



která je podrobena reakci se sloučeninou s chemickým vzorcem (IV)

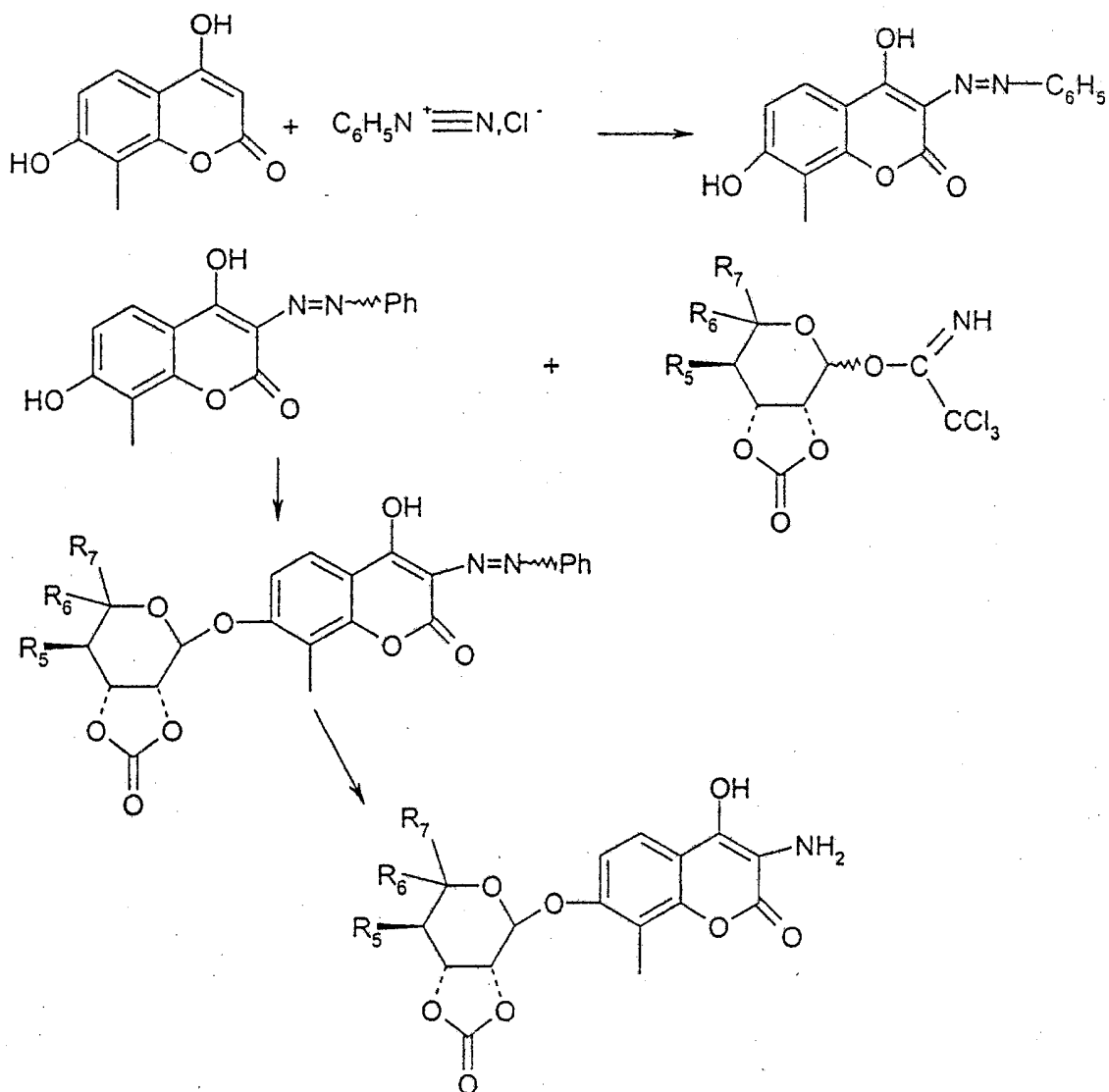


a tím je získána sloučenina s chemickým vzorcem

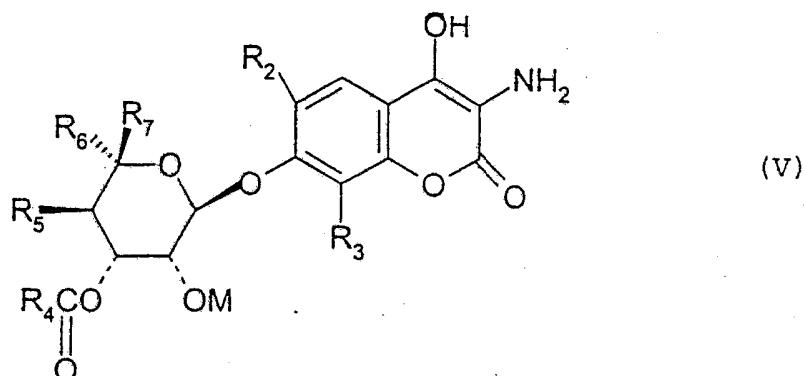


Předmětem vynálezu jsou také nové chemické produkty sloučenin s chemickými vzorci (II) a (III). Podle výhodného způsobu výroby, Hal je atom chloru.

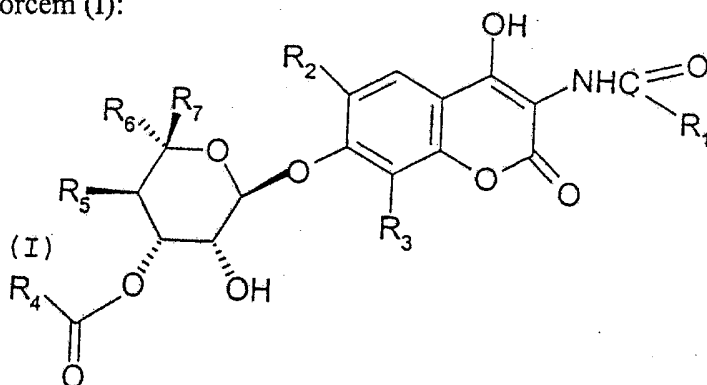
Sloučeniny s chemickým vzorcem (II), které jsou využívány jako spouštěcí produkty výrobního procesu podle vynálezu, mohou být připraveny jak bude níže popsáno v experimentální části. Výroba sloučenin s chemickým vzorcem (II), která je popsána v experimentální části, může být znázorněna následujícím způsobem:



Předmět vynálezu se dále týká způsobu, vyznačující se tím, že sloučenina s chemickým vzorcem (V):



ve které si substituenty zachovávají svůj předešlý smysl a OM představuje radikál blokovaného hydroxyly, který je podroben reakci se sloučeninou s chemickým vzorcem $R_1\text{COHal}$, kde R_1 si zachovává svůj předešlý smysl a Hal představuje atom halového prvku, dále je pak podroben reakci uvolňující funkci OH, čímž je získána sloučenina s chemickým vzorcem (I):



Produkty s chemickým vzorcem (V), které jsou využívány jako spouštěcí produkty, jsou také nové a jsou tedy také předmětem vynálezu.

Sloučeniny s chemickým vzorcem (V) mohou být připraveny podle postupu popsaného v experimentální části. Experimentální část může být charakterizována následovně:

Příprava 1: 4, 7 - dihydroxy-8-metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyran-2-on

Stádium A: $\text{C}_6\text{H}_5 \text{N}^+ \equiv \text{N}, \text{Cl}^-$

Při 10° C nalijeme 30,86 ml anilinu do 138 ml 36% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Přidáme roztok obsahující 23,32 g dusitanu sodného a 123 ml vody a to při teplotě mezi 0 až 5° C. Obdržíme sloučeninu, kterou podrobíme při 5° C po 45 minut. Tímto postupem obdržíme produkt, který využijeme následujícím způsobem.

Stádium B: 4, 7-dihydroxy-8-metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyran-2-on

33,75 g 4, 7-dihydro-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on vložíme do 1,1 l etanolu. Přidáme 138,3 g octanu sodného a také 150 ml produktu, který jsme získali ze Stádia A. Podrobíme reakční směs míchání po dobu 30 minut a přidáme 460 ml vody. Mícháme po dobu jedné hodiny. Obdržený produkt opláchneme ve vodě nebo v metyl kyanidu a v eteru. Po uschnutí obdržíme 87,34 g požadovaného produktu.

Příprava 2: cyklický 2, 3-karbonát a 1-(2,2,2-trichloroetanimidát) 6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-L-lyxo-hexopyranozy

Stádium A: 2,3 karbonát cyklické 6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-L-lyxo-hexopyranozy

Do 2 l dichloro 1,2-etanu vložíme 50 g 6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-L-lyxo-hexopyranozy. Přidáme 44,3 g diimidazol karbonylu. Ponecháme odtékat po dobu 3h 30 minut a současně ponecháme produkt získat okolní teplotu koncentrací. Obdržíme 120 g produktu, který chromatografujeme na křemíku propíraném směsí metylen chlorid/aceton 9-1, Takto získáme 23,19 g požadovaného produktu.

Stádium B: cyklický 2,3 karbonát a 1-(2,2,2-trichloro-etanimidát) 6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-L-lyxo-hexopyranozy

276 mg uhličitanu cesného, 18,17 g produktu připraveného po dobu Stádia A a 16 ml kyanidu trichlorometanu vložíme do 250 ml metyl chloridu. Směs mícháme 3 hodiny. Přidáme 7 ml kyanidu trichlorometanu. Mícháme 1 hodinu a obdržený produkt usušíme a

propíráme se směsí cyklohexanu acetátu etylu (5-5). Takto získáme 27,01 g požadovaného produktu.

Příklad 1: Kyselina cyklopropyl-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-cyklopropanamid

Stádium A: 7-[(2,3-O-carbonyl-6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]]-4-hydroxy-8-metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyran-2-on

36,7 g produktu z Přípravy 1 a 25 g produktu z Přípravy 2 vložíme do 500 ml metyl chloridu. Přidáme 1,2 ml BF_3 , Et_2O . Mícháme po dobu 20 hodin při teplotě 20°C . Přidáme 100 ml vody, následně mícháme, filtrujeme a odčeříme. Sraženinu omyjeme v metylen chloridu, odčeříme, omyjeme organické fáze ve vodě, sloučíme, sušíme a koncentrujeme. Přidáme 500 ml éteru. Mícháme 1 hodinu při teplotě 20°C a 15 minut při teplotě 0°C . Reakční medium je odděleno, opláchnuto a omyto v éteru. Takto obdržíme 30 g požadovaného produktu (71 %).

Stádium B: 3-amino-7-[(2,3-O-karbonyl-6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]]-4-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

30 ml vody, 1,8 g octanu sodného a 1,7 g ditioničitanu vložíme do suspenze obsahující 1,5 g produktu z minulého stádia a 15 ml etanolu. Reakční médium začne odtékat za 30 minut, přičemž odtékání trvá 10 minut. Filtrujeme. Teplotu zvýšíme na 20°C a ochladíme na 0°C . Následně separujeme, éterem vytvoříme pastu, separujeme a sušíme. Takto obdržíme požadovaný produkt (858 mg).

Stádium C: N-[7-[(2,3-O-karbonyl-6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-cyklopropankarboxamid

20 ml etyl acetátu vložíme do 1 g produktu z předešlého stádia. Reakční médium je stěrkou rozmělněno. Přidáme 250 mg pyridinu. Přidáme 256 mg cyklopropan chloridu kyseliny karboxylové. Mícháme 1 hodinu a 30 minut při teplotě 20°C . Rozpustíme se 100 ml etyl acetátu a 50 ml vody. Reakční medium je přelito, omyto uhličitanem kyseliny

sodné, vodou a kyselinou hydrochlorečnatou, následně je sušeno, filtrováno a koncentrováno. Získaný produkt je chromatografován na křemíku při propírání směsí hexan/etyl acetátu (1-1). Takto získáme požadovaný produkt.

Stádium D: Kyselina cyklopropyl-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-cyklopropanamid

82 μ l cyklopropylaminu a 283 μ l 1,8-diazabicyklo [5,4,0] undek-7-enu vložíme do roztoku obsahujícího 453 mg produktu z předešlého stádia a 10 ml DMF. Mícháme po dobu 20 hodin při teplotě 20° C. Přilejeme rozředěný roztok fosforečnanu monosodného. Extrakt je přenesen s etyl acetátem, přičemž následuje omytí vodou, sušení, filtrování a koncentrace. Je získáno 563 mg produktu, který je chromatografován propíráním směsí heptan/ethylu acetátu 30-70, Propíráme metanolem, přičemž 312 mg získaného produktu tvoří pastu se směsí etyl acetátu/metanolu 8-2. Následuje separace, následně koncentrace a tímto způsobem je získáno 113 mg požadovaného produktu. R_f = 0,18 heptan/etyl acetátu 30-70,

Příklad 2: Kyselina (1-metyletoxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-cyklopropan-karboxamid

102 mg hydridu sodného je přidáno do suspenze obsahující 237 mg hydrochloridu izopyloxyaminu a 7,5 ml DMF. Mícháme po dobu 1 hodiny při teplotě 20° C. Přidáme 0,25 ml triethylaminu a produktu získaného ve Stádiu C z Příkladu 1, Reakční médium je ohřáto na teplotu 50° C na dobu 3 hodin, následně je přidáno 150 mg DMAP a teplota je udržována na 50° C po dobu celé noci. Následně je přidáno 150 mg DMAP a 132 mg hydrochloridu izopyloxyaminu.

Mícháme po dobu 20 hodin při teplotě 50° C. Reakční médium je ochlazeno na 20° C, následně vlito do normálního roztoku ledově chladné kyseliny chlorovodíkové, přičemž následuje extrakce etyl acetátem, omytí vodou, sušení, filtrování a koncentrace. 253 mg získaného produktu je chromatografováno na křemíku propíraného směsí heptan/etyl acetátu 3-7. Tímto způsobem je získáno 48 mg požadovaného produktu, přičemž r_f = 0,15.

Příklad 3: Kyselina (2-propynyloxy)karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-cyklopropan-karboxamid

1,0 ml 3 molárního roztoku LiClO_4 v Et_2O je přidáno do suspenze obsahující 302 mg produktu získaného ve Stádiu C z Příkladu 1 a 5 ml éteru. Směs je rozmělněna na prášek a následně podrobena ultrazvuku po dobu 15 minut. Mícháme po dobu 5 hodin a následně přidáme 15 ml roztoku $\text{LiClO}_4/\text{Et}_2\text{O}$. Reakční médium je podrobno míchání po dobu 16 hodin při teplotě 20°C , zředíme etyl acetátem a omyjeme vodou, následně sušíme, filtrujeme a koncentrujeme. Získáme 365 mg produktu, který je chromatografován na křemíku, propírán směsí hexan/etyl acetátu 4-6 a následně směsí metanol/etyl acetátu 40-60, Tímto způsobem je získáno 36 mg požadovaného produktu.

Stejně jako předešlým způsobem jsou získány následující produkty:

- Kyselina (1-metyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-benzenacetamid
- Kyselina etoxy-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranzyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-benzenacetamid
- (1R-trans) Kyselina etoxy-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2,2-dimetyl-3-etenyl-cyklopropanamid
- Kyselina cyklopropyl-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-benzenacetamid
- Kyselina cyklopropyl-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-benzenpropanamid

- Kyselina (1-metyletoxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-benzenpropanamid

- Kyselina butoxy-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-metyl-propanamid

- Kyselina propoxy-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-metyl-propanamid

- Kyselina cyklopropyl-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-cyklobutanamid

Příprava 3: 3-amino-7-[[6deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(2-propynyloxy)amino]karbonyl]-2-O-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

Stádium A: 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-2-0-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-3-0[(trietylsily)oxy]-.alfa.-L-lyxo-hexopyrano-zyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

28,0 g produktu P, který je dále připraven, je hydrogenován pod zmenšeným tlakem za přítomnosti paladia na uhlíku. Paladium je odfiltrováno, následuje opláchnutí s THF, poté následuje koncentrace pod zmenšeným tlakem. Je získáno 32,48 g produktu, který je očištěn na křemíku propíraném směsí hexan/etyl acetátu 6-4.

Stádium B: 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-2-0-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-3-0[(trietylsily)oxy]-.alfa.-L-lyxo-hexopyrano-zyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-3-(fenylazo)2H-1-benzopyran-2-on

3,54 g anilinu je přidáno do 143 ml normálního roztoku kyseliny chlorovodíkové při teplotě 0° C. Mícháme po dobu 15 minut při teplotě 0° C a přidáme roztok s 2,9 g

dusitanu sodného v 30 cm³ vody. Dále přidáme roztok s 14,39 g octanu sodného v 150 ml vody. Mícháme po dobu 15 minut, následně přidáme roztok obsahující produkt z předešlého stádia rozpuštěný v 150 ml etanolu. Mícháme po dobu 15 minut, za teploty 0° C a přidáme 300 ml AcOEt. Reakční médium je přelito, omyto sodíkem kyseliny fosforečné, sušeno a koncentrováno. Získáme 34 g produktu, který je očištěn chromatografií na křemíku propíraného hexanem, následně směsí hexan/etyl acetátu 60-40, Tímto způsobem je získáno 17,55 g požadovaného produktu.

Stadium C: 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-2-0-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8 metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyra-2-on

57,5 ml molárního roztoku Bu₄NF v THF je přidáno do roztoku obsahujícího produkt, který byl získán z předešlého stádia v 400 ml THF. Mícháme po dobu 5 hodin při teplotě 0° C. Reakční médium je omyto nasyceným roztokem NaH₂PO₄, přelito, koncentrováno a usušeno. 34 g získaného produktu je očištěno chromatografií na křemíku propíráním hexanem 60 AcOEt 40, Tímto způsobem je získáno 17,55 g požadovaného produktu.

Stádium D: 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-3-0-[(2-propynyloxy)-amino] karbonyl] -2-0-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8 metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyran-2-on

a) 17,55 g produktu získaného z předešlého stádia je rozpuštěno při teplotě 0° C v 250 ml chloridu metylenu. Je přidáno 9,62 g DMAP a 9 g chloroformát paranitrofenolu. Mícháme po dobu 1 hodiny a přidáme 1,40 g chloroformát paranitrofenolu. Reakční médium je koncentrováno pod zmenšeným tlakem.

b) V druhé baňce, kde je dusík při teplotě 0° C, je hydrochlorid propargyloxyl-aminu suspendovaný v 250 ml DMF. Je přidáno 6,7 g hydridu sodného. Reakční směs je míchána po dobu 1 hodiny, přičemž poté je produkt, který byl získán ve Stádiu a), do kterého je předešlý roztok přidán, vložen do 250 ml DMF při teplotě 0° C. Reakční médium je mícháno po dobu 1 hodiny, poté očištěno ve směsi vodnatého roztoku kyselého fosforečnanu sodného a éteru, přičemž následuje filtrování, omytí eterem a sušení. Tímto způsobem je získáno 16,06 g požadovaného produktu.

Stádium E: 3-amino-7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-3-0-[[[(2-propynyl-oxy)-amino]karbonyl]-2-0-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl] oxy]-4-hydroxy-8 metyl-2H-1-benzopyran-2-on

Suspenze obsahující 16 g produktu z předešlého stádia, 22,7 g ditioničitanu sodného, 10,7 g octanu sodného, 400 ml vody a 90 ml etyl alkoholu je ponořeno do olejové lázně při teplotě 85° C. Reakční médium je mícháno po dobu 60 minut a následně filtrováno. Filtrát je vložen do ledové lázně po dobu 2 hodin, přičemž následuje separace a obdržené krystaly jsou omyty vodou. Po usušení je získáno 10,26 g požadovaného produktu.

Produkt P: 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-2-0-)]tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-O-(trietylsilyl)-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl[oxy]-4-(difenylmetoxy)-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

Stádium A: 4-(difenylmetoxy)-8-metyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2H-1-benzopyran-2-on

55 g 4-hydroxy-8-metyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2H-1-benzopyran-2-on je vloženo do 250 ml bezvodného dimetylformamidu ohřátého na 40° C a následně je po kapkách vloženo roztok obsahující 58,3 g difenyldiazometanu, který je rozpuštěn v 250 ml DMF. Přidávání je uskutečněno po dobu 3 hodin a to při udržování teploty na 40° C. Několik porcí 3 g difenyldiazometanu je znovu přidáno a mícháno po dobu jedné hodiny za teploty 40° C. Reakční médium je očištěno ve 2 l eteru síry. Organický roztok je omyt ve vodnatém roztoku bikarbonátu sodného s roztokem uhličitanu sodného (0,1 M), s vodou a se solnou vodou, přičemž následuje odpaření do sucha. Zbytek je míchán ve směsi izopropyl eter-hexanu (1-2), přičemž následuje separace a sušení nerozpustné části. Tímto způsobem je získáno 20,5 g požadovaného produktu.

TLC CH₂Cl₂-AcOEt (95-5). R_f = 0,44

Stádium B: 4-(difenylmetoxy)-7-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

35 ml 0,9 M roztoku kyseliny solné v metanolu je přidáno do roztoku obsahujícího směs 20 g produktu ze Stádia A, 100 ml dichlorometanu a 100 ml metanolu. Směs je

podrobena míchání po dobu 2 hodin a okolní teplotě a rozpouštědlo ponecháme odpařit. Zbytek je rozptýlen do absolutního etanolu ochlazeného na 0° C. Nerozpustná část je separována, následně propláchnuta ledově studeným alkoholem a poté eterem síry a usušena. Takto je získáno 15,53 g produktu, který je rozpuštěn v eteru, je separován a usušen. Tímto způsobem je získáno 14,54 g požadovaného produktu.

NMR ¹H Mhz, CDCl₃ , ppm)

δ 2.31 (s, 3H), 5.62 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.78 (d, 1H, J= _Hz), 7.75 (d, 1H, J= _Hz), 6.99 do 7.10 (m, _H), 7.30 do 7.42 (m, _H).

Stádium C: 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-(difenyloxy)-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

Směs 91,13 g produktu ze Stádia B, 58,6 g 6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-L-lyxo-hexopyranozy a 80 g trifenylofosfinu v 900 ml dichlorometanu je ochlazená na 0° C. Po kapkách přidáme 60 ml diizopropylazodikarboxylátu. Mícháme po dobu 1 hodiny za okolní teploty. Je přidáno 34 g trifenylofosfinu a 25 ml diizopropylazodikarboxylátu. Mícháme po dobu 1 hodiny při okolní teplotě. Přidáme 34 g trifenylofosfinu a 25 ml diizopropylazodikarboxylátu a mícháme po dobu 12 hodin při okolní teplotě. Reakční médium je koncentrováno ve vakuu, následně chromatografováno propláchnutím směsí toluenu/izopropyl alkoholu (95-5). Po sloučení částí, odpaření rozpouštědel a rekrystalizaci z izopropyl eteru je získáno 86,33 g požadovaného produktu.

NMR ¹H (300 Mhz, CDCl₃ , ppm)

δ 1,13 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.69 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 3.38 (d, 1H, J= 10 Hz), 3.60 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.64 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 6, (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.39 (m, 10H).

Stádium D: 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-3-O-(trietylsilyl)-alfa-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-(difenyloxy)-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

26,6 g imidazolu a 70,15 ml diizopropyl-etylaminu je přidáno do roztoku ochlazeného na 0° C, který obsahuje 80 g produktu z předchozího stádia a 600 ml

dichlorometanu. Po kapkách přidáváme 33,5 ml chloridu trietylsilylu. Mícháme po dobu 1 hodiny při okolní teplotě. Reakční médium je omyto vodným roztokem fosforečnanu dihydrogen sodného, 1 M, vodou a solnou vodou, následně je usušeno na síranu hořečnatém, filtrováno a koncentrováno. Takto je získáno 98,58 g produktu, který je očištěn chromatografií na křemíku propíraného směsí dichlorometan acetonu (0,8 až 1 %). Tímto způsobem je získáno 46,5 g požadovaného produktu.

NMR ^1H (300 Mhz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$, ppm)

δ 0,60 (q, $_{\text{H}}$, $J = \text{Hz}$), 0,74 (q, $_{\text{H}}$, $J = \text{Hz}$), 0,97 (t, $_{\text{H}}$, $J = \text{Hz}$), 1,00 (t, $_{\text{H}}$, $J = \text{Hz}$), 1,10 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,74 (s, 1H), 3,31 (d, 1H, $J = \text{Hz}$), 3,54 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H, $J = \text{Hz}$), 5,50 (s, 1H), 5,65 (d, 1H, $J = \text{Hz}$), 6,35 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, $J = \text{Hz}$), 7,81 (d, 1H, $J = \text{Hz}$), 7,40 (m).

Stádium E: 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-2-O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-O-(trietylsilyl)-alfa-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-(difenylmetoxy)-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

19 ml dihydropyranu a 400 mg PTSA je přidáno do roztoku obsahujícího 67 g produktu z předešlého stádia a 1litru dichlorometanu. Mícháme po dobu 40 minut za okoni teploty a následně přidáme 300 mg PTSA. Po 30 minutách je přidáno 100 mg PTSA, následně dalších 100 mg PTSA. Mícháme po dalších 20 minut a následně je přidán kyselý uhličitán sodný. Mícháme po dobu 10 minut, přičemž reakční médium je rozpuštěno ve směsi hexan/etyl acetátu (1-2), omyto vodou a solnou vodou, následně je usušeno a filtrováno a následuje odpaření roupouštědel. Obdržený produkt byl chromatografován propláchnutím směsí heptan/etyl acetátu (4-1). Tímto způsobem je získáno 77,9 g požadovaného produktu.

NMR ^1H (300 Mhz, DMSO-d_6 , ppm)

δ 0,64 (q, $_{\text{H}}$, $J = \text{Hz}$), 0,73 (q, $_{\text{H}}$, $J = \text{Hz}$), 0,95 do 1,32 ($_{\text{H}}$), 2,25 (s, $_{\text{H}}$), 2,27 (s, $_{\text{H}}$), 3,30 (d, $_{\text{H}}$, $J = \text{Hz}$), 3,4 (d, $_{\text{H}}$, $J = \text{Hz}$), 3,50 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,53 (s, $_{\text{H}}$), 3,54 (s, $_{\text{H}}$), 4,04 do 4,15, 4,36(dd $_{\text{H}}$, $J = \text{Hz}$), 4,94(1), 4,96 (b), 5,50 (bs, H), 5,65(bs),

6.37(s, 1H), 7.15 (d, $_H$, $J =$ $_Hz$), 7.19 (d, $_HH$, $J =$ $_Hz$), 7.81 (m, 1H), 7.30 do 7.44, 1,47 do 2.00

Příklad 4: Kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-benzamid

60 μ l triethylaminu a 50 μ l benzyl chloridu je přidáno do roztoku obsahujícího 200 mg produktu z Přípravy 3 a 4 ml metylen chloridu. Mícháme po dobu 1 hodiny a 30 minut při teplotě 0° C. Následně teplotu zvýšíme na 20° C. Reakční médium je nalito do směsi ledu a monofosforečnanu sodného, přičemž následuje extrakce metylen chloridem, sušení, filtrace a koncentrace. Je přidáno 400 ml metanolu při 20° C, 40 mg TsOH a H₂O. Mícháme po dobu 2 hodin a při teplotě 20° C, následuje rozředění metylen chloridem, omytí vodou, sušení, filtrování a koncentrace. Takto je získáno 90 mg produktu. Vodná část je extrahována etyl acetátem, přičemž následuje sušení, filtrování a koncentrace. Je získáno 75 mg produktu. Těchto 90 mg a 75 mg se sloučí. Podrobíme chromatografii na křemíku proplachovaném metylen chloridem, etyl acetátem, kyselinou octovou 80-20-1, Tímto způsobem je získáno 105 mg požadovaného produktu.

Příklad 5: Kyselina (2-propynyloxy) karbamická 3'-ester 7-[(6-deoxy-6-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-manopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-3-[1-(metoxyimino)etyl]8-metyl-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-on

139 mg kyseliny 2-metoxyiminopropanoické a 250 mg pentafluorofenolu je rozpuštěno při teplotě 20° C v 10 ml metylen chloridu. Je přidáno 270 mg DCC, které je rozpuštěno v 10 ml metylen chloridu. Mícháme po dobu 2 hodin a 30 minut při teplotě 20° C, přičemž následuje filtrace. Filtrát je koncentrován, následně znovu rozpuštěn v 10 ml DMF. Takto získaných 5 mg roztoku je mícháno při teplotě 20° C v dusíkatém prostředí a je přidáno 250 mg produktu z Přípravy 3. Mícháme po dobu 16 hodin a za teploty 20° C, přičemž následuje rozpuštění s metylen chloridem, omytí vodou, sušení, filtrace a koncentrace. Získaný zbytek je rozpuštěn v 5 ml metanolu při teplotě 20° C. Přidáme 80 mg TSOH a 1H₂O. Mícháme po dobu 5 hodin a při teplotě 20° C. Reakční médium je očištěno chromatografií na křemíku proplachovaném směsí metyl chloridu, etyl acetátu a

kyseliny octové 80-20-1, následně hexan etyl acetátem 50-50, Tímto způsobem je získáno 100 mg požadovaného produktu, $rf = 0,1$,

Příklad 6: N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-0-[[2-propynyloxy) amino] karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8 metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-(2-pyridinylmetoxy)-acetamid

Stádium A: etyl 2-[(2-pyridinyl)metoxy]-acetát

0,530 g hydridu sodného se přidá po dobu 20 minut při 0°C do roztoku 1g 2-hydroxymetylpyridinu a DMF. 1,6 ml chlorethyl acetátu je přidáno při 0°C . Přidáme 2 ml roztoku sodné kyseliny fosfátové, poté je reakční medium koncentrováno pod zmenšeným tlakem. Získaný produkt je chromatografován na křemíku propíraném se směsí metylen chloridu a metanolu 90-10, Je získáno 4,5g produktu, který je chromatografován na křemíku, propíraném se směsí metylen chloridu a metanolu 90-10, Po vyčištění je získáno 1,30g požadovaného produktu.

Stádium B: 2 - [(pyridinyl)metoxy] kyselina octová

3,7 ml 2 N uhličitanu sodného je přidáno do roztoku, obsahujícího 1,3g produktu, získaného podle předchozího stádia, a 10 ml etanolu. Míchá se po dobu 1 hodiny, reakční medium je nastaveno na pH menší než 7 přidáním běžného roztoku kyseliny solné, následuje koncentrace pod sníženým tlakem, navázání acetonu a filtrace. Matečné destiláty jsou koncentrovány a je získáno 1,01g žádaného produktu.

Stádium C: N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-3-0-[[2-propynyloxy) amino] karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8 metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-(2-pyridinylmetoxy)-acetamid

0,2g produktu z Přípravy 3, 0,065g produktu ze Stádia B, 0,053g HOBt a 0,075g EDCS a 6 ml metylen chloridu se míchá po dobu 30 minut. Po zkoncentrování do sucha, je získán produkt, který je chromatografován na křemíku propíraném s metylen chloridem a metanolem 90-10, Je získáno 148mg produktu, který je navázán v metanolu, přidá se 40mg PTSA. Získaný produkt je chromatografován propírá se se směsí metylen chloridu a metanolu 90-10, Získá se 0,110g žádaného produktu.

Příklad 7: Kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-[(1,2,5-tiadiazol-3-yl)oxy]-acetamid

Stádium A: 2-[1,2,5-tiadiazol-3-yl)oxy]-kyselina octová

5,93 ml 2N roztoku uhličitanu sodného je přidáno do roztoku obsahujícího 1 g éteru 2-[1,2,5-tiadiazol-3-yl)oxy]-kyseliny octové a 5ml etanolu. Mícháme po dobu 2 hodin. Reakční médium je přizpůsobeno pH 5-6 přidáním roztoku kyseliny solné, následuje koncentrování a tímto způsobem je získáno 1,054 g produktu. Chromatografujeme na křemíku propíraném směsí metylen chlorid metanol 90-10,

Stádium B: Kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-[(1,2,5-tiadiazol-3-yl)oxy]-acetamid

0,105 g produktu z předešlého stádia je očištěno při 0° C v 10 ml metylen chloridu. Přidáme 2 kapky DMF a 0,126 ml oxalylchloridu. Reakční médium je mícháno po dobu 30 minut, následně je koncentrováno pod zmenšeným tlakem a vloženo do metylen chloridu. Přidáme 0,164 ml pyridinu a 0,200 g produktu z Přípravy 3, který je rozpuštěn v 10 ml metylen chloridu. Mícháme po dobu 20 minut. Reakční médium je očištěno v ledově chladném roztoku chloridu sodného, přičemž následuje extrakce metylen chloridem a sušení. Získaný produkt je chromatografován na křemíku propíraném směsí metylen chlorid metanol 90-10, 76 mg získaného produktu je vloženo do 4 ml metanolu. Přidáme 22 mg PTSA a mícháme po dobu 30 minut, přičemž následuje koncentrace pod zmenšeným tlakem. Získaný produkt je očištěn chromatografií na křemíku propíraném směsí metyl chloridu a metanolu 95-5. Tímto způsobem je získáno 30 mg požadovaného produktu.

Stejně jako předešlým způsobem jsou získány následující produkty:

- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-[(5-metyl-izothiazol-3-yl)oxy]-acetamid

- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-[[2'-ethyl-[2,5'-bithiazol]-4-yl)metoxy]-acetamid
- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-oxy)-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-[(1-oxydo-2-pyridinyl)metoxy]-acetamid
- kyselina (trans)-(2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2,2-dimetyl-3-(2-metylpropyl)-cyklopropankarboxamid
- kyselina (1R-trans) (2-propynyloxy)- karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2,2-dimetyl-3-etyl-cyklopropankarboxamid
- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- 2-fenoxy-acetamid
- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- benzamid
- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- 2- propyl-cyklopropankarboxamid
- kyselina trans-(2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- 2-(metoxymetyl)-cyklopropankarboxamid
- kyselina trans-(2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester 2-(butoxymetyl)-N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- cyklopropankarboxamid

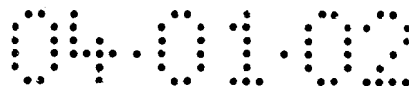
- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- benzen-acetamid
- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- 2-(1-hydroxy-Propyl)-cyklopropankarboxamid
- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- 2- [(fenyl-metoxymetyl)-cyklopropankarboxamid
- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- 4-pyridinkarboxamid 1-oxid
- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- 3-pyridinkarboxamid 1-oxid
- 2-propenyl 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(2-propynyloxy) amino]karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran -3-karbamat
- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- 5-thiazolekarboxamid
- N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(2-propynyloxy)amino]karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-alfa-(hydroxymetyl)-benzenacetamid (izomer A)
- N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(2-propynyloxy)amino]karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-alfa-(hydroxymetyl)-benzenacetamid (izomer B)

- N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- 4-metyl-1-piperazine karboxamid
- N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(2-propynyloxy)amino]karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- 3-hydroxy-2-fenoxy-propanamid (izomer A)
- N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(2-propynyloxy)amino]karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- 3-hydroxy-2-fenoxy-propanamid (izomer B)
- N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(2-propynyloxy)amino]karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- 5-metyl-4-hexenamid
- N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(2-propynyloxy)amino]karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]- 2,2,2-trifluoro-acetamid

Příprava 4: 6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-2,3-O-(1-metyl etyliden)-L-lyxohexopyranóza

Stádium A: [4S-[4-.alfa.,5-.alfa.(S*)]]-β,β-dietyl-2,2-dimetyl-5-(hydroxymetyl)-α-metoxo-1,3-dioxolan-4-etanol

400 ml 1M etyl magnesia hořčnatého, rozpuštěného v THF je vloženo do 250 ml tetrahydrofuranu (THF), přičemž mícháme po dobu 15 minut a následně vložíme 25,2 g .Delta.-lakton 2-O - metyl - 3,4- O - (1 - metyletyliden) - L- kyseliny arabinové a 126 ml THF. Mícháme po dobu 1 hodiny a 30 minut, zatímco se teplota reakčního média vrací k okolní teplotě. Reakční médium je očištěno ve směsi 480 g ledově chladné vody (1:1) a mícháme po dobu 15 minut. Vodná část je odlita a je přidáno 80 g chloridu sodného. Vodná část je znovu odlita s metylen chloridem. Organická fáze (THF+metylen chlorid) se sloučí, suší na síranu sodném, je filtrována, poté odpařena do sucha ve vakuu v lázni 50° C. Po usušení je získáno 32,9 g požadovaného produktu.



Stádium B: .Delta.-lakton 5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-2,3-O-(1-metyletyilden)-L-kyseliny lyxonické

450 ml dimetylsulfoxidu (DMSO), 246 ml triethylaminu (TEA) a 45,6 g produktu získaného ve Stádiu A je vloženo do 450 ml metylen chloridu. Po částech je vloženo 90 g komplexního pyridin trioxid sulfidu, při udržování teploty pod 30° C. Mícháme po dobu 2 hodiny a 30 minut. Následně je vloženo 500 ml eteru a reakční médium je očištěno v 500 g ledu a vody (1:1). Po odlití je vodná část znovu odlita s 500 ml eteru. Organické fáze jsou sloučeny, sušeny na síranu sodném, filtrovány, následně odpařeny do sucha ve vakuu. Je získáno 66 g produktu. Extrakce se provádí třikrát s 250 ml eteru a omývá se s 150 ml vody. Organické fáze jsou znovu sloučeny, sušeny na síranu sodném, filtrovány, následně odpařovány do sucha ve vakuu. Tímto způsobem je možné získat 39 g požadovaného produktu.

Stádium C: 6 - deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-2,3-O-(1-metyl etyilden)-L-lyxohexopyranoza

39 g produktu z předešlého stádia je vloženo do 390 ml tetrahydrofuranu (THF). Reakční médium je ochlazeno na 0° C, následně je vloženo 120 ml 1,5M roztoku DIBAH v toluenu a to při držení teploty na 0° C. Mícháme 1 hodinu a 30 minut při volném zvyšování teploty. 500 ml 1M vodného roztoku sodíku a dvojitého vínanu a draslíku je očištěno v reakčním médiu při držení teploty pod 20° C. Mícháme po dobu 1 hodiny a při okolní teplotě. Po odlití je vodná část extrahována s metyl chloridem. Organické fáze jsou sloučeny (THF + metylen chlorid), sušeny na síranu hořečnatém, filtrovány a následně odpařeny do sucha. Tímto způsobem je možné získat 38,46 g požadovaného produktu.

Stádium D: 6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-L-lyxohexopyranoza

67,7 g produktu z předešlého stádia, 183 ml 0,1N kyseliny sírové jsou vloženy do 183 ml vody. Reakční médium je ohřáto na 70° C po dobu 2 hodin a 30 minut a následně je ponecháno, aby se teplota vrátila na okolní teplotu. Následně je přidán uhlíčitán barnatý, aby upravil pH zhruba na 7-8. Médium je filtrováno, následně proplachováno 60 ml vody. Filtrát je koncentrován ve vakuu při 45° C. Zbytek je přidán do 50 ml etyl acetátu, následně je roztok ponechán odpařování do sucha ve vakuu. Tato operace se opakuje 3x za sebou,

přičemž každá z těchto částí je s přidáním 50 ml AcOEt. Získaný olej je rozpuštěn v 50 ml metylen chloridu. Reakční medium je znovu filtrováno. Po odpaření metylen chloridu je získáno 55,87 g produktu. Ten je vzat a přidán do 80 ml eteru a je míchán po dobu 3 hodin a při okolní teplotě, následuje separace, propláchnutí minimálním množstvím eteru, následuje sušení v troubě ve vakuu při 45° C. Tímto způsobem je získáno 28,32 g požadovaného produktu. M.p. = 100° C

Příklad 8: N-[7-[[6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(5-metyl-1H-pyrol-5-yl)karbonyl)-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-metyl-propanamid

Stádium A: 6-deoxy-5-C-ethyl-6-C-metyl-4-O-metyl-L-lyxohexopyranoza cyklická 2,3-karbonát

Směs 3,083g 6- deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-L-lyxohexopyranozy a 50ml metylen chloridu je ochlazeno na 0° C. Přidá se 3,4g 1,1 karbonyldiimidazolu a 0,168 ml 1,8-diazo-bicyklo[5-4-0]-undek-7-enu, následuje přilítí 30ml 1M roztoku hydrofosforečnanu sodného a extrakce s metylen chloridem. Organické fáze jsou promyty s vodou, sušeny, filtrovány a koncentrovány. Je získáno 4,09g surového produktu, který je použit, jak je popsáno v následujícím stádiu.

Stádium B: 6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-L-lyxo-hexopyranozid cyklický 2,3-karbonát a 1-(2,2,2-trichloroetanimidat)

3,05g trichloroacetonitrilu se po kapkách přidá ke směsi 78mg uhličitanu cesného, 20ml metylen chloridu a 3,97g produktu podle Stádia A. Směs je míchána po 16 hodin za okolní teploty, následuje filtrace a koncentrace. Získá se 5,29g požadovaného produktu.

Stádium C: 7-[(2,3-O-karbonyl-6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozil)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyran-2-on

0,13 ml eterátu trifluoridu boritého [BF₃(OEt)₂] je vloženo do směsi obsahující 90 ml metylen chloridu, 3,10 g 4,7-dihydroxy-8-metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyran-2-onu a 4,7 g produktu z předchozího stádia, přičemž následuje filtrace a koncentrace. Je získáno

7,05 g produktu, který je očištěn FLASH chromatografií na křemíku propíraném směsí metylen chlorid izopropanolu 95-5. Takto je získán produkt, který krystalizuje z eteru, následuje separace a sušení pod sníženým tlakem. Touto cestou je získáno 2,32 g požadovaného produktu.

Stádium D: 3-amino-7-[(2,3-O-karbonyl-6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozil)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

Směs 2,32 g obdrženého produktu ve Stádiu C, 200 ml etanolu a 232 mg 10 % paladia na uhlíku je vloženo pod vodíkový tlak (zhruba 1400 mbaru) na 2 hodiny. Reakční médium je filtrováno, omyto směsí etanol metylen chloridu a koncentrováno rotačním vypařovačem pod sníženým tlakem. Je získáno 1,54 g požadovaného produktu.

Stádium E: N-[7-[(2,3-O-karbonyl-6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozil)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-metyl-propanamid

0,55 ml pyridinu a 0,4 ml izobutyrylu chloridu je vloženo po kapkách do směsi 1,5 g produktu z předešlého stádia a 30 ml metylen chloridu. Reakční médium je mícháno po dobu jedné hodiny, následně je očištěno ve 20 ml 1M směsi hydrofosforečnanu sodného, následně je extrahováno metylen chloridem. Organické fáze jsou omyty, sušeny, filtrovány a koncentrovány. Tímto způsobem je získáno 1,8 g požadovaného produktu.

Stádium F: N-[7-[(6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozil)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-metyl-propanamid

Roztok obsahující 303 mg produktu z předešlého stádia, 5 ml metanolu a 1,4 ml 0,5 N vodného roztoku hydroxidu sodného je mícháno po dobu 2 hodin. 50 ml 1 M vodného roztoku hydrofosforečnanu sodného je očištěno a následně extrahováno metylen chloridem, omyto vodou, sušeno, filtrováno a koncentrováno. Tímto způsobem je získáno 270 mg požadovaného produktu.

Stádium G: N-[7-[(6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(5-metyl-1H-pyrol-5-yl)karbonyl)-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozil)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-metyl-propanamid

260 mg produktu získaného v předešlém stádiu, 4 ml dimetylformamidu, 0,168 ml (1,8-diaza-bicyklo[5-4-0]-undek-7-enu) a 152 mg 2-2-2-trichloroethylu 5-metyl 2-pyrolkarboxylátu je mícháno po dobu 4 hodin za okolní teploty. Reakční médium je očištěno ve 20 ml 1M vodného roztoku hydrofosforečnanu sodného, následuje extrakce etyl acetátem. Organické fáze jsou sloučeny, sušeny, filtrovány a koncentrovány. Je získáno 260 mg surového produktu, který je očištěn chromatografií na křemíku propíraném směsí metylen chlorid metanolu 95-5. K 110 mg takového produktu je přidáno 27 mikrolitrů 1,8-diaza-bicyklo [5,4,0]-undek-7-enu a 3 ml metylen chloridu. Mícháme po dobu 1 hodiny za okolní teploty, následuje očištění ve 3 ml 1 M vodného roztoku hydrofosforečnanu sodného. Podrobíme extrakci s metylen chloridem. Organické fáze jsou omyty vodou, sloučeny a sušeny na síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány. Tímto způsobem je získáno 100 mg požadovaného produktu.

M.p. = 140-142° C.

Příklad 9: Kyselina (2-propynyloxy)- karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.L-lyxo-hexopyranozil)-oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-metyl-propanamid

303 mg produktu získaného v předešlém příkladu v předposledním stádiu, 3 ml pyridinu, 60 mg chloristanu litného a 610 mg hydrochloridu O-propargyl hydroxylaminu je mícháno po dobu 50 hodin při okolní teplotě. Reakční médium je vloženo do mrazicí skříně na 3 dny, následně je znovu mícháno po dobu 4 hodin, poté je očištěno v 10 ml vody, následně extrahováno metylen chloridem. Organické fáze jsou omyty, sušeny na síranu hořečnatém, filtrovány a koncentrovány. Je získáno 420 mg produktu, který je očištěn chromatografií na křemíku (eluován metylen chlorid-metanolem 95-5). Je získáno 170 mg 3/2 regioizomerického produktu ve směsi 75-25.

Příprava 5: [7r-(7.alfa.,8.beta.,9.beta.,10.alfa.)]-4-hydroxy)-7-[[10-metoxy-8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-9-[(triethylsilyl)-oxy]-6-oxaspiro[4,5]dekan-7-yl)oxy]-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

Stádium A: [4S-[4.alfa.,5.alfa.(S*)]]-2,2-dimetyl-5-[(1-hydroxyklopentyl) metoxy metyl]-1,3-dioxolan-4-metanol

20 ml roztoku dibrombutanu (106 ml dibrombutanu je 200 ml THF) je vloženo do směsi obsahující 43 g hořčíku, 100 ml THF a jodový krystal. Reakční směs je umístěna pod ultrazvuk. Přidá se 1,7 litrů THF. Přidá se zbytek dibrominátového roztoku. Míchá se po dobu 2 hodin a 30 minut. Při 17° C se přidá roztok obsahující 80,37 g delta-laktonu 2-0-metyl-3,4-0-(1-metyletyliden)-L-kyseliny arabonové a 1 litr THF. Míchá se po dobu 4,5 hodin při okolní teplotě. Reakční medium se zchladí na 0° C a přidá se nasycený roztok chloridu amonného. Po usazení je odstraněna organická fáze a extrakce je realizována s roztokem etyl octanu s 20% heptanu, následuje omytí, sušení a odpařování do sucha. Získá se 111,85 g požadovaného produktu.

Stádium B: [3'As-(3'a.alfa.,7'.alfa,7'a.beta.)]-7'-metoxy-dihydro-spiro[cyklopentan-1,6'-[6H]-1,3-dioxolo[4,5-c]pyran]-4'(3aH)-on

221 g PySO₃ je přidáno do roztoku obsahujícího 111 g produktu připraveného ve Stádiu A a směsi jednoho litru metylen chloridu, 1 litr DMSO, 0,607 l triethylaminu. Mícháme po dobu 2 hodin při okolní teplotě.

Reakční médium je očištěno ve vodném roztoku kyselé fosfatázi sodíku, přičemž následuje extrakce s etyl acetátem, heptanovou směsí (1-1), sušení, filtrování a odpaření do sucha. Tímto způsobem je získáno 57,7 g požadovaného produktu.

Stádium C: [8R-(8.alfa.,9.alfa,10.beta.)]-10-metoxy-6-oxaspiro [4,5]-dekan-7,8,9-triol

157 ml 1,5 M roztoku hydridu dibutylhlinitku v toluenu je přidáno za teploty -5° C do roztoku obsahujícího 56 g produktu z předešlého stádia a 300 ml THF.

Je mícháno za teploty -3°C po dobu 1 hodiny. Přidáme 1 litr 1 M roztoku dvojitého vlnanu sodíku a draslíku. Mícháme po dobu 15 minut za okolní teploty. Reakční médium je extrahováno směsí etyl acetátu heptanu 1-1, omyto vodou, následně solnou vodou, sušeno a odpařeno do sucha. Vzniklý zbytek je míchán při teplotě 70°C za přítomnosti 150 ml 0,1 N roztoku kyseliny sírové a 150 ml vody po dobu 2,5 hodin. Reakční médium je ochlazeno na okolní teplotu, přičemž následuje filtrace a odpaření do sucha. Tímto způsobem je získáno 49 g požadovaného produktu.

Stádium D: [7R-(7.alfa.,8.beta.,9.beta.,10.alfa.)]-7-[(8,9-dihydroxy-10-metoxi-6-oxaspiro[4,5]-dekan-7-yl)oxy]-4-(difenylmetoxy)-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

45,30 g DIAD je přidáno po kapkách za teploty 0°C do směsi obsahující 49 g produktu z Přípravy 3, 73 g 4-(difenylmetoxy)-7-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on, který byl připraven tak, jak je popsáno v Přípravě 6 a 59 g trifenylfosfinu. Mícháme po dobu 1,5 hodiny za okoní teploty. 1 ekvivalent trifenylfosfinu a DIAD jsou přidány při teplotě 0°C . Rozpouštědla jsou odpařena, následuje jejich přenesení do eteru a požadovaný produkt je získán.

Stádium E: [7R-(7.alfa.,8.beta.,9.beta.,10.alfa.)]-4-(difenyl-metoxi)-7-[[8-hydroxy-10-metoxi-9-[(trietylsily)oxy]-6-oxaspiro[4,5]-dekan-7-yl)oxy]-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

15,21 g chloridu trietylsilanu je přidáno za teploty 0°C do roztoku obsahujícího 48 g produktu z předchozího stádia a 400 ml chloridu metylenu. Reakční médium je mícháno po dobu 1 hodiny při teplotě 0°C , omyto 1 M roztokem fosforečnanu kyseliny sodné, vymácháno vodou a následně sušeno. Získaný produkt je chromatografován na křemíku propíraném směsí chlorid metylen acetonu 99-1 a následně směsí toluenu terbutylmetyleru. Tímto způsobem je získáno 28,37 g požadovaného produktu.

Stádium F: [7R-(7.alfa.,8.beta.,9.beta.,10.alfa.)]-4-(difenyl-metoxi)-7-[[10-metoxi-8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-9-[(trietylsily)oxy]-6-oxaspiro[4,5]-dekan-7-yl)oxy]-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

7,57 ml 2,3-dihydropyranu a 400 mg paratoluenu kyseliny sulfonové je přidáno do roztoku obsahujícího 28,1 g produktu z předešlého stádia a 250 ml dichlorometanu. Mícháme po dobu 1 hodiny za okolní teploty. Je přidán bikarbonát sodíku a reakční médium je mícháno po dobu 20 minut za okolní teploty a je omyto vodou. Organické fáze jsou sušeny na síranu sodném. Získaný produkt je chromatografován na křemíku propíraném směsí heptan-etyl acetátu 4,1. Tímto způsobem je získáno 16,81 g požadovaného produktu.

Stádium G: [7R-(7.alfa.,8.beta.,9.beta.,10.alfa.)]-4-(hydroxy)-7-[[10-metoxi-8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-9-[(triethylsilyl)-oxy]-6-oxaspiro[4,5]-dekan-7-yl)oxy]-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

Roztok 16,19 g produktu z předchozího stádia a 150 ml THF je míchán ve vodíkové atmosféře za přítomnosti 810 mg paladia na uhlíku. Po filtraci je získáno 15,1 g požadovaného produktu.

Příprava 6: 4-(difenylmetoxy)-7-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

Stádium A: 4-(difenylmetoxy)-8-metyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2H-1-benzopyran-2-on

55 g 4-hydroxy-8-metyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-2H-1-benzopyran-2-onu je vloženo do 250 ml bezvodného dimethylformamidu ohřátého na 40° C a následně je po kapkách přidán roztok obsahující 58,3 g difenyldiazometanu v 250 ml DMF. Mícháme po dobu 3 hodin, přičemž teplota je udržována na 40° C. Několik porcí 3 g difenyldiazometanu je znovu přidáno, přičemž mícháme po dobu 1 hodiny za teploty 40° C. Reakční médium je očištěno ve 2 litrech éteru síry. Organický roztok je omyt ve vodném roztoku bikarbonát sodíku, roztokem sody (0,1 M), vodou a solnou vodou, přičemž následuje odpaření do sucha. Získaný zbytek je míchán ve směsi eter-hexan izopropylu (1-2) a následuje separace. Nerozpustná část je usušena. Tímto způsobem je získáno 20,5 g požadovaného produktu.

TLC CH₂Cl₂-AcOET 59565°. R_f = 0,44.

Stádium B: 4-(difenylnmetoxy)-7-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on

35 ml 0,9 M roztoku kyseliny chlorovodíkové v metanolu je přidáno do roztoku obsahujícího směs 20 g produktu ze Stádia A, 100 ml dichlorometanu a 100 ml metanolu. Mícháme po dobu 2 hodin za okolní teploty a rozpouštědla jsou odpařena. Vzešlý zbytek je rozptýlen v absolutním etanolu ochlazeném na 0° C. Nerozpustná část je oddělena a vymáčkána s ledově chladným alkoholem, následně s eterem síry. Po sušení je získáno 15,53 g produktu, který je rozptýlen v eteru, separován a sušen. Tímto způsobem je získáno 14,54 g požadovaného produktu.

NMR 1H(300 MHz, CDCL₃, ppm)

δ 2.31(s, 3H), 5.62(s, 1H), 6.35(s, 1H), 6.78(d, 1H, J= _Hz), 7.75(d, 1H, J= _Hz), 6.99 do 7.10(m, _H), 7.30 do 7.42(m, _H).

Příklad 10: [7R-(7.α.,8.β, 9.β, 10.α)]- (2-propynyloxy)-karbamát 8-hydroxy-7-[4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-3-(benzoylamino)-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-metoxo-6-oxaspiro[4,5]dekan-9-ylu

Stádium A: [7R-(7.α., 8.β, 9.β, 10.α)]-4-hydroxy-7-[10-metoxo-9-[(trietylsilyl)oxy-6-oxaspiro[4,5]dekan-7-yl]oxy]-8-metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyran-2 on

(1,44 ml) anilinu je přidáno po kapkách do vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (27 ml), přičemž ta je ochlazená na 0° C. Tato směs je míchána při teplotě 0° C po dobu 5 minut. Vodný roztok dusitanu sodného (1,18 g: v roztoku v 10 ml vody) je následně přidán po kapkách. Po míchání, které trvá 20 minut a probíhá za teploty 0° C, je přidán (8,41 g) octanu sodného a znovu je míchán po dobu dalších 10 minut. Následně je přidán etanol (30 ml). Při teplotě, která se stále udržuje na 0° C, se po kapkách přidá roztok obsahující [7R-(7.α., 8.β, 9.β, 10.α)]-4-hydroxy-7-[[10-metoxo-8-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-9-[(trietylsilyl)oxy]-6-oxaspiro[4,5]dekan-7-yl]oxy]-8-metyl-2H-1-benzopyran-2-on z Přípravy 5 a 13,15 mmolů v 30 ml THF. Tato směs je míchána po dobu 40 minut při teplotě 0° C. Reakční roztok je očištěn ve vodném roztoku fosforečnanu dihydrogen sodíku (1M: 100 ml). Je ponecháno extrakci se směsí AcOEt-heptanu (1:1). Organický roztok je

omýt vodou, následně sušen na síranu sodném, filtrován, koncentrován do sucha. Tímto způsobem je získán požadovaný produkt.

Stádium B: [7R-(7.α., 8.β, 9.β, 10.α)]-7-[(8,9-dihydro-10-metoxy-6-oxaspiro[4.5]dekan-7-yl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyran-2-on

Roztok fluoridu tetrabutylamonia (1M v THF; 20 ml) je přidáno po kapkách do roztoku, přičemž tento roztok je ochlazen na 0° C, obsahujícího předešlý produkt v bezvodném tetrahydrofuranu (170 ml). Při volně stoupající teplotě je roztok míchán po dobu 1 hodiny za okolní teploty. Fluorid tetrabutylamonia (1M v THF: 20 ml) je znovu přidán a je míchán po další hodinu. Reakční roztok je očištěn ve vodném roztoku dihydrofosforečnanu sodného (100 ml). Extrahuje se s AcOEt-směs heptanu (80-20). Organický roztok je omyt ve vodě, poté sušen na síranu hořečnatém, filtrován a koncentrován do sucha. Je získáno 9 g surového produktu, který je očištěn chromatografií při propírání směsí aceton-dichlorometanu (94:6).

Stádium C: [3'aR-(3'a.α.,4'α.,7'α.,7'a.α)]-4'-[[4-dihydro-8-metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyran-7-yl]oxy]-7'-metoxy-tetrahydro-spiro[cyklopentan-1,6'[6H-1,3]dioxolo[4,5-c]pyran]-2'-on

Směs produktu ze Stádia B (2,42 g) a karbonyldiimidazol (1,6 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (30 ml) je ohřát k odtoku. Po 45 minutách ochlazená reakční směs je očištěna ve vodném roztoku hydrosíranu sodném (10 % sol.: 20 ml), následně je provedena extrakce s dichlorometanem. Organická fáze je sušena na síranu hořečnatém a následuje filtrace a odpaření do sucha. Vzešlý zbytek je očištěn chromatografií na křemíku propíraném směsí aceton dichlorometanu (95-5). Je získáno 2,35 g požadovaného produktu.

Stádium D: [3'aR-(3'a.α.,4'α.,7'α.,7'a.α)] -4'- [[3-amino-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]oxy]-7'-metoxy-tetrahydro-spiro[cyklopentan-1,6'[6H-1,3]dioxolo[4,5-c]pyran]-2'-on

Roztok obsahující produkt z předešlého stádia v tetrahydrofuranu (30 ml) je rázně promíchán za okolní teploty a za přítomnosti Pd/C (0,250 G: 10 %) ve vodíkové atmosféře. Po 40 minutách je reakce ukončena. Katalyzátor je eliminován filtrací, po které následuje odpaření do sucha. Vzešlý zbytek je konkretizován ve směsi pentan - eteru v ultrazvuku a následně izolován filtrací. Po usušení je získáno 1,85 g požadovaného produktu.

Stádium E: [3'aR-(3'a.α.,4'α.,7'α.,7'a.α)]-N-[4-hydroxy-7-[(7'-metoxy-2'-oxo-tetrahydro-spiro[cyklopentan-1,6'[6H-1,3]dioxolo[4,5-c]pyran]-4'-yl)oxy]-8 metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-benzamid

Triethylamin (177 μl) je vloženo po kapkách do suspenze ochlazené na 0° C produktu z předešlého stádia v dichlorometanu (5 ml). 134 μl benzoyl chloridu je přidáno injekční stříkačkou. Reakční roztok je míchán po dobu 1 hodiny při teplotě 0° C. Triethylamin (18 μl) a benzoyl chloridu (13 μl) jsou znovu přidány a reakční směs je míchána po další hodinu při teplotě 0° C. Reakční roztok je očištěn ve vodném roztoku dihydrofosforečnanu sodného (1M: 100 ml). Je ponechána extrakce se směsí AcOEt-heptanu (80:20). Organický roztok je omyt ve vodě, následně je sušen na síranu hořečnatém, filtrován a koncentrován do sucha. Vzešlý zbytek je očištěn chromatografií propíranou se směsí heptan-acetát etylu (2:1). Tímto způsobem je získáno 420 mg požadovaného produktu.

Stádium F: [7R-(7.α.,8β .,9 β.,10.α)]-(2-propynyloxy)-karbamát 8 -hydroxy-7-[4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-3-(benzoylamino)-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-metoxy-6-oxaspiro[4,5]dekan-9-yl

0-propargylhydroxyamin (822 mg) a perchlorát litia (82 mg) jsou přidány postupně do roztoku produktu z předešlého stádia v pyridinu (usušeném na draslu; 4 ml). Reakční médium je mícháno po dobu 2,5 dne při okolní teplotě. Reakční roztok je očištěn ve

vodném roztoku hydrosíranu sodného (10 %: 100 ml). Je extrahováno s AcOEt-heptan směsí (80-20). Organický roztok je omyt vodou, následně je sušen na síranu hořečnatém, filtrován a koncentrován do sucha. Je získáno 497 mg surového produktu, který je chromatografován na křemíku propíraném směsí dichlorometan-metanolu (94:6). Tímto způsobem je získáno 263 mg požadovaného produktu.

Příklad 11: [7R-(7.α.,8 β.,9 β.,10.α)]-(2-propynyloxy)-karbamát 7-[4-hydroxy-8-metyl-3-[(2-metyl-1-oxo-propyl)amino]-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-metoxy-6-oxaspiro[4,5]dekan-9-ylu

Stádium A: [3'aR-(3'a.α.,4'α.,7'α.,7'a.α)]-N-[4-hydroxy-7-[(7'-metoxy-2'-oxo-tetrahydro-spiro[cyklopentan-1,6'[6H-1,3]dioxolo[4,5-c]pyran]-4'-yl)oxy]-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-metyl-propanamid

Roztok, obsahující 810 mg produktu ze Stádia C z předešlého příkladu, jmenovitě [3'aR-(3'a.α.,4'α.,7'α.,7'a.α)]-4'-[[4-hydroxy-8-metyl-3-fenylazo)-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]oxy]-7'-metoxy-tetrahydro-spiro[cyklopentan-1,6'[6H-1,3]dioxolo-[4,5-c]pyran]-2'-on je ponechán hydrogenaci po dobu 2 hodin ve vodíkové atmosféře za přítomnosti paladia na uhlíku takovým způsobem, aby bylo dosaženo požadovaného 3-amino produktu. Reakční médium je filtrováno, vymácháno v THF a rozpouštědlo je odpařeno. Přidáme 10 ml chloridu metylenu, 240 μl triethylaminu a poté 165 μl chloridu kyseliny izopropylkové za teploty 0° C. Mícháme po dobu 1 hodiny za teploty 0° C a ředíme chloridem metylu, přičemž následuje omytí fosforečnanem kyseliny sodné a následuje chromatografování na křemíku propíraném hexan/etyl acetát směsí 2-1. Tímto způsobem je získáno 680 mg požadovaného produktu.

Stádium B: [7R-(7.α.,8 β.,9 β.,10.α)]-(2-propynyloxy)-karbamát 7-[4-hydroxy-8-metyl-3-[(2-metyl-1-oxo-propyl)amino]-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-metoxy-6-oxaspiro[4,5]dekan-9-ylu

Roztok obsahující 680 mg produktu z předcházejícího stádia, 1,4 g o-propargyl hydroxylaminu a 139 mg perchlorát litia a 6 ml pyridinu je mícháno za okolní teploty po

dobu 2,5 dnů. Reakční roztok je očištěn v 10% vodném roztoku hydrosíranu sodného a je extrahován se směsí hexan etyl acetátu 1-1, Organická fáze je sušena a rozpouštědla jsou odpařena. Získaný produkt je chromatografován na křemíku propíraném směsí chloridu metylenu/acetátu etylu/kyselinyoctové 80-20-1. Tímto způsobem je získáno 310 mg požadovaného produktu.

Příklady farmaceutického složení:

Tabletky byly připraveny tak, že obsahují:

Produkt z Příkladu 10	150 mg
-----------------------	--------

Masťový základ q.s.f.	1 g
-----------------------	-----

Podrobnosti o masťovém základu: škrob, mastek, stearát hořčíku

Produkt z Příkladu 11	150 mg
-----------------------	--------

Masťový základ q.s.f.	1 g
-----------------------	-----

Podrobnosti o masťovém základu: škrob, mastek, stearát hořčíku

Roztoky vhodné k injekčnímu podání byly také připraveny z produktů obsahujících sůl.

Farmaceutický rozbor produktů podle předmětu vynálezu:

A - Metoda rozpuštění v kapalném prostředí

Bylo vyrobeno větší množství tub, v nichž je distribuováno stejné množství sterilního nutričního prostředku. Zvyšující se množství produktu ke studiu je distribuováno v jednotlivých tubách, přičemž každá tuba je naočkováána bakteriálním rodem. Po inkubaci po dobu 24 hodin v termostatu při 37° C, je vyhodnocen růst znehybnění prosvícením, což

umožňuje zjistit minimální inhibiční koncentrace (M.I.C.), vyjádřené v mikrogramech / cm^3 .

Aktivita in vitro.

M.I.C. v $\mu\text{g/ml}$.

V následujících rodech:

		Přík. 10	Přík. 11
Staph. aureus	011HT18	$\leq 0,04$	$\leq 0,04$
Staph. epidermidis	0126042	$\leq 0,04$	$\leq 0,04$
Staph. Coag. Negative	012HT5	0,08	0,15
Strepto. pyogene	02A1UC1	0,16	0,08
Strepto pneumoniae	030BI2	$\leq 0,04$	$\leq 0,04$
Entero faecium	02D3IP2	0,63	0,32
Entero faecalis	02D2UC5	1,2	0,63

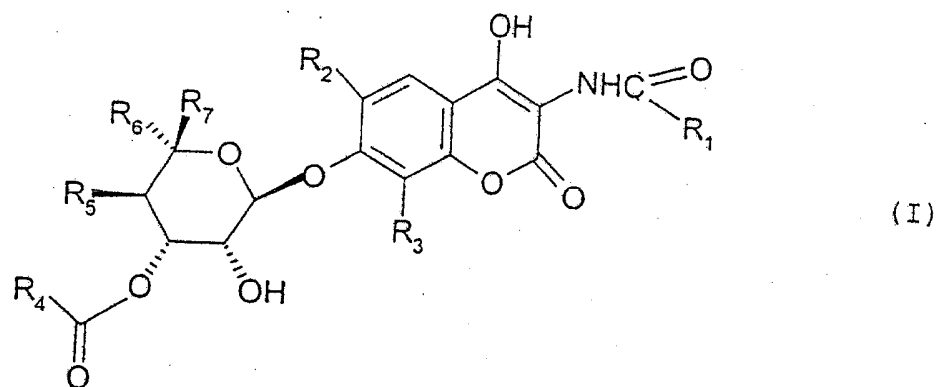
Produkty z příkladů a zvláště produkty z Příkladů 10 a 11 mají znamenitou aktivitu.

B - Znehybnění gyrázi B

Produkty jsou tlumiče gyrázi B; dávka léku při 50 % stočené DNA je nižší než 5 $\mu\text{g/ml}$.

PATENTOVÉ NÁROKY

1) Sloučenina s chemickým vzorcem (I):



kde:

R_1 představuje radikální alkyl, alkenyl nebo alkynyl, O-alkyl, O-alkenyl nebo O-alkynyl, přičemž se jedná o rozvětvenou lineární nebo cyklickou formu, obsahující až 8 atomů uhlíku, který může být eventuálně nahrazen jedním nebo více atomy halového prvku, nebo eventuálně přerušen atomem kyslíku, síry nebo dusíku, radikální aryl nebo aralkyl obsahující až 18 atomů uhlíku, který však může být nahrazen, heterocyklickým aromatickým nebo nearomatickým radikálem, mono nebo polycyklickým, přičemž může být nahrazen, radikál NH_2 , $NHalk_1$ nebo $NHalk_2$, $Nhalk_3$ nebo $NHOalk_4$, alk_1 , alk_2 , alk_3 a alk_4 znázorňují radikální alkyl obsahující až 8 atomů uhlíku,

R_2 představuje atom vodíku nebo atom halového prvku,

R_3 představuje atom vodíku, radikál alkyly obsahujícího až 8 atomů uhlíku nebo atomu halového prvku,

R_4 představuje radikál NHR' nebo $NHOR''$ ve kterém R' nebo R'' , které mohou být naprosto stejné, ale také nemusí, znázorňují atom vodíku, radikál alkyly, alkenylu nebo lineárního alkynylu, přičemž se jedná o rozvětvenou nebo cyklickou formu obsahující až 8 atomů uhlíku, radikál arylu obsahující až 14 atomů uhlíku nebo eventuálně jeho substituenta,

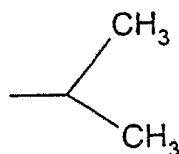
R_5 představuje atom vodíku nebo radikálu O-alkylu obsahujícího až 8 atomů uhlíku,

R_6 představuje radikál alkylu nebo $\text{CH}_2\text{-O-alkylu}$, kde alkyl představuje radikální alkyl obsahující až 8 atomů uhlíku,

R_7 představuje atom vodíku nebo radikálního alkylu obsahujícího až 8 atomů uhlíku, nebo R_6 a R_7 se pojí s uhlíkem, který je uzavírá do cyklu, stejně jako jejich adiční soli s bázemi.

2) Sloučeniny s chemickým vzorcem (I), podle patentového nároku 1, vyznačující se tím, že R_1 představuje radikální alkyl obsahující až 4 atomy uhlíku.

3) Sloučeniny s chemickým vzorcem (I), podle patentového nároku 2, vyznačující se tím, že R představuje radikál:



4) Sloučeniny s chemickým vzorcem (I), podle patentového nároku 1, vyznačující se tím, že R_4 představuje radikál benzoylu.

5) Sloučeniny s chemickým vzorcem (I), podle jednoho z patentových nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že R_2 představuje atom vodíku.

6) Sloučeniny s chemickým vzorcem (I), podle jednoho z patentových nároků 1 až 5, vyznačující se tím, že R_3 představuje radikál metylu.

7) Sloučeniny s chemickým vzorcem (I), podle jednoho z patentových nároků 1 až 6, vyznačující se tím, že R_5 je radikál OCH_3 .

8) Sloučeniny s chemickým vzorcem (I), podle jednoho z patentových nároků 1 až 7, vyznačující se tím, že R_6 a R_7 znázorňují radikál metylu.

9) Sloučeniny s chemickým vzorcem (I), podle jednoho z patentových nároků 1 až 7, vyznačující se tím, že R_6 a R_7 znázorňují radikál etylu.

10) Sloučeniny s chemickým vzorcem (I), podle jednoho z patentových nároků 1 až 7, vyznačující se tím, že R_6 a R_7 tvoří spolu s atomy uhlíku, které je nesou, radikální cyklopentyl.

11) Sloučeniny s chemickým vzorcem (I), podle jednoho z patentových nároků 1 až 7, vyznačující se tím, že R_4 představuje radikál $\text{NH-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$.

12) Sloučenina s chemickým vzorcem (I), podle patentového nároku 1, vyznačující se tím, že její vzorec je: $[7R-(7.\alpha., 8\beta., 9\beta., 10.\alpha.)]-(2\text{-propynyloxy})\text{-karbamát } 8\text{-hydroxy-7-[4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-3-(benzoylamino)-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-metoxo-6-oxaspiro[4,5]dekan-9-ylu}$.

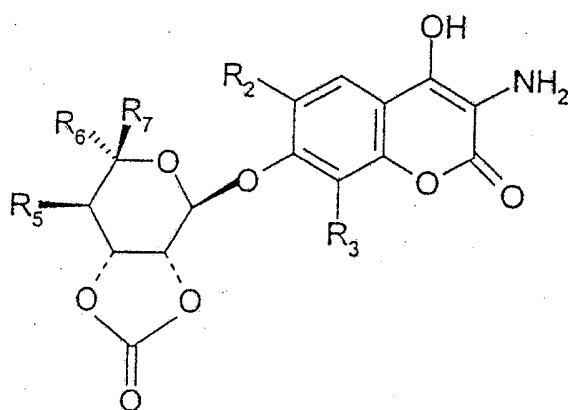
13) Sloučeniny s chemickým vzorcem (I), podle patentového nároku 1, vyznačující se tím, že její vzorec je: $[7R-(7.\alpha., 8\beta., 9\beta., 10.\alpha.)]-(2\text{-propynyloxy})\text{-karbamát } 7\text{-[4-hydroxy-8-metyl-3-[(2-metyl-1-oxo-propyl)amino]-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-metoxo-6-oxaspiro[4,5]dekan-9-ylu}$.

14) Sloučeniny s chemickým vzorcem (I), použité jako léky, podle patentového nároku 1, stejně jako jejich přídavné soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

15) Sloučeniny s chemickým vzorcem (I), použité jako léky, podle patentového nároku 12 nebo 13, stejně jako jejich přídavné soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami.

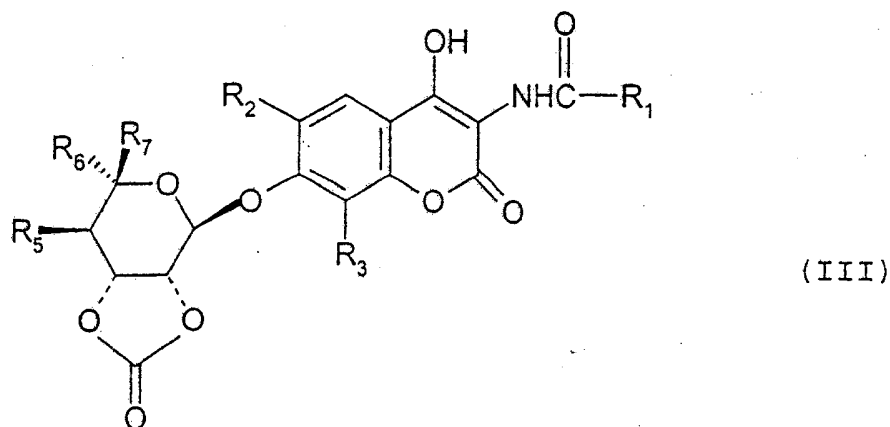
16) Farmaceutická složení obsahující alespoň jeden lék podle patentového nároku 14 nebo 15.

17) Způsob výroby sloučenin s chemickým vzorcem (I), podle patentového nároku 1, vyznačující se tím, že sloučeninu s chemickým vzorcem (II):

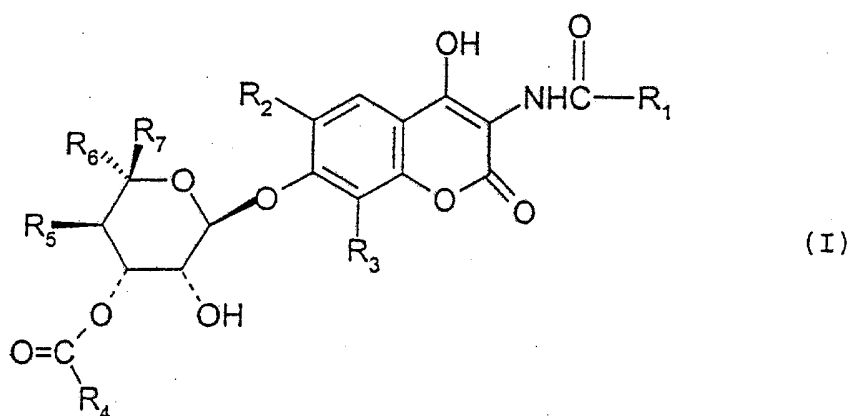


(II)

necháme reagovat se sloučeninou s chemickým vzorcem $R_1-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-Hal$ ve kterém si R zachovává svůj význam a Hal představuje atom halového prvku pro získání sloučeniny s chemickým vzorcem (III):

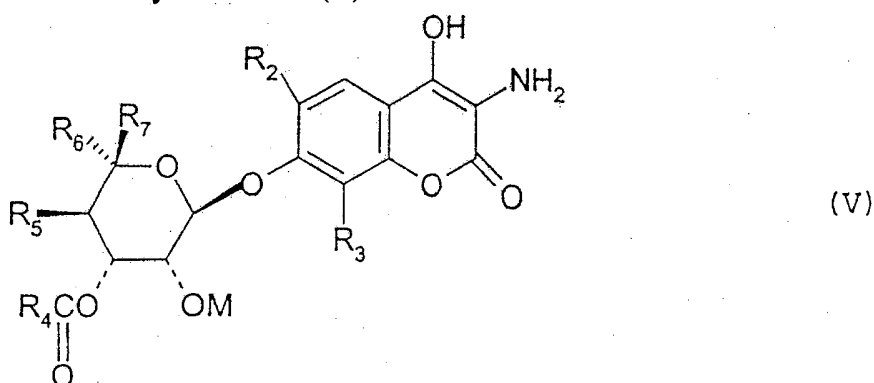


, která reaguje se sloučeninou s chemickým vzorcem:

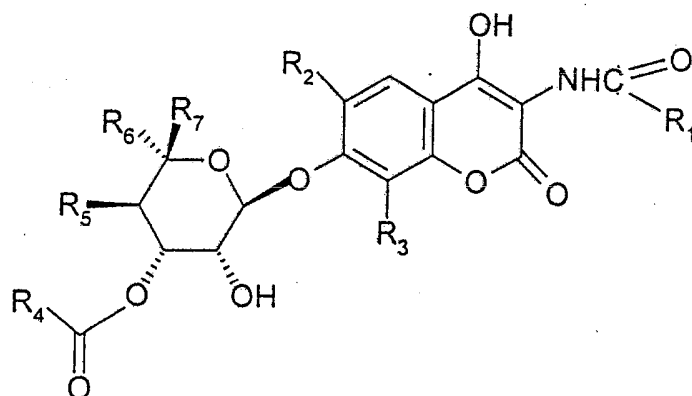


18) Chemické produkty, sloučeniny s chemickým vzorcem (II) a (III) podle patentového nároku 17.

19) Způsob výroby, podle patentového nároku 17, vyznačující se tím, že sloučenina s chemickým vzorcem (V):



,ve které si substituenty zachovávají svůj předešlý význam a OM představuje radikál blokovaného hydroxyly, přičemž tato sloučenina reaguje se sloučeninou $R_1\text{COHal}$, kde si R_1 ponechává svůj předešlý význam a Hal představuje atom halového prvku a následně reaguje s prostředkem, který vylučuje OH funkci, čímž je dosažena sloučenina s chemickým vzorcem (I)



(I)

20) Chemické produkty, sloučeniny s chemickým vzorcem (V), podle patentového nároku 19.