

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

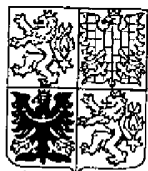
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2315-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07. 04. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 07.01.97

(31) Číslo prioritní přihlášky: 97/779786

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 12. 99**
(Věstník č. 12/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/05871**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/30574**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁶:

C 07 H 17/00
C 07 H 17/08
A 61 K 31/71

(71) Přihlašovatel:

ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL,
US;

(72) Původce:

Or Yat Sun, Libertyville, IL, US;
Phan Ly Tam, Park City, IL, US;
Chu Danial T., Santa Clara, CA, US;
Spina Kennath P., Chicago, IL, US;
Hallas Robert, Kenosha, WI, US;
Elliott Richard L., Grayslake, IL, US;
Tufano Michael, Chicago, IL, US;

(74) Zástupce:

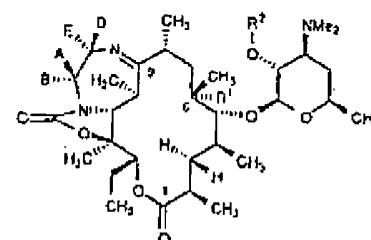
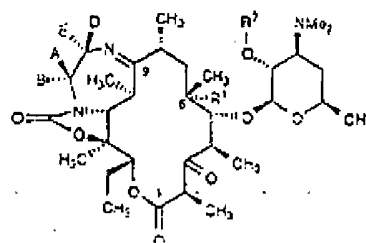
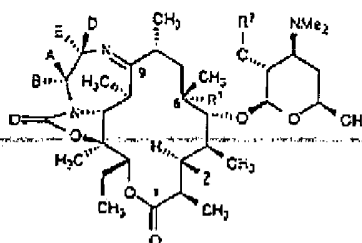
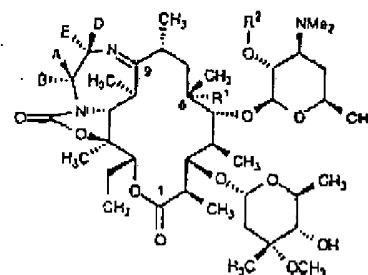
Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou
12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Tricyklické deriváty erythromycinu

(57) Anotace:

Sloučeniny a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, mající vzorce: /I/, /II/, /III/ nebo /IV/, kde A, B, D a E, R¹, R² a Z jsou specificky definovány. Sloučeniny mají antibakteriální aktivitu. Farmaceutické prostředky obsahující uvedené sloučeniny, léčba bakteriálních infekcí pomocí těchto sloučenin a způsoby přípravy těchto sloučenin.



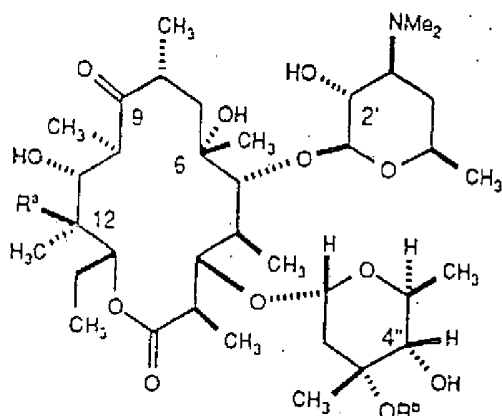
Tricyklické deriváty erythromycinu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových semi-syntetických makrolidů majících antibakteriální aktivitu, které jsou použitelné pro léčbu a prevenci bakteriálních infekcí. Přesněji se předkládaný vynález týká tricyklických derivátů erythromycinu, prostředků obsahujících tyto sloučeniny a způsobů jejich použití, stejné jako způsobů výroby takových sloučenin.

Dosavadní stav techniky

Erytromyciny A až D, představované vzorcem (I)



Erytromycin	R ^a	R ^b
A	-OH	-CH ₃
B	-H	-CH ₃
C	-OH	-H
D	-H	-H

(E)

jsou dobře známými a účinnými antibakteriálními činidly, která jsou ve velkém rozsahu používána pro léčbu a prevenci bakteriálních infekcí. Nicméně, jako u jiných antibakteriálních činidel, byly identifikovány bakteriální kmeny resistentní nebo nedostatečně citlivé na erytromycin. Dále, erythromycin A má také pouze slabou aktivitu proti Gram-negativním bakteriím. Proto trvá potřeba identifikace nových derivátů erythromycinu, které budou mít vylepšenou antibakteriální aktivitu, které budou méně ohroženy vznikem resistance, které budou mít požadovanou aktivitu proti Gram-negativním bakteriím, nebo

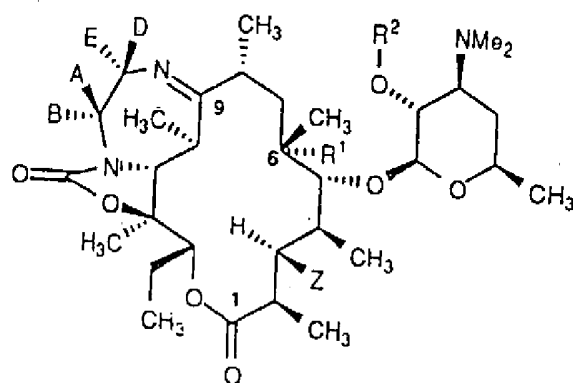
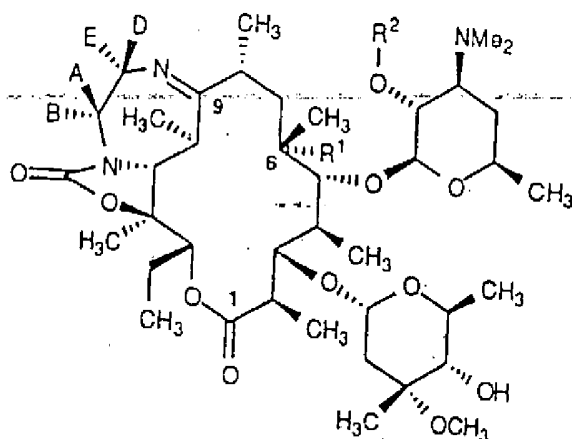
kteře budou mít neočekávanou selektivitu proti cílovým mikroorganismům. V důsledku toho připravili mnozí výzkumníci chemické deriváty erythromycinu s cílem získat analogy mající modifikovaný nebo zlepšený profil antibiotické aktivity.

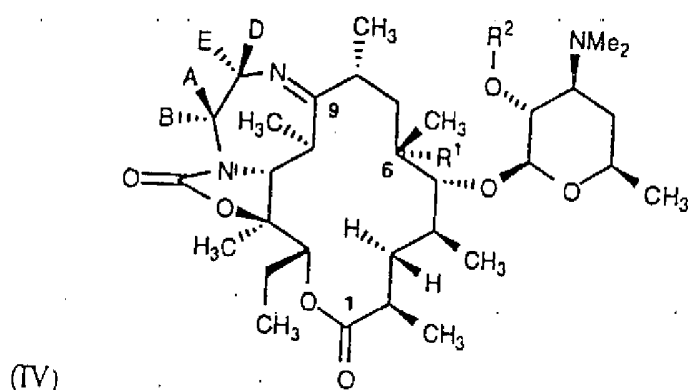
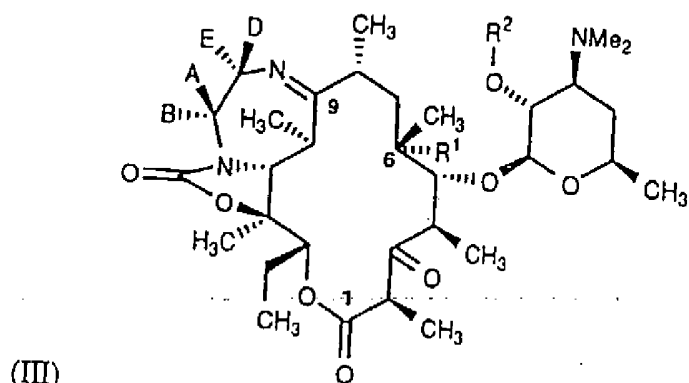
Kashimura et al. popisuje 6-O-methylethromycinové deriváty mající tricyklickou základní strukturu jader v Evropské patentové přihlášce 559896, publikované 11.11.1991. Také Asaka et al. popisuje v PCT přihlášce WO 93/21200, publikované 22.5.1992, 5-O-desoaminylerythronolidové deriváty obsahující tricyklickou karbamatovou strukturu.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález obsahuje novou třídu tricyklických erythromycinových sloučenin, které mají antibakteriální aktivitu.

V jednom provedení obsahuje předkládaný vynález nové tricyklické erythromycinové sloučeniny vybrané ze skupiny sloučenin majících vzorec:





nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů. Ve vzorcích (I)-(IV), výše,

jsou A, B, D a E nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující:

(a) vodík,

(b) C₁-C₆alkyl, volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující:

(i) aryl;

(ii) substituovaný aryl;

(iii) heteroaryl;

(iv) substituovaný heteroaryl;

- (v) heterocykloalkyl;
- (vi) hydroxy;
- (vii) C_1-C_6 alkoxy;
- (viii) halogen vybraný z Br, Cl, F nebo I; a
- (ix) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík a C_1-C_6 alkyl, nebo tvoří R^3 a R^4 dohromady s atomem dusíku, na který jsou navázány, 3- až 7-členný kruh, který může volitelně obsahovat heterofunkci vybranou ze skupiny zahrnující -O-, -NH-, -N(C_1-C_6 alkyl)-, -N(aryl- C_1-C_6 alkyl)-, -N(substituovaný aryl- C_1-C_6 alkyl)-, -N(heteroaryl- C_1-C_6 alkyl)-, -N(substituovaný heteroaryl- C_1-C_6 alkyl)- a -S- nebo -S(O)_n-, kde n je 1 nebo 2,
- (c) C_3-C_7 cykloalkyl;
- (d) aryl;
- (e) substituovaný aryl;
- (f) heteroaryl;
- (g) substituovaný heteroaryl;
- (h) heterocykloalkyl; a
- (i) skupina vybraná z bodu (b), výše, dále substituovaná -M-
 R^5 , kde M je vybrán ze skupiny zahrnující
 - (aa) -C(O)-NH-,
 - (bb) -NH-C(O)-,
 - (cc) -NH-,
 - (dd) -N(CH₃)-,
 - (ee) -O-,
 - (ff) -S(O)_n-, kde n je 0, 1 nebo 2,
 - (gg) -C(=NH)-NH-,
 - (hh) -C(O)-O-,
 - (ii) -O-C(O)-, a
 - (jj) -O-C(O)-NH-,
 - (kk) -NH-C(O)-O-, a
 - (ll) -NH-C(O)-NH-,
 a R^5 je vybrán ze skupiny zahrnující

(aaa) C_1-C_6 alkyl, volitelně substituovaný
substituentem vybraným ze skupiny zahrnující

- (i) aryl,
- (ii) substituovaný aryl,
- (iii) heteroaryl, a
- (iv) substituovaný heteroaryl,
- (bbb) aryl,
- (ccc) substituovaný aryl,
- (ddd) heteroaryl,
- (eee) substituovaný heteroaryl, a
- (fff) heterocykloalkyl,

nebo

...jakýkoliv pár substituentů vybraný z AB, AD, AE, BD, BE nebo DE tvořící spolu s atomem nebo atomy, na které jsou navázány, 3- až 7-členný kruh, který může volitelně obsahovat heterofunkci vybranou ze skupiny zahrnující

- O-,
- NH-,
- N-(C_1-C_6 alkyl)-,
- N(aryl- C_1-C_6 alkyl)-,
- N(substituovaný aryl- C_1-C_6 alkyl)-,
- N(heteroaryl- C_1-C_6 alkyl)-,
- N(substituovaný heteroaryl- C_1-C_6 alkyl)-,
- S- nebo -S(O)_n-, kde n je 1 nebo 2,
- C(O)-NH-,
- C(O)-NR⁵, kde R⁵ je definován výše,
- NH-C(O)-,
- NR⁵-C(O)-, kde R⁵ je definován výše, a
- C(=NH)-NH,

R¹ je vybrán ze skupiny zahrnující

- (a) vodík,
- (b) hydroxy,
- (c) -O- C_1-C_3 -alkyl,
- (d) -O- C_3-C_5 -cykloalkyl,

(e) $-O-C_1-C_3\text{-alkyl}-C_3-C_5\text{-cykloalkyl}$,

(f) $-O-C(O)-C_1-C_3\text{-alkyl}$,

(g) $-O-C(O)-O-C_1-C_3\text{-alkyl}$,

(h) $-O-C(O)-NH-C_1-C_3\text{-alkyl}$,

R^2 je vodík nebo chránicí skupina pro hydroxylovou skupinu, jak jsou definovány dále; a

Z je hydroxylová skupina nebo chráněná hydroxylová skupina; s podmínkami, že když se jedná o sloučeninu vzorce (I), (II) nebo (III), tak A, B, D a E nesmí být všechny vodík, D a E nesmí být $C_1-C_3\text{alkyl}$, pokud jsou A a B vodík, ani nesmí být jeden z D a E vodík a druhý $C_1-C_3\text{alkyl}$, pokud jsou A a B vodík.

V jiném aspektu předkládaného vynálezu jsou popsány farmaceutické prostředky obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu v kombinaci farmaceuticky přijatelným nosičem a způsoby léčby bakteriálních infekcí za použití takových prostředků. Jsou také popsány vhodné nosiče a způsoby přípravy. Sloučeniny a prostředky podle předkládaného vynálezu mají antibakteriální aktivitu.

V dalším aspektu předkládaný vynález obsahuje způsob přípravy tricyklických makrolidových derivátů vzorců (I), (II), (III) a (IV), uvedených výše.

V jednom provedení předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vybrané ze skupiny sloučenin majících vzorec (I) uvedený výše, kde jsou A, B, D, E a R^1-R^5 stejné, jak je popsáno výše.

V jiném provedení předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vybrané ze skupiny sloučenin majících vzorec (II) uvedený výše, kde jsou A, B, D, E, R^1-R^5 a Z stejné, jak je popsáno výše.

V jiném provedení předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vybrané ze skupiny sloučenin majících vzorec (III) uvedený výše, kde jsou A, B, D, E, a R^1-R^5 stejné, jak je popsáno výše.

V ještě jiném provedení předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vybrané ze skupiny sloučenin majících vzorec (IV) uvedený výše, kde jsou A, B, D, E, a R^1-R^5 stejné, jak je popsáno výše.

Jedním výhodným provedením předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce (III), kde R^1 je vodík, hydroxy- nebo methoxy-skupina, R^2 je vodík a A, B, D, E a R^1-R^5 jsou stejné, jak je popsáno výše.

Jiným výhodným provedením předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce (III), kde R^1 je vodík nebo methoxy-skupina, R^2 je vodík a kterékoliv tři skupiny z A, B, D, E jsou vodík a čtvrtá skupina je C_1-C_6 alkyl s jednou substitucí složenou z $-(CH_2)_mR^6$, kde $m = 1, 2, 3$ nebo 4 a R^6 je:

- (a) aryl,
- (b) substituovaný aryl,
- (c) heteroaryl,
- (d) substituovaný heteroaryl,
- (e) heterocykloalkyl,
- (f) hydroxylová skupina,
- (g) C_1-C_6 alkoxy,

(h) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík a C_1-C_6 alkyl, nebo tvoří R^3 a R^4 dohromady s atomem dusíku, na který jsou navázány, 3- až 7-členný kruh, který může volitelně obsahovat heterofunkci vybranou ze skupiny zahrnující $-O-$, $-NH-$, $-N-(C_1-C_6alkyl)-$, $-N(aryl-C_1-C_6alkyl)-$, $-N(substituovaný\ aryl-C_1-C_6alkyl)-$, $-N(heteroaryl-C_1-C_6alkyl)-$, $-N(substituovaný\ heteroaryl-C_1-C_6alkyl)-$ a $-S-$ nebo $-S(O)_n-$, kde n je 1 nebo 2,

- (i) halogen vybraný z Br, Cl, F nebo I,
- (j) C_1-C_3 alkyl, nebo
- (k) $-(CH_2)_r-M-(CH_2)_s-R^7$, kde $r = 0, 1$ nebo 2 ; $s = 0, 1$ nebo 2 a M je vybrán ze skupiny zahrnující:

- (aa) $-C(O)-NH-$,
- (bb) $-NH-C(O)-$,
- (cc) $-NH-$,
- (dd) $-N(CH_3)-$,
- (ee) $-O-$
- (ff) $-S(O)_n-$, kde n je $0, 1$ nebo 2 ,
- (gg) $-C(=NH)-NH-$,
- (hh) $-C(O)-O-$,
- (ii) $-O-C(O)-$,
- (jj) $-O-C(O)-NH-$,
- (kk) $-NH-C(O)-O-$, a
- (ll) $-NH-C(O)-NH-$,

a R^7 je vybrán ze skupiny zahrnující

- (aaa) C_1-C_3 alkyl,
- (bbb) aryl,
- (ccc) substituovaný aryl,
- (ddd) heteroaryl, a
- (eee) substituovaný heteroaryl.

Ještě jiným výhodným provedením předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce (III), kde R^1 je vodík nebo methoxy- skupina, R^2 je vodík, $B=E=H$, a A a D dohromady jsou vybrány ze skupiny zahrnující:

- (a) $-CH_2-Z-CH_2-$, kde Z je

- (aa) $-C(O)-NH-$,
- (bb) $-C(O)-NR^5$, kde R^5 je vybrán ze skupiny zahrnující:

(aaa) C_1-C_6 alkyl, volitelně substituovaný
substituentem vybraným ze skupiny zahrnující

- (i) aryl,

- (ii) substituovaný aryl,
- (iii) heteroaryl, a
- (iv) substituovaný heteroaryl,
- (bbb) aryl,
- (ccc) substituovaný aryl,
- (ddd) heteroaryl, a
- (eee) substituovaný heteroaryl,
- (fff) heterocykloalkyl,
- (cc) -NH-C(O)- ,
- (dd) $\text{-NR}^5\text{-C(O)-}$, kde R^5 je stejný, jak je definován výše,
- (ee) -NH- ,
- (ff) $\text{-N(CH}_3\text{)-}$,
- (gg) -O- ,
- (hh) $\text{-S(O)}_n\text{-}$, kde n je 0, 1 nebo 2, a
- (ii) -C(=NH)-NH- ,
- (b) $\text{-CH}_2\text{-N(-(CH}_2\text{)}_s\text{-R}^7\text{)-CH}_2\text{-}$, kde $s = 0, 1$ nebo 2 a R^7 je vybrán ze skupiny zahrnující
 - (aaa) $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$,
 - (bbb) aryl,
 - (ccc) substituovaný aryl,
 - (ddd) heteroaryl, a
 - (eee) substituovaný heteroaryl,
- (c) $\text{-CH}_2\text{-N(-(CH}_2\text{)}_r\text{-M-(CH}_2\text{)}_s\text{-R}^7\text{)-CH}_2\text{-}$, kde $r = 0, 1$ nebo 2, $s = 0, 1$ nebo 2 a M a R^7 jsou stejné, jak jsou definovány výše,
- (d) $\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_r\text{-CH}_2\text{-}$, kde $r = 0, 1$ nebo 2.

Ještě jiným výhodným provedením předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce (III), kde R^1 je vodík nebo methoxy- skupina, R^2 je vodík, A=D=H , a B a E dohromady jsou vybrány ze skupiny zahrnující:

- (a) $\text{-CH}_2\text{-Z-CH}_2\text{-}$, kde Z je
 - (aa) -C(O)-NH- ,
 - (bb) $\text{-C(O)-NR}^5\text{-}$, kde R^5 je vybrán ze skupiny zahrnující:

(aaa) C_1-C_6 alkyl, volitelně substituovaný
substituentem vybraným ze skupiny zahrnující

- (i) aryl,
- (ii) substituovaný aryl,
- (iii) heteroaryl, a
- (iv) substituovaný heteroaryl,
- (bbb) aryl,
- (ccc) substituovaný aryl,
- (ddd) heteroaryl, a
- (eee) substituovaný heteroaryl,
- (fff) heterocykloalkyl,
- (cc) $-NH-C(O)-$,
- (dd) $-NR^5-C(O)-$, kde R^5 je stejný, jak je definován výše,
- (ee) $-NH-$,
- (ff) $-N(CH_3)-$,
- (gg) $-O-$,
- (hh) $-S(O)_n-$, kde n je 0, 1 nebo 2, a
- (ii) $-C(=NH)-NH-$,

(b) $-CH_2-N(-(CH_2)_s-R^7)-CH_2-$, kde $s = 0, 1$ nebo 2 a R^7 je vybrán
ze skupiny zahrnující

- (aaa) C_1-C_3 alkyl,
- (bbb) aryl,
- (ccc) substituovaný aryl,
- (ddd) heteroaryl, a
- (eee) substituovaný heteroaryl,

(c) $-CH_2-N(-(CH_2)_r-M-(CH_2)_s-R^7)-CH_2-$, kde $r = 0, 1$ nebo 2 , $s = 0, 1$ nebo 2 a M a R^7 jsou stejné, jak jsou definovány výše,

(d) $-CH_2-(CH_2)_r-CH_2-$, kde $r = 0, 1$ nebo 2 .

Příklady sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou:

Sloučenina vzorce(IV): R^1 =methoxy, R^2 =vodík, $A=B=D=E$ =vodík;

Sloučenina vzorce(III): $A=B=E=H$, D =benzyl, R^1 =methoxy, R^2 =vodík;

Sloučenina vzorce(III): $A=B=D=H$, E =benzyl, R^1 =methoxy, R^2 =vodík;

- Sloučenina vzorce (III): $B=\text{benzyl}$, $A=D=E=H$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=E=\text{fenyl}$, $B=D=H$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=\text{methyl}$, $B=D=E=H$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $B=\text{methyl}$, $A=D=E=H$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=D=\text{methyl}$, $B=E=H$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=E=\text{methyl}$, $B=D=H$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $B=D=H$, A a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (I): $A=B=D=E=\text{vodík}$, $R^1=\text{vodík}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1=\text{OCH}_3$, $R^2=H$, $A=B=D=H$, $E=-\text{CH}_2\text{NH}_2$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1=\text{OCH}_3$, $R^2=H$, $A=B=E=H$, $D=-\text{CH}_2\text{NH}_2$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1=\text{OCH}_3$, $R^2=H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1=\text{OCH}_3$, $R^2=H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1=\text{OCH}_3$, $R^2=H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1=\text{OCH}_3$, $R^2=H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Cbz})-\text{CH}_2-$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1=\text{OCH}_3$, $R^2=H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{N}(\text{benzyl})-\text{CH}_2-$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1=\text{OCH}_3$, $R^2=H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{benzoyl})-\text{CH}_2-$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1=\text{OCH}_3$, $R^2=H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{fenyl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1=\text{OCH}_3$, $R^2=H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{N}(4\text{-Cl-fenyl}-\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1=\text{OCH}_3$, $R^2=H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{N}(4\text{-pyridyl}-\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1=\text{OCH}_3$, $R^2=H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{N}(2\text{-pyridyl}-\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $B = E = \text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{NH}(3\text{-pyridyl}-\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $B = E = \text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{N}(4\text{-chinolyl}-\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $B = E = \text{H}$, $A = D = \text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ -fenyl;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $B = E = \text{H}$, $A = D = \text{CH}_2-\text{OH}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $B = E = \text{H}$, $A = D = \text{CH}_2-\text{O}$ -fenyl;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = \text{H}$, D a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, A a B dohromady je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $D = E = \text{H}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = \text{H}$, D a E dohromady je $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = D = E = \text{H}$, B je $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -fenyl-;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = D = E = \text{H}$, B je $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -fenyl-;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = D = E = \text{H}$, B je $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ -fenyl-;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = D = E = \text{H}$, B je $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(4\text{-OCH}_3\text{-fenyl})-$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -fenyl, $B = D = E = \text{H}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = -\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ -fenyl, $B = D = E = \text{H}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = D = E = \text{H}$, B je $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(4\text{-OCH}_3\text{-fenyl})$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = D = \text{H}$, $E = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = E = \text{H}$, $D = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = D = \text{H}$, $E = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = E = \text{H}$, $D = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$, $B = D = E = \text{H}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $B = D = E = \text{H}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $B = D = E = \text{H}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = -\text{CH}_2\text{COOH}$, $B = D = E = \text{H}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(4'\text{-pyridyl-})$,
 $B = D = E = \text{H}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = D = \text{H}$, $E = -\text{CH}_2\text{OH}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = E = \text{H}$, $D = -\text{CH}_2\text{OH}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = E = \text{H}$, $D = -\text{CH}_2\text{NHbenzoyl}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = E = \text{H}$, $D = -\text{CH}_2\text{NHbenzyl}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = D = \text{H}$, $E = -\text{CH}_2\text{NHbenzoyl}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = D = \text{H}$, $E = -\text{CH}_2\text{NHbenzyl}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $B = D = \text{H}$, $E = A =$
 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2(4\text{-Cl-fenyl-})-$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = E = \text{H}$, $D = -\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{benzyl}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = D = \text{H}$, $E = -\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{benzyl}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = D = \text{H}$, $E = -\text{CH}_2-\text{NH-fenyl}$;

Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = E = \text{H}$, $D = -\text{CH}_2-\text{NH fenyl}$;

Sloučenina vzorce (III): $A = 4\text{-ethoxybenzyloxymethyl}$, $B = D = E = \text{H}$,
 $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A = \text{hydroxymethyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$,
 $R^2 = \text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A = 4\text{-benzyloxybenzyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$,
 $R^2 = \text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A = 4\text{-hydroxybenzyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$,
 $R^2 = \text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A = \text{S-benzylthioxymethyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$,
 $R^2 = \text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A = 3\text{-indolylmethyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$,
 $R^2 = \text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A = 4\text{-(CBZ-amino)benzyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$,
 $R^2 = \text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A = 4\text{-thiazolylmethyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$,
 $R^2 = \text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A = 4\text{-fluorbenzyloxymethyl}$, $B = D = E = \text{H}$,
 $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A = 4\text{-jodbenzyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): A=3-fluorbenzyloxymethyl, B=D=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=2-fluorbenzyloxymethyl, B=D=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-kyanbenzyloxy)methyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-(t-butyloxykarbonyl)amino)-
benzyloxy)methyl, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-
-(dimethylamino)benzyloxy)methyl, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-pyridyl)methoxymethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(2-chlor)benzyloxymethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-chlor)benzyloxymethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(3-chlor)benzyloxymethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(2-pyridyl)methoxymethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(3-pyridyl)methoxymethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-methyl-2-chinolyl)-
methoxymethyl, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(2-methoxykarbonyl)benzyl)-
oxymethyl, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-chinolyl)methoxymethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=D=H, E=(4-pyridyl)methoxymethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(2-(N-morfolinyl)ethoxy)methyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=\text{benzyloxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=D=H$, $E=\text{benzyloxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=(4\text{-methoxy})\text{benzyloxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=2\text{-fenoxyethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=(2\text{-(benzyloxy)ethyl})$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=(4\text{-methyl-1-piperazinyl})\text{methyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=N\text{-methyl-N-benzylaminoethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=N\text{-morfolinylmethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=(1\text{-piperidinyl})\text{methyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=(N,N\text{-dimethyl})\text{aminomethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=\text{hydroxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=(\text{methylthioxy})\text{methoxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=3,5\text{-dimetoxybenzyloxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=4\text{-fluorbenzyloxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=2\text{-fluorbenzyloxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=4\text{-brombenzyloxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=2\text{-brombenzyloxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

- Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=3\text{-brombenzyloxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2-$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{-N(benzyl)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{-N(fenyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{-N(fenyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{-N(fenyl-CH(CH}_3\text{)-)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{CH}_2\text{)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{-N(allyl)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{-N(propargyl)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{-N(4-NO}_2\text{-fenyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{-N(2-NO}_2\text{-fenyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{-N(3-NO}_2\text{-fenyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(4-\text{NH}_2\text{-fenyl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(4-\text{NH}-(\text{acetyl})\text{-fenyl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(2-\text{NO}_2\text{-benzyl}-\text{SO}_2)-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CHO})-\text{CH}_2-$,

$\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{acetyl})-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(2\text{-methoxyethyl})-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(2,2\text{-dimethoxyethyl})-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(2\text{-fenoxyethyl})-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(2\text{-dimethylaminoethyl})-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(2\text{-ethoxykarbonylethyl})-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$, A=N-benzylaminomethyl,

$\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$, A=N-benzyl-N-methylaminomethyl,

$\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{D}=\text{E}=\text{H}$, A=N-benzyl-N-methylaminomethyl,

B=fenylthiomethyl, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{D}=\text{E}=\text{H}$, A=N-benzyl-N-methylaminomethyl,

B=methyl, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{D}=\text{E}=\text{H}$, A=dimethylaminomethyl,

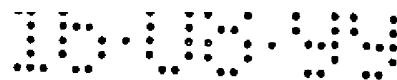
B=fenylthiomethyl, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{D}=\text{E}=\text{H}$, A=dimethylaminomethyl, B=methyl,

$\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$, A=(4-chinolyl)karboxymethyl,

$\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;



Sloučenina vzorce(III): B=D=E=H, A=(4-pyridyl)karboxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): B=D=E=H, A=benzoyloxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): B=D=E=H, A=4-nitrobenzoyloxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): B=D=E=H, A=4-chlorbenzoyloxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): B=D=E=H, A=(2-chinolyl)karboxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): B=D=E=H, A=

(1-methyl-2-indolyl)karboxymethyl, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): B=D=E=H, A=(4-indolyl)karboxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): B=D=E=H, A=(2-indolyl)karboxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): B=D=H, A=E=benzyloxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=E=H, B=D=(4-chlor)benzyloxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík; a

Sloučenina vzorce(III): B=E=H, A=D=(4-chlor)benzyloxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík.

Vybraná skupina výhodných sloučenin zahrnuje:

Sloučenina vzorce(III): A=benzyl, B=D=E=H, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=4-jodbenzyl, B=D=E=H, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=benzyloxymethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=benzylthioxymethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=benzoyloxymethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=4-fluorbenzyloxymethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=3-fluorbenzyloxymethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=2-fluorbenzyloxymethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=(4-chinolyl)karboxymethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=(4-pyridyl)karboxymethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=(4-indolyl)karboxymethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=4-nitrobenzoyloxymethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=4-chlorbenzoyloxymethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=benzoyloxymethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=hydroxymethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=4-thiazolylmethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): A=3-indolylmethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): B=benzyl, A=D=E=H, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): B=benzyloxymethyl, A=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): D=hydroxymethyl, A=B=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): D=benzyl, A=B=E=H, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): D=benzyloxymethyl, A=B=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (2-pyridyl)methoxymethyl, A=B=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (3-pyridyl)methoxymethyl, A=B=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (4-pyridyl)methoxymethyl, A=B=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (4-kyan)benzyloxymethyl, A=B=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (2-fluor)benzyloxymethyl, A=B=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (2-chlor)benzyloxymethyl, A=B=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (4-chlor)benzyloxymethyl, A=B=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (2-brom)benzyloxymethyl, A=B=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (4-chinolyl)methoxymethyl, A=B=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): E = benzyl, A=B=D=H, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): E = (4-pyridyl)methoxymethyl, A=B=D=H,

Sloučenina vzorce (III): E = benzyloxymethyl, A=B=D=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): E = dimethylaminomethyl, A=B=D=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=E = (4-chlor)benzyloxymethyl, B=D=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=E = methyl, B=D=H, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=D = methyl, B=E=H, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): B=E=H, A a D dohromady je -CH₂CH₂CH₂-,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=D=H, B a E dohromady je -CH₂CH₂CH₂-,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce(III): $B=E=H$, A a D dohromady je $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$,
 $R^1=$ methoxy, $R^2=$ vodík;

Sloučenina vzorce(III): $A=D=H$, B a E dohromady je $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$,
 $R^1=$ methoxy, $R^2=$ vodík;

Sloučenina vzorce(III): $B=E=H$, A a D dohromady je $-CH_2OCH_2-$,
 $R^1=$ methoxy, $R^2=$ vodík;

Sloučenina vzorce(III): $A=D=H$, B a E dohromady je $-CH_2OCH_2-$,
 $R^1=$ methoxy, $R^2=$ vodík;

Sloučenina vzorce(III): $B=E=H$, A a D dohromady je $-CH_2NHCH_2-$,
 $R^1=$ methoxy, $R^2=$ vodík;

Sloučenina vzorce(III): $A=D=H$, B a E dohromady je $-CH_2NHCH_2-$,
 $R^1=$ methoxy, $R^2=$ vodík;

Sloučenina vzorce(III): $B=E=H$, A a D dohromady je $-CH_2N(\text{benzyl})CH_2-$,
 $R^1=$ methoxy, $R^2=$ vodík;

Sloučenina vzorce(III): $A=D=H$, B a E dohromady je $-CH_2N(\text{benzyl})CH_2-$,
 $R^1=$ methoxy, $R^2=$ vodík;

Sloučenina vzorce(III): $B=E=H$, A a D dohromady je
 $-CH_2N(4\text{-nitro-fenyl-}CH_2CH_2)CH_2-$, $R^1=$ methoxy, $R^2=$ vodík;

Sloučenina vzorce(III): $B=E=H$, A a D dohromady je
 $-CH_2N(3\text{-nitro-fenyl-}CH_2CH_2)CH_2-$, $R^1=$ methoxy, $R^2=$ vodík;

Sloučenina vzorce(III): $B=E=H$, A a D dohromady je
 $-CH_2N(4\text{-NH(acetyl)-fenyl-}CH_2CH_2)CH_2-$, $R^1=$ methoxy, $R^2=$ vodík;

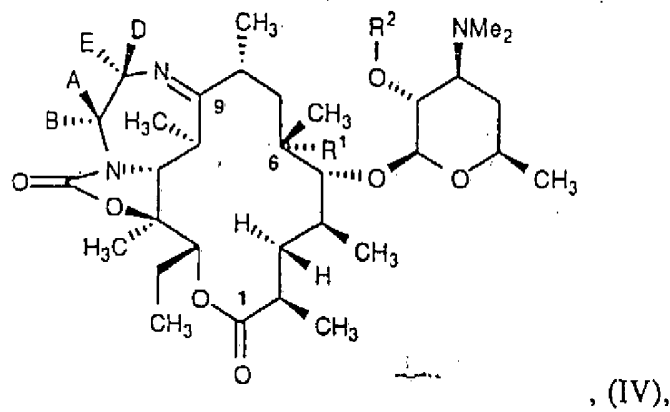
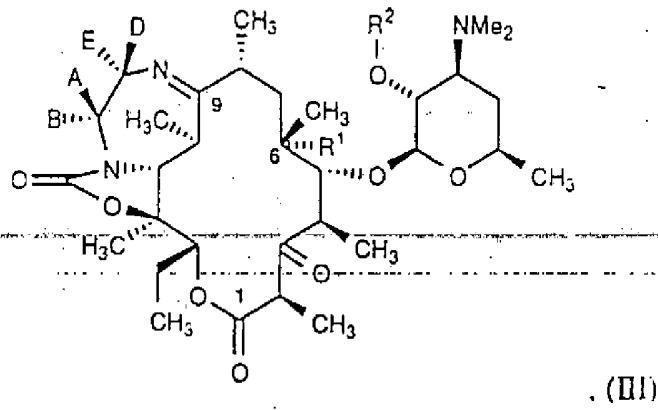
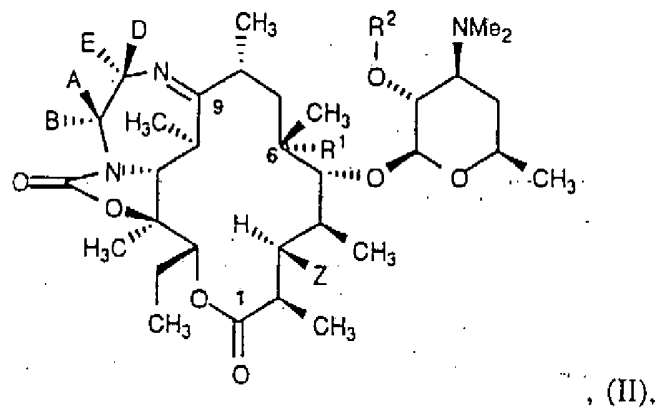
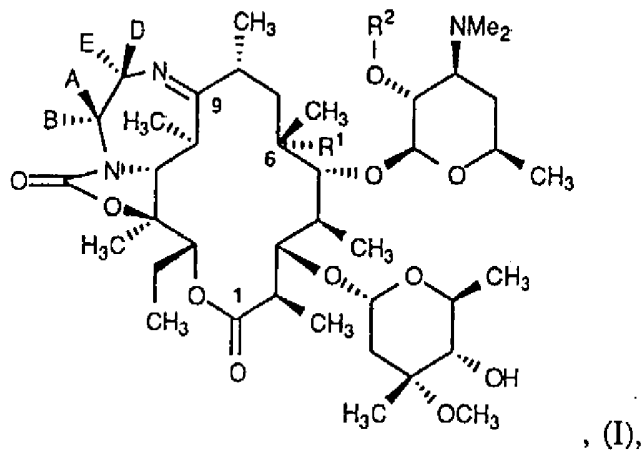
Sloučenina vzorce(III): $B=E=H$, A a D dohromady je
 $-CH_2N(\text{fenyl-}CH_2CH_2CH_2)CH_2-$, $R^1=$ methoxy, $R^2=$ vodík;

Sloučenina vzorce(III): $A=D=H$, B a E dohromady je
 $-CH_2N(\text{fenyl-}CH_2CH_2CH_2)CH_2-$, $R^1=$ methoxy, $R^2=$ vodík;

Sloučenina vzorce(I): $A=B=D=E=$ vodík, $R^1=$ vodík, $R^2=$ vodík; a

Sloučenina vzorce(IV): $R^1=$ methoxy, $R^2=$ vodík, $A=B=D=E=$ vodík.

Jiným předmětem předkládaného vynálezu je způsob přípravy
 tricyklických makrolidových derivátů majících vzorce:



kde A, B, D a E jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující:

(a) vodík,

(b) C_1 - C_6 alkyl, volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující:

(i) aryl;

(ii) substituovaný aryl;

(iii) heteroaryl;

(iv) substituovaný heteroaryl;

(v) heterocykloalkyl;

(vi) hydroxy;

(vii) C_1 - C_6 alkoxy;

(viii) halogen vybraný z Br, Cl, F nebo I; a

(ix) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík a C_1 - C_6 alkyl, nebo tvoří R^3 a R^4 dohromady s atomem dusíku, na který jsou navázány, 3- až 7-členný kruh, který může volitelně obsahovat heterofunkci vybranou ze skupiny zahrnující -O-, -NH-, -N(C_1 - C_6 alkyl)-, -N(aryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(substituovaný aryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(substituovaný heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl)- a -S- nebo -S(O) $_n$ -, kde n je 1 nebo 2,

(c) C_3 - C_7 cykloalkyl;

(d) aryl;

(e) substituovaný aryl;

(f) heteroaryl;

(g) substituovaný heteroaryl;

(h) heterocykloalkyl; a

(i) skupina vybraná z bodu (b), výše, dále substituovaná -M- R^5 , kde M je vybrán ze skupiny zahrnující

(aa) -C(O)-NH-,

(bb) -NH-C(O)-,

(cc) -NH-,

(dd) -N(CH₃)-,

- (ee) -O-,
- (ff) -S(O)_n-, kde n je 0, 1 nebo 2,
- (gg) -C(=NH)-NH-,
- (hh) -C(O)-O-,
- (ii) -O-C(O)-, a
- (jj) -O-C(O)-NH-,
- (kk) -NH-C(O)-O-, a
- (ll) -NH-C(O)-NH-,

a R⁵ je vybrán ze skupiny zahrnující

(aaa) C₁-C₆alkyl, volitelně substituovaný
substituentem vybraným ze skupiny zahrnující

- (i) aryl,
- (ii) substituovaný aryl,
- (iii) heteroaryl, a
- (iv) substituovaný heteroaryl,
- (bbb) aryl,
- (ccc) substituovaný aryl,
- (ddd) heteroaryl,
- (eee) substituovaný heteroaryl, a
- (fff) heterocykloalkyl,

nebo

jakýkoliv pár substituentů vybraný z AB, AD, AE, BD, BE nebo

DE tvoří spolu s atomem nebo atomy, na které jsou navázány, 3- až

7-členný kruh, který může volitelně obsahovat heterofunkci

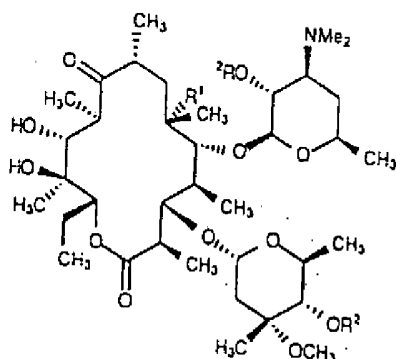
vybranou ze skupiny zahrnující

- O-,
- NH-,
- N-(C₁-C₆alkyl)-,
- N(aryl-C₁-C₆alkyl)-,
- N(substituovaný aryl-C₁-C₆alkyl)-,
- N(heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-,
- N(substituovaný heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-,
- S- nebo -S(O)_n-, kde n je 1 nebo 2,
- C(O)-NH-,

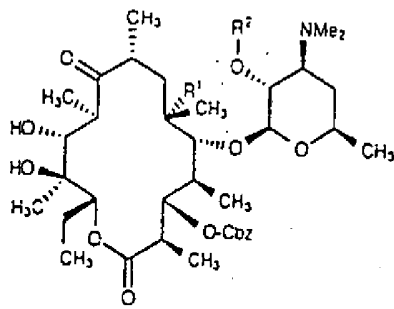
$$-C(=NH)-NH_2$$

(h) $-O-C(O)-NH-C_1-C_3\text{-alkyl}$,

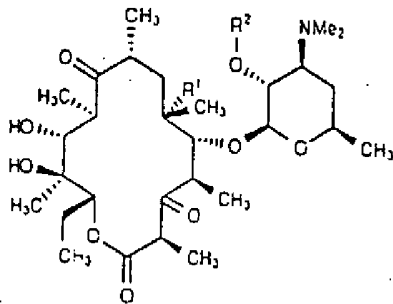
(a) reakci sloučeniny mající vzorec



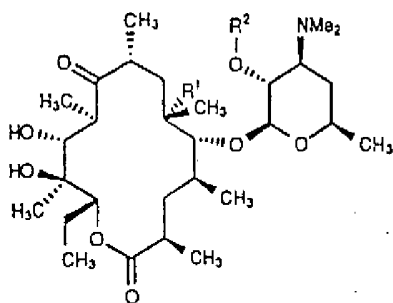
(sloučenina (2) schematu 1)



(sloučenina (6) schematu 2),

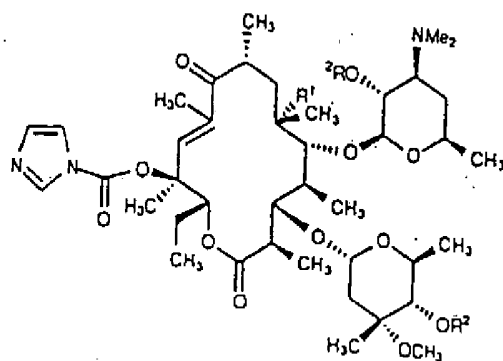


(sloučenina (7) schematu 3), nebo

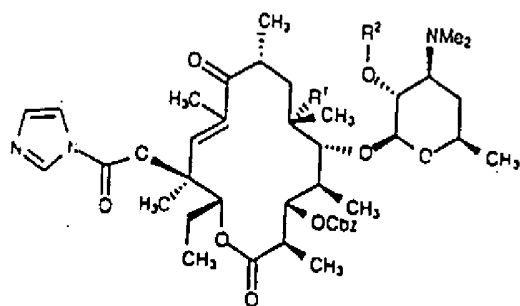


(sloučenina (9) schematu 4)

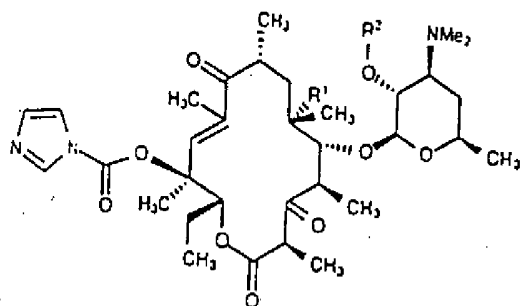
v příslušném pořadí, kde R¹ je definován výše a R² je chránící skupina pro hydroxylovou skupinu, s bází a potom reakci s karbonyldiimidazolem v aprotickém rozpouštědle, za zisku prvních meziproduktů majících vzorce:



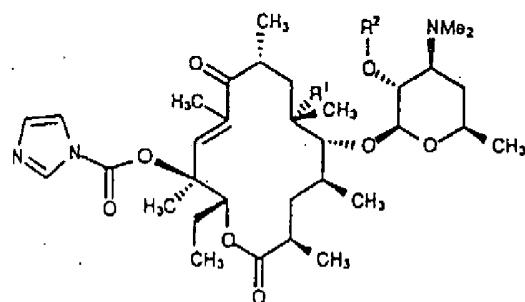
(sloučenina (3) schematu 1)



(sloučenina (6) schematu 2),



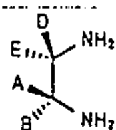
(sloučenina (8) schematu 3), nebo



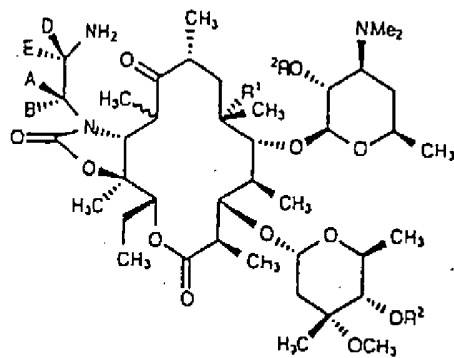
(sloučenina (10) ve scématu 4)

v příslušném pořadí, kde R^1 a R^2 jsou definovány výše;

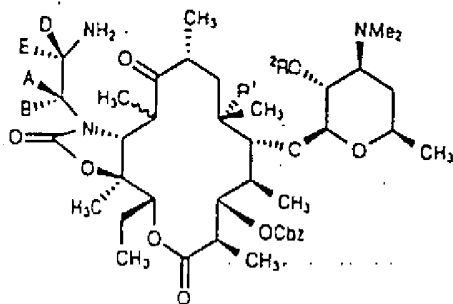
(b) reakci prvních meziproduktů (3), (6), (8), nebo (10) se sloučeninou vzorce:



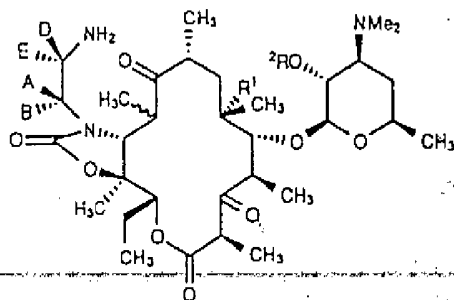
kde A, B, D a E jsou definovány výše, za zisku bicyklických druhých meziproduktů majících vzorce:



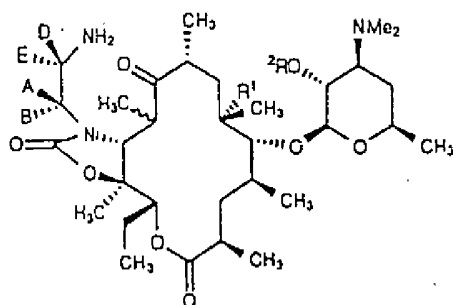
(sloučenina (11) schematu 5)



(sloučenina (15) schematu 7),



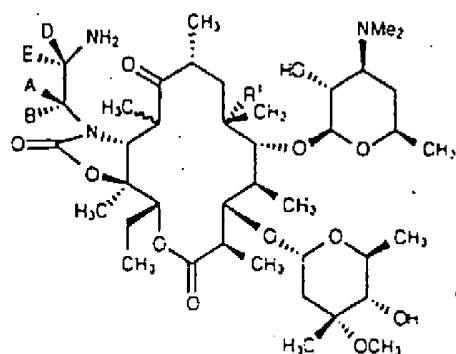
(sloučenina (19) schematu 9), nebo



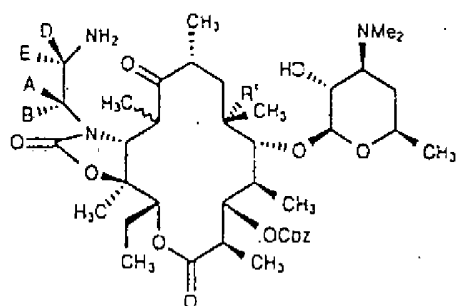
(sloučenina (23) schematu 11)

v příslušném pořadí, kde R¹ a R² jsou definovány výše,

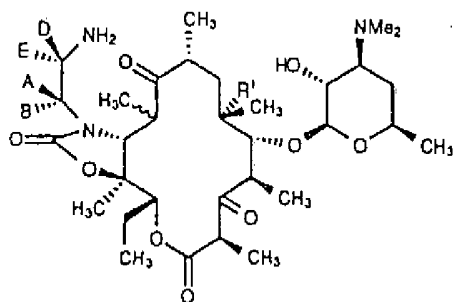
(c) odstranění chránících skupin z druhých meziproduktů (11), (15), (19) nebo (23) reakcí s methanolem nebo ethanolem v případě, že OR^2 je ester, nebo s fluoridem v THF nebo v acetonitrilu v případě, že R^2 je trialkylsilylová skupina, během 1 až 24 hodin, za zisku třetích meziproduktů:



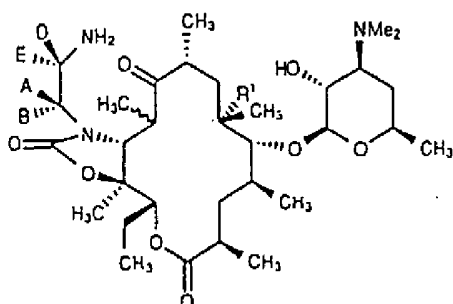
(sloučenina (12) schematu 5)



(sloučenina (16) schematu 7),



(sloučenina (20) schematu 9), nebo

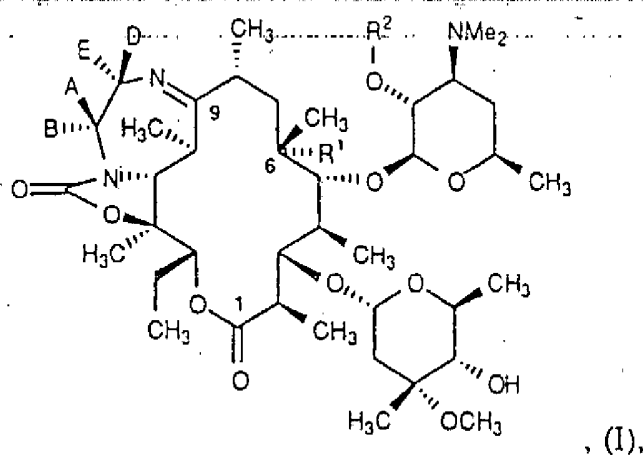


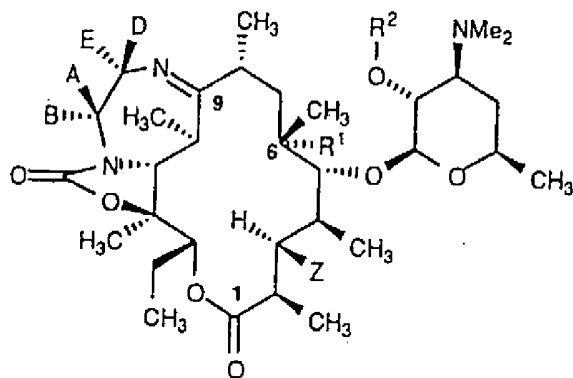
(sloučenina (24) schematu 11)

v příslušném pořadí, a

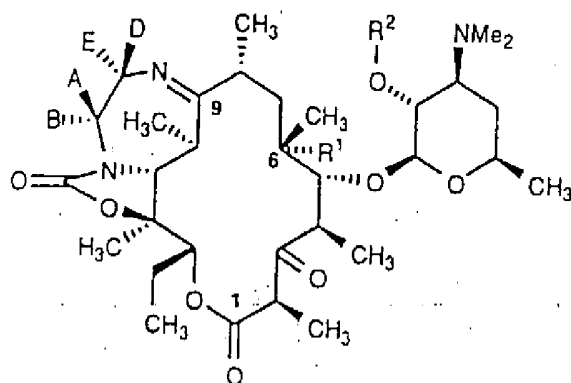
(d) cyklizaci uvedených třetích meziproduktů (12), (16), (20) nebo (24) reakcí s ředěnou kyselinou po dobu 4 hodin až 10 dní, za zisku požadovaných sloučenin (I), (II), (III) nebo (IV) uvedených výše.

Jiným předmětem předkládaného vynálezu je alternativní způsob přípravy tricyklických makrolidových derivátů majících vzorce:

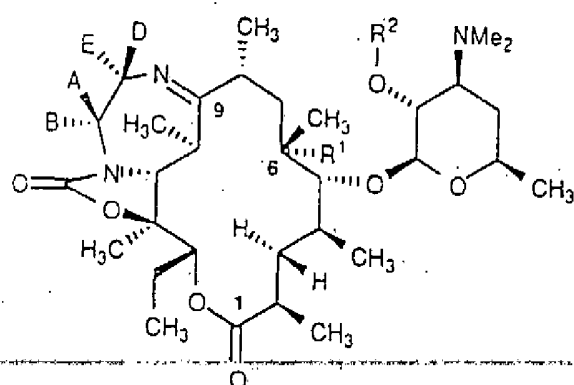




, (II),



, (III),



, (IV),

kde A, B, D a E jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující:

- (a) vodík,
- (b) C₁-C₆alkyl, jak je definován dále, volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující:
 - (i) aryl, jak je definován dále;
 - (ii) substituovaný aryl, jak je definován dále;
 - (iii) heteroaryl, jak je definován dále;
 - (iv) substituovaný heteroaryl, jak je definován dále;
 - (v) heterocykloalkyl, jak je definován dále;

(vi) hydroxy;
 (vii) C_1-C_6 alkoxy, jak je definován dále;
 (viii) halogen vybraný z Br, Cl, F nebo I; a
 (ix) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík a C_1-C_6 alkyl, nebo tvoří R^3 a R^4 dohromady s atomem dusíku, na který jsou navázány, 3- až 7-členný kruh, který může volitelně obsahovat heterofunkci vybranou ze skupiny zahrnující -O-, -NH-, -N-(C_1-C_6 alkyl)-, -N(aryl- C_1-C_6 alkyl)-, -N(substituovaný aryl- C_1-C_6 alkyl)-, -N(heteroaryl- C_1-C_6 alkyl)-, -N(substituovaný heteroaryl- C_1-C_6 alkyl)- a -S- nebo -S(O)_n-, kde n je 1 nebo 2,

(c) C_3-C_7 cykloalkyl;

(d) aryl;

(e) substituovaný aryl;

(f) heteroaryl;

(g) substituovaný heteroaryl;

(h) heterocykloalkyl; a

(i) skupina vybraná z bodu (b), výše, dále substituovaná -M-
 R^5 , kde M je vybrán ze skupiny zahrnující

(aa) -C(O)-NH-,

(bb) -NH-C(O)-,

(cc) -NH-,

(dd) -N(CH₃)-,

(ee) -O-,

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

(gg) -C(=NH)-NH-,

(hh) -C(O)-O-,

(ii) -O-C(O)-, a

(jj) -O-C(O)-NH-,

(kk) -NH-C(O)-O-, a

(ll) -NH-C(O)-NH-,

a R^5 je vybrán ze skupiny zahrnující

(aaa) C_1 - C_6 alkyl, volitelně substituovaný
substituentem vybraným ze skupiny zahrnující

- (i) aryl,
- (ii) substituovaný aryl,
- (iii) heteroaryl, a
- (iv) substituovaný heteroaryl,
- (bbb) aryl,
- (ccc) substituovaný aryl,
- (ddd) heteroaryl,
- (eee) substituovaný heteroaryl, a
- (fff) heterocykloalkyl,

nebo

jakýkoliv pár substituentů vybraný z AB, AD, AE, BD, BE nebo DE tvořící spolu s atomem nebo atomy, na které jsou navázány, 3- až 7-členný kruh, který může volitelně obsahovat heterofunkci vybranou ze skupiny zahrnující

- O-,
- NH-,
- N-(C_1 - C_6 alkyl)-,
- N(aryl- C_1 - C_6 alkyl)-,
- N(substituovaný aryl- C_1 - C_6 alkyl)-,
- N(heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl)-,
- N(substituovaný heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl)-,
- S- nebo -S(O)_n-, kde n je 1 nebo 2,
- C(O)-NH-,
- C(O)-NR⁵, kde R⁵ je definován výše,
- NH-C(O)-,
- NR⁵-C(O)-, kde R⁵ je definován výše, a
- C(=NH)-NH,

R¹ je vybrán ze skupiny zahrnující

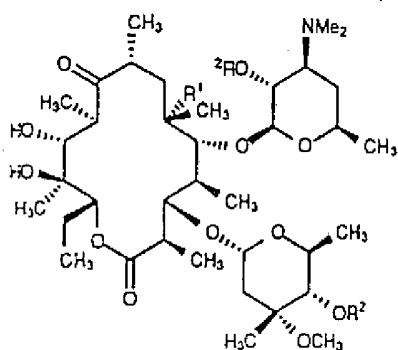
- (a) vodík,
- (b) hydroxy,
- (c) -O- C_1 - C_3 -alkyl,
- (d) -O- C_3 - C_5 -cykloalkyl,

- (e) $-O-C_1-C_3$ -alkyl- C_3-C_5 -cykloalkyl,
- (f) $-O-C(O)-C_1-C_3$ -alkyl,
- (g) $-O-C(O)-O-C_1-C_3$ -alkyl, a
- (h) $-O-C(O)-NH-C_1-C_3$ -alkyl,

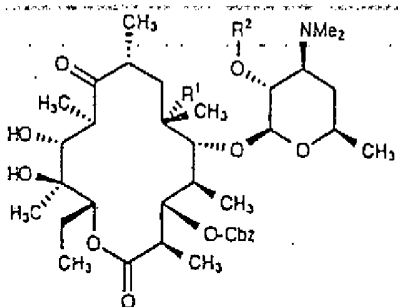
R^2 je vodík nebo chránicí skupina pro hydroxylovou skupinu, jak jsou definovány dále; a

Z je hydroxylová skupina nebo chráněná hydroxylová skupina; s podmínkami, že když se jedná o sloučeninu vzorce (I), nebo (III), tak A, B, D a E nesmí být všechny vodík, D a E nesmí být C_1-C_3 alkyl, pokud jsou A a B vodík, ani nesmí být jeden z D a E vodík a druhý C_1-C_3 alkyl, pokud jsou A a B vodík; kde uvedený způsob obsahuje

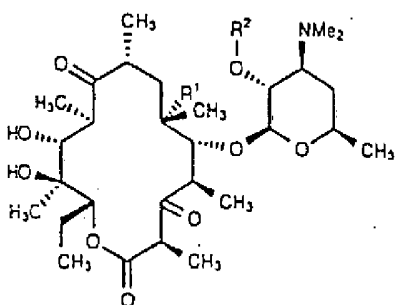
- (a) reakci sloučeniny mající vzorec



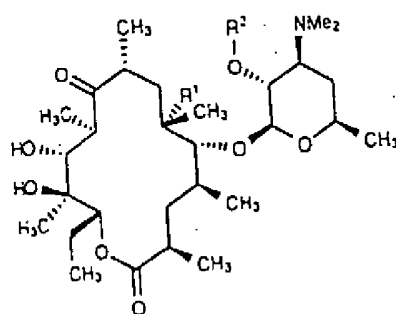
(sloučenina (2) schematu 1)



(sloučenina (6) schematu 2),

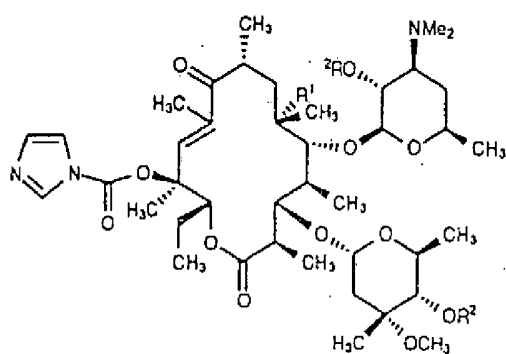


(sloučenina (7) schematu 3), nebo

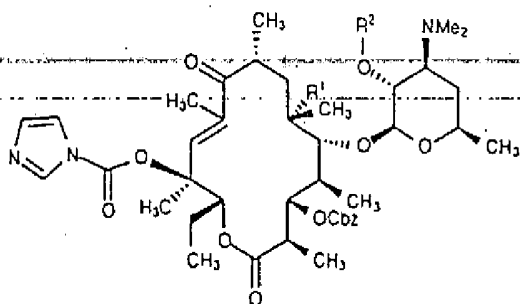


(sloučenina (9) schematu 4)

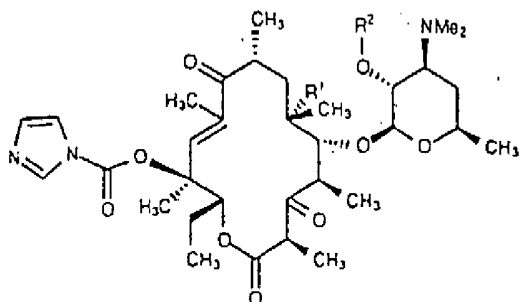
v příslušném pořadí, kde R¹ je definován výše a R² je chránicí skupina pro hydroxylovou skupinu, s bází, za zisku prvních meziproduktů majících vzorce:



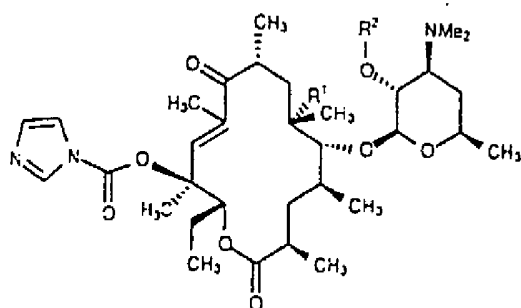
(sloučenina (3) schematu 1)



(sloučenina (6) schematu 2),



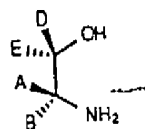
(sloučenina (8) schematu 3), nebo



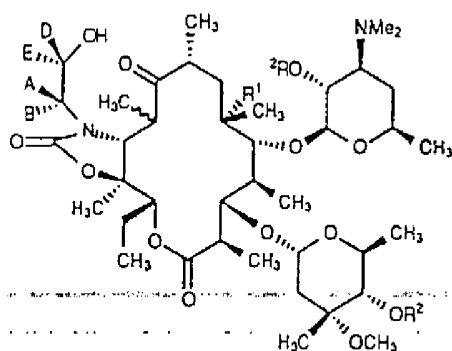
(sloučenina (10) schematu 4)

v příslušném pořadí, kde R¹ a R² jsou definovány výše;

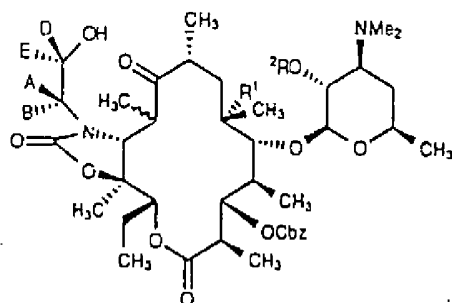
(b) reakci uvedených prvních meziproduktů (3), (6), (8), nebo (10) se sloučeninou vzorce:



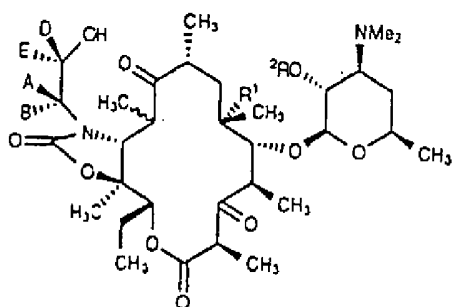
kde A, B, D a E jsou definovány výše, za zisku bicyklických druhých meziproduktů majících vzorce:



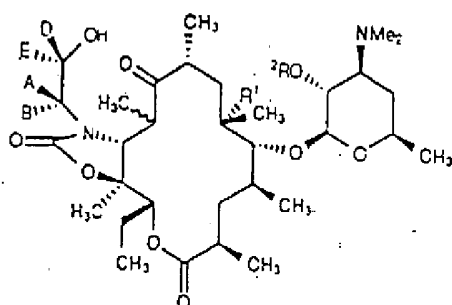
(sloučenina (14) schematu 6, Y=OH)



(sloučenina (18) schematu 8, Y=OH),



(sloučenina (22) schematu 10, Y=OH), nebo

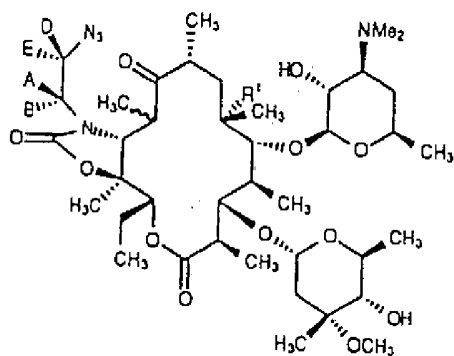


(sloučenina (26) schematu 12, Y=OH)

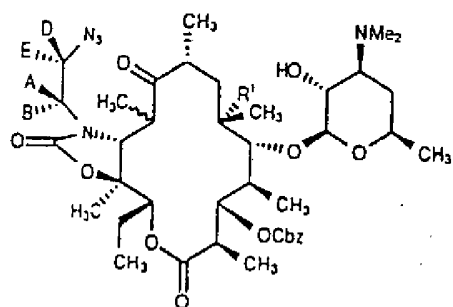
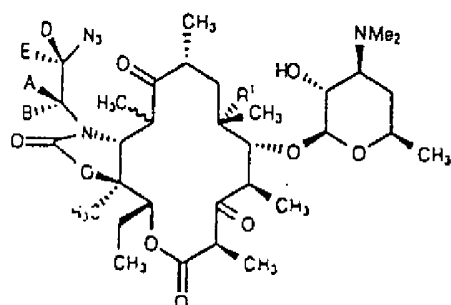
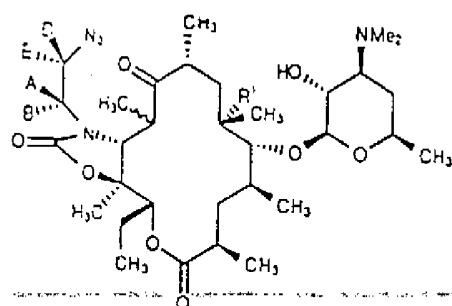
v příslušném pořadí,

(c) reakci hydroxylových skupin uvedených bicyklických druhých meziproduktů (14), (18), (22) a (26) za použití zpracování

trifenylfosfinem a difenylfosforylazidem-DEAD v tetrahydrofuranu, za podmínek Mitsunobuovy reakce, za zisku třetích meziproduktů:

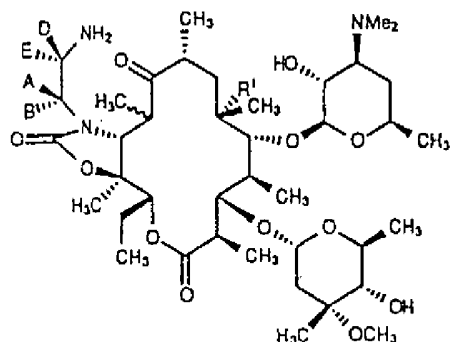


(sloučenina (14) schematu 6, Y=N₃)

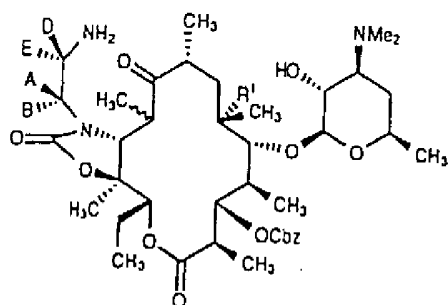
(sloučenina (18) schematu 8, $Y=N_3$),(sloučenina (22) schematu 10, $Y=N_3$),(sloučenina (26) schematu 12, $Y=N_3$)

v příslušném pořadí;

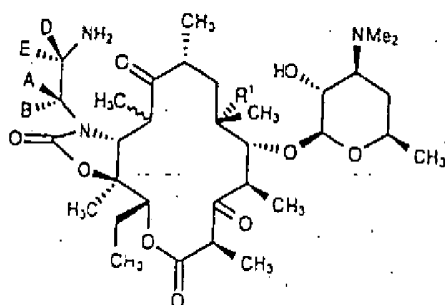
(d) redukci třetích meziproduktů majících azido-skupinu, za přípravy čtvrtých meziproduktů majících vzorce:



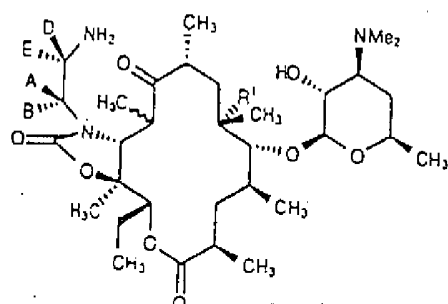
(sloučenina (12) schematu 6)



(sloučenina (16) schematu 8),



, (sloučenina (20) schematu 10), nebo



(sloučenina (24) schematu 12),

v příslušném pořadí; a

(d) cyklizaci uvedených čtvrtých meziproduktů (12), (16), (20) nebo (24), ve kterých je Y amino-skupina, reakcí s ředěnou kyselinou, v organickém rozpouštědle, výhodně v ethanolu nebo propanolu, po dobu 4 hodin až 10 dní, za zisku požadovaných sloučenin (I), (II), (III) nebo (IV) uvedených výše.

V alternativním provedení alternativního způsobu uvedeného výše může být třetí meziprodukt připraven dvoustupňovým postupem



(za vynechání stupně (c)), který obsahuje (1) reakci hydroxylové skupiny bicyklického druhého meziproduktu s alkylsulfonfylchloridem nebo arylsulfonfylchloridem, anhydridem kyseliny alkyl- nebo arylsulfonové nebo anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové v aprotickém rozpouštědle při -78°C až pokojové teplotě za zisku odpovídajícího sulfonatu, a (2) reakci uvedeného sulfonatu s azidem lithným nebo azidem sodným v aprotickém rozpouštědle při 0°C až 100°C za zisku třetího meziproduktu.

Definice:

Termíny " $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl" nebo " $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl" označují nasycené uhlovodíkové radikály s přímým nebo s rozvětveným řetězcem odvozené od uhlovodíkové skupiny obsahující od jednoho do třech nebo od jednoho do šesti atomů uhlíku, v příslušném pořadí. Příklady $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylových^{ch} radikálů zahrnují methyl, ethyl, propyl a isopropyl a příklady $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylových radikálů zahrnují, ale nejsou omezeny na, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, neopentyl a n-hexyl.

Termín " $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy" jak je zde použit, značí $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylovou skupinu, jak byla definována výše, navázanou na základní molekulu prostřednictvím atomu kyslíku. Příklady $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy skupiny zahrnují, ale nejsou omezeny na, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, t-butoxy, neopentoxy a n-hexoxy skupiny.

Termín " $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylamino", jak je zde použit, označuje jednu nebo dvě $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylové skupiny, jak byly definovány výše, připojené na základní molekulu prostřednictvím atomu dusíku. Příklady $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylamino zahrnují, ale nejsou omezeny na,



methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino a propylamino.

Termín "aprotické rozpouštědlo", jak je zde použit, označuje rozpouštědlo, které je relativně inertní z hlediska protonové aktivity, t.j., nepůsobí jako donor protonu. Příklady zahrnují, ale nejsou omezeny na, uhlovodíky, jako je hexan a toluen, například halogenuhlovodíky, jako je například methylenchlorid, ethylendichlorid, chloroform a podobně, heterocyklické sloučeniny, jako je například tetrahydrofuran a N-methylpyrrolidon, a ethery jako je diethylether, bis-methoxymethylether. Takové sloučeniny jsou odborníkům v oboru dobře známé, stejně jako to, která jednotlivá rozpouštědla nebo jejich směsi jsou výhodná pro určité sloučeniny a reakční podmínky, v závislosti na faktorech jako je například rozpustnost činidel, reaktivita činidel a výhodné rozmezí teplot. Další popis aprotických rozpouštědel je uveden v učebnicích organické chemie nebo ve specializovaných monografiích, jako je například: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4. vydání, vydaná John A. Riddick et al., Svazek II, v Techniques of Chemistry Series, John Wiley and Sons, NY, 1986.

Termín "aryl" jak je zde použit, označuje nesubstituované karbocyklické aromatické skupiny, včetně, ale bez omezení, fenyl, 1- nebo 2-naftyl a podobně.

Termín " C_3 - C_5 cykloalkyl- a C_3 - C_7 cykloalkyl" označuje karbocyklické skupiny o 3 až 5 a nebo 3 až 7 atomech uhlíku, v příslušném pořadí, například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, a cykloheptyl.

Termín " C_1 - C_3 alkyl- C_3 - C_5 cykloalkyl" označuje C_3 - C_5 -cykloalkylový radikál, jak je definován výše, navázaný na C_1 - C_3 alkylový radikál

prostřednictvím odstranění atomu vodíku na druhé uvedené sloučenině.

Termín "halogen" jak je zde použit, označuje atom vybraný z fluoru, chloru, bromu a jodu.

Termín "heteroaryl", jak je zde použit, označuje cyklický aromatický radikál mající od pěti do deseti atomů v kruhu, kdy jeden atom kruhu je vybrán z S, O a N; nula, jeden nebo dva atomy kruhu jsou další heteroatomy nezávisle vybrané z S, O a N; a zbylé atomy kruhu jsou uhlíky, kdy radikál je navázán na zbytek molekuly přes jakýkoliv atom kruhu; příkladem je pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thizolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiofenyl, furanyl, chinoliny, isochinoliny a podobně.

Termín "heterocykloalkyl", jak je zde použit, označuje nearomatický částečně nenasycený nebo plně nasycený 5-, 6- nebo 7-členný kruh nebo bi- nebo tricyklické skupiny obsahující kondenzované šesti-členné kruhy mající od jednoho do tří heteroatomů volitelně vybraných z kyslíku, síry a dusíku, kde (i) každý 5-členný kruh má 0 až 1 dvojnou vazbu a každý 6-členný kruh má 0 až 2 dvojnou vazby, (ii) heteroatomy dusíku a síry mohou být volitelně oxidovány, (iii) dusíkový heteroatom může být volitelně kvarternizován, a (iv) kterýkoliv z výše uvedených heterocyklických kruhů může být kondenzován na benzenový kruh. Příklady heterocyklů zahrnují, ale nejsou omezeny na, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, morfolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl a tetrahydrofuryl.

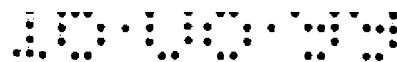
Termín "chránicí skupina pro hydroxylovou skupinu", jak je zde použit, označuje snadno odstranitelnou skupinu, o které je známo, že chrání hydroxylovou skupinu před nežádoucí reakcí v průběhu syntézy a která je selektivně odstranitelná. Použití chránících skupin pro hydroxylovou skupinu je dobře známé v oboru chránění skupin před nežádoucími reakcemi v průběhu syntézy a je známo mnoho takových chránících skupin, viz například T.H. Greene a P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vydání, John Wiley and Sons, New York (1991). Příklady chránících skupin pro hydroxylovou skupinu zahrnují, ale nejsou omezeny na, methylthiomethyl, t-dimethylsilyl, t-butyldifenylsilyl, acyl substituovaný aromatickou skupinou a podobně.

Termín "chráněná hydroxylová skupina" označuje hydroxylovou skupinu chráněnou chránicí skupinou pro hydroxylovou skupinu jak je definována výše, včetně například benzoyl, acetyl, trimethylsilyl, triethylsilyl a methoxymethyl skupin.

Termín "protogenní organické rozpouštědlo", jak je zde použit, označuje rozpouštědlo, které má tendenci poskytovat proton, jako jsou alkoholy, například methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol a podobně. Taková rozpouštědla jsou odborníkům v oboru dobře známa a je také známo, že jednotlivá rozpouštědla nebo jejich směsi jsou vhodná pro určité sloučeniny a reakční podmínky, v závislosti na faktorech jako je například rozpustnost činidel, reaktivita činidel a výhodné rozmezí teplot. Další popis aprotických rozpouštědel je uveden v učebnicích organické chemie nebo ve specializovaných monografiích, jako je například: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4. vydání, vydaná John A. Riddick et al., Svazek II, v *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley and Sons, NY, 1986.

Termín "substituovaný aryl", jak je zde použit, označuje arylovou skupinu jak je zde definována substituovanou nezávislou náhradou jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku Cl, Br, F, I, OH, NO₂, CN, C(O)-C₁-C₆alkyl, C(O)-aryl, C(O)-heteroaryl, CO₂-alkyl, CO₂-aryl, CO₂-heteroaryl, CONH₂, CONH-C₁-C₆alkyl, CONH-aryl, CONH-heteroaryl, OC(O)-C₁-C₆alkyl, OC(O)-aryl, OC(O)-heteroaryl, OCO₂-alkyl, OCO₂-aryl, OCO₂-heteroaryl, OCONH₂, OCONH-C₁-C₆alkyl, OCONH-aryl, OCONH-heteroaryl, NHC(O)-C₁-C₆alkyl, NHC(O)-aryl, NHC(O)-heteroaryl, NHCO₂-alkyl, NHCO₂aryl, NHCO₂-heteroaryl, NHCONH₂, NHCONH-C₁-C₆alkyl, NHCONH-aryl, NHCONH-heteroaryl, SO₂-C₁-C₆alkyl, SO₂-aryl, SO₂-heteroaryl, SO₂NH₂, SO₂NH-C₁-C₆alkyl, SO₂NH-aryl, SO₂NH-heteroaryl, C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, CF₃, CH₂CF₃, CHCl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, aryl, heteroaryl, benzyl, benzyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, C₁-C₆alkoxy, methoxymethoxy, methoxyethoxy, amino, benzylamino, arylamino, heteroarylamino, C₁-C₃alkylamino, thio, arylthio, heteroarylthio, benzylthio, C₁-C₆alkylthio nebo methylthiomethyl.

Termín "substituovaný heteroaryl", jak je zde použit, označuje heteroarylovou skupinu jak je zde definována substituovanou nezávislou náhradou jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku Cl, Br, F, I, OH, NO₂, CN, C(O)-C₁-C₆alkyl, C(O)-aryl, C(O)-heteroaryl, CO₂-alkyl, CO₂-aryl, CO₂-heteroaryl, CONH₂, CONH-C₁-C₆alkyl, CONH-aryl, CONH-heteroaryl, OC(O)-C₁-C₆alkyl, OC(O)-aryl, OC(O)-heteroaryl, OCO₂-alkyl, OCO₂-aryl, OCO₂-heteroaryl, OCONH₂, OCONH-C₁-C₆alkyl, OCONH-aryl, OCONH-heteroaryl, NHC(O)-C₁-C₆alkyl, NHC(O)-aryl, NHC(O)-heteroaryl, NHCO₂-alkyl, NHCO₂aryl, NHCO₂-heteroaryl, NHCONH₂, NHCONH-C₁-C₆alkyl, NHCONH-aryl, NHCONH-heteroaryl, SO₂-C₁-C₆alkyl, SO₂-aryl, SO₂-heteroaryl, SO₂NH₂, SO₂NH-C₁-C₆alkyl, SO₂NH-aryl, SO₂NH-heteroaryl, C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, CF₃, CH₂CF₃, CHCl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, aryl, heteroaryl, benzyl, benzyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, C₁-C₆alkoxy, methoxymethoxy, methoxyethoxy, amino, benzylamino,



arylamino, heteroarylamino, C_1 - C_3 alkylamino, thio, arylthio, heteroarylthio, benzylthio, C_1 - C_6 alkylthio nebo methylthiomethyl.

Termín "substituovaný heterocykloalkyl", jak je zde použit, označuje heterocykloalkylovou skupinu, jak je zde definována, substituovanou nezávislou náhradou jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku Cl, Br, F, I, OH, NO₂, CN, C(O)- C_1 - C_6 alkyl, C(O)-aryl, C(O)-heteroaryl, CO₂-alkyl, CO₂-aryl, CO₂-heteroaryl, CONH₂, CONH- C_1 - C_6 alkyl, CONH-aryl, CONH-heteroaryl, OC(O)- C_1 - C_6 alkyl, OC(O)-aryl, OC(O)-heteroaryl, OCO₂-alkyl, OCO₂-aryl, OCO₂-heteroaryl, OCONH₂, OCONH- C_1 - C_6 alkyl, OCONH-aryl, OCONH-heteroaryl, NHC(O)- C_1 - C_6 alkyl, NHC(O)-aryl, NHC(O)-heteroaryl, NHCO₂-alkyl, NHCO₂aryl, NHCO₂-heteroaryl, NHCONH₂, NHCONH- C_1 - C_6 alkyl, NHCONH-aryl, NHCONH-heteroaryl, SO₂- C_1 - C_6 alkyl, SO₂-aryl, SO₂-heteroaryl, SO₂NH₂, SO₂NH- C_1 - C_6 alkyl, SO₂NH-aryl, SO₂NH-heteroaryl, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_6 cykloalkyl, CF₃, CH₂CF₃, CHCl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, aryl, heteroaryl, benzyl, benzyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, C_1 - C_6 alkoxy, methoxymethoxy, methoxyethoxy, amino, benzylamino, arylamino, heteroarylamino, C_1 - C_3 alkylamino, thio, arylthio, heteroarylthio, benzylthio, C_1 - C_6 alkylthio nebo methylthiomethyl.

Ve sloučeninách podle předkládaného vynálezu může existovat mnoho center asymetrie. Pokud není uvedeno jinak, zahrnuje předkládaný vynález různé stereoizomery a jejich směsi. V souladu s tím, pokud je vazba znázorněna vlnovkou, tak může představovat směs stereo-orientací nebo jednotlivý izomer v určené nebo neurčené orientaci.

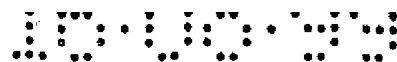
Jak je zde použit, označuje termín "farmaceuticky přijatelné soli" ty soli, které jsou, podle lékařských znalostí, vhodné pro použití v kontaktu s tkáněmi lidí a nižších živočichů bez nežádoucí toxicity, dráždění, alergické odpovědi a podobně, a které mají přijatelný poměr zisk/riziko. Farmaceuticky přijatelné

solí jsou v oboru dobře známé. Například, S.M. Berge et al. popisuje podrobně farmaceuticky přijatelné soli v J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1 - 19 (1977), což je zde uvedeno jako odkaz. Soli mohou být připraveny in situ během konečné izolace a přečištění sloučenin podle předkládaného vynálezu, nebo mohou být připraveny separátně reakcí volné bazické funkce s vhodnou organickou kyselinou. Příklady farmaceuticky přijatelných, netoxických adičních solí s kyselinami jsou soli amino skupiny tvořené s anorganickými kyselinami jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová a kyselina chloristá, nebo s organickými kyselinami jako je kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina maleinová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina jantarová nebo kyselina malonová nebo soli tvořené jinými způsoby jako je iontová výměna. Další farmaceuticky přijatelné soli zahrnují adipat, alginat, askorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, kyselý síran, boritan, butyrat, kafran, kafr-sulfonat, citrat, cyklopentanpropionat, diglukonat, dodecylsíran, ethansulfonat, formiat, fumarat, glukohexanoat, glycerofosfat, glukonat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, jodovodík, 2-hydroxy-ethansulfonat, laktobionat, laktat, laurat, lauryl síran, malat, maleinan, malonat, methansulfonat, 2-naftalensulfonat, nikotinat, dusičnan, oleat, šťavelan, palmitat, pamoat, pektinat, peroxodvojsíran, 3-fenylpropionat, fosforečnan, pikrat, pivalat, propionat, stearat, sukcinat, síran, vinan, thiokyanatan, p-toluensulfonat, undekanoat, valerat a podobně. Příklady solí alkalických kovů nebo alkalických zemin zahrnují sodné, lithné, draselné, vápenaté, hořečnaté soli a podobně. Další farmaceuticky přijatelné soli zahrnují, je-li to vhodné, netoxické amoniové, kvarterní amoniové a aminové kationty tvořené s protiionty jako jsou halogeny, hydroxid, karboxylat, síran, fosforečnan, nitrát, nižší alkyl-sulfonat a arylsulfonat.



Jak je zde použit, znamená termín "farmaceuticky přijatelný ester" estery, které hydrolyzují in vivo a zahrnuje ty estery, které se snadno rozkládají v lidském těle za vzniku původní sloučeniny nebo její soli. Vhodné esterové skupiny zahrnují, například, estery odvozené od farmaceuticky přijatelných alifatických karboxylových kyselin, zejména alkanových, alkenových, cykloalkanových a alkandioových kyselin, ve kterých alkylová nebo alkenylová skupina nemá výhodně více než 6 atomů uhlíku. Příklady výhodných esterů zahrnují formiaty, acetaty, propionaty, butyraty, akrylaty a ethylsukcinaty.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči. Jak je zde použit, znamená termín "farmaceuticky přijatelný nosič" netoxický, inertní tuhé, polotuhé nebo kapalné plnivo, ředidlo nebo obalový materiál, nebo jakýkoliv typ pomocného materiálu pro výrobu prostředku. Některými příklady materiálů, které mohou sloužit jako farmaceuticky přijatelné nosiče, jsou cukry jako je laktosa, glukosa a sacharosa; škroby jako je kukuřičný škrob a bramborový škrob; celulóza a její deriváty jako je karboxymethylcelulóza sodná, ethylcelulóza a acetat celulósy; práškový tragant; slad; želatina; talek; přísady jako je kakaové máslo a vosky pro čípky; oleje jako je podzemnicový olej, olej z bavlníkových semen; saflorový olej; sesamový olej; olivový olej; kukuřičný olej a sojový olej; glykoly; jako je propylenglykol; estery jako je ethyloleat a ethyllaurat; agar; pufrovací činidla jako je hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý; kyselina alginová; voda prostá pyrogenů; izotonický salinický roztok; Ringerův roztok; ethylalkohol; a roztoky fosfatového pufru, stejně jako mohou být v přípravku obsažena jiná netoxická kluzná činidla jako je lauryl síran sodný a stearan hořečnatý, stejně jako barviva, činidla podporující



uvolňování, potahová činidla, sladidla, chuťová korigens a činidla upravující vůni, konzervační činidla a antioxidační činidla, podle rozhodnutí výrobce. Farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu může být podán lidem nebo jiným živočichům orálně, rektálně, parenterálně, intracisternálně, intravaginálně, intraperitoneálně, lokálně (jako pudry, masti nebo kapky), bukálně, nebo v orálním nebo nasálním sprayi.

Kapalné dávkové formy pro orální podání zahrnují farmaceuticky přijatelné emulse, mikroemulse, roztoky, suspenze, sirupy a elixiry. Kromě aktivních sloučenin mohou kapalné dávkové formy obsahovat inertní ředidla běžně používaná v oboru, jako je například voda nebo jiná rozpouštědla, solubilizační činidla a emulgační činidla jako je například ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylkarbonat, ethylacetat, benzylalkohol, benzylbenzoat, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (konkrétně bavlníkový, podzemnicový, kukuřičný, kličkový, olivový, ricinový a sesamový olej), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a sorbitanové estery mastných kyselin a jejich směsi. Kromě inertních ředidel mohou také orální prostředky obsahovat pomocná činidla jako jsou smáčivá činidla, emulgační a suspenzační činidla, sladidla, chuťová korigens a činidla upravující vůni.

Injekční prostředky, například sterilní injekční vodné nebo olejové suspenze, mohou být připraveny způsoby v oboru známými, za použití vhodných dispergačních nebo smáčivých činidel a suspenzačních činidel. Sterilní injekční prostředky mohou být také sterilní injekční roztoky, suspenze nebo emulse v netoxickém, parenterálně přijatelném ředidle nebo rozpouštědle, například, jako roztoky v 1,3-butandiolu. Mezi přijatelná vehikula a rozpouštědla, která mohou být použita, patří voda, Ringerův roztok, U.S.P. a izotonický roztok chloridu sodného.



Kromě toho, jako rozpouštědlo nebo suspendační medium jsou běžně použity sterilní, netěkavé oleje. Pro tento účel může být použit jakýkoliv nedráždivý netěkavý olej, včetně syntetických mono- nebo diglyceridů. Dále, v přípravě injekčních prostředků jsou použity mašné kyseliny jako je kyselina olejová.

Injekční prostředky mohou být sterilizovány, například filtrací přes filtr zachycující bakterie, nebo obsažením sterilizačního činidla ve formě sterilního solidního prostředku, který může být rozpuštěn nebo dispergován ve sterilní vodě nebo jiném sterilním injekčním mediu před použitím.

Pro prodloužení účinku léku je často žádoucí zpomalit absorpci léku z místa podkožní nebo intramuskulární injekce. Tohoto cíle může být dosaženo použitím kapalně suspenze krystalického nebo amorfního materiálu se špatnou rozpustností ve vodě. Rychlost absorpce léku potom závisí na rychlosti jeho rozpouštění, která může záviset na velikosti krystalů a krystalické formě. Alternativně je dosažení zpomalené absorpce parenterálně podané lékové formy rozpuštěním nebo suspendováním léku v olejovém vehikulu. Injekční depotní prostředky jsou vyrobeny vytvořením mikroobalové matrice léku v biodegradovatelných polymerech jako je poly(laktid-polyglykolid). V závislosti na poměru léku ku polymeru a na charakteru použitého polymeru může být kontrolována rychlost uvolňování léku. Příklady jiných biodegradovatelných polymerů zahrnují poly(ortoestery) a poly(anhydridy). Depotní injekční prostředky jsou také připraveny obalením léku v liposomech nebo mikroemulcích, které jsou kompatibilní s tkáněmi.

Prostředky pro rektální nebo vaginální podání jsou výhodně čípky, které mohou být připraveny smísením sloučenin podle předkládaného vynálezu s vhodnou nedráždivou přísadou nebo nosičem, jako je kakaové máslo, polyethylenglykol nebo vosk pro



čípky, které jsou v pevném stavu při pokojové teplotě, ale v kapalném stavu při tělesné teplotě, a proto tají v rektu nebo ve vagině a uvolňují aktivní sloučeninu.

Pevné dávkové formy pro orální podání zahrnují kapsle, tablety, pilulky, prášky a granule. V takových pevných dávkových formách je aktivní sloučenina smísená s alespoň jednou inertní, farmaceuticky přijatelnou přísadou nebo nosičem, jako je citrat sodný nebo hydrogenfosforečnan vápenatý a/nebo a) plnidly nebo nastavovacími plnivy jako jsou škroby, laktosa, sacharosa, glukosa, manitol a kyselina křemičitá, b) pojivy, jako je například karboxymethylcelulosa, alginaty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharosa a arabská klovatina, c) zvlhčovacími činidly jako je glycerol, d) činidly podporujícími rozpádivost jako je agar-agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, některé křemičitany, a uhličitan sodný, e) činidly zpomalujícími rozpouštění jako je parafin, f) činidly urychlujícími absorpci jako jsou kvarterní amoniové sloučeniny, g) smáčivými činidly, jako je například cetylalkohol a glycerolmonostearat, h) absorbenty jako je například kaolin a bentonitová klovatina, a i) kluznými činidly jako je talek, stearan vápenatý, stearan hořečatý, pevné polyethylenglykoly, laryl síran sodný a jejich směsi. V případě kapslí, tablet a pilulek může dávková forma také obsahovat pufrovací činidla.

Prostředky v pevné formě podobného typu mohou být také použity jako náplně do kapslí z měkké nebo tuhé želatiny, za použití přísad jako je laktosa nebo mléčný cukr, stejně jako vysokomolekulární polyethylenglykoly a podobně.

Pevné dávkové formy tablet, dražé, kapslí, pilulek a granulí mohou být připraveny s potahy a obaly, jako jsou enterální potahy

a jiné potahy dobře známé v oboru přípravy farmaceutických prostředků. Tyto mohou volitelně obsahovat činidla nepropustná pro světlo a mohou mít takové složení, že budou uvolňovat aktivní činidlo pouze, nebo preferenčně, v určité části střevního traktu, volitelně zpomaleným způsobem. Příklady potahových prostředků, které mohou být použity, zahrnují polymerické substance a vosky.

Prostředky v pevné formě podobného typu mohou být také použity jako náplně do kapslí z měkké nebo tuhé želatiny, za použití přísad jako je laktosa nebo mléčný cukr, stejně jako vysokomolekulární polyethylenglykoly a podobně.

Aktivní sloučeniny mohou být také ve formě mikrokapslí s jednou nebo více přísadami uvedenými výše. Pevné dávkové formy tablet, dražé, kapslí, pilulek a granulí mohou být připraveny s potahy a obaly, jako jsou enterální potahy, potahy kontrolující uvolňování a jiné potahy dobře známé v oboru přípravy farmaceutických prostředků. V takových pevných dávkových formách může být aktivní sloučenina smísená s alespoň jedním inertním ředidlem jako je sacharosa, laktosa nebo škrob. Takové dávkové formy mohou také obsahovat, jak je v praxi běžné, další substance jiné než inertní ředidla, například lubrikační činidla pro tabletování a další pomocná činidla pro tabletování jako je stearan hořečnatý a mikrokryсталická celulóza. V případě kapslí, tablet a pilulek může dávková forma také obsahovat pufrovací činidla. Mohou volitelně obsahovat činidla nepropustná pro světlo a mohou mít takové složení, že budou uvolňovat aktivní činidlo pouze, nebo preferenčně, v určité části střevního traktu, volitelně zpomaleným způsobem. Příklady potahových prostředků, které mohou být použity, zahrnují polymerické substance a vosky.

Dávkové formy pro lokální nebo transdermální podání sloučenin podle předkládaného vynálezu zahrnují masti, pasty, krémy,

pletová mléka, gely, zásypy, roztoky, spraye, inhalační prostředky nebo náplasti. Aktivní složka je smíšena za sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem a jakýmkoliv nutným konzervačním činidlem nebo pufrem. Oční přípravky a ušní kapky také spadají do rozsahu předkládaného vynálezu.

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

Zásypy a spraye mohou obsahovat, kromě sloučenin podle předkládaného vynálezu, přísady jako je laktosa, talek, kyselina křemičitá, hydroxid hlinitý, křemičitany vápenaté a polyamidový prášek, nebo směsi těchto substancí. Spraye mohou dále obsahovat běžné hnací plyny jako jsou chlorfluorhydrogenuhlikaté sloučeniny.

Transdermální náplasti mají tu výhodu, že umožňují kontrolované podání sloučeniny do těla. Takové dávkové formy mohou být vyrobeny rozpuštěním nebo dispergováním sloučeniny ve vhodném mediu. Činidla zvyšující absorpci mohou být také použita pro zvýšení toku sloučeniny přes kůži. Rychlost může být kontrolována buď membránou pro kontrolu rychlosti, nebo dispergováním sloučeniny v polymerové matrici nebo gelu.

Podle způsobů léčby podle předkládaného vynálezu je prevence nebo léčba bakteriálních infekcí u pacientů jako jsou lidé nebo nižší savci provedena podáním terapeuticky účinného množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu pacientovi, v takovém množství a po takovou dobu, která je nutná pro dosažení

požadovaného výsledku. "Terapeuticky účinné množství" sloučeniny podle předkládaného vynálezu znamená množství sloučeniny dostatečné pro léčbu bakteriální infekce, s přijatelným poměrem zisk/riziko, který lze použít na jakoukoliv lékařskou léčbu. Mělo by být nicméně jasné, že celková denní dávka sloučenin a prostředků podle předkládaného vynálezu bude určena ošetřujícím lékařem podle znalostí v oboru. Přesná terapeuticky účinná dávka pro jakéhokoliv pacienta bude záviset na mnoha faktorech včetně typu a závažnosti léčeného onemocnění; na aktivitě konkrétní použité sloučeniny; na konkrétním použitém prostředku; na věku, tělesné hmotnosti, celkovém zdravotním stavu, pohlaví a dietních zvyklostech pacienta; na době podání, způsobu podání a rychlosti vylučování konkrétní použité sloučeniny; na trvání terapie; na lécích použitých v kombinaci nebo současně s konkrétní použitou sloučeninou; a na podobných faktorech, které jsou v oboru dobře známe.

Celková denní dávka sloučenin podle předkládaného vynálezu podaná lidem nebo jiným savcům v jedné dávce nebo v rozdělených dávkách může být například od 0,01 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti a den a lépe je od 0,1 do 25 mg/kg tělesné hmotnosti. Jedna dávka prostředku může obsahovat taková množství nebo takové jejich podíly, aby mohla být vytvořena denní dávka. Obecně, léčebný protokol podle předkládaného vynálezu obsahuje podání od přibližně 10 mg do přibližně 1000 mg sloučenin podle předkládaného vynálezu na den v jedné dávce nebo ve více dávkách pacientovi, který potřebuje takovou léčbu.

Zkratky

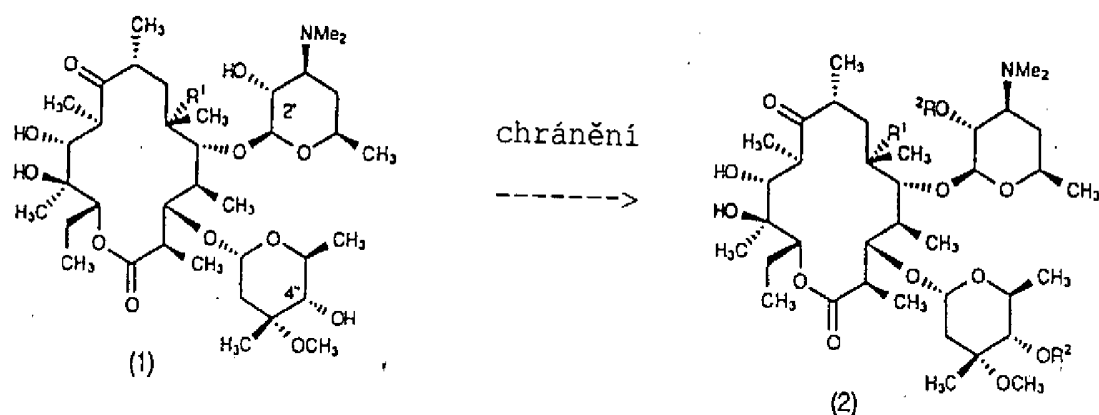
V následujícím popisu schemat a příkladů byly použity následující zkratky: AIBN pro azobisisobutyronitril; Bu_3SnH pro tributylcín hydrid; CDI pro karbonyldiimidazol; DBU pro 1,8-

diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en; DEAD pro diethylazodikarboxylat; DMF pro dimethylformamid; DPPA pro difenylfosforylazid; EtOAc pro ethylacetat; MeOH pro methanol; NaN(TMS)₂ pro bis(trimethylsilyl)amid sodný; NMMO pro N-methylmorfolin N-oxid; TEA pro triethylamin; THF pro tetrahydrofuran; a TPP pro trifenylfosfin.

Způsoby syntesy

Sloučenina a procesy podle předkládaného vynálezu budou lépe popsány ve spojení s následujícími schematy syntesy, která ilustrují způsoby, kterými mohou být připraveny sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Skupiny A, B, D, E, R¹ a R² jsou stejné, jak je definováno výše, pokud není uvedeno jinak.

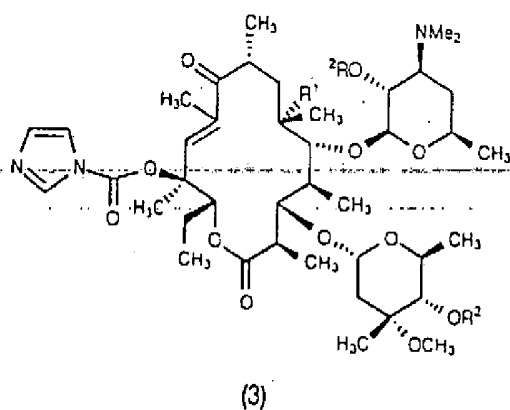
Schema 1: Příprava výchozího materiálu,
12-imidazolylylkarbonyloxy-makrolidu (3) pro sloučeninu vzorce (I)



R^1 je stejný, jak je definován
pro vzorec I

R^2 je chránicí skupina
pro hydroxylovou skupinu

NaH-
CDI



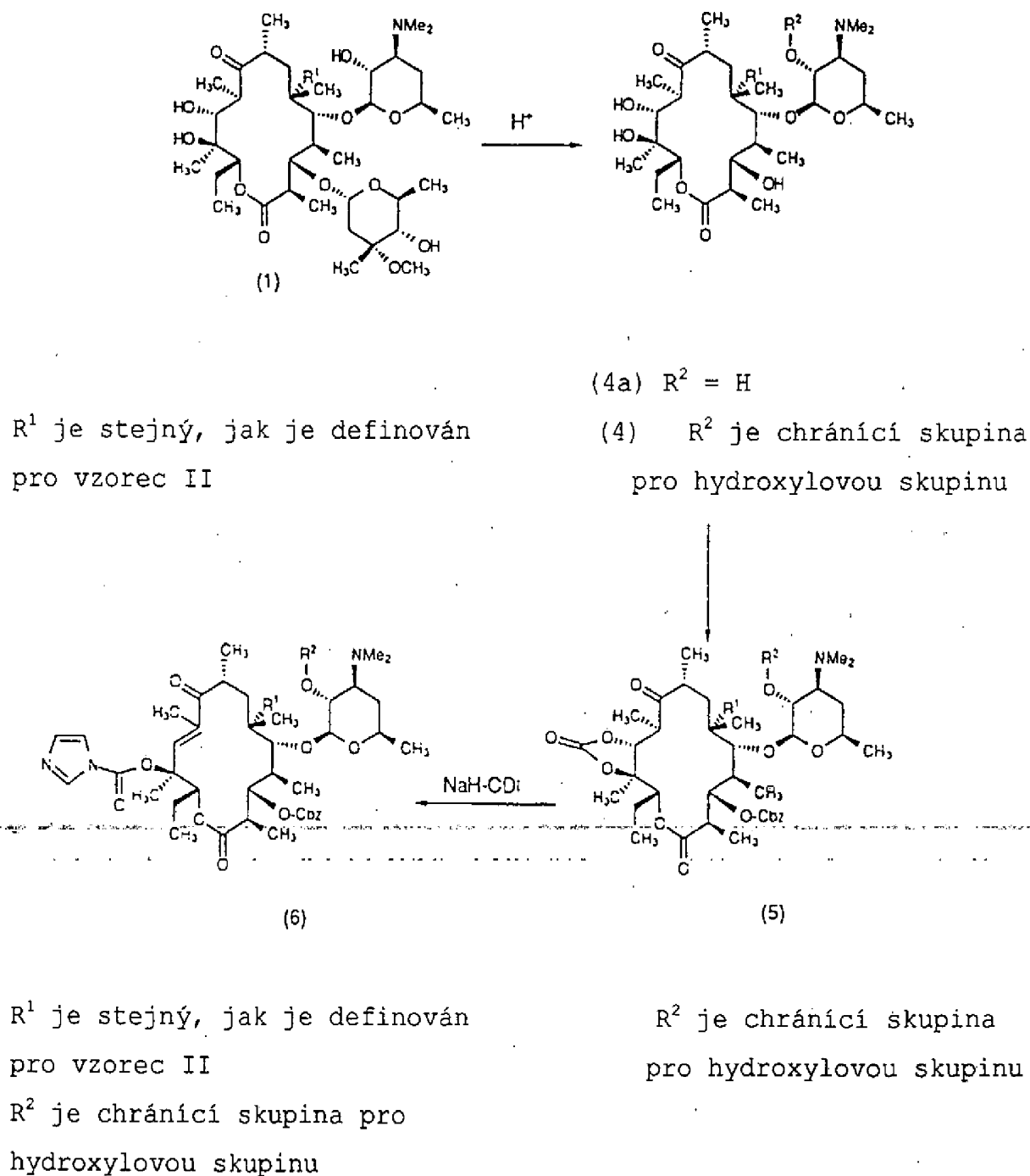
R^1 je stejný, jak je definován
pro vzorec I

R^2 je chránicí skupina
pro hydroxylovou skupinu

Schema 1 ilustruje obecný postup pro přípravu výchozího materiálu, imidazolylylkarbonyloxy-makrolidu (3), pro sloučeninu vzorce (I). 2'- a 4''-hydroxylové skupiny sloučeniny (1) jsou

chráněny reakcí (1) s vhodným chránícím činidlem pro hydroxylové skupiny (cf. T.W.Greene a P.G.M. Wuts v Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley and Sons, New York (1991), jako je například, anhydrid kyseliny octové, anhydrid kyseliny benzoové, benzylchlorformiat nebo trialkylsilylchlorid v aprotickém rozpouštědle, jak je definováno výše, které neovlivňuje nežádoucím způsobem reakci, výhodně v dichlormethanu, chloroformu, DMF, tetrahydrofuranu (THF), N-methylpyrrolidonu, nebo v jejich směsích. Chráněný makrolid (2) potom reaguje za bezvodých podmínek s bazí jako je hydrid sodný, hydrid lithný, uhličitán draselný a potom s karbonyldiimidazolem za vzniku sloučeniny (3) v aprotickém rozpouštědle, jak je definováno výše, které neovlivňuje nežádoucím způsobem reakci, výhodně v dichlormethanu, chloroformu, DMF, tetrahydrofuranu (THF), N-methylpyrrolidonu, nebo v jejich směsích. Reakce může vyžadovat ochlazení nebo zahřátí, podle použitých reakčních podmínek. Reakční teplota může být od -20°C do 70°C , výhodně je od 0°C do teploty okolí. Reakční doba může být od 0,5 hodiny do 10 dnů, výhodně je 1 - 5 dnů.

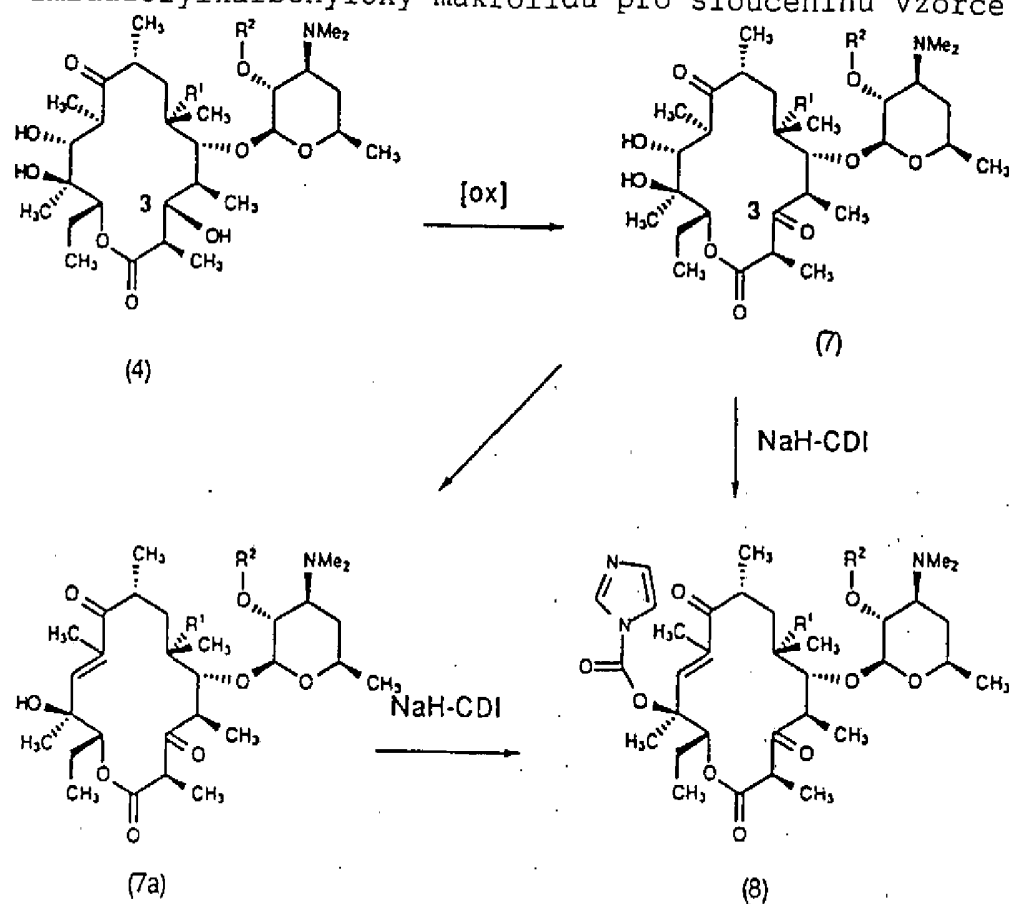
Schema 2: Příprava výchozího materiálu,
12-imidazolyln-karboxyloxy-makrolidu (6) pro sloučeninu vzorce (II)



Schema 2 ilustruje obecný postup pro přípravu výchozího materiálu, 12-imidazolyln-karboxyloxy-makrolidu (6), pro sloučeninu vzorce (II). Kladinosová skupina makrolidu vzorce (1) se odstraní

bud' jemnou kyselou hydrolýzou ve vodě nebo enzymatickou hydrolýzou. Podle schematu 2 reaguje suspenze (1) v roztoku protogenního organického rozpouštědla (například methanolu, ethanolu, isopropanolu nebo butanolu) a vody s ředěnou kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou chloroctovou, kyselinou dichloroctovou nebo kyselinou trifluoroctovou po dobu 0,5 až 24 hodin. Pro získání des-kladinosové sloučeniny (4a) je reakční teplota výhodně -10°C až 35°C . 2'-hydroxylová skupina sloučeniny (4a) je chráněna a přeměněna na (4a) reakcí s vhodným chránicím činidlem pro hydroxylové skupiny (cf. T.W.Greene a P.G.M. Wuts v Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley and Sons, New York (1991), jako je například, anhydrid kyseliny octové, anhydrid kyseliny benzoové, benzylchlorformiat nebo trialkylsilylchlorid v aprotickém rozpouštědle, jak je definováno výše, výhodně v dichlormethanu, chloroformu, DMF, tetrahydrofuranu (THF), N-methylpyrrolidonu, nebo v jejich směsích. Chráněný makrolid (4) potom reaguje za bezvodých podmínek s bází jako je hydrid sodný, hydrid lithný, uhličitan draselný a potom s fosgenem, difosgenem, trifosgenem nebo benzylchlorformiátem v aprotickém rozpouštědle, jak je definováno výše. Reaktivní meziprodukt je potom zachycen benzylalkoholem za zisku sloučeniny (5). Sloučenina (5) reaguje za bezvodých podmínek s NaH a CDI v aprotickém rozpouštědle, výhodně v THF, DMF nebo jejich směsi. Reakce může vyžadovat ochlazení nebo zahřátí, podle použitých reakčních podmínek. Reakční teplota může být od -20°C do 70°C , výhodně je od 0°C do pokojové teploty. Reakční doba může být od 0,5 hodiny do 10 dnů, výhodně je 1 - 5 dnů.

Schema 3: Příprava výchozího materiálu,
12-imidazolylylkarbonyloxy-makrolidů pro sloučeninu vzorce (III)



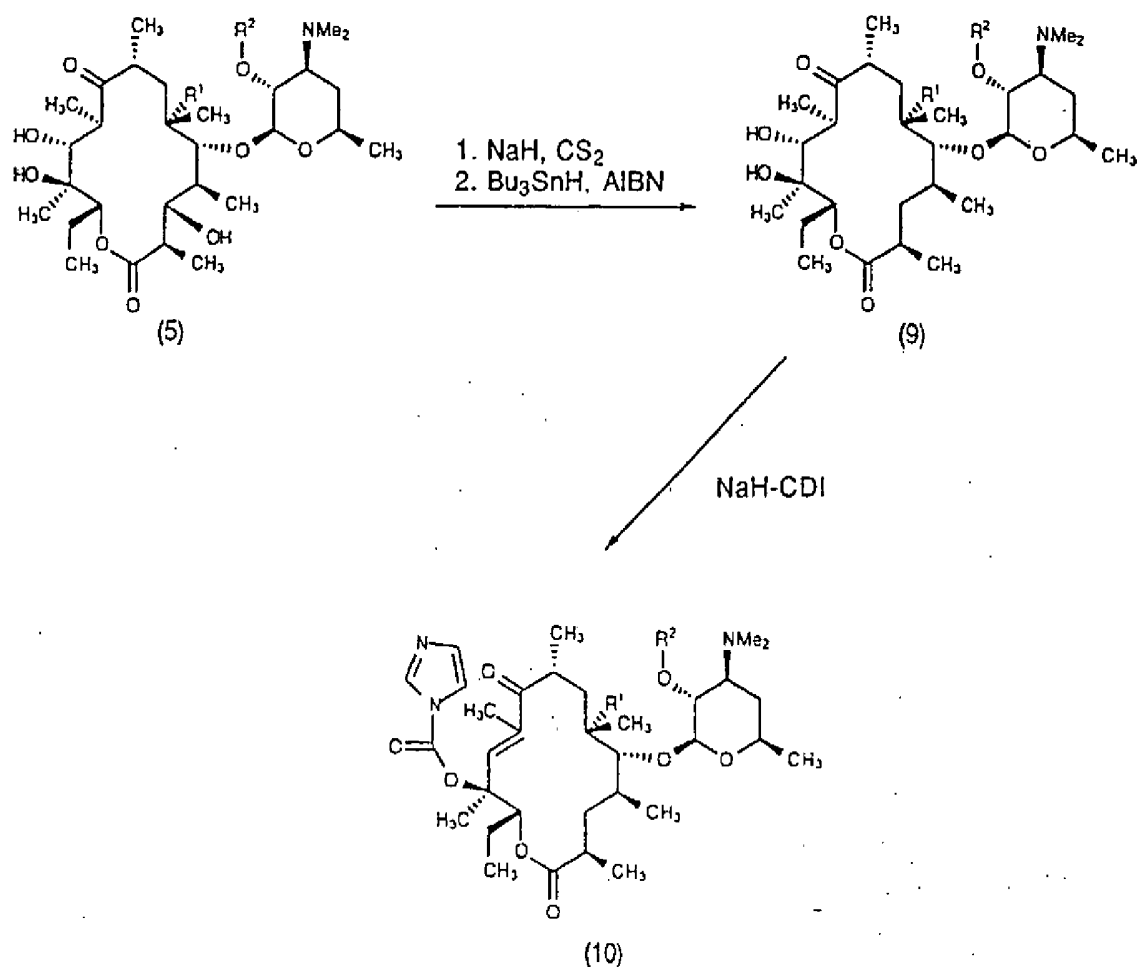
R^1 je stejný, jak je definován
pro vzorec III

R^2 je chránicí skupina pro
hydroxylovou skupinu

Schema 3 ilustruje dva obecné postupy pro syntézu 12-imidazolylylkarbonyloxy-makrolidu (8), výchozího materiálu pro sloučeninu vzorce (III). Podle schematu 3 se 3-hydroxylová skupina 2'-chráněného des-kladinosového makrolidu (4) oxiduje na odpovídající 3-oxo-sloučeninu (7) za použití modifikované Swernovy oxidační techniky. Ve schematu 3 jsou vhodnými oxidačními činidly N-chlorsukcinimid-dimethylsulfoxid nebo karbodiimid-dimethylsulfoxid. V charakteristickém příkladu, se sloučenina (4) přidá do předem zpracovaného N-chlorsukcinimidu a dimethylsulfoxidového komplexu v chlorovaném rozpouštědle jako je methylenchlorid při teplotě -10 až 25 °C.

Ve druhém přístupu schématu 3 se sloučenina (7) přemění na (7a) za použití hydridu sodného nebo hydridu lithného a fosgenu, difosgenu nebo trifosgenu za bezvodých podmínek a potom za použití zpracování vodou. Alternativně se (7) přemění na odpovídající 11-mesylat reakcí (7) s anhydridem kyseliny methansulfonové v pyridinu. 11-mesylat se potom přemění na (7a) reakcí s aminovouází jako je DBU nebo dimethylaminopyridin v acetonu nebo v acetonitrilu. (7a) potom reaguje s hydridem sodným nebo hydridem lithným za bezvodých podmínek v aprotickém rozpouštědle, jak je definováno výše, které neovlivňuje nežádoucím způsobem reakci, výhodně v dichlormethanu, chloroformu, DMF, tetrahydrofuranu (THF), N-methylpyrrolidonu, nebo v jejich směsích. Reaktivní alkoxid potom reaguje s karbonyldiimidazolem po dobu 0,5 hodiny až 10 dní ve stejné reakční směsi za vzniku (8). Výhodná teplota je od -10°C do teploty okolí.

Schema 4: Příprava 12-imidazolylnakarbonyloxy-makrolidů (10) pro sloučeniny vzorce (IV)



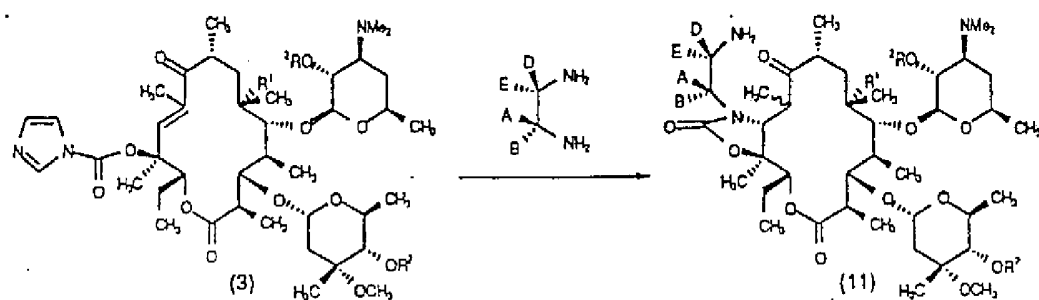
R¹ je stejný, jak je definován pro vzorec III

R² je chránicí skupina pro hydroxylovou skupinu

Ve schematu 4 je chráněná deskladinosová sloučenina vzorce (5) rozpuštěna v aprotickém rozpouštědle, jako je THF, potom reaguje s nadbytkem NaH při 0 °C až -30 °C v inertní atmosféře a potom následuje reakce aniontového meziproductu s CS₂, potom s CH₃I při -5 °C až 10 °C, za vzniku 3-O-xanthylové sloučeniny. Tento xanthanový meziproduct potom reaguje s 1,1-1,3 ekvivalenty Bu₃SnH v inertní atmosféře za přítomnosti katalytického množství AIBN v

rozpouštědle vhodném pro reakci volných radikálů, jako je například benzen nebo toluen, při teplotě zpětného toku, za zisku sloučeniny (9). Sloučenina (9) potom reaguje s karbonyldiimidazolem a NaH za bezvodých podmínek v aprotickém rozpouštědle, jak je definováno výše, které neovlivňuje nežádoucím způsobem reakci, výhodně v dichlormethanu, chloroformu, DMF, tetrahydrofuranu (THF), N-methylpyrrolidonu, nebo v jejich směsích při teplotě od 0 °C do teploty okolí po dobu 0,5 hodiny až 10 dní za zisku sloučeniny (10).

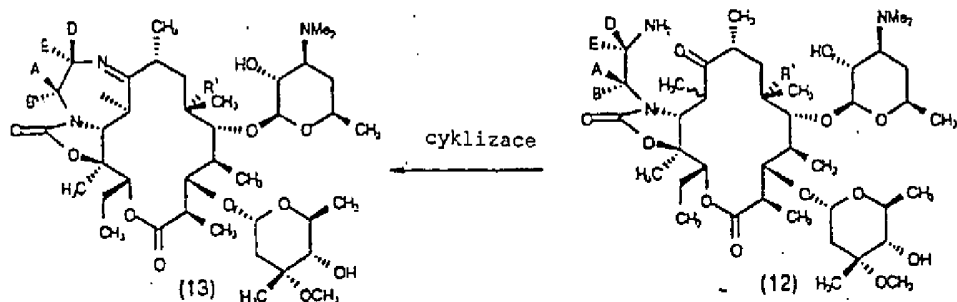
Schema 5: Příprava sloučenin vzorce (I)



R^1 je stejný, jak je definován pro vzorec I

R^2 je chránicí skupina pro hydroxylovou skupinu

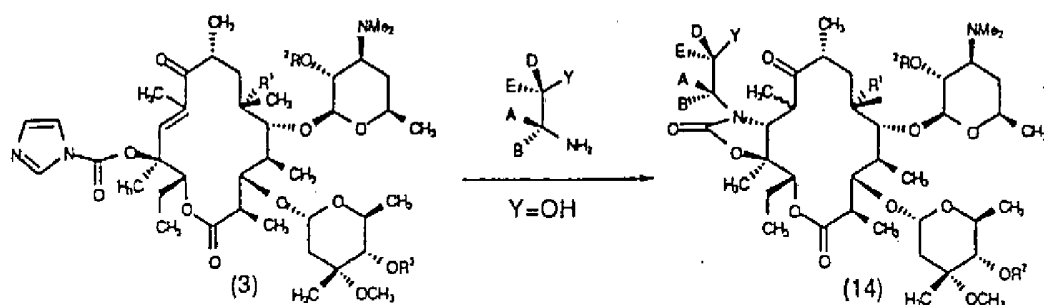
Odstranění
chránicích
skupin



Sloučenina vzorce (I)

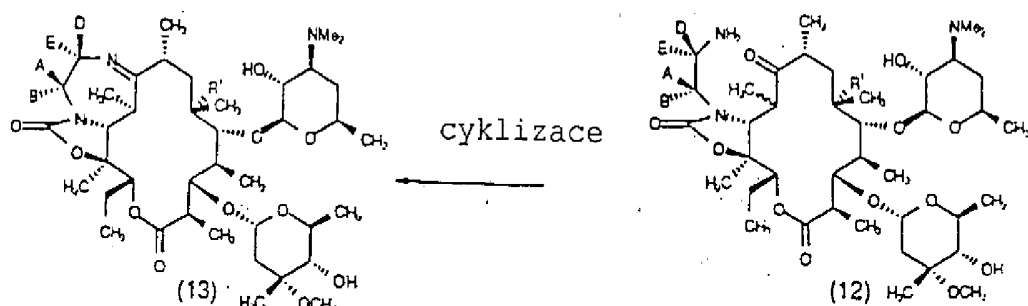
Ve schematu 5 reaguje výchozí sloučenina vzorce (3) s diaminovou sloučeninou mající substituenty A, B, D a E, jak jsou definovány výše, ale s C2 nebo Cs symetrií nebo A=B=H, ve vhodném rozpouštědle, jako je například vodný acetonitril, DMF nebo vodný DMF, za zisku bicyklické sloučeniny vzorce (11). 2'- a 4''chránicí skupiny hydroxylové skupiny sloučeniny (11) jsou potom odstraněny standardními metodami (cf. T.W.Greene a P.G.M. Wuts v Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley and Sons, New York (1991). Pokud je OR² ester, jako je například acetat nebo benzoat, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s methanolem nebo ethanolem. Pokud je R² trialkylsilylová skupina, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s fluoridem v THF nebo acetonitrilem. Sloučenina (12) je potom cyklizována reakcí s ředěnou kyselinou, jako je například kyselina octová nebo HCl, ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol nebo propanol, po dobu od 4 hodin do 10 dní, při teplotě od teploty okolí do teploty zpětného toku, za zisku sloučeniny vzorce (13).

Schema 6: Alternativní příprava sloučenin vzorce (I)



R^1 je stejný, jak je definován pro vzorec I

R^2 je chránicí skupina pro hydroxylovou skupinu



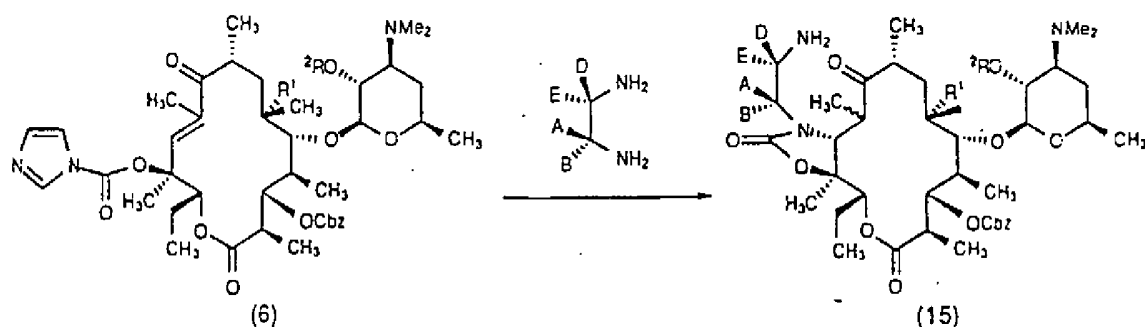
Sloučenina vzorce (I)

Schema 6 ilustruje alternativní přípravu sloučenin vzorce (I). Výchozí sloučenina vzorce (3) reaguje s β -aminoalkoholem ($Y=OH$) majícím substituenty A, B, D a E, jak jsou definovány výše, ve vhodném rozpouštědle, jako je například vodný acetonitril, DMF nebo vodný DMF, při 0-70 °C za zisku sloučeniny (14), ve které $Y=OH$. Azidový meziprodukt, sloučenina (14) $Y=N_3$, se potom připraví Mitsunobuovou reakcí sloučeniny (14) $Y=OH$ s trifenylofosfinem a difenylofosforylazid^{em}-DEAD v tetrahydrofuranu.

Sloučenina (14) je potom zbavena chránících skupin standardními metodami (cf. T.W.Greene a P.G.M. Wuts v *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vydání, John Wiley and Sons, New York (1991). Pokud je OR^2 ester, jako je například acetat nebo benzoat, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s methanolem nebo ethanolem. Pokud je R^2 trialkylsilylová skupina, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s fluoridem v THF nebo acetonitrilem. Azidový meziprodukt, sloučenina (14) $Y=N_3$ je potom redukována na amino-sloučeninu (12). Vhodnými redukčními činidly jsou trifenylfosfin-voda, vodík s katalyzátorem, borohydrid sodný nebo dialkylaluminium hydrid. Sloučenina (12) je potom cyklizována reakcí s ředěnou kyselinou, jako je například kyselina octová nebo HCl, ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol nebo propanol, po dobu od 4 hodin do 10 dní, za zisku sloučeniny vzorce (13).

Alternativně je ve schematu 6 hydroxylová skupina ($Y=OH$) ve (14) aktivována reakcí se sulfonylchloridem, alkylem nebo anhydridem kyseliny arylsulfonové nebo anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové v aprotickém rozpouštědle (například diethyletheru, dichlormethanu, tetrahydrofuranu, chloroformu, pyridinu nebo jejich směsi). Reakce vyžaduje ochlazení nebo zahřátí, podle použitých podmínek. Reakční teplota je výhodně od -100 do $10^\circ C$. Požadovaná doba úplné reakce je 20 minut až 24 hodin. Aktivovaná hydroxylová skupina ve (14) (například $Y=OSO_2CF_3$) se potom přemění na odpovídající azid ($Y=N_3$, 14) reakcí s azidem lithným nebo azidem sodným ve stejném rozpouštědlu, jak bylo uvedeno výše. Reakční teplota je výhodně od $0-100^\circ C$. Azido-sloučenina je potom přeměněna na (13) postupem popsáným výše.

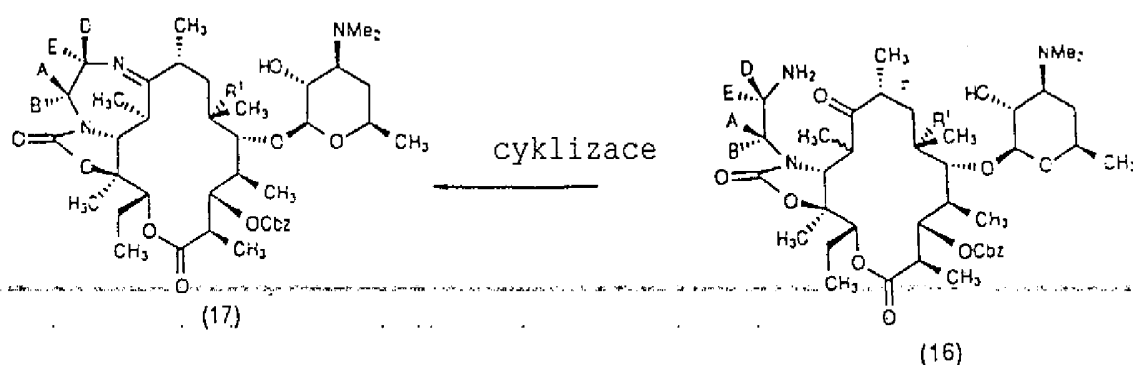
Schema 7: Příprava sloučenin vzorce (II)



R¹ je stejný, jak je definován pro vzorec I

R² je chránící skupina pro hydroxylovou skupinu

Odstranění
chránících
skupin

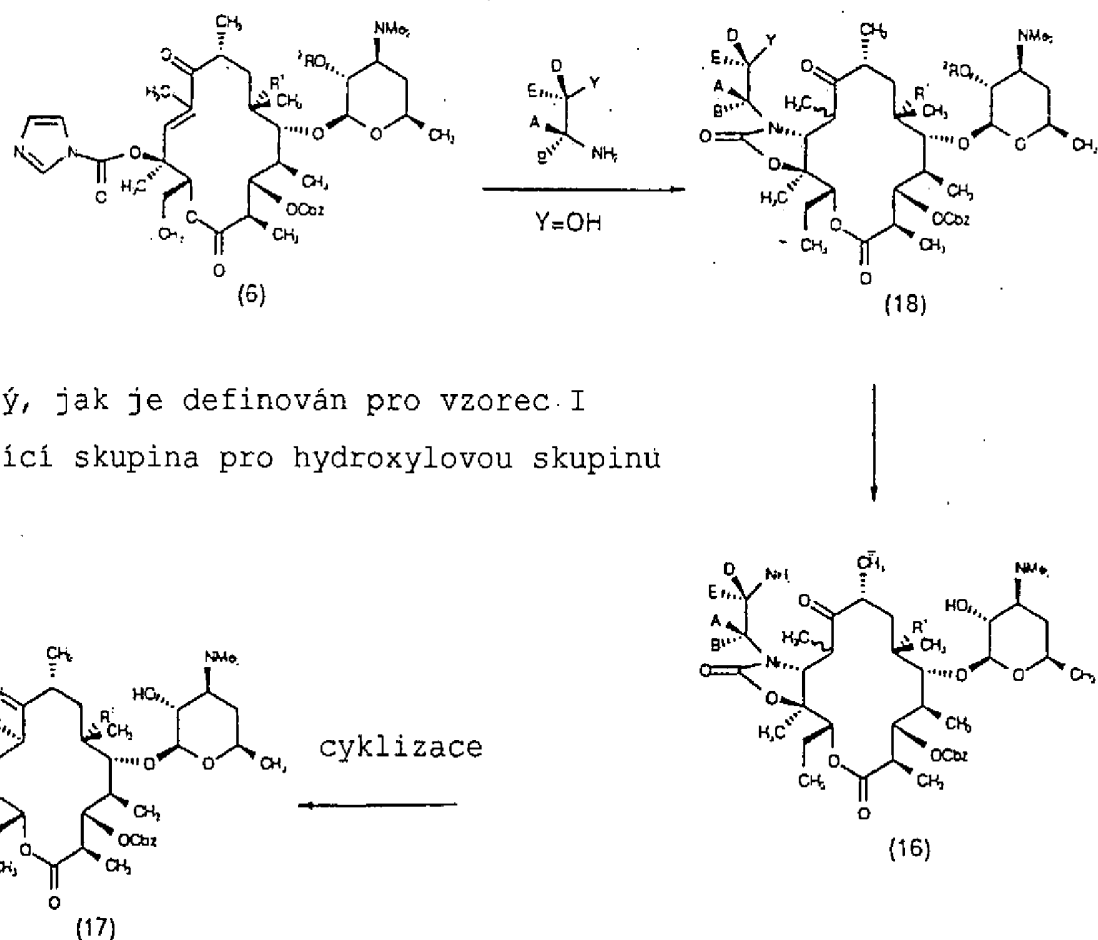


Sloučenina vzorce (II)

Ve schematu 7 reaguje výchozí sloučenina vzorce (6) s diaminovou sloučeninou mající substituenty A, B, D a E, jak jsou definovány výše, ale s C₂ nebo C_s symetrií nebo A=B=H, ve vhodném rozpouštědle, jako je například vodný acetonitril, DMF nebo vodný DMF, za zisku bicycklé sloučeniny vzorce (15). Sloučenina (15) je potom zbavena chránících skupin za zisku sloučeniny vzorce (16). Odstranění chránících skupin se provede standardními metodami (cf. T.W.Greene a P.G.M. Wuts v Protective Groups in

Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley and Sons, New York (1991). Pokud je OR^2 ester, jako je například acetat nebo benzoat, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s methanolem nebo ethanolem. Pokud je R^2 trialkylsilylová skupina, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s fluoridem v THF nebo acetonitrilem. Sloučenina (16) je potom cyklizována reakcí s ředěnou kyselinou, jako je například kyselina octová nebo HCl, ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je ethanol nebo propanol, po dobu od 4 hodin do 10 dní, při teplotě od teploty okolí do teploty zpětného toku, za zisku sloučeniny vzorce (17).

Schema 8: Alternativní příprava sloučenin vzorce (II)



R^1 je stejný, jak je definován pro vzorec I
 R^2 je chránící skupina pro hydroxylovou skupinu

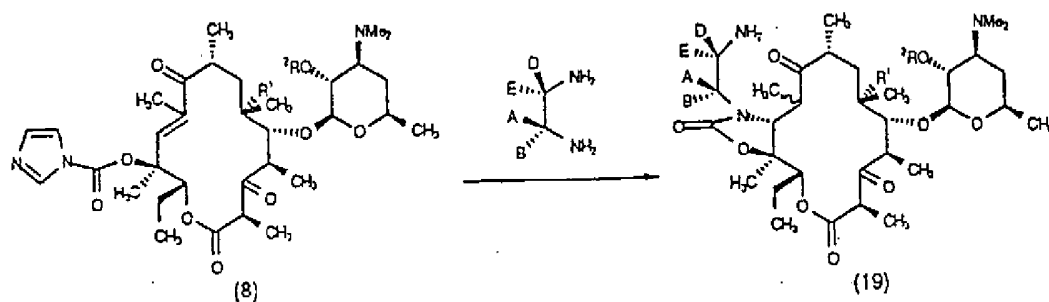
Sloučenina vzorce (II)

Schema 8 ilustruje alternativní přípravu sloučenin vzorce (II). Výchozí sloučenina vzorce (6) reaguje s β -aminoalkoholem ($Y=OH$) majícím substituenty A, B, D a E, jak jsou definovány výše, ve vhodném rozpouštědle, jako je například vodný acetonitril, DMF nebo vodný DMF, při 0-70 °C za zisku sloučeniny (14), ve které $Y=OH$. Azidový meziprodukt, sloučenina (18) $Y=N_3$, se potom připraví Mitsunobuovou reakcí sloučeniny (18) $Y=OH$ s trifenylfosfinem a difenylfosforylazid-DEAD^{CM} v tetrahydrofuranu. Sloučenina (18) je potom zbavena chránících skupin za zisku sloučeniny (16), kde R^2 je H. Odstranění chránících skupin se provede standardními metodami (cf. T.W.Greene a P.G.M. Wuts v Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley and Sons, New York (1991)). Pokud je OR^2 ester, jako je například acetat nebo benzoat, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s methanolem nebo ethanolem. Pokud je R^2 trialkylsilylová skupina, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s fluoridem v THF nebo acetonitrilem. Azidový meziprodukt, sloučenina (18) $Y=N_3$ je potom redukována na amino-sloučeninu (16). Vhodnými redukčními činidly jsou trifenylfosfin-voda, vodík s katalyzátorem, borohydrid sodný nebo dialkylaluminiumhydrid. Sloučenina (16) je potom cyklizována reakcí s ředěnou kyselinou, jako je například kyselina octová nebo HCl, ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol nebo propanol, po dobu od 4 hodin do 10 dní, při teplotě okolí až teplotě zpětného toku, za zisku sloučeniny vzorce (17).

Alternativně je ve schematu 8 hydroxylová skupina ($Y=OH$) v (18) aktivována reakcí se sulfonylchloridem, alkylem nebo anhydridem kyseliny arylsulfonové nebo anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové v aprotickém rozpouštědle (například diethyletheru, dichlormethanu, tetrahydrofuranu, chloroformu, pyridinu nebo jejich směsi). Reakce vyžaduje ochlazení nebo

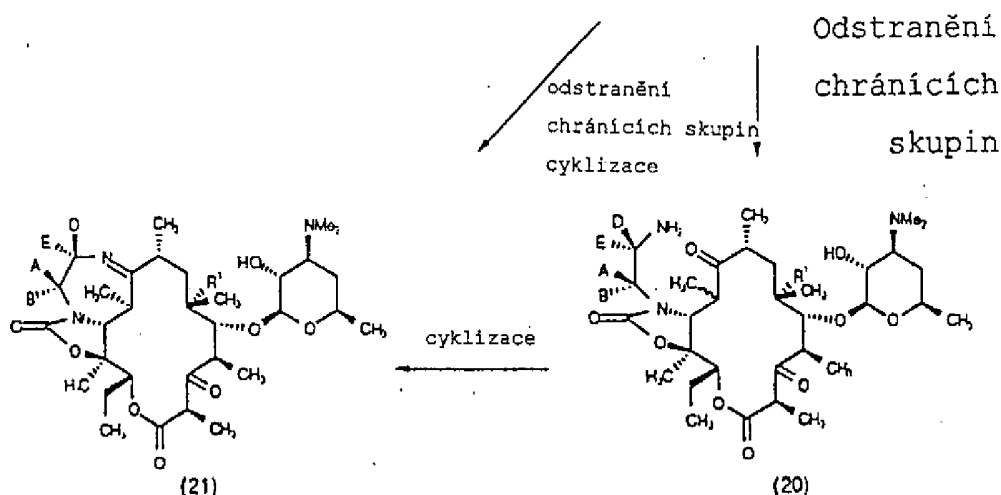
zahřátí, podle použitých podmínek. Reakční teplota je výhodně od -100 do 10°C . Reakční doba je 20 minut až 24 hodin. Aktivovaná hydroxylová skupina ve (18) (například $\text{Y}=\text{-OSO}_2\text{CF}_3$) se potom přemění na odpovídající azid ($\text{Y}=\text{N}_3$, 18) reakcí s azidem lithným nebo azidem sodným ve stejném rozpouštědlu, jak bylo uvedeno výše. Reakční teplota je výhodně od 0 - 100°C . Azido-sloučenina je potom přeměněna na (13) postupem popsáným výše.

Schema 9: Příprava sloučenin vzorce (III)



R^1 je stejný, jak je definován pro vzorec I

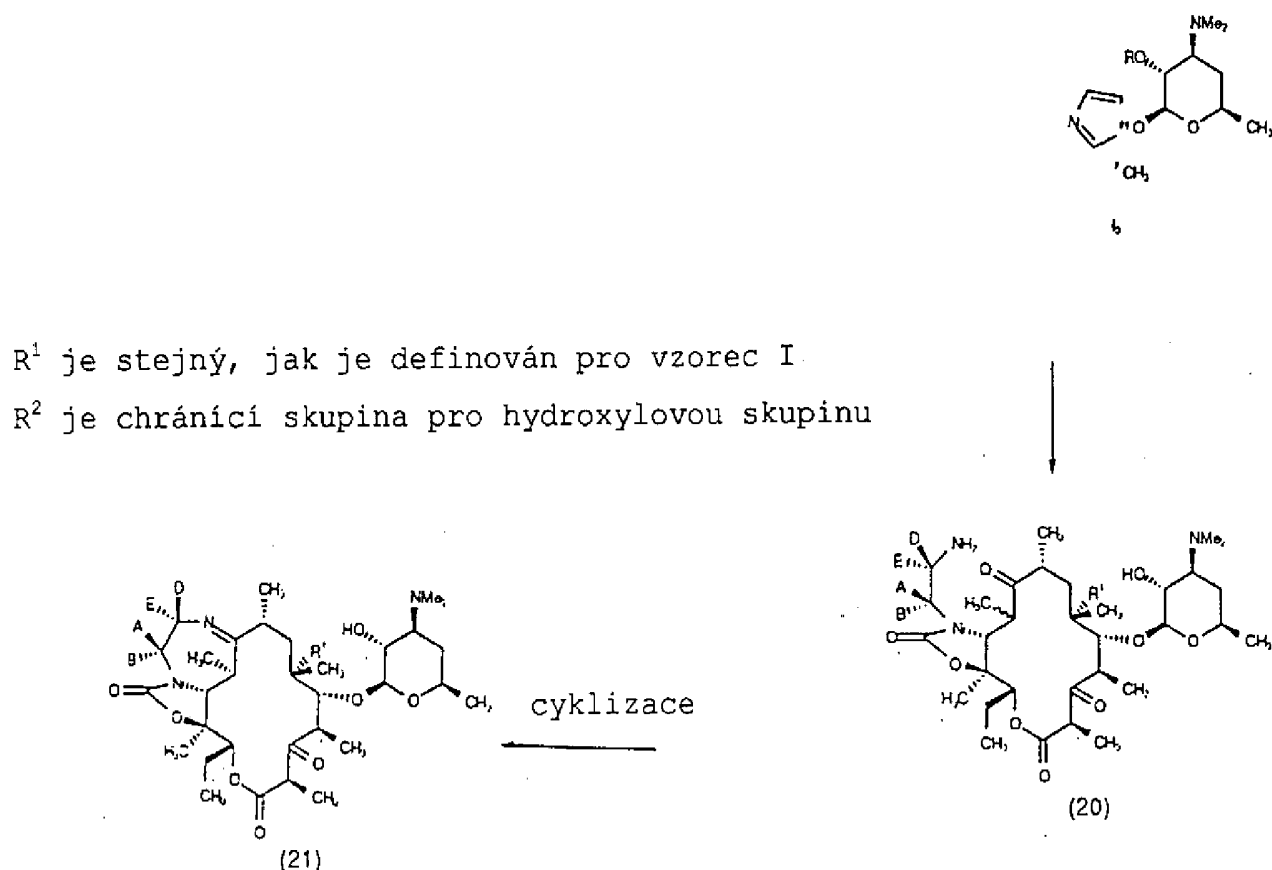
R^2 je chránicí skupina pro hydroxylovou skupinu



Sloučenina vzorce (III)

Ve schematu 9 reaguje výchozí sloučenina vzorce (8) s diaminovou sloučeninou mající substituenty A, B, D a E, jak jsou definovány výše, ale s C2 nebo Cs symetrií nebo A=B=H, ve vhodném rozpouštědle, jako je například vodný acetonitril, DMF nebo vodný DMF, za zisku bicyklické sloučeniny vzorce (19). Sloučenina (19) je potom zbavena chránících skupin za zisku sloučeniny vzorce (20). Odstranění chránících skupin se provede standardními metodami (cf. T.W.Greene a P.G.M. Wuts v Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley and Sons, New York (1991)). Pokud je OR² ester, jako je například acetat nebo benzoat, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s methanolem nebo ethanolem. Pokud je R² trialkylsilylová skupina, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s fluoridem v THF nebo acetonitrilem. Sloučenina (20) je potom cyklizována reakcí s ředěnou kyselinou, jako je například kyselina octová nebo HCl, ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je ethanol nebo propanol, po dobu od 4 hodin do 10 dní, při teplotě od teploty okolí do teploty zpětného toku, za zisku sloučeniny vzorce (21). Alternativně, jak je odborníkům v oboru jasné, je možné sloučeninu (19) nejprve cyklizovat a potom zbavit chránících skupin, za zisku sloučeniny (21).

Schema 10: Alternativní příprava sloučenin vzorce (III)



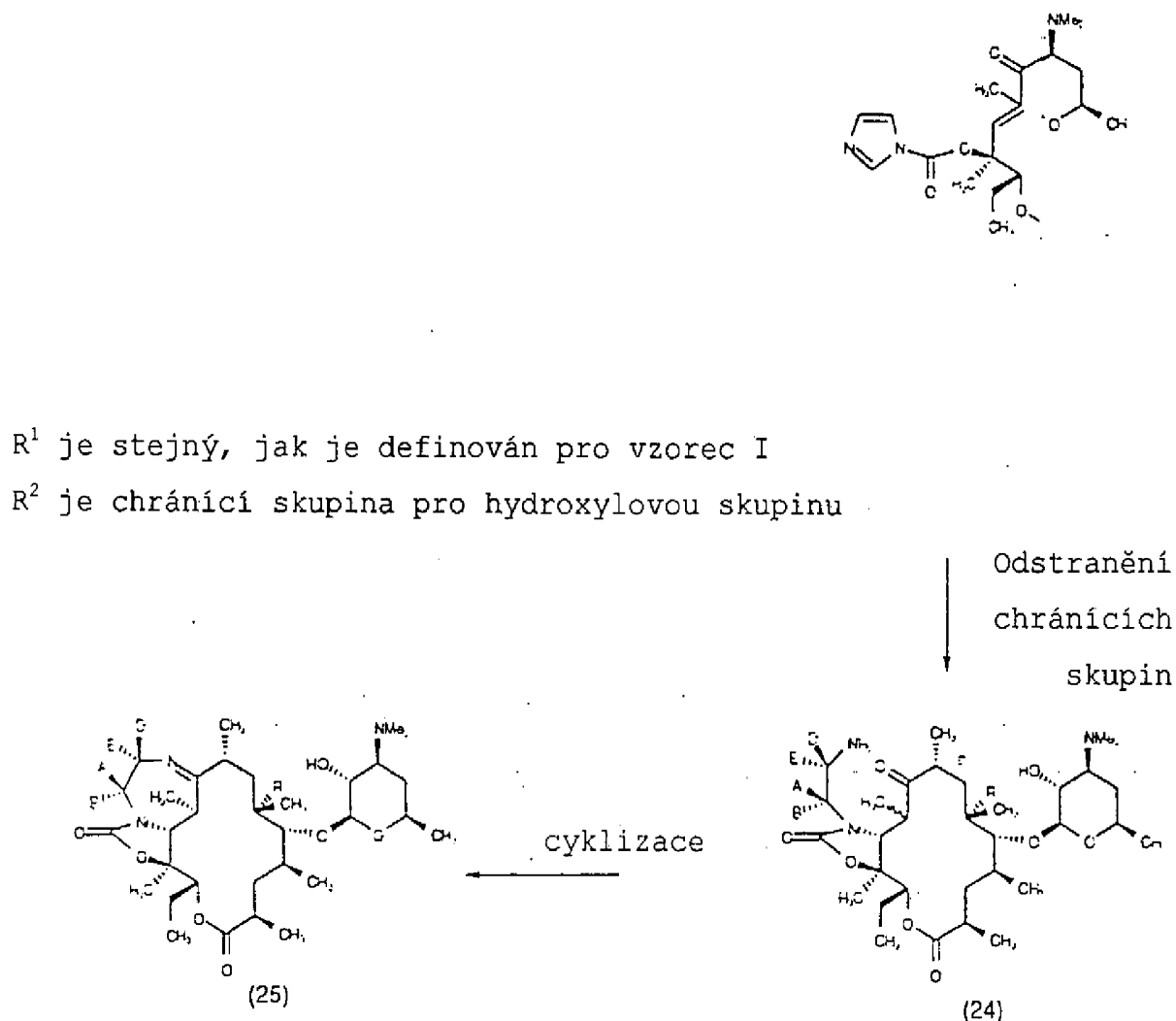
Sloučenina vzorce (III)

Schema 10 ilustruje alternativní přípravu sloučenin vzorce (III). Výchozí sloučenina vzorce (8) reaguje s β -aminoalkoholem ($Y=OH$) majícím substituenty A, B, D a E, ve vhodném rozpouštědle, jako je například vodný acetonitril, DMF nebo vodný DMF, při 0–70 °C za zisku sloučeniny (22), ve které $Y=OH$. Azidový meziprodukt, sloučenina (22) $Y=N_3$, se potom připraví Mitsunobuovou reakcí sloučeniny (22) $Y=OH$ s trifenylofosfinem a difenylofosforylazid^{em}-DEAD v tetrahydrofuranu. Sloučenina (22) je potom zbavena chránících skupin za použití standardních metod (cf. T.W.Greene a P.G.M. Wuts v Protective Groups in Organic

Synthesis, 2. vydání, John Wiley and Sons, New York (1991). Pokud je OR^2 ester, jako je například acetat nebo benzoat, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s methanolem nebo ethanolem. Pokud je R^2 trialkylsilylová skupina, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s fluoridem v THF nebo acetonitrilem. Azidový meziprodukt zbavený chránících skupin, sloučenina (22) $Y=N_3$ je potom redukována na amino-sloučeninu (20). Vhodnými redukčními činidly jsou trifenyfosfinovoda, vodík s katalyzátorem, borohydrid sodný nebo dialkylaluminiumhydrid. Sloučenina (20) je potom cyklizována reakcí s ředěnou kyselinou, jako je například kyselina octová nebo HCl, ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol nebo propanol, po dobu od 4 hodin do 10 dní, při teplotě okolí až teplotě zpětného toku, za zisku sloučeniny vzorce (21).

Alternativně je ve schematu 10 hydroxylová skupina ($Y=OH$) v (22) aktivována reakcí se sulfonylchloridem, alkylem nebo anhydridem kyseliny arylsulfonové nebo anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové v aprotickém rozpouštědle (například diethyletheru, dichlormethanu, tetrahydrofuranu, chloroformu, pyridinu nebo jejich směsi). Reakce vyžaduje ochlazení nebo zahřátí, podle použitých podmínek. Reakční teplota je výhodně od -100 do $10^\circ C$. Reakční doba je 20 minut až 24 hodin. Aktivovaná hydroxylová skupina ve (22) (například $Y=-OSO_2CF_3$) se potom přemění na odpovídající azid ($Y=N_3$, 14) reakcí s azidem lithným nebo azidem sodným ve stejném rozpouštědlu, jak bylo uvedeno výše. Reakční teplota je výhodně od $0-100^\circ C$. Azido-sloučenina je potom přeměněna na (13) postupem popsáním výše.

Schema 11: Příprava sloučenin vzorce (IV)

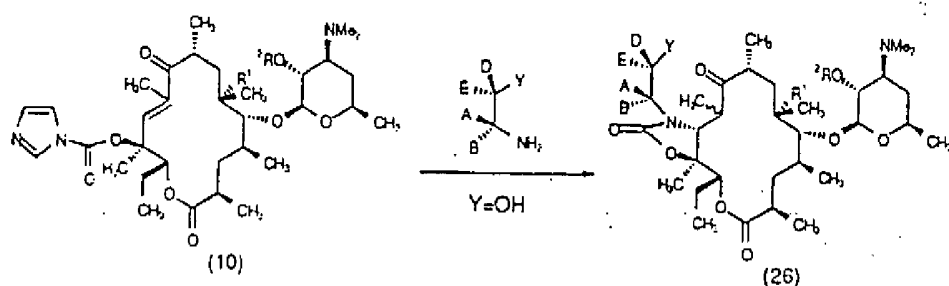


Sloučenina vzorce (III)

Ve schematu 11 reaguje výchozí sloučenina vzorce (10) s diaminovou sloučeninou mající substituenty A, B, D a E, jak jsou definovány výše, ale s C2 nebo Cs symetrií nebo A=B=H, ve vhodném rozpouštědle, jako je například vodný acetonitril, DMF nebo vodný DMF, za zisku bicyklické sloučeniny vzorce (23). Sloučenina (23) je potom zbavena chránících skupin za zisku sloučeniny vzorce (24). Odstranění chránících skupin se provede standardními metodami (cf. T.W.Greene a P.G.M. Wuts v Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley and Sons, New York

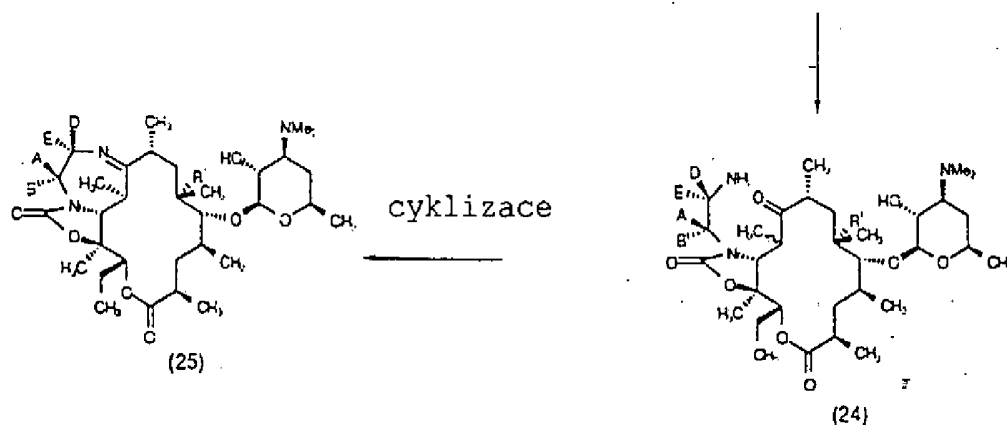
(1991). Pokud je OR^2 ester, jako je například acetat nebo benzoat, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s methanolem nebo ethanolem. Pokud je R^2 trialkylsilylová skupina, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s fluoridem v THF nebo acetonitrilem. Sloučenina (24) je potom cyklizována reakcí s ředěnou kyselinou, jako je například kyselina octová nebo HCl, ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je ethanol nebo propanol, po dobu od 4 hodin do 10 dní, při teplotě od teploty okolí do teploty zpětného toku, za zisku sloučeniny vzorce (25).

Schema 12: Alternativní příprava sloučenin vzorce (IV)



R^1 je stejný, jak je definován pro vzorec I

R^2 je chránící skupina pro hydroxylovou skupinu



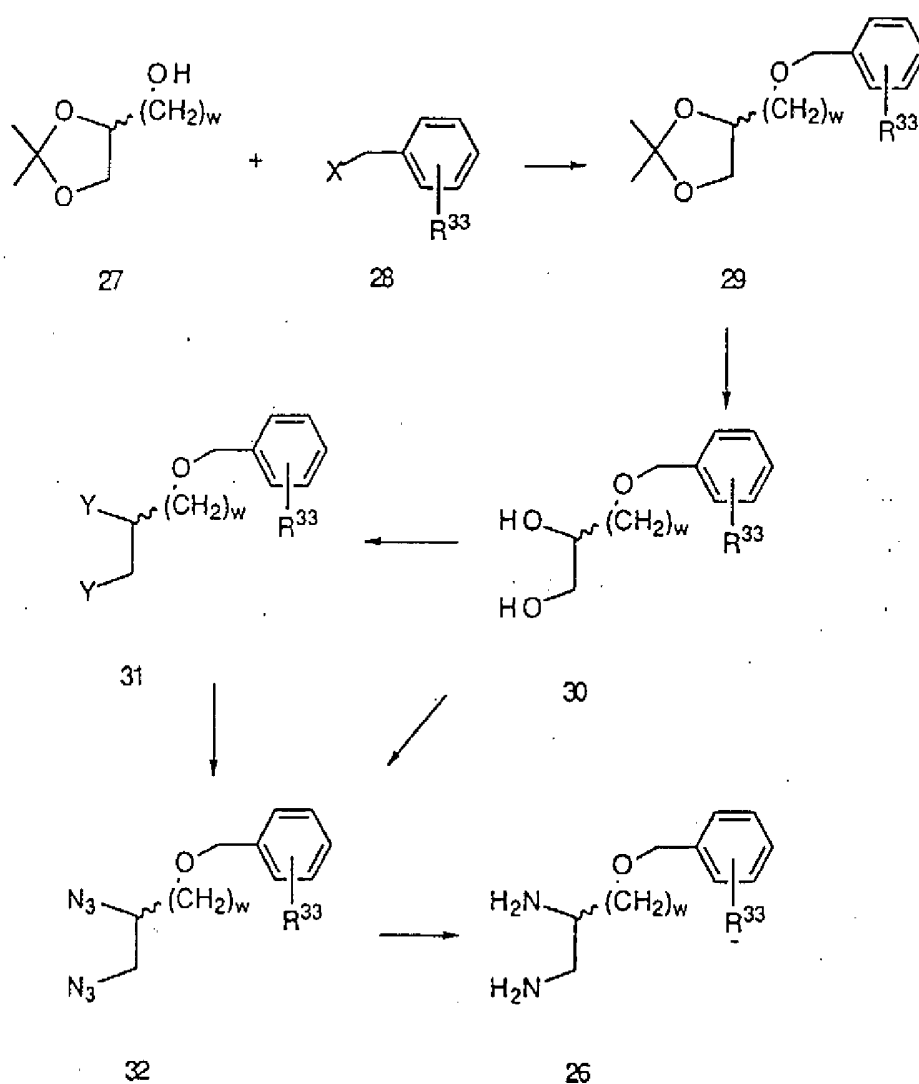
Sloučenina vzorce (IV)

Schema 12 ilustruje alternativní přípravu sloučenin vzorce⁺ (IV). Výchozí sloučenina vzorce (10) reaguje s β -aminoalkoholem ($Y=OH$) majícím substituenty A, B, D a E, jak jsou definovány výše, ve vhodném rozpouštědle, jako je například vodný acetonitril, DMF nebo vodný DMF, při 0-70 °C za zisku sloučeniny (26), ve které $Y=OH$. Azidový meziprodukt, sloučenina (26) $Y=N_3$, se potom připraví Mitsunobuovou reakcí sloučeniny (26) $Y=OH$ s trifenylyfosfinem a difenylyfosforylazid^{cm}-DEAD v tetrahydrofuranu. Sloučenina (26) je potom zbavena chránících skupin za použití standardních metod (cf. T.W.Greene a P.G.M. Wuts v Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley and Sons, New York (1991)). Pokud je OR^2 ester, jako je například acetat nebo benzoat, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s methanolem nebo ethanolem. Pokud je R^2 trialkylsilylová skupina, pak může být odstranění chránících skupin provedeno reakcí s fluoridem v THF nebo acetonitrilem. Azidový meziprodukt zbavený chránících skupin, sloučenina (26) $Y=N_3$ je potom redukována na amino-sloučeninu (24). Vhodnými redukčními činidly jsou trifenylyfosfin-voda, vodík s katalyzátorem, borohydrid sodný nebo dialkylaluminiumhydrid. Sloučenina (24) je potom cyklizována reakcí s ředěnou kyselinou, jako je například kyselina octová nebo HCl, ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol nebo propanol, po dobu od 4 hodin do 10 dní, za zisku sloučeniny vzorce (25).

Alternativně je ve schematu 12 hydroxylová skupina ($Y=OH$) v (26) aktivována reakcí se sulfonylchloridem, alkylem nebo anhydridem kyseliny arylsulfonové nebo anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové v rozpouštědle, které neovlivní nežádoucím způsobem reakci (například diethyletheru, dichlormethanu, tetrahydrofuranu, chloroformu, pyridinu nebo jejich směsi). Reakce vyžaduje ochlazení nebo zahřátí, podle

použitých podmínek. Reakční teplota je výhodně od -100 do 10 $^{\circ}\text{C}$. Reakční doba je 20 minut až 24 hodin. Aktivovaná hydroxylová skupina ve (26) (například $\text{Y} = -\text{OSO}_2\text{CF}_3$) se potom přemění na odpovídající azid ($\text{Y} = \text{N}_3$, 26) reakcí s azidem lithným nebo azidem sodným ve stejném rozpouštědlu, jak bylo uvedeno výše. Reakční teplota je výhodně od 0 – 70 $^{\circ}\text{C}$. Azido-sloučenina může být potom zbavena chránících skupin a přeměněna na (25) postupem popsáným výše.

Schema 13: Příprava diaminových činidel



Ve schematu 13 je popsána příprava diaminových sloučenin (26), kde D nebo E je substituovaný benzyloxymethyl, které mohou být použity jako činidla ve schemech 5, 7, 9 a 11 uvedených výše. Tyto sloučeniny mohou mít substituenty v pozicích D nebo E podle chiralitý výchozího materiálu (27). Sloučenina (27), kde m je 1 nebo 2, reaguje se sloučeninou (28), kde X je halogen a R³³ představuje jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny zahrnující Cl, Br, F, I, OH, NO₂, CN, C(O)-C₁-C₆alkyl, C(O)-aryl, C(O)-heteroaryl, CO₂-alkyl, CO₂-aryl, CO₂-heteroaryl, CONH₂, CONH-C₁-C₆alkyl, CONH-aryl, CONH-heteroaryl, OC(O)-C₁-C₆alkyl, OC(O)-aryl, OC(O)-heteroaryl, OCO₂-alkyl, OCO₂-aryl, OCO₂-heteroaryl, OCONH₂, OCONH-C₁-C₆alkyl, OCONH-aryl, OCONH-heteroaryl, NHC(O)-C₁-C₆alkyl, NHC(O)-aryl, NHC(O)-heteroaryl, NHCO₂-alkyl, NHCO₂aryl, NHCO₂-heteroaryl, NHCONH₂, NHCONH-C₁-C₆alkyl, NHCONH-aryl, NHCONH-heteroaryl, SO₂-C₁-C₆alkyl, SO₂-aryl, SO₂-heteroaryl, SO₂NH₂, SO₂NH-C₁-C₆alkyl, SO₂NH-aryl, SO₂NH-heteroaryl, C₁-C₆alkyl, C₃-C₆cykloalkyl, CF₃, CH₂CF₃, CHCl₂, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂SO₂CH₃, aryl, heteroaryl, benzyl, benzyloxy, aryloxy, heteroaryloxy, C₁-C₆alkoxy, methoxymethoxy, methoxyethoxy, amino, benzylamino, arylamino, heteroarylamino, C₁-C₃alkylamino, thio, arylthio, heteroarylthio, benzylthio, C₁-C₆alkylthio nebo methylthiomethyl, a podobně, za zisku sloučeniny (29). Sloučeniny (27), kde m = 1, jsou komerčně dostupné jako čisté chirální sloučeniny. Sloučeniny (27), kde m = 2, mohou být připraveny jako čisté chirální sloučeniny způsobem podle Saito, et al., Tetrahedron 48: 4067 (1992). Sloučenina (29) je hydrolyzována při teplotě okolí v 2/1 (obj./obj.) THF-10% HCl po dobu přibližně 1 až 4 hodiny za zisku sloučeniny (30). Sloučenina (30) reaguje se sulfonačním činidlem, jako je methansulfonylchlorid nebo p-toluensulfonylchlorid nebo podobné činidlo, za zisku sloučeniny (31), kde Y je substituovaná sulfonylová skupina. Sloučenina (31) potom reaguje s azidem sodným nebo azidem draselným za zisku sloučeniny (32). Alternativně může být azido-sloučenina (32) připravena

Mitsunobuovou reakcí, ve které sloučenina (30) reaguje s trifenylfosfinem a difenylfosforylazid^{em}-DEAD v tetrahydrofuranu. Sloučenina (32) je potom redukována na diamino-sloučeninu (26). Vhodnými redukčními činidly jsou trifenylfosfin-voda, vodík s katalyzátorem, borohydrid sodný nebo dialkylaluminiumhydrid.

Sloučeniny a způsoby podle předkládaného vynálezu budou jasněji popsány ve spojení s následujícími příklady, které jsou dokreslením, nikoliv omezením rozsahu předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1: Sloučenina (IV): R^1 je methoxy, R^2 je vodík,
A=B=D=E=vodík

1a: 5-O-desosaminy-6-O-methylerythronolid A

Vzorek klarithromycinu (3-O-kladinosyl-5-O-desosaminy-6-O-methylerythrolidonu A, Abbott Labs. 148,38 g, 190,35 mmol) se suspenduje v roztoku ethanol-voda (1700/600 ml) a přidá se 341 ml 1N HCl. Reakční směs se míchá po dobu 24 hodin a potom se za důkladného mísení přidá 2M NaOH (170 ml) a dalších 250 ml vody. Sraženina se odstraní filtrací, promyje se vodou a suší se za zisku titulní sloučeniny (95,00 g, 84%). MS m/z: 590 ($M+H$)⁺.

1b: 3-O-xanthyl-5-O-desosaminy-6-O-methylerythronolid A

Do roztoku 5-O-desosaminy-6-O-methylerythronolidu A (11,79 g, 20 mmol, ze stupně 1a, výše) v THF (100 ml) při -20 °C v inértní atmosféře se pomalu přidá NaH (1,80 g, 60 mmol, 60% disperse) během 5 minut. O několik minut později se přidá CS₂ (1,2 ml, 20 mmol). Po 5 minutovém mísení se přidá CH₃I (1,24 ml, 20 mmol), reakční směs se postupně ohřeje na -5 - 0 °C a směs se míchá po

dobu 1 hodiny. Reakční směs se ředí EtOAc (400 ml) promyje se nasyceným vodným NaHCO_3 a solankou, suší se (MgSO_4) a koncentruje se za zisku surové sloučeniny. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu, eluovaném CHCl_3 a $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (95:5) za zisku titulní sloučeniny (7,68 g, 56%). MS m/z: 680 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. výpočet pro $\text{C}_{32}\text{H}_{57}\text{NO}_{10}\text{S}_2$: C, 56,52; H, 8,45; N, 2,06; Zjištěno: C, 56,95; H, 8,65; N, 1,92.

1c. 3-deoxy-5-O-desosaminyl-6-O-methylerythronolid A

Roztok 3-O-xynthyl-5-O-desosaminyl-6-O-methylerythronolidu A (20,00 g, 29,41 mmol, ze stupně 1b), Bu_3SnH (9,49 ml, 35,29 mmol) a AIBN (50 mg, katalytické množství) v benzenu (200 ml) se zahřívá při teplotě zpětného toku (za periodického přidávání 25 mg dílů AIBN) po dobu 8 hodin. Organická vrstva se separuje a promyje se 10% vodným KF a solankou, suší se (MgSO_4) a koncentruje se za zisku surové sloučeniny jako oleje. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu, eluovaném CHCl_3 a $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (97,5:2,5). Materiál se rekrystalizuje z hexanu za zisku titulní sloučeniny (5,48 g, 32%). MS m/z: 574 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. výpočet pro $\text{C}_{30}\text{H}_{55}\text{NO}_9$: C, 62,80; H, 9,66; N, 2,44; Zjištěno: C, 63,02; H, 9,74; N, 2,30.

1d. 2'-O-acetyl-3-deoxy-5-O-desosaminyl-6-O-methylerythronolid A

Vzorek 3-deoxy-5-O-desosaminyl-6-O-methylerythronolidu A (573 mg, 1,0 mmol, ze stupně 1c), anhydridu kyseliny octové (0,188 ml) a TEA (0,278 ml) se rozpustí v 10 ml methylenchloridu a reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 20 hodin. Reakční směs se ředí 40 ml methylenchloridu a organický roztok se promyje nasyceným vodným NaHCO_3 a solankou, suší se a koncentruje se za zisku titulní sloučeniny (600 mg). MS m/z: 616 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

1e. Sloučenina (10) ze schematu 4; R^1 = methoxy; R^2 =acetyl

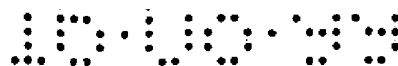
Vzorek 2'-O-acetyl-3-deoxy-5-O-desosaminy-6-O-methylerythronolidu A (0,63 g, 1,023 mmol, ze stupně 1d) se rozpustí v 10 ml THF a roztok se ochladí na $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Do míchaného roztoku se přidá bis(trimethylsilyl)amid sodný (1,22 ml, 1,0 M v THF). Po 4 hodinách se přidá 1,1-karbonyldiimidazol (0,66 g, 4,09 mmol) jako roztok v 6 ml 2:3 DMF:THF a reakční směs se pomalu ohřeje na teplotu okolí a míchá se po dobu 16 hodin. Reakce se utlumí přidáním 5% vodného NaH_2PO_4 a výsledná směs se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se promyje vodou, suší se přes MgSO_4 a koncentruje se za zisku titulní sloučeniny. MS m/z: 692 $(\text{M}+\text{H})^+$.

1f. Sloučenina (23) ze schematu 11; R^1 = methoxy; R^2 =acetyl;
A=B=D=E=vodík

Vzorek sloučeniny z kroku 1e, výše, (0,25 g, 0,36 mmol) se rozpustí ve 3 ml acetonitrilu, přidá se ethylendiamin (0,24 ml, 3,6 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě okolí po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v ethylacetatu. Tento roztok se promyje nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 , suší se přes Na_2SO_4 a koncentruje se. Zbytek se dvakrát přečistí rychlou chromatografií na silikagelu, eluovaném 2-20% ethanolem v chloroformu obsahujícím 0,5-2% NH_4OH za zisku titulní sloučeniny. MS m/z: 684 $(\text{M}+\text{H})^+$.

1g. Sloučenina (24) ze schematu 11; R^1 = methoxy; A=B=D=E=vodík

Vzorek sloučeniny ze stupně 1f se rozpustí v methanolu a míchá se při teplotě okolí po dobu 64 hodin. Po filtraci a odstranění rozpouštědla se získá titulní sloučenina (170 mg).



1h. Sloučenina (IV): R^1 = methoxy; R^2 =acetyl; A=B=D=E=vodík

Vzorek sloučeniny ze stupně 6b (170 mg, 0,265 mmol) se rozpustí ve 2 ml ethanolu, do kterého se přidalo 0,03 ml kyseliny octové, a reakční směs se míchá při teplotě okolí po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se suspenduje ve vodě. pH roztoku se upraví na přibližně 10-11 pomocí 2M NaOH a směs se extrahuje ethylacetatem. Organický extrakt se promyje solankou, suší se přes Na_2SO_4 a koncentruje se. Zbytek se přečistí rychlou chromatografií na silikagelu, eluovaném 10% ethanolom v chloroformu obsahujícím 0,1% NH_4OH . Výsledná substance se znovu zpracuje chromatografií, s eluujícím 0-15% ethanolom v chloroformu, za zisku titulní sloučeniny (55 mg). MS m/z: 624 $(M+H)^+$. Anal. výpočet pro $C_{33}H_{57}N_3O_8$: C, 63,53; H, 9,20; N, 6,73; Zjištěno: C, 64,68; H, 9,27; N, 7,01. ^{13}C NMR: C=O (16) 156,3, NCH_2 (17) 42,4, NCH_2 (18) 49,1.

Příklad 2: Příprava výchozího materiálu pro meziprodukt:
Sloučenina (8) ze schematu 3; R^1 je methoxy, R^2 je benzoyl

2a: 5-O-desosaminyl-6-O-methylerythronolid A

Vzorek klarithromycinu (3-O-kladinosyl-5-O-desosaminyl-6-O-methylerythrolidonu A, Abbott Labs. 900 g, 1,2 mol) se suspenduje ve vodě (10,8 l) a ethanolu (4,0 l) a výsledná kaše se míchá při teplotě okolí do dosažení homogenity (přibližně 20 minut). Během 15 minut se přidá HCl (1,00 M, 2,16 l) a reakční směs se míchá po dobu 20 hodin. Během 30 minut se přidá roztok NaOH (2,0 M, 1,20 l), aby se dosáhlo pH 10,5 - 11,0 a reakční směs se míchá po dobu 2 hodin. Sraženina se odebere a promývá se chladnou vodou, suší se ve vakuu při 50 °C za zisku 601 g titulní sloučeniny. MS m/z: 590 $(M+H)^+$.

2b: 2'-O-benzoyl-5-O-desosaminyl-6-O-methylerythronolid A

Do roztoku 5-O-desosaminyl-6-O-methylerythronolidu A (600 g, 1,01 mol z kroku 2a, výše) v methylenchloridu (2,0 l) se přidá 90% anhydrid kyseliny benzoové technické čistoty (380 g, 1,59 mmol). Během 10 minut se přidá triethylamin (222 ml, 1,59 mmol) a hustý roztok se míchá po dobu 48 hodin. Přidá se roztok hydrogenuhličitanu sodného (10%, 1,5 l) a směs se míchá po dobu 30 minut. Vrstvy se separují a organická frakce se promyje vodou (3 x 600 ml) a solankou (600 ml). Organická vrstva se suší (Na_2SO_4) a filtruje a těkavé složky se odstraní na rotační odparce za zisku sirupu. Při tritraci za použití horkého roztoku hexanu (2,0 l) a ethylacetatu (100 ml) se produkt přemění na bílé krystaly. Produkt se filtruje, promyje se hexanem a suší se ve vakuu přes noc při teplotě okolí za zisku titulní sloučeniny (691 g). MS m/z ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 694.

2c: 2'-O-benzoyl-5-O-desosaminyl-3-deoxy-3-oxo-6-O-methylerythronolid A

Vzorek N-chlorsukcinimidu (57,0 g, 0,42 mol) se rozmíchá v bezvodém methylenchloridu (600 ml) a během 30 minut se po kapkách přidá dimethylsufid (36,0 ml, 0,49 mmol). Vzorek sloučeniny ze stupně 2b (200,0 g, 0,29 mmol) se rozpustí v methylenchloridu (1,20 l) a tento roztok se během 45 minut přidá do reakční směsi. Po mísení se během 30 minut při 0 °C pod dusíkem po kapkách přidá roztok triethylaminu (40,0 ml) v methylenchloridu (200 ml). Výsledný roztok se promyje hydrogenuhličitanem sodným (10%, 3 x 600 ml) a solankou (600 ml). Organická frakce se suší (Na_2SO_4) a filtruje a těkavé složky se odstraní na rotační odparce za zisku hustého sirupu, který při stání solidifikuje. Pevné látky se rozruší a suší se ve vakuu přes noc při teplotě okolí za zisku titulní sloučeniny (196 g). MS m/z ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 692.

2d: 2'-O-benzoyl-5-O-desosaminy-3-deoxy-3-oxo-6-O-methyl-11-O-methansulfonyl-6-O-methylerythronolid A

Do roztoku 2'-O-benzoyl-5-O-desosaminy-3-deoxy-3-oxo-6-O-methylerythronolidu A ze stupně 2c, výše (20,00 g, 28,9 mmol) v pyridinu (40 ml), který je ochlazen na 0 °C a uchováván pod atmosférou N₂ se přidá anhydrid kyseliny methansulfonové (14,6 g, 83,81 mmol) a reakční směs se míchá po dobu 17 hodin při teplotě okolí. Pyridin se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v EtOAc (400 ml). Tento roztok se promyje nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, H₂O a solankou, suší se (MgSO₄), odbarví se za použití aktivního uhlí a filtruje se přes křemelinovou vrstvu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za zisku surového produktu (24,46 g). Tento materiál se bez dalšího přečištění použije v dalším stupni.

2e: 10,11-anhydro-2'-O-benzoyl-5-O-desosaminy-3-deoxy-3-oxo-6-O-methylerythronolid A

Mesylat ze stupně 2d se rozpustí v acetonu (70 ml) a přidá se DBU (5,22 ml, 34,9 mmol). Po mísení po dobu 22 hodin při teplotě okolí se aceton odstraní ve vakuu, přidá se EtOAc (250 ml) a organická vrstva se promyje 100 ml objemy nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ (2x), H₂O (1x) a solankou (1x) a odbarví se za použití aktivního uhlí a filtruje se přes křemelinovou vrstvu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za zisku surového produktu (18,54 g). Tento materiál se přečistí chromatografií na silikagelu za eluce 40% ethylacetat/hexany obsahující 0,25% koncentrovaného NH₄OH. Vhodné frakce se kombinují a koncentrují se za zisku produktu. MS m/z (M + H)⁺: 674.

2f: Sloučenina (8) schematu 3: R¹ = methoxy; R² = benzoyl

18.08.99

500 ml baňka se naplní 60% NaH (1,05 g, 26,3 mmol). NaH se vypláchne 3 díly hexanu a suší se pod proudem N_2 . Přidá se čerstvě destilovaný THF (90 ml) a roztok se ochladí na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ pomocí N_2 . Potom se během jedné minuty přidá 10,11-anhydro-sloučenina ze stupně 2d (8,40 g, 12,5 mmol). Po mísení po dobu 15 minut se do reakční směsi kanylou během 15 minut přidá roztok karbonyldiimidazolu (5,98 g, 36,9 mmol) v 60 ml THF. Po mísení po dobu 5 minut se reakce utlumí pomocí 5% roztoku KH_2PO_4 a směs se míchá při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 20 minut. Směs se extrahuje ethylacetatem. Kombinované organické extrakty se promyjí solankou, suší se přes Na_2SO_4 a koncentrují se za redukováného tlaku. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném 25%-40% acetonem/hexany. Vhodné frakce se kombinují a koncentrují se za zisku produktu.

MS m/z $(M + H)^+$: 768. ^1H NMR ($CDCl_3$): 0,90 (t, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,63 (q, 1H), 4,14 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 5,00 (dd, 1H), 5,65 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,43 (dd, 2H), 7,54 (t, 1H), 8,02 (d, 2H), 8,07 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 204,8, 168,8, 165,0, 145,9, 138,4, 138,1, 137,0, 132,7, 130,8, 129,7, 128,2, 117,0, 102,1, 84,5, 81,0, 78,5, 76,9, 72,0, 69,2, 63,7, 50,9, 50,2, 47,2, 40,7, 40,3, 38,8, 31,1, 30,8, 22,5, 20,9, 20,7, 20,0, 18,8, 14,8, 14,2, 13,2, 10,4.

Příklad 3: Sloučenina vzorce (III): A, B a E = vodík, D = benzyl, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

3a. 2-(R)-(BOC-amino)-3-fenyl-1-propanol

Do 5,2 g (23,8 mmol) vzorku di-t-butyldikarbonatu ve 20 ml methylenchloridu při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidá (R)-2-amino-3-fenyl-1-propanol (3,0 g, 19,8 mmol, Aldrich) a reakční směs se míchá po dobu 1,5 h

při pokojové teplotě. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se suší ve vysokém vakuu a použije se přímo v dalším stupni.

3b. 2-(R)-(BOC-amino)-1-O-methansulfonyloxy-3-fenylpropan

Materiál ze stupně 3a se rozpustí ve 20 ml methylenchloridu a 5 ml THF a roztok se ochladí na 0 °C. Přidá se triethylamin (4,1 ml, 29,4 mmol) a potom se pomalu přidá methansulfonylchlorid (1,9 ml, 24,5 mmol). Směs se míchá po dobu 45 minut při teplotě okolí a potom se rozpouštědlo odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí v ethylacetatu a roztok se promyje vodou a solankou, suší se (Na_2SO_4) a filtruje se. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za zisku 6,38 g titulní sloučeniny. MS m/z $(\text{M}+\text{H})^+$: 330, MS m/z $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$: 347.

3c: 1-azido-2-(R)-(BOC-amino)-3-fenylpropan

Sloučenina ze stupně 3b (6,36 g, 193 mmol) se rozpustí ve 25 ml DMF a přidá se 2,5 g (38 mmol) NaN_3 . Reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při 62 °C. Roztok se ochladí na pokojovou teplotu, potom se extrahuje ethylacetatem. Organický extrakt se promyje vodou a solankou, suší se (Na_2SO_4) a filtruje se. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za zisku 4,34 g titulní sloučeniny. MS m/z $(\text{M}+\text{H})^+$: 277, MS m/z $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$: 294.

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

Sloučenina ze stupně 3c (4,3 g, 15,6 mmol) se rozpustí ve 30 ml 4N HCl v ethanolu a reakční směs se míchá po dobu 1,5 hodiny při pokojové teplotě. Rozpouštědlo se vypudí a odstraní etherem. Zbytek se rozpustí ve vodě, přidá se NaCl a směs se extrahuje ethyletherem, který se potom odstraní. pH vodné vrstvy se upraví na pH 12 pomocí K_2CO_3 , vrstva se nasytí NaCl a potom se extrahuje

15.05.99

CHCl_3 . Organický extrakt se promyje solankou, suší se (Na_2SO_4) a filtruje se. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za zisku 2,17 g titulní sloučeniny. MS m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 177, MS m/z ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺: 194.

3e: 1,2-(R)-diamino-3-fenylpropan

Vzorek sloučeniny ze stupně 3d (1,2 g, 6,8 mmol) se hydrogenuje (4 atm) v ethanolu přes 1,2 g 10% Pd/C po dobu 21,5 hodin při teplotě okolí. Směs se filtruje pro odstranění katalyzátoru a rozpouštědlo se odstraní za zisku titulní sloučeniny (1,055 g). MS m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 151, MS m/z ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺: 168.

3f: Sloučenina 19 schematu 9, A=B=E=H, D = benzyl, R¹ = methoxy, R² = benzoyl

Vzorky sloučeniny vzorce (8) (Schema 3; R¹ = methoxy, R² = benzoyl, z příkladu 2, 750 mg, 0,98 mmol) a 1,2-(R)-diamino-3-fenylpropanu (ze stupně 3e výše, 1,04 g, 6,92 mmol) se rozpustí ve 4 ml acetonitrilu a 0,5 ml vody. Reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě okolí. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se rozpustí v ethylacetatu. Roztok se promyje vodou a solankou, suší se (Na_2SO_4) a filtruje se. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném hexanem až 30% acetonem v hexanu za zisku 236 mg titulní sloučeniny. MS m/z ($\text{M} + \text{H}$)⁺: 850.

3g: Sloučenina 20 schematu 9, A=B=E=H, D = benzyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Vzorek (217 mg, 0,26 mmol) sloučeniny ze stupně 3f v 6 ml methanolu se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelové koloně eluované 1,5% methanolem v chloroformu

obsahujícím 1% NH_4OH za zisku 176 mg titulní sloučeniny. MS m/z $(\text{M} + \text{H})^+$: 746.

3h: Sloučenina vzorce (III): $\text{A}=\text{B}=\text{E}=\text{H}$, D = benzyl, R^1 = methoxy,
 R^2 = vodík

Vzorek (148 mg, 0,20 mmol) sloučeniny ze stupně 3g se rozpustí v 2,6 ml ethanolu a přidá se kyselina octová (0,026 ml, 0,45 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 24 hodin a potom se odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v ethylacetatu, který se promyje vodným K_2CO_3 , vodou a solankou. Roztok se suší (Na_2SO_4), filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za zisku 150 mg produktu. Tento materiál se přečistí chromatografií na silikagelové koloně eluované 0,5% až 0,6% methanolem v chloroformu obsahujícím 0,5% NH_4OH za zisku 134 mg titulní sloučeniny. MS m/z $(\text{M} + \text{H})^+$: 728. ^1H NMR (CDCl_3): 0,82 (t, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,35 (d, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,27 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,56 (dd, 1H), 2,66 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,75 (q, 1H), 3,94 (dd, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 2,28 (d, 1H), 4,85 (dd, 1H), 7,10-7,35 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 204,0, 177,8, 169,4, 156,0, 138,3, 130,1, 127,9, 126,1, 103,9, 81,4, 79,4, 78,5, 76,4, 70,3, 69,5, 65,9, 59,5, 57,9, 51,2, 48,7, 48,3, 46,5, 42,87, 40,2, 38,5, 36,0, 31,6, 28,2, 22,0, 21,2, 19,6, 19,0, 16,7, 14,4, 14,1, 12,7, 11,0, 10,4.

Příklad 4: Sloučenina vzorce (III): A, B, $\overset{\text{H}}{\text{D}}$ = vodík, E = benzyl,
 R^1 = methoxy, R^2 = vodík

4a. 1-azido-2-(S)-amino-3-fenyl-1-propan

Titulní sloučenina (1,74 g) se připraví postupem podle příkladu 3a, s výjimkou záměny (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu

(Aldrich) za (R)-2-amino-3-fenyl-1-propanol. MS m/z (M+H)⁺: 177, MS m/z (M+NH₄)⁺: 194.

4b: 1,2-(S)-diamino-3-fenylpropan

Vzorek sloučeniny ze stupně 4a (790 mg, 4,48 mmol) se rozpustí ve 30 ml THF a 6 ml vody, přidá se trifenylofosfin (5,0 g, 19,1 mmol) a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě zpětného toku. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se rozpustí ve 2N HCl. Přidá se NaCl a směs se extrahuje ethyletherem. pH vodné vrstvy se upraví na pH 12 pomocí K₂CO₃, vrstva se nasytí NaCl a potom se extrahuje CHCl₃ a CHCl₃ obsahujícím 15% isopropanol. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za zisku 439 mg titulní sloučeniny. MS m/z (M+H)⁺: 151, MS m/z (M+NH₄)⁺: 168.

4c: Sloučenina 19 schematu 9, A=B=D=H, E = benzyl, R¹ = methoxy, R² = benzoyl

Vzorky sloučeniny vzorce (8) (Schema 3; R¹ = methoxy, R² = benzoyl, z příkladu 2, 450 mg, 0,59 mmol) a 1,2-(S)-diamino-3-fenylpropanu (ze stupně 4b, 435 mg, 2,90 mmol) se rozpustí ve 2 ml acetonitrilu a 0,25 ml vody. Reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě okolí. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se rozpustí v ethylacetatu. Roztok se promyje solankou, suší se (Na₂SO₄), filtruje se a rozpouštědlo se odstraní. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném hexanem až 25% acetonem v hexanu za zisku 405 mg titulní sloučeniny. MS m/z (M + H)⁺: 850.

4d: Sloučenina 20, A=B=D=H, E = benzyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Vzorek (386 mg, 0,45 mmol) sloučeniny ze stupně 4c v 7 ml methanolu se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelové koloně eluované 1,5% methanolem v chloroformu obsahujícím 1% NH_4OH za zisku 315 mg titulní sloučeniny. MS m/z $(\text{M} + \text{H})^+$: 746.

4e: Sloučenina vzorce (III): $\text{A}=\text{B}=\text{D}=\text{H}$, E = fenyl, R^1 = methoxy, R^2 = vodík.

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 3h, s výjimkou záměny (S)-sloučeniny (150 mg, 0,20 mmol) ze stupně 4d za (R)-izomer ze 3h. MS m/z $(\text{M} + \text{H})^+$: 728. ^1H NMR (CDCl_3): 0,86 (t, 3H), 1,08 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,39 (d, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,58 (s, 3H), 3,19 (dd, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,77 (q, 1H), 4,12 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,92 (dd, 1H), 7,10-7,40 (m, 5H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 203,7, 176,0, 169,4, 156,5, 139,2, 130,0, 129,7, 128,3, 127,9, 126,3, 126,1, 104,1, 80,9, 80,5, 78,6, 78,1, 70,3, 69,5, 65,9, 62,0, 61,1, 51,2, 49,5, 48,8, 48,6, 45,9, 43,3, 42,9, 41,4, 40,2, 40,0, 35,2, 28,2, 22,2, 21,1, 19,7, 19,4, 17,1, 16,8, 15,3, 14,5, 14,1, 10,4.

Příklad 5: Sloučenina vzorce (III): A = benzyl, $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

5a: Sloučenina (22) (Schema 10): $\text{A}=\text{benzyl}$, $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$, R^1 = methoxy, R^2 = benzoyl, $\text{Y}=\text{OH}$

Sloučenina (8) (Schema 3; R^1 = methoxy, R^2 = benzoyl, z příkladu 2, 450 mg, 0,59 mmol) a (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanol (1,97 g, 13,0 mmol, Aldrich) se rozpustí ve 4,5 ml acetonitrilu a 0,5 ml vody. Reakční směs se míchá po dobu 7 dnů při teplotě

okolí. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se rozpustí v ethylacetatu. Roztok se promyje 20% vodným KH_2PO_4 , vodou a solankou, suší se (Na_2SO_4) a filtruje se. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se suší ve vysokém vakuu za zisku 1,09 g produktu. Tento materiál se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném hexanem až 20% acetonem v hexanu za zisku 644 mg titulní sloučeniny. MS m/z ($M + H$)⁺: 851.

5b: Sloučenina (22) (Schema 10): A=benzyl, B=D=E=H, R^1 = methoxy, R^2 = benzoyl, Y=azido

Vzorek sloučeniny ze stupně 5a (617 mg, 0,72 mmol) se rozpustí ve 12 ml THF a přidá se trifenylofosfin (610 mg, 2,33 mmol). Tento roztok se ochladí na 0 °C, během 3 minut se po kapkách přidá DEAD (0,375 ml, 2,38 mmol) a směs se míchá po dobu 10 minut. Potom se během 3 minut přidá po kapkách DPPA (0,515 ml, 2,37 mmol) a směs se míchá po dobu 2 hodin při 0 °C a po dobu 48 hodin při teplotě okolí. Těkavé složky se odstraní ve vakuu za vzniku olejového zbytku. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném hexanem až 30% ethylacetatem v hexanu a potom 20% acetonem v hexanu za zisku 321 mg titulní sloučeniny. MS m/z ($M+H$)⁺: 876.

5c: Sloučenina (22) (Schema 10): A=benzyl, B=D=E=H, R^1 = methoxy, R^2 = vodík, Y=azido

Vzorek (317 mg, 0,36 mmol) sloučeniny ze stupně 5b se rozpustí v 5 ml methanolu a roztok se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 4,5 hodin. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném 1:1 acetonem v hexanu a zbytek se suší ve vysokém vakuu za zisku 218 mg titulní sloučeniny. MS m/z ($M + H$)⁺: 772.

5d: Sloučenina (20) (Schema 10): A=benzyl, B=D=E=H, R^1 = methoxy, R^2 = vodík,

Vzorek (208 mg, 0,27 mmol) sloučeniny ze stupně 5c se rozpustí ve 3 ml THF a 0,5 ml vody, přidá se trifenyfosfin (425 mg, 1,62 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 24 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, odstraní se toluenem a zbytek se suší ve vysokém vakuu. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném chloroformem obsahujícím 1,5% methanol a 1% NH_4OH za zisku 196 mg titulní sloučeniny. MS m/z $(M + H)^+$: 746.

5e: Sloučenina vzorce (III): A=benzyl, B=D=E=H, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

Vzorek (128 mg, 0,17 mmol) sloučeniny ze stupně 5d se rozpustí v 2,3 ml ethanolu a přidá se kyselina octová (0,023 ml, 0,40 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 48 hodin a potom se odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozpustí v ethylacetatu, a roztok se promyje vodným roztokem K_2CO_3 , vodou a solankou. Roztok se suší (Na_2SO_4), filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za zisku 100 mg světle hnědého produktu. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném chloroformem obsahujícím 0,6% methanolu a 0,5% NH_4OH až chloroformem obsahujícím 0,7% methanolu a 0,5% NH_4OH za zisku 52 mg titulní sloučeniny. MS m/z $(M + H)^+$: 728. ^1H NMR ($CDCl_3$): 0,86 (t, 3H), 1,08 (d, 3H), 1,34 (d, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,93 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,48 (m, 1H), 2,67 (dd, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,06 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,74 (q, 1H), 3,86 (s, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 7,18–7,40 (m, 5H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$): 204,4, 169,6, 155,8, 138,0, 129,5, 129,3, 128,6, 128,5, 126,5, 103,8, 81,4, 78,8, 77,3, 70,3, 69,6, 65,9, 57,3, 53,7, 51,2,

50,8, 49,8, 47,4, 42,7, 40,3, 38,5, 35,6, 31,6, 28,2, 22,6, 22,2, 21,2, 20,6, 20,3, 15,4, 14,9, 14,1, 13,4, 11,1, 10,4.

Příklad 6: Sloučenina vzorce (III): B = benzyl, A=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina (83 mg) se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou záměny (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 5a za (R)-2-amino-3-fenyl-1-propanol (1,97 g, 13,0 mmol, Aldrich), a dále podle stupňů 5b-5e. MS m/z (M+H)⁺: 728. ¹H NMR (CDCl₃): 0,73 (t, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,44 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,18 (dd, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,81 (q, 1H), 3,94 (dd, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,72 (dd, 1H), 7,10-7,38 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃): 204,4, 180,7, 169,3, 154,5, 138,4, 128,9, 128,8, 128,6, 128,3, 126,8, 126,2, 125,1, 104,2, 103,7, 81,1, 78,5, 78,3, 78,1, 77,2, 76,2, 70,3, 69,5, 65,8, 65,7, 62,4, 58,1, 53,6, 51,2, 51,0, 49,4, 47,6, 42,9, 40,2, 38,5, 36,7, 36,0, 31,5, 28,2, 25,2, 22,6, 21,6, 21,1, 19,7, 19,3, 16,2, 15,6, 14,6, 14,3, 14,0, 12,6, 11,1, 10,4, 10,2.

Příklad 7: Sloučenina vzorce (III): A=E=fenyl, B=D=H, R¹ = methoxy, R² = vodík

7a: Sloučenina (19) (Schema 9): A=E=fenyl, B=D=H, R¹ = methoxy, R² = benzoyl

Sloučenina (8) (Schema 3; R¹ = methoxy, R² = benzoyl, z příkladu 2, 400 mg, 0,52 mmol) a (1S,2S)-1,2-difenyl-1,2-ethylendiamin (500 mg, 2,36 mmol, Aldrich) se rozpustí ve 2,0 ml acetonitrilu a 0,25 ml vody. Reakční směs se míchá po dobu 10 dnů při teplotě okolí. Směs se ředí methylenchloridem, roztok se suší

přes NaCl a Na₂SO₄, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní. Zbytek (958 mg) se přímo použije v dalším stupni. MS m/z (M + H)⁺: 666.

7b: Sloučenina (19) (Schema 9): A=E=fenyl, B=D=H, R¹ = methoxy, R² = vodík

Sloučenina ze stupně 7a (958 mg) se rozpustí v 15 ml methanolu a roztok se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 24 hodin. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelové koloně eluované 0 až 5% methanolem v methylenchloridu za zisku 340 mg titulní sloučeniny jako C10-epi-izomeru. MS m/z: 808 (m + H)⁺. ¹H NMR (300 Mhz, CDCl₃): δ 6,90 - 7,20 (m, 10H), 5,48 (dd, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,23 (d, 2H), 3,93 (q, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,62 (d, 1H, H11), 3,52 (m, 2H), 3,12 - 3,22 (m, 4H), 3,07 (s, 3H, OMe), 2,75 (dd, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,2 - 2,5 (m), 2,24 (s, 6H, NMe₂), 1,94 (dq, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,46 (d, 3H), 1,22 (d, 3H), 0,90 (t, 3H), 0,84 (d, 3H), 0,73 (d, 3H).; ¹³C NMR (75 Mhz, CDCl₃): δ 214,2, 205,5, 171,0, 156,3, 143,5, 140,5, 128,0, 128,0, 127,9, 127,2, 126,9, 126,8, 104,1, 83,5, 78,8, 78,7, 78,7, 78,2, 77,4, 77,0, 76,6, 70,2, 69,6, 69,3, 67,6, 65,6, 57,9, 51,7, 50,7, 49,0, 48,5, 41,1, 41,0, 40,1, 28,2, 21,2, 21,1, 21,0, 19,3, 18,0, 16,0, 14,4, 10,5, 9,9.

7c: Sloučenina vzorce (III): A=E=fenyl, B=D=H, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem poodle příkladu 5e, s výjimkou záměny sloučeniny ze stupně 5d sloučeninou ze stupně 7b. MS (m/z): 790 (M + H)⁺; ¹³C NMR (125 Mhz, CDCl₃): vybrané signály: δ 203,3, 175,7, 169,5, 156,5, 104,1.

Příklad 8: Sloučenina vzorce (III): A = methyl, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík

8a: Sloučenina (22) (Schema 10): A=methyl, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = benzoyl, Y=OH

Sloučenina (8) (Schema 3; R¹ = methoxy, R² = benzoyl, z příkladu 2, 400 mg, 0,52 mmol) a (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanol (0,200 ml, 2,6 mmol, Aldrich) se rozpustí ve 0,9 ml acetonitrilu. Přidá se 0,1 ml vody a reakční směs se míchá po dobu 40 hodin při teplotě okolí. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se rozpustí v ethylacetatu. Roztok se promyje vodou a solankou, suší se (Na₂SO₄), filtruje se a rozpouštědlo se odstraní. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném 20% až 30% acetonem v hexanu za zisku 135 mg titulní sloučeniny. MS m/z (M + H)⁺: 775.

8b: Sloučenina (22) (Schema 10): A=methyl, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = benzoyl, Y=azido

Vzorek sloučeniny ze stupně 8a (277 mg, 0,362 mmol) se rozpustí ve 6 ml THF a přidá se trifenylfosfin (302 mg, 1,15 mmol). Tento roztok se ochladí na 0 °C. Během 3 minut se po kapkách přidá DEAD (0,190 ml, 1,21 mmol) a směs se míchá po dobu 10 minut. Potom se během 3 minut přidá po kapkách DPPA (0,260 ml, 1,21 mmol) a směs se míchá po dobu 3 hodin při 0 °C a po dobu 24 hodin při teplotě okolí. Těkavé složky se odstraní ve vakuu. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném 15% až 20% acetonem v hexanu a potom znovu chromatografií na silikagelu eluovaném 40% ethylacetatem v hexanu až 25% acetonem v hexanu za zisku 140 mg titulní sloučeniny. MS m/z (M+H)⁺: 838.

8c: Sloučenina (22) (Schema 10): A=methyl, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík, Y=azido

Vzorek (133 mg, 0,17 mmol) sloučeniny ze stupně 8b se rozpustí ve 2 ml methanolu a roztok se míchá při teplotě zpětného toku po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se suší ve vysokém vakuu za zisku skelného zbytku. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném 1:1 acetonem v hexanu až 100% acetonem za zisku titulní sloučeniny (98 mg). MS m/z (M + H)⁺: 696.

8d: Sloučenina (20) (Schema 10): A=methyl, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík,

Vzorek (185 mg, 0,27 mmol) sloučeniny ze stupně 8c se rozpustí ve 4 ml THF a 2,0 ml vody a přidá se trifenylofosfin (425 mg, 1,62 mmol). Tento roztok se míchá při teplotě okolí po dobu 40 hodin a při teplotě zpětného toku po dobu 24 hodin. Těkavé složky se odstraní ve vakuu. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném 3% methanolem a 1% NH₄OH v chloroformu za zisku titulní sloučeniny (128 mg). MS m/z (M + H)⁺: 670.

8e: Sloučenina vzorce (III): A=methyl, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík

Vzorek (123 mg, 0,18 mmol) sloučeniny ze stupně 8d se rozpustí v 2,6 ml ethanolu a přidá se 0,24 ml kyseliny octové, reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 24 hodin a potom se míchá při teplotě okolí po dobu 48 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v ethylacetatu. Roztok se promyje 10% vodným roztokem K₂CO₃, vodou a solankou a potom se suší (Na₂SO₄) a filtruje se. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se suší ve vysokém vakuu. Zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném 0,5% NH₄OH a 2% až 3% methanolem v chloroformu za zisku titulní sloučeniny (38 mg). MS m/z (M + H)⁺: 652. ¹H NMR (CDCl₃): 0,86 (t, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,24

(d,3H), 1,50 (s,3H), 1,87 - 1,98 (m,2H), 2,26 (s,6H), 2,41 - 2,50 (m, 1H), 2,78 (s,3H), 3,11 - 3,23 (m,3H), 3,51 - 3,59 (m,1H), 3,76 (dd,1H), 3,76 (s,1H), 3,85 (q,1H), 3,92 (dd,1H), 4,31 (d,1H), 4,90 (dd,1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 204,3, 181,5, 169,6, 155,6, 103,7, 81,3, 78,6, 77,9, 76,6, 70,3, 69,5, 65,8, 56,5, 53,4, 51,1, 50,6, 47,4, 47,2, 42,6, 40,2, 38,4, 35,5, 28,1, 22,0, 21,2, 20,5, 20,1, 15,8, 15,2, 14,8, 13,2, 10,6, 10,3; Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením: vypočítáno $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z pro $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_9=652,4173$; Zjištěno $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z = 652,4175.

Příklad 9: Sloučenina vzorce (III): B=methyl, A=D=E=vodík, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

Titulní sloučenina (71 mg) se připraví postupem podle příkladu 8, s tou výjimkou, že se použije většího množství výchozí sloučeniny z příkladu 2 (1,23 g, 1,6 mmol) a s tím, že se nahradí (S)-2-amino-1-propanol stupně 8a vyšším množstvím (R)-2-amino-1-propanolem (1,23 ml, 16,2 mmol, Aldrich) a postup je stejný jako pro stupně 8b-8e. ^1H NMR (CDCl_3): 0,87 (t,3H), 1,45 (s,3H), 1,82 - 2,01 (dd,2H), 2,26 (s,6H), 2,37 - 2,51 (m, 1H), 2,72 (s,3H), 3,07 (dd,1H), 3,18 (dd,1H), 3,22 - 3,36 (m,1H), 3,47 - 3,59 (m,1H), 4,25 (d,1H), 4,29 (d,1H), 5,01 (dd,1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): 204,1, 180,7, 169,7, 154,7, 103,8, 80,6, 78,9, 78,5, 76,4, 70,3, 69,6, 65,9, 62,3, 56,6, 53,1, 51,1, 49,3, 47,8, 42,8, 40,2, 38,6, 36,5, 34,2, 31,5, 28,2, 25,3, 22,6, 21,9, 21,2, 20,7, 19,6, 19,3, 17,1, 15,8, 14,4, 14,1, 12,9, 11,0, 10,3; MS $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z = 652. Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením: vypočítáno $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z pro $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_9=652,4173$; Zjištěno $(\text{M}+\text{H})^+$ m/z = 652,4188.

Příklad 10: Sloučenina vzorce (III): A=D=methyl; B=E=H, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

10a: meso-2,3-bis(methansulfonyloxy)butan

Vzorky meso-2,3-butandiolu (10 g, 111 mmol, Aldrich) a triethylaminu (92,8 ml, 666 mmol) se rozpustí v methylenchloridu. Roztok se ochladí na -78°C a po kapkách se přidá methansulfonylchlorid (25,8 ml, 333 mmol). Vytvoří se sraženina. Směs se ředí dalším methylenchloridem a míchá se po dobu 20 minut při -78°C a po dobu 2 hodin při 0°C . Reakční směs se zahřeje na teplotu okolí, ředí se dalším rozpouštědlem a promyje se H_2O , vodným roztokem NaHCO_3 a vodným roztokem NaCl . Organický roztok se suší přes MgSO_4 a rozpouštědlo se odstraní za zisku titulní sloučeniny (25,01 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 4,91 (q, 2H), 3,10 (s, 6H), 1,45 (d, 6H).

10b: meso-2,3-diazidobutan

Vzorek sloučeniny ze stupně 10a (25 g) se rozpustí v 250 ml DMF a přidá se NaN_3 (40 g). Směs se důkladně míchá při 85°C po dobu 24 hodin a potom se ochladí na teplotu okolí. Směs se ředí 800 ml etheru, promyje se H_2O , vodným roztokem NaHCO_3 a vodným roztokem NaCl a suší se přes MgSO_4 . Roztok se filtruje a koncentruje za zisku titulní sloučeniny (13,00 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 3,50 (m, 2H), 1,30 (d, 6H).

10c: meso-2,3-butandiamin

Vzorek sloučeniny ze stupně 10b (13,0 g, 125 mmol) se rozpustí v ethanolu a hydrogenuje se při 4 atm přes 10% Pd/C po dobu 20 hodin při teplotě okolí. Katalyzátor se odstraní filtrací a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za zisku titulní sloučeniny. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 2,70 (m, 2H), 1,45 (br, 4H), 1,05 (d, 6H). MS m/z: 89 (M+H) $^{+}$.

10d: Sloučenina (19) ze schematu 9: A=D=methyl; B=E=H, R¹ = methoxy, R² = benzoyl

Vzorek 10,11-anhydro-2'-O-benzoyl-5-O-desosaminy-6-O-methyl-3-oxo-erythronlid A 12-O-imidazolylkarbamatu (z příkladu 2, 500 mg, 0,651 mmol) a meso-2,3-butandiaminu (500 mg, ze stupně 10d) se rozpustí ve 3 ml acetonitrilu a 0,3 ml vody a reakční směs se míchá po dobu 72 hodin při teplotě okolí a po dobu 17 hodin při teplotě zpětného toku. Roztok se ředí methylenchloridem, suší se přes NaCl a MgSO₄ a filtruje se. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se použije přímo v dalším stupni.

10e: Sloučenina (20) ze schematu 9: A=D=methyl; B=E=H, R¹ = methoxy

Sloučenina ze stupně 10d se rozpustí v methanolu a roztok se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 12 hodin. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se použije přímo v dalším stupni. MS (m/z): 684 (M+H)⁺.

10f: Sloučenina vzorce (III): A=D=methyl; B=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík

K materiálu získaném v předešlém stupni, který je rozpuštěn v methanolu, se přidá kyselina octová a reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 24 hodin. Přidá se roztok NH₃ v methanolu a roztok se koncentruje. Zbytek se rozpustí v ethylacetatu a roztok se promyje 1N NaOH, H₂O a solankou a potom se suší přes Na₂SO₄. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se přečistí na silikagelu eluovaném 10% methanolem v methylenchloridu až 10% methanolem (obsahujícím NH₃) v methylenchloridu za zisku titulní sloučeniny. Tento materiál se znovu podrobí chromatografii na silikagelu s pH 8, s elucí 4:1 ethylacetat:hexan, za zisku 116 mg

titulní sloučeniny. NMR analýza potvrdí, že jde o A=D=methyl izomer. MS (M+H)⁺ m/z = 666. HRMS: vypočítáno pro C₃₅H₆₀N₃O₉: 666,4330; Zjištěno: 666,4326. ¹H NMR (300 Mhz, CDCl₃): d 4,81 (dd, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,22 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,78 (q, 1H), 3,65 (s, 1H, H11), 3,48 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,75 (q, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,85, 1,49 (m, 2H), 1,59, 1,15 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,25 (d, 2H), 1,24 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 0,96 (d, 3H), 0,78 (t, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): d 204,2, 179,0, 169,5, 155,6, 118,8, 103,7, 81,3, 78,6, 77,7, 76,8, 70,2, 69,4, 65,8, 56,1, 55,5, 51,9, 51,0, 50,4, 47,0, 42,5, 40,1, 38,4, 35,2, 28,1, 22,3, 22,0, 21,1, 20,7, 20,1, 15,0, 14,8, 13,1, 11,5, 10,6, 12,2. IR (film): 3460 (w), 2972, 1750, 1718 (w), 1647, 1456, 1423, 1372, 1305, 1246, 1163, 1107, 1051, 989, 757 cm⁻¹.

Příklad 11: Sloučenina vzorce (III): A=E=methyl; B=D=H, R¹ = methoxy, R² = vodík

11a. 2S,3S-butandiamin

Titulní sloučenina (494 mg) se připraví postupem podle příkladu 10, stupně a-c, s výjimkou substituce (R,R)-2,3-butandiolu (1,0 g, 11,1 mmol, Aldrich) za meso-isomer v kroku 10a. MS (m/z): 89 (M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): d 2,62 (m, 2H), 1,45 (br s, 4H), 1,08 (d, 6H).

11b: Sloučenina (19) ze schematu 9: A=E=methyl; B=D=H, R¹ = methoxy, R² = benzoyl

Vzorek 10,11-anhydro-2'-O-benzoyl-5-O-desosaminy-6-O-methyl-3-oxo-erythronlid A 12-O-imidazolylkarbamatu (z příkladu 2, 1,56 g, 2,03 mmol) a 2S,3S-butandiaminu (400 mg, 4,54 mmol, ze stupně

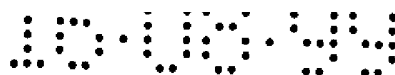
11a) se rozpustí v 16 ml 20% vodného roztoku acetonitrilu a reakční směs se míchá po dobu 7 dnů při teplotě okolí. Roztok se ředí methylenchloridem, suší se přes NaCl a MgSO_4 a filtruje se. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se použije přímo v dalším stupni.

11c. Sloučenina (20) ze schematu 9: A=E=methyl; B=D=H, R^1 = methoxy

Sloučenina ze stupně 11b se rozpustí v methanolu a roztok se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 12 hodin. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se použije přímo v dalším stupni.

11d: Sloučenina vzorce (III): A=E=methyl; B=D=H, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

Materiál získaný v předešlém stupni se rozpustí ve 20 ml ethanolu, přidá se kyselina octová (0,80 ml) a reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 3 dnů. Přidá se roztok NH_3 /methanol a rozpouštědlo se odstraní. Zbytek se rozpustí v ethylacetatu a roztok se promyje 1N NaOH, H_2O a solankou a potom se suší přes Na_2SO_4 . Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se přečistí na neutrálním silikagelu eluovaném 4:1 ethylacetatem:hexanu až 5% methanolem v ethylacetatu za zisku 682 mg titulní sloučeniny. MS (m/z) 666 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HRMS: vypočítáno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{N}_3\text{O}_9$: 666,4330; Zjištěno: 666,4333. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 4,85 (dd, 1H), 4,35 (, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,65 (s až d, 1H, $J = 1,2$ Hz), 3,56 (m, 1H), 3,46 (br s, 1H), 3,21 (dd, 1H), 3,13 (t, 1H), 2,86 (q, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 2,46 (dt, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,95 (m, 1H), 1,68, (m, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,05 (d, 3H), 0,87 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): d 203,9, 177,9, 169,5, 156,4, 103,8, 81,1, 78,5, 78,4, 77,6, 70,3, 69,5, 65,8,



60,4, 56,9, 52,3, 50,9, 50,6, 47,6, 43,9, 40,2, 39,5, 35,0, 28,1, 21,7, 21,1, 20,8, 20,2, 19,9, 18,3, 16,3, 15,6, 14,7, 14,1. 13,6, 10,1. IR (KBr): 3441, 2972, 2938, 1755, 1117 (w), 1653, 1457, 1425, 1376, 1306, 1248, 1167, 1109, 1053 cm^{-1} .

Příklad 12: Sloučenina vzorce (III): B=D=H, A a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

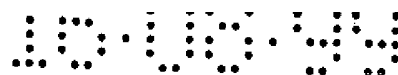
12a. racemický-trans-1,2-cyklopentandiamin

Titulní sloučenina (2,76 g) se připraví postupem podle příkladu 10, stupně a-c, s výjimkou substituce (DL)-1,2-cyklopentandiolu (5,0 g, 49,0 mmol, Aldrich) za diol ve stupni 10a. MS (m/z): 101 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 2,75 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,65 (s, 4H), 1,50 (s, 4H), 1,30 (m, 2H).

12b: Sloučenina (19) ze schematu 9: B=D=H, A a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R^1 = methoxy, R^2 = benzoyl

Vzorek 10,11-anhydro-2'-O-benzoyl-5-O-desosaminyl-6-O-methyl-3-oxo-erythronlid A 12-O-imidazolylní karbamatu (z příkladu 2, 200 mg, 0,26 mmol) a racemického-trans-1,2-cyklopentandiaminu (104 mg, 1,04 mmol, ze stupně 12a) se rozpustí ve 20% vodném roztoku acetonitrilu a reakční směs se míchá po dobu 4 dnů při teplotě okolí a při teplotě zpětného toku po dobu 8 hodin. Roztok se ředí 100 ml ethylacetatu, suší se přes NaCl a MgSO_4 a filtruje se. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném 5% až 10% methanolem v methylenchloridu za zisku titulní sloučeniny (88 mg). MS (m/z): 800 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

12c. Sloučenina (20) ze schematu 9: B=D=H, A a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, R^1 = methoxy



Sloučenina ze stupně 12b (88 mg) se rozpustí v methanolu a roztok se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 10 hodin. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném 5% methanolem v methylenchloridu za zisku titulní sloučeniny. MS (m/z): 696 (M+H)⁺.

12d: Sloučenina vzorce (III): B=D=H, A a E dohromady je -CH₂CH₂CH₂-, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 11d. MS (m/z): 678 (M+H)⁺.

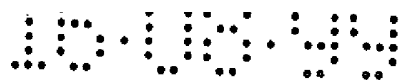
Příklad 13: Sloučenina vzorce (III): B=E=H, A a D dohromady je -CH₂CH₂CH₂CH₂-, R¹ = methoxy, R² = vodík

13a. Sloučenina (19) schematu 9: B=E=H, A a D dohromady je -CH₂CH₂CH₂CH₂-, R¹ = methoxy, R² = benzoyl

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 11, stupně 11b, s výjimkou substituce cis-1,2-cyklohexandiaminu (800 mg, 1,04 mmol, Aldrich) za diamin ve stupni 11b.

13b. Sloučenina vzorce (III): B=E=H, A a D dohromady je -CH₂CH₂CH₂CH₂-, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 11, stupňů c a d, s výjimkou substituce sloučeniny stupně 13a za sloučeninu 11b. Produkt je směsí sloučenin (B=E=H a A=D=H) a titulní sloučenina se získá chromatografií na silikagelu eluovaném 2 - 5% methanolem/methylenchloridem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4,87 (dd, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,10 (br s, 1H), 4,07 (br m, 1H), 3,84 (q, 1H), 3,70 (s, 1H, H11), 3,56 (m, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,14 (pent, 1H), 2,78 (s, 3H, OMe), 2,49 (m, 1H), 2,30



(s, 6H), 1,30-2,00 (m), 1,49, (s, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,32 (d, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,06 (d, 3H), 0,85 (t, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): d 203,8, 178,1, 169,3, 155,6, 103,7, 81,1, 78,6, 78,1, 76,64, 70,2, 69,3, 65,7, 56,3, 55,9, 55,8, 51,0, 50,4, 47,4, 42,6, 40,1, 38,2, 35,4, 34,4, 28,1, 25,2, 25,1, 25,0, 21,9, 21,0, 20,2, 20,1, 19,2, 15,6, 14,7, 12,9, 10,6, 10,2. MS (m/z): 692 (M+H) $^+$.

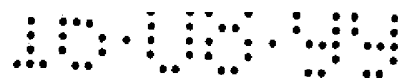
Příklad 14: Sloučenina vzorce (III): A=B=D=E=H, R ^{1} = vodík, R ^{2} = vodík

14a: 2'-O-acetyl-6-deoxy-erythromycin A

Vzorek 6-deoxyerythromycinu A (4,34 g, 6,04 mmol, Abbott Labs) se rozpustí v 250 ml methylenchloridu a přidá se anhydrid kyseliny octové (1,54 g, 15 mmol) a triethylamin (1,22 g, 12 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě okolí po dobu 16 hodin a potom se naleje do 5% vodného roztoku NaHCO_3 . Směs se extrahuje methylenchloridem a organická vrstva se suší, filtruje se a koncentruje se. Zbytek se propláchne toluenem, ethylendichloridem, chloroformem a methylenchloridem. Zbytek se potom suší ve vysokém vakuu za zisku 4,46 g titulní sloučeniny, která se použije v následujícím stupni bez dalšího přečištění. MS m/z (M+H) $^+$: 760.

14b: 2'-O-acetyl-6-deoxy-4''-triethylsilyl-erythromycin A

Vzorek sloučeniny ze stupně 14a (4,44 g, 5,84 mmol) se rozpustí v 100 ml suchého methylenchloridu a přidá se imidazol (1,59 g, 23,3 mmol). Směs se ochladí na 0 °C a po kapkách se přidá roztok triethylsilylchloridu (1,76 g, 117 mmol) ve 25 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá po dobu 1 hodiny při 0 °C a při pokojové teplotě po dobu 16 hodin. Reakční směs se vnese do



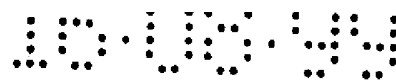
5% vodného roztoku NaHCO_3 a směs se extrahuje CHCl_3 . Organický extrakt se promyje nasycenou solankou, suší se přes MgSO_4 , filtruje se a koncentruje se. Zbytek se suší ve vysokém vakuu po dobu 48 hodin za zisku 5,38 g titulní sloučeniny, která se použije v následujícím stupni bez dalšího přečištění. MS m/z $(\text{M}+\text{H})^+$: 874.

14c: 2'-O-acetyl-10,11-anhydro-6-deoxy-4''-triethylsilyl-erythromycin A 12-O-imidazolylkarbamat (sloučenina (3) ze schematu 5, $\text{R}^1 = \text{vodík}$, $2'\text{-R}^2 = \text{acetyl}$; $4''\text{-R}^2 = \text{triethylsilyl}$)

Vzorek sloučeniny ze stupně 14b (5,36 g, 6,13 mmol) se rozpustí v 45 ml suchého DMF a přidá se karbonyldiimidazol (4,98 g, 30 mmol). Po rozpuštění činidel se roztok ředí 15 ml THF a ochladí se na 0 °C. Do tohoto roztoku se po částech přidá NaH (807 mg, 60% disperse, 20,2 mmol). Reakční směs se míchá po dobu 30 minut a přidá se 10 ml H_2O . Reakční směs se vnese do nasycené solanky a výsledná směs se extrahuje ethylacetatem. Roztok ethylacetatu se promyje solankou, suší se přes MgSO_4 , filtruje se a koncentruje se. Zbytek se souběžně destiluje s ethylendichloridem, chloroformem a methylenchloridem. Zbytek se suší ve vysokém vakuu po dobu 16 hodin za zisku 6,95 g titulní sloučeniny, která se použije v následujícím stupni bez dalšího přečištění. MS m/z $(\text{M}+\text{H})^+$: 986.

14d: Sloučenina (11) schematu 5: $\text{A}=\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$, $\text{R}^1 = \text{vodík}$, $2'\text{-R}^2 = \text{acetyl}$, $4''\text{-R}^2 = \text{triethylsilyl}$

Vzorek sloučeniny ze stupně 14c (6,93 g, 6,13 mmol) se rozpustí v 50 ml acetonitrilu, přidá se ethylendiamin (4,31 g, 7,19 mmol) a roztok se míchá při teplotě okolí po dobu 17 hodin. Reakční směs se vnese do nasycené solanky obsahující NH_4OH . Tato směs se extrahuje chloroformem a organické extrakty se kombinují,



filtrují se a koncentrují se. Zbytek se souběžně destiluje s ethylendichloridem, chloroformem a methylenchloridem. Zbytek se suší ve vysokém vakuu po dobu 72 hodin za zisku 5,77 g titulní sloučeniny, která se použije v následujícím stupni bez dalšího přečištění. MS m/z $(M+H)^+$: 924.

14e: Sloučenina (12) schematu 5: $A=B=D=E=H$, $R^1 = \text{vodík}$, $2'-R^2 = 4''-R^2 = \text{vodík}$

Vzorek sloučeniny ze stupně 14d (5,75 g) se rozpustí v THF (120 ml) a v jednom dílu se přidá 14,3 ml tetrabutylammoniumfluoridu (1 M v THF). Reakční směs se míchá při teplotě okolí po dobu 4 hodin, ředí se 400 ml methanolu a míchá se při teplotě okolí po dobu 64 hodin. Roztok se koncentruje a potom se vnese do 5% vodného roztoku NaHCO_3 obsahujícího 0,5% NH_4OH . Směs se extrahuje CHCl_3 , extrakt se promyje solankou a suší se přes MgSO_4 . Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se současně destiluje s ethylenchloridem a methylenchloridem. Zbytek se potom suší ve vakuu po dobu 16 hodin za zisku titulní sloučeniny (5,59 g).

14f: Sloučenina vzorce (I): $A=B=D=E=H$, $R^1 = \text{vodík}$, $R^2 = \text{vodík}$

Vzorek sloučeniny ze stupně 14e (5,56 g, 7,07 mmol) se rozpustí v 60 ml ethanolu a přidá se kyselina octová (637 mg, 106 mmol). Roztok se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 3,5 hodin, ochladí se na teplotu okolí, potom se vnese do 5% vodného roztoku NaHCO_3 . Tato směs se extrahuje CHCl_3 a organické extrakty se kombinují, suší se přes MgSO_4 , filtrují se a koncentrují se. Zbytek se současně destiluje s ethylenchloridem, chloroformem a methylenchloridem a potom se suší ve vysokém vakuu po dobu 72 hodin za zisku 4,12 g produktu. Tento materiál se přečistí chromatografií na silikagelu eluovaném 1:6 TEA:ethylacetat za

zisku titulní sloučeniny (1,29 g). MS m/z $(M+H)^+$: 768. ^1H NMR ($CDCl_3$): d 0,88 (m), 2,28 (s), 3,28 (s), 4,23 (m), 4,85 (m), 4,92 (m). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): d: 40,3 ($N(CH_3)_2$), 42,8 (NCH_2), 49,4 (OCH_3), 49,9 (NCH_2), 155,8 ($O-CO-N$), IR ($CDCl_3$): 1755 cm^{-1} .

Příklad 15: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $A=B=D=H$, $E = -CH_2NH_2$

15a: 1,2-diazido-3-(BOC-amino)propan

Vzorek 3-(BOC-amino)propenu (Aldrich, 15,72 g, 0,1 mol), octan manganitý (80,43 g, 0,3 mol) a NaN_3 (65,01 g, 1,0 mmol) se suspendují ve 400 ml kyseliny octové a směs se zahřívá při $100\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 10 minut. Směs se ochladí v ledové lázni a ředí se 400 ml 1N NaOH. Směs se extrahuje ethylacetatem, promyje se 1N chladným NaOH, H_2O , $NaHCO_3$, solankou a suší se přes Na_2SO_4 . Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se podrobí chromatografii na sílikagelu eluovaném 4:1 hexan:ether za zisku 7,18 g tituní sloučeniny. MS m/z $(M+NH_4)^+$: 259.

15b: 1,2-diamino-3-(BOC-amino)propan

Sloučenina z předchozího stupně se rozpustí v ethanolu a hydrogenuje se (4 atm H_2) přes Pd/C po dobu 22 hodin při teplotě okolí. Rozpouštědlo se odstraní a materiál se použije v dalším stupni. MS m/z $(M+H)^+$: 190.

15c: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $A=B=D=H$, $E = -CH_2NH_2$

Postupem podle příkladu 3, stupňů f-h, reagují vzorky sloučeniny vzorce (8), schematu 3 ($R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{benzoyl}$; příklad 2, 400 mg, 0,52 mmol) a sloučeniny ze stupně 15b (1,478

g, 7,81 mmol) a získá se titulní sloučenina. Při chromatografické separaci izomerů N-BOC sloučeniny, po které následuje odstranění chránících skupin pomocí HCl v ethanolu při teplotě okolí se získá titulní sloučenina. MS m/z (M+H)⁺: 889.

Příklad 16: Sloučenina vzorce (III): R¹ = OCH₃, R² = H, A=B=E=H, D = -CH₂NH₂

Sloučenina se získá chromatografií směsí získané v příkladu 15c. MS m/z: 889 (M+H)⁺.

Příklad 17: Sloučenina vzorce (III): R¹ = OCH₃, R² = H, B=E=H, A a D dohromady je -CH₂CH₂CH₂-

17a. Cyklopentan-cis-1,2-diamin

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 10, stupňů a-c, s výjimkou substituce cis-1,2-cyklopentandiolu za diol ve stupni 10a a dále se postupuje stejně jako ve stupních 10b a 10c.

17b. Sloučenina vzorce (III): R¹ = OCH₃, R² = H, B=E=H, A a D dohromady je -CH₂CH₂CH₂-

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 10, stupňů d-f, s výjimkou substituce cis-1,2-cyklopentandiaminu z předešlého stupně za meso-2,3-butandiamin. Výsledný materiál je směsí sloučenin (B=E=H a A=D=H) a titulní sloučenina se získá chromatografií na silikagelu eluovaném 2-5% methanolem/methylenchloridem MS m/z: 678 (M+H)⁺.

Příklad 18: Sloučenina vzorce (III): R¹ = OCH₃, R² = H, B=E=H, A a D dohromady je -CH₂OCH₂-

18a. Tetrahydrofuran-cis-3,4-diamin

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 10, stupňů a-c, s výjimkou substituce 1,4-anhydroerythritolu za diol ve stupni 10a a dále se postupuje stejně jako ve stupních 10b a 10c.

18b. Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 10, stupňů d-f, s výjimkou substituce tetrahydrofuran-cis-3,4-diaminu z předešlého stupně za meso-2,3-butandiamin. Výsledný materiál je směsí sloučenin ($\text{B}=\text{E}=\text{H}$ a $\text{A}=\text{D}=\text{H}$) a titulní sloučenina se získá chromatografií na silikagelu eluovaném 2-5% methanolem/methylenchloridem MS m/z: 680 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Příklad 19: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$

19a. Cis-3,4-diamino-1-BOC-pyrrolidin

Pyrollin (Aldrich) se chrání v N-pozici reakcí s di-terc-butyl-dikarbonatem a Et_3N v CH_2Cl_2 při pokojové teplotě. N-BOC-pyrrolin se oxidaže za použití katalytického množství OsO_4 a nadbytku N-methylmorfolin-N-oxidu (NNMO) v THF a t-butanolu podle postupu, který je uveden v Tetrahedron Lett. 1976: 1973 za zisku N-BOC-pyrrolin-3,4-diolu. Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 10, stupňů a-c, s výjimkou substituce N-BOC-pyrrolin-3,4-diolu za diol ve stupni 10a a dále se postupuje stejně jako ve stupních 10b a 10c.



19b: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{N}-(\text{BOC})-\text{CH}_2-$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 10, stupňů d-f, s výjimkou substituce cis-3,4-diamino-(1-BOC-pyrrolidinu) z předešlého stupně za meso-2,3-butandiamin ve stupni 10d.

19c: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$

Sloučenina stupně 19b reaguje s 4N HCl/dioxanem v CH_2Cl_2 při teplotě okolí za zisku titulní sloučeniny. Výsledný materiál je směsí sloučenin ($\text{B}=\text{E}=\text{H}$ a $\text{A}=\text{D}=\text{H}$) a titulní sloučenina se získá chromatografií na silikagelu eluovaném 2-5% methanolem/methylenchloridem MS m/z: 679 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Příklad 20: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Cbz})-\text{CH}_2-$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ z příkladu 19 přidáním Cbz skupiny reakcí s benzyloxykarbonyloxysukcinimidem v ethylacetatu při teplotě okolí. MS (m/z): 813 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Příklad 21: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{benzyl})-\text{CH}_2-$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ z příkladu 19 reakcí aminu $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ skupiny s benzylbromidem za přítomnosti triethylaminu v methylenchloridu při teplotě okolí. MS (m/z): 769 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Příklad 22: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{benzoyl})-\text{CH}_2-$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ z příkladu 19 reakcí aminu $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ skupiny s benzoylchloridem za přítomnosti triethylaminu.

Příklad 23: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{fenyl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ z příkladu 19 reakcí aminu $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ skupiny s 2-fenylethylbromidem za přítomnosti triethylaminu. MS (m/z): 783 (M+H)⁺.

Příklad 24: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{N}(4\text{-Cl-fenyl}-\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ z příkladu 19 reakcí aminu $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ skupiny s 4-chlorbenzylchloridem za přítomnosti diisopropylethylaminu v methylenchloridu při teplotě okolí. MS (m/z): 803 (M+H)⁺.

Příklad 25: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{N}(4\text{-pyridyl}-\text{CH}_2-)-\text{CH}_2-$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ z příkladu 19 reakcí aminu $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ skupiny s hydrochloridem 4-

pikolylochloridu za přítomnosti diisopropylethylaminu v THF při teplotě okolí. MS (m/z): 770 ($M+H$)⁺.

Příklad 26: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-CH_2-N(2\text{-pyridyl-}CH_2\text{-})-CH_2-$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny vzorce (III): $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-CH_2NHCH_2-$ z příkladu 19 reakcí aminu $-CH_2-NH-CH_2-$ skupiny s 2-pikolylochloridem za přítomnosti triethylaminu.

Příklad 27: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-CH_2-NH(3\text{-pyridyl-}CH_2\text{-})-CH_2-$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny vzorce (III): $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-CH_2NHCH_2-$ z příkladu 19 reakcí aminu $-CH_2-NH-CH_2-$ skupiny s 3-pikolylochloridem za přítomnosti triethylaminu.

Příklad 27: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-CH_2-N(4\text{-chinolyl-}CH_2\text{-})-CH_2-$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny vzorce (III): $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $B=E=H$, A a D dohromady je $-CH_2NHCH_2-$ z příkladu 19 reakcí aminu $-CH_2-NH-CH_2-$ skupiny s 4-chlormethylchinolinem za přítomnosti triethylaminu.

Příklad 29: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = OCH_3$, $R^2 = H$, $B=E=H$,
A=D= $-CH_2-O-CH_2\text{-fenyl}$

29a. $PhCH_2OCH_2CH(NH_2)CH(NH_2)CH_2OCH_2Ph$

Meso-erythritol (Aldrich) se 1,4-dibenzyluje reakcí s NaH a benzylbromidem v DMF podle postupu, který je uveden v El Amin et al., J. Org. Chem. 44: 3442 (1979). Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 10, stupňů a-c, s výjimkou substituce 1,4-dibenzyl-meso-erythritolu za diol ve stupni 10a a dále se postupuje stejně jako ve stupních 10b a 10c.

29b: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$,
 $\text{A}=\text{D}=-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{-fenyl}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 10, stupňů d-f, s výjimkou substituce $\text{PhCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ z předešlého stupně za meso-2,3-butandiamin ve stupni 10d.

Příklad 30: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$,
 $\text{A}=\text{D}=-\text{CH}_2-\text{OH}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, $\text{A}=\text{D}=-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{-fenyl}$ z příkladu 29 odstraněním benzylových skupin pomocí hydrogenace přes Pd/C.

Příklad 31: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$,
 $\text{A}=\text{D}=-\text{CH}_2-\text{O}-\text{fenyl}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, $\text{A}=\text{D}=-\text{CH}_2-\text{OH}$ z příkladu 30 reakcí $-\text{CH}_2-\text{OH}$ skupin (substituentů A a D) s fenolem, trifenylofosfinem a DEAD za Mitsunobuových podmínek.

Příklad 32: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{B}=\text{H}$, D a E dohromady je $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 3, s výjimkou substituce 1-amino-1-cyklopentan-methanolu (Aldrich) za 2-(R)-amino-3-fenyl-1-propanol.

Příklad 33: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, A a B dohromady je $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, D=E=H

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou substituce 1-amino-1-cyklopentan-methanolu (Aldrich) za (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanol ve stupni 5a.

Příklad 34: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, A=B=H, D a E dohromady je $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$

34a: 3-amino-3-aminomethyloxetan

Vzorek tris(hydroxymethyl)methylaminu (Aldrich) reaguje s di-t-butyldikarbonatem a triethylaminem za zisku N-BOC-tris(hydroxymethyl)methylaminu. Tato sloučenina reaguje s jedním ekvivalentem methansulfonylchloridu a triethylaminu za zisku 3-(BOC-amino)-3-hydroxymethyloxetanu. Tato sloučenina se přemění na titulní sloučeninu postupem podle příkladu 3, stupňů b-e.

34b: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, A=B=H, D a E dohromady je $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 3, stupňů f-h, s výjimkou substituce sloučeniny ze stupně 34a za (R)-3-fenyl-1,2-propandiamin.

Příklad 35: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, A=D=E=H, B= $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{fenyl}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou substituce (S)-homofenylalaninolu (připraveného LiAlH_4 redukcí (S)-homofenylalaninu, který je dostupný od Aldrich) za (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanol ve stupni 5a. MS (m/z): 742 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Příklad 36: Sloučenina vzorce (III): $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$, $\text{B} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{fenyl}$

36a: Kyselina 2-(R)-amino-5-fenylpentanová

(±)-2-amino-5-fenylpentanová kyselina (35 g, z příkladu 40a) se suspenduje ve vodě (3 l) a solubilizuje se upravením pH na 12 pomocí 7N roztoku NaOH. pH se znovu upraví na pH 8 za použití 1 M kyseliny fosforečné za mísení při 45 °C. Roztok se ochladí na 40 °C a přidá se oxidasa pro L-aminokyseliny (Sigma, 0,7 jednotky/mg). Reakční směs se mísí při dobrém provzdušňování po dobu 2 týdnů. Reakční směs se koncentruje na 500 ml ve vakuu, pH se upraví na 5 a odebere se sraženina. Materiál se rekrystalizuje ze směsi etnahl-voda za zisku 17,32 g titulní sloučeniny.

36b: 2-(R)-amino-5-fenylpentanol

Sloučenina ze stupně 36a se redukuje za použití LiAlH_4 za standardních podmínek za zisku titulní sloučeniny.

36c: Sloučenina vzorce (III): $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$, $\text{B} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{fenyl}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou nahrazení (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 5a 2-(R)-amino-5-fenylpentanolem ze stupně 36b. MS (m/z): 756 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Příklad 37: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$,
 $\text{B} = -\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{fenyl}$

37a. 1-N-(CBZ)-2-(S)-díamino-3-O-benzylpropan

N-BOC-O-benzyl-D-serin (Bachem) je redukován za reakčních podmínek, které popisuje Kotokos, Synthesis, 299-301 (1990) za zisku N-BOC-O-benzyl-D-serinolu. Tato sloučenina se zpracuje postupem podle příkladu 10, stupňů a-c za zisku odpovídajícího aminu. Amin se přemění na benzyloxykarbonylový (CBZ) derivát a BOC skupina se odstraní za zisku titulní sloučeniny.

37b: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$,
 $\text{B} = -\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{fenyl}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 10, stupňů d-f, s výjimkou substituce materiálu z předešlého stupně za meso-2,3-butandiamin ve stupni 10d. MS (m/z): 758 (M+H)⁺.

Příklad 38: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$,
 $\text{B} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-(4-\text{OCH}_3-\text{fenyl})-$

38a: (S)-homo-O-methyltyrosinol

D-homo-O-methyltyrosin (připravený postupem, který je uveden v Melillo et al., J. Org. Chem. 52: 5149 - 5150 (1987) se redukuje za použití LiAlH_4 za standardních podmínek za zisku titulní sloučeniny.

38b: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$,
 $\text{B} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-(4-\text{OCH}_3-\text{fenyl})-$



Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou nahrazení (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 5a sloučeninou ze stupně 38a.

Příklad 39: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ -fenyl, $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou substituce (R)-homofenyl-alaninolu (připraveného LiAlH_4 redukcí (R)-homofenylalaninu (Aldrich)) za (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanol ve stupni 5a. MS (m/z): 742 (M+H)⁺.

Příklad 40: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ -fenyl, $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$

40a: Kyselina (±)-2-amino-5-fenylpentanová

Diethylacetamidomalonat (220 g) v 1 l absolutního ethanolu se přidá do míseného roztoku ethoxidu sodného v ethanolu, který je připraven rozpuštěním sodíku (24 g) v absolutním ethanolu (500 ml) pod atmosférou dusíku. Reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 30 minut a potom se přidá 1-brom-3-fenylpropan (200 g). Reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku přes noc, ochladí se na teplotu okolí, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Ke zbytku se přidá koncentrovaná HCl (800 ml) a reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 14 hodin. Chladný vodný roztok se promyje etherem a residuální ether ve vodné fázi se odstraní probubláváním dusíku roztokem. pH vodné fáze se upraví přidáním hydroxidu amonného na pH 7-8. Titulní sloučenina se získá filtrací, suší se vzduchem a rekrystalizuje se z ethanolu-vody (150 g). TT 255 - 257 °C. MS (m/z): 194 (M+H)⁺.



40b: ($\pm$)-2--amino-5-fenylpentanol

Sloučenina ze stupně 40a se redukuje za použití LiAlH_4 za standardních podmínek za zisku titulní sloučeniny.

40c: Sloučenina vzorce (III): $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$,
 $\text{A} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou nahrazení (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 5a ($\pm$)-2-amino-5-fenylpentanolem ze stupně 40b a separací izomerů chromatografií. MS (m/z): 756 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Příklad 41: Sloučenina vzorce (III): $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$,
 $\text{A} = -\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 37, s výjimkou substituce N-BOC-O-benzyl-L-serinu (Sigma) za N-BOC-O-benzyl-D-serin. MS (m/z): 758 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Příklad 42: Sloučenina vzorce (III): $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$,
 $\text{A} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-(4\text{-OCH}_3\text{-fenyl})$

42a: (R)-homo-O-methyltyrosinol

(R)-homo-O-methyltyrosin (připravený postupem, který je uveden v Melillo et al., J. Org. Chem. 52: 5149 - 5150 (1987) se redukuje za použití LiAlH_4 za standardních podmínek za zisku titulní sloučeniny.

42b: Sloučenina vzorce (III): $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$,
 $\text{A} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-(4\text{-OCH}_3\text{-fenyl})$



Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou nahrazení (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 5a sloučeninou ze stupně 42a.

Příklad 43: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{B}=\text{D}=\text{H}$, $\text{E} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 3, s výjimkou nahrazení 2-(R)-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 3a (R)-homo-fenylalaninolem (který se připraví LiAlH_4 redukcí (R)-homo-fenylalaninu (Aldrich) za standardních podmínek).

Příklad 44: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{B}=\text{E}=\text{H}$, $\text{D} = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 3, s výjimkou nahrazení 2-(R)-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 3a (S)-homo-fenylalaninolem (který se připraví LiAlH_4 redukcí (S)-homo-fenylalaninu (Aldrich) za standardních podmínek).

Příklad 45: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{B}=\text{D}=\text{H}$, $\text{E} = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 3, s výjimkou nahrazení 2-(R)-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 3a ($\pm$)-2-amino-⁵-fenylpentanolem (který se připraví v příkladu 40b) a separací požadovaného izomeru chromatografií.

Příklad 46: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{B}=\text{E}=\text{H}$, $\text{D} = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 3, s výjimkou nahrazení 2-(R)-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 3a 2-(R)-amino-5-fenylpentanolem (který se připraví v příkladu 36b).

Příklad 47: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$
 $\text{B} = \text{D} = \text{E} = \text{H}$

47a: Benzylester N-a-Boc-L-homo-serinu

Titulní sloučenina se připraví z a-benzylesteru kyseliný N-a-Boc-L-asparagové, ethylchlorformiatu, N-methylmorfolinu a borohydridu sodného v tetrahydrofuranu a methanolu postupem, který popsal Kokotos, Synthesis (1990): 299 - 301.

47b: Benzylester kyseliny 4-fenoxy-2-(S)-Boc-aminomáselné

Roztok benzylesteru N-a-Boc-L-homo-serinu, fenolu a trifenylofosfinu v THF reaguje s diethylazodikarboxylatem (DEAD) při 0 °C. Po 2 hodinách mísení při teplotě okolí se reakce ukončí a výsledný materiál se přečistí chromatografií na silikagelu (Organic Reactions, svazek 42, John Wiley and Son, Inc., 1992).

47c: 4-fenoxy-2-(S)-Boc-aminobutan-1-ol

Tetrahydridohlinitan lithný se přidá do míseného roztoku benzylesteru kyseliny 4-fenoxy-2-(S)-Boc-aminomáselné ze stupně 47b v THF při 0 °C. Reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 0,5 hodiny a potom se ochladí na ledu. Přidá se voda, ve stejném objemu jako byl objem tetrahydridohlinitanu lithného a reakční směs se mísí při okolní teplotě přes noc. Reakční směs se ředí ethylacetatem a suší se přes síran sodný. Po filtraci a odstranění rozpouštědla ve vakuu se výsledný materiál přečistí chromatografií na silikagelu.

47d: 4-fenoxy-2-(S)-aminobutan-1-ol

Chránicí skupina pro amino-skupinu 4-fenoxy-2-(S)Boc-aminobutan-1-olu ze stupně 47c se odstraní reakcí chráněné sloučeniny s chlorovodíkem v dioxanu (viz T.W. Green and P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley and Son, 1991, str. 309 - 315).

47e: Sloučenina (22) schematu 10: $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{Bz}$, $\text{A} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$
 $\text{B} = \text{D} = \text{E} = \text{H}$; $\text{Y} = \text{OH}$

Titulní sloučenina se připraví z 4-fenoxy-2-(S)-aminobutan-1-olu a sloučeniny (8) ve vodném acetonitrilu postupem popsáným v příkladu 5.

47f: Sloučenina (20) schematu 10: $R^1 = \text{OCH}_3$, $\text{A} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$, $\text{B} = \text{D} = \text{E} = \text{H}$

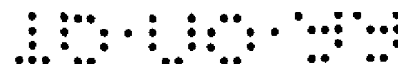
Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny stupně 47d postupem popsáným v příkladu 5.

47g: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OPh}$,
 $\text{B} = \text{D} = \text{E} = \text{H}$

Titulní sloučenina příkladu 47 se připraví ze sloučeniny stupně 47f postupem popsáným v příkladu 5.

Příklad 48: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$,
 $\text{A} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCbz}$, $\text{B} = \text{D} = \text{E} = \text{H}$

48a: Benzylester kyseliny N- α -(S)-Boc-N-g-Cbz-2,4-aminomáselné



Difenylfosforylazid se přidá do roztoku α -benzylesteru kyseliny N- α -(S)-Boc-L-glutamové v THF a výsledný materiál se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 2 hodin. Přidá se benzylalkohol a reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu další hodiny. Výsledný materiál se přečistí chromatografií na silikagelu.

48b: N- α -(S)-Boc-N-g-Cbz-2,4-diamino-butan-1-ol

Tetrahydridohlinitan lithný se přidá do míseného roztoku benzylesteru kyseliny N- α -(S)-Boc-N-g-Cbz-diaminomásečné ze stupně 48a v THF při 0 °C. Reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 0,5 hodiny a potom se ochladí na ledu. Přidá se voda, ve stejném objemu jako byl objem tetrahydridohlinitanu lithného a reakční směs se mísí při okolní teplotě přes noc. Reakční směs se ředí ethylacetatem a suší se přes síran sodný. Po filtraci a odstranění rozpouštědla ve vakuu se výsledný materiál přečistí chromatografií na silikagelu.

48c: 2-(S)-4-N-Cbz-diamino-1-butanol

Chráničící skupina pro amino-skupinu N- α -Boc-N-g-Cbz-2,4-diaminobutan-1-olu ze stupně 48b se odstraní reakcí chráněné sloučeniny s chlorovodíkem v dioxanu (viz T.W. Green and P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley and Son, 1991, str. 309 - 315).

48d: Sloučenina (22) schematu 10: $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{bz}$,
 $\text{A} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCbz}$, $\text{B} = \text{D} = \text{E} = \text{H}$; $\text{Y} = \text{OH}$

Titulní sloučenina se připraví z 2-(S)-amino-4-N-g-Cbz-diamino-butan-1-olu ze stupně 48c a sloučeniny (8) ve schematu 3 ve vodném acetonitrilu postupem popsáním v příkladu 5.

48e: Sloučenina (20) schematu 10: $R^1 = \text{OCH}_3$, $\text{A} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCBz}$,
 $\text{B} = \text{D} = \text{E} = \text{H}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny stupně 48d postupem popsáním v příkladu 5.

48f: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCBz}$,
 $\text{B} = \text{D} = \text{E} = \text{H}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny stupně 48e postupem popsáním v příkladu 5.

Příklad 48-A: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$,
 $\text{A} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $\text{B} = \text{D} = \text{E} = \text{H}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 48 a vodíku za přítomnosti Pd-C v ethanolu.

Příklad 49: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A} = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bzl}$
 $\text{B} = \text{D} = \text{E} = \text{H}$

49a: Benzylester kyseliny 4-hydroxy-3-N-(S)-Boc-L-aminomáselné

Titulní sloučenina se připraví z g-benzylesteru kyseliny N-a-Boc-L-asparagové, ethylchlorformiatu, N-methylmorfolinu a borohydridu sodného v tetrahydrofuranu a methanolu postupem, který popsal Kokotos, Synthesis (1990): 299 - 301.

49b: Benzylester kyseliny 4-hydroxy-3-(S)-aminomáselné

Chránicí skupina pro amino-skupinu benzylesteru kyseliny 4-hydroxy-3-N-(S)-Boc-aminomáselné ze stupně 49a se odstraní reakcí



chráněné sloučeniny s chlorovodíkem v dioxanu (viz T.W. Green and P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley and Son, 1991, str. 309 - 315).

49c: Sloučenina (22) schematu 10: $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{Bz}$, $\text{A}=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bzl}$
 $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$; $\text{Y}=\text{OH}$

Titulní sloučenina se připraví z benzylesteru kyseliny 4-hydroxy-3-(S)-aminomáselné a sloučeniny (8) ve schématu 3 ve vodném acetonitrilu postupem popsáným v příkladu 5.

49d: Sloučenina (20) schematu 10: $R^1 = \text{OCH}_3$, $\text{A}=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bzl}$, $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny stupně 49c postupem popsáným v příkladu 5.

49e: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bzl}$,
 $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny stupně 49d postupem popsáným v příkladu 5.

Příklad 49-A: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$,
 $\text{A}=\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 49 a vodíku za přítomnosti Pd-C v ethanolu.

Příklad 49-B: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$,
 $\text{A}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 49-A, ethylchlorformiatu, N-methylmorfolinu a borohydridu sodného v

tetrahydrofuranu a methanolu postupem, který popsal Kokotos, Synthesis (1990): 299 - 301.

Příklad 50: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$,
 $\text{A} = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(4'\text{-pyridyl})$, $\text{B} = \text{D} = \text{E} = \text{H}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 48-A, 4-chlorpyridinu a CuO nebo CuBr-K₂CO₃ zahříváním při teplotě 70 - 90 °C přes noc. Reakční směs se rozdělí mezi ethylacetat a vodu. Organická fáze se promyje jednou ředěnou kyselinou chlorovodíkovou a potom nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Výsledný materiál se přečistí chromatografií na silikagelu.

Příklad 51: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A} = \text{B} = \text{D} = \text{H}$,
 $\text{E} = -\text{CH}_2\text{OH}$

51a: 1,2-diamino-3-propanol

Allylacetat (Aldrich) reaguje s octanem manganitým, azidem sodným a kyselinou octovou. Výsledná sloučenina reaguje s NaHCO₃ a methanolem a potom následuje hydrogenace za zisku titulní sloučeniny.

51b: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A} = \text{B} = \text{D} = \text{H}$,
 $\text{E} = -\text{CH}_2\text{OH}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 3, stupňů f-h, s výjimkou substituce 1,2-diamino-3-propanolu z předešlého stupně za 1,2-(R)-diamino-3-fenylpropanu, a diastereomery se separují chromatografií.

Příklad 52: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A} = \text{B} = \text{E} = \text{H}$,

D=-CH₂OH

Sloučenina se separuje z diastereomerické směsi příkladu 51b chromatografií. MS (m/z): xxx (M+H)⁺.

Příklad 53: Sloučenina vzorce (III): R¹ = OCH₃, R² = H, A=B=E=H,
D=-CH₂NHbenzoyl

Sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 16 reakcí s benzoylchloridem a TEA.

Příklad 54: Sloučenina vzorce (III): R¹ = OCH₃, R² = H, A=B=E=H,
D=-CH₂NHbenzyl

Sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 16 reakcí s benzaldehydem, NaCNBH₃ a kyselinou octovou v methanolu při teplotě okolí.

Příklad 55: Sloučenina vzorce (III): R¹ = OCH₃, R² = H, A=B=D=H,
E=-CH₂NHbenzoyl

Sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 15 reakcí s benzoylchloridem a TEA.

Příklad 56: Sloučenina vzorce (III): R¹ = OCH₃, R² = H, A=B=D=H,
E=-CH₂NHbenzyl

Sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 15 reakcí s benzaldehydem, NaCNBH₃ a kyselinou octovou v methanolu při teplotě okolí.

Příklad 57: Sloučenina vzorce (III): R¹ = OCH₃, R² = H, B=D=H,
A=E=(4-chlor)benzyloxymethyl



57a. (R,R)-(+) -1,4-bis-O-(4-chlorbenzyl)-2,3-butandiamin

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 10, stupňů a-c, s výjimkou nahrazení meso-2,3-butandiolu (R,R)-(+) -1,4-bis-O-(4-chlorbenzyl)-D-threitolem (Aldrich).

57b. Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{B}=\text{D}=\text{H}$,
 $\text{A}=\text{E}=(4\text{-chlor})\text{benzyloxymethyl}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 10, stupňů d-f, s výjimkou nahrazení meso-2,3-butandiaminu stupně d diaminem ze stupně 57a. MS (m/z): 946 (M+H)⁺.

Příklad 58: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{B}=\text{E}=\text{H}$,
 $\text{D}=-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-benzyl}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 54 reakcí s HCHO, NaCNBH₃ a kyselinou octovou v methanolu při teplotě okolí: MS (m/z): 771 (M+H)⁺.

Příklad 59: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{B}=\text{D}=\text{H}$,
 $\text{E}=-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-benzyl}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 56 reakcí s HCHO, NaCNBH₃ a kyselinou octovou v methanolu při teplotě okolí.

Příklad 60: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{B}=\text{D}=\text{H}$,
 $\text{E}=-\text{CH}_2\text{-NH-fenyl}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 51 reakcí s trifenylyfosfinem, DEAD a anilinem za podmínek Mitsunobuovy reakce.

Příklad 61: Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $\text{A}=\text{B}=\text{E}=\text{H}$, $\text{D}=-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{fenyl}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 52 reakcí s trifenylyfosfinem, DEAD a anilinem za podmínek Mitsunobuovy reakce.

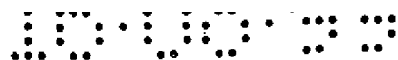
Příklad 62: Sloučenina vzorce (III): $\text{A}=4\text{-methoxybenzyloxymethyl}$, $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou nahrazení (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 5a (R)-2-amino-3-(4-methoxybenzyloxy)-1-propanolem a dále podle stupňů 5b až 5e. MS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 788.

(R)-2-amino-3-(4-methoxybenzyloxy)-1-propanol se připraví následujícím způsobem:

Stupeň 62a: 4-(4-methoxybenzyloxy)methyl-2,2-dimethyl[1,3]-dioxolan

Komerčně dostupný (R)-(-)-1,2-O-isopropylidenglycerol (též známý jako (R)-4-hydroxymethyl-2,2-dimethyl[1,3]dioxolan, 4,0 ml, 31 mmol, Lancaster) se přidá injekční stříkačkou během 10 minut do suspenze hydridu sodného (jako 60% disperze v minerálním oleji, 1,3 g, 32,05 mmol) v DMF (30 ml) v ledové lázni pod atmosférou dusíku. Směs se mísí po dobu 15 minut, potom se ohřeje na teplotu okolí a ředí se THF (50 ml). Směs se znovu ochladí na 0 °C a přidá se 4-methoxybenzylbromid (31 mmol). Směs se mísí při



teplotě okolí po dobu 16 hodin a potom se reakce utlumí přidáním vody. Reakční směs se extrahuje EtOAc a kombinované organické vrstvy se promyjí vodou a solankou, suší se (Na_2SO_4) a koncentrují se ve vakuu za zisku titulní sloučeniny (5,8 g). MS m/z ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺: 270.

Stupeň 62b: 3-(4-methoxybenzyloxy)propan-1,2-diol

Ke sloučenině ze stupně 62a (5,72 g, 22,7 mmol) v methanolu (100 ml) se přidá kyselina p-toluensulfonová (500 mg, 2,63 mmol) a směs se mísí při teplotě okolí po dobu 22 hodin. Po přidání vody (5 ml) se směs mísí po dobu dalších 24 hodin. Rozpouštědla se odstraní a zbytek se rozdělí mezi 1:1 roztok nasyceného NaHCO_3 :solanky a CHCl_3 . Organická fáze se suší (Na_2SO_4) a koncentruje se ve vakuu za zisku titulní sloučeniny (4,82 g) jako oleje, který se použije přímo v dalším stupni. MS m/z ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺: 230.

Stupeň 62c: 1-t-butyldimethylsilyloxy-3-(4-methoxybenzyloxy)-2-propanol

Ke sloučenině ze stupně 62b (4,63 g, 21,8 mmol) a imidazolu (1,65 g, 24,2 mmol) v DMF při 0 °C se přidá t-butyldimethylsilylchlorid a směs se mísí po dobu 20 minut. Směs se mísí při teplotě okolí po dobu 24 hodin a potom se extrahuje ethylacetatem. Kombinované organické vrstvy se promyjí vodou a solankou, suší se (Na_2SO_4) a koncentrují se ve vakuu za zisku surové titulní sloučeniny (7,03 g), která se použije přímo v dalším stupni. MS m/z ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺: 344.

Stupeň 62d: 1-t-butyldimethylsilyloxy-2-methansulfonyloxy-3-(4-methoxybenzyloxy)propan



Ke sloučenině ze stupně 62c (7,00 g, 21,0 mmol) a triethylaminu (52 mmol) v methylenchloridu při -10°C se přidá methansulfonylchlorid (43 mmol) a chladná směs se mísí po dobu jedné hodiny a potom se mísí při teplotě okolí po dobu 10 minut. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi ethylacetat a vodu. Organický extrakt se promyje vodou a solankou, suší se (Na_2SO_4) a koncentruje se ve vakuu za zisku titulní sloučeniny (8,0 g). MS m/z ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺: 422.

Stupeň 62e: (R)-2-azido-3-(4-methoxybenzyloxy)-1-propanol

Sloučenina ze stupně 62d (7,98 g) se mísí s azidem sodným v DMF (60 ml) po dobu 64 hodin při 50°C . Teplota se potom zvýší na 85°C a směs se mísí po dobu 24 hodin. Reakce se utlumí vodou a směs se extrahuje ethylacetatem. Kombinované organické vrstvy se promyjí vodou a solankou, suší se (Na_2SO_4) a koncentrují se ve vakuu. Zbytek reaguje s tetrabutylammoniumfluoridem (20 mmol) v THF (20 ml) při teplotě okolí po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozdělí mezi ethylacetat a vodu. Organický extrakt se promyje vodou a solankou, suší se (Na_2SO_4) a koncentruje se ve vakuu. Při chromatografii zbytku na silikagelu eluovaném hexanem obsahujícím zvýšené množství ethylacetatu se získá čistá titulní sloučenina (3,03 g). MS m/z ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺: 255.

Stupeň 62f: (R)-2-amino-3-(4-methoxybenzyloxy)-1-propanol

Sloučenina ze stupně 62e (2,98 g, 12,6 mmol) se rozpustí v $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ 1:9 a mísí se s trifenylfosfinem (19,8 g, 75,5 mmol) po dobu 24 hodin při teplotě zpětného toku. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se odebere v 10% vodném roztoku KH_2PO_4 . Roztok se promyje etherem a potom se opatrně alkalizuje na pH 10 za použití K_2CO_3 . Do roztoku se přidá NaCl a roztok se extrahuje chloroformem. Organická fáze se promyje vodou a solankou, suší se (Na_2SO_4) a



koncetrjuje se ve vakuu za zisku titulní sloučeniny (2,295 g). MS m/z (M+H)⁺: 212. Anal. vypočítaná pro C₁₁H₁₇NO₃: C, 62,54; H, 8,11; N, 6,63. Zjištěno: C, 62,66; H, 7,95; N, 6,47.

Příklad 63: Sloučenina vzorce (III): A=4-hydroxymethyl, B=D=E=H,
R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 62 reakcí s kyselinou trifluoroctovou v methylenchloridu při teplotě okolí po dobu 20 minut, po které následuje chromatografie na silikagelu. MS m/z $(M+H)^+$: 688.

Příklad 64: Sloučenina vzorce (III): A=4-benzyloxybenzyl,
B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou nahrazení (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 5a (S)-2-amino-3-(4-benzyloxyfenyl)-1-propanolem a nahrazení systému rozpouštědel $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ systémem 19:5:4:5 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{DMF}:\text{THF}$, a dále podle stupňů 5b-5e. MS (m/z) $(\text{M}+\text{H})^+$: 834.

Stupeň 64a: (S)-2-amino-3-(4-benzyloxyfenyl)-1-propanol

BOC-O-benzyl-L-tyrosin (5,0 g, 13,46 mmol, Bachem) reaguje s ethoxykarbonylchloridem (13,60 mmol) a N-methylmorfolinem (13,64 mmol) v THF (50 ml) při -10 °C po dobu 10 minut. Směs se filtruje a filtrát se přidá k vodnému roztoku (50 ml) NaBH₄ (2,1 g, 55,5 mmol) při teplotě 0 °C. Směs se míší při 0 °C po dobu 0,5 hodiny a při teplotě okolí po dobu 15 minut a potom se opatrně okyselí přibližně na pH 2 koncentrovanou HCl. Směs se extrahuje ethylacetatem, promyje se vodou a koncentruje se. Zbytek se rozpustí v methanolu, přidá se HCl/morfolin (4 M, 30 ml) a směs se míší po dobu 45 minut. Směs se ředí vodou a alkalizuje se

Na_2CO_3 . Rozpouštědla se odstraní ve vakuu a vodný roztok se extrahuje chloroformem. Organická fáze se promyje solankou, suší se (Na_2SO_4), koncentruje se, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu za zisku titulní sloučeniny. MS m/z ($M+H$)⁺:

258. Anal. vypočítaná pro $C_{16}H_{19}NO_2$: C, 74,16; H, 7,47; N, 5,41.

Zjištěno: C, 74,13; H, 7,74; N, 5,25.

Příklad 65: Sloučenina vzorce (III): A=4-hydroxybenzyl, B=D=E=H,
R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví reakcí sloučeniny z příkladu 62 s vodíkem při atmosférickém tlaku za přítomnosti 10% Pd/C jako katalyzátoru během 48 hodin v ethanolu, po které následuje chromatografie na silikagelu. MS m/z $(M+H)^+$: 744.

Příklad 66: Sloučenina vzorce (III): A=S-benzylthioxymethyl,
B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou nahrazení (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 5a (S)-benzyl-L-cysteinololem (Aldrich), a dále podle stupňů 5b-5e.

MS (m/z) (M+H)⁺: 774.

Příklad 67: Sloučenina vzorce (III): A=3-indolylmethyl, B=D=E=H,
R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou nahrazení (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 5a (R)-tryptofanolem (TCI), a dále podle stupňů 5b-5e. MS (m/z) (M+H)⁺: 767.

Příklad 68: Sloučenina vzorce (III): A=4-
-(benzyloxykarbonylamino)benzyl, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík



Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou nahrazení (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 5a (S)-2-amino-3-(4-benzyloxykarbonylamino)fenyl-1-propanolem a nahrazení systému rozpouštědel $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ systémem 9:3:3:5 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:\text{DMF}:\text{THF}$, a dále podle stupňů 5b-5e. MS (m/z) ($M+H$)⁺: 877. Výchozí materiál (S)-2-amino-3-(4-benzyloxykarbonylamino)-fenyl-1-propanol) se připraví způsobem popsaným v příkladu 64, s výjimkou substituce N-BOC-p-CBZ-amino-L-fenylalaninu (Bachem) za BOC-O-benzyl-L-tyrosin. MS m/z ($M+H$)⁺: 301. Anal. vypočítaná pro $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 67,18; H, 6,76; N, 9,22. Zjištěno: C, 67,37; H, 6,80; N, 9,05.

Příklad 69: Sloučenina vzorce (III): A=4-thiazolylmethyl, B=D=E=H, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou nahrazení (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 5a (S)-2-amino-3-(4-thiazolyl)-1-propanolem (který se připraví redukcí BOC-(4-thiazolyl)-L-alaninu, který se připraví technikou, kterou popsal Hsiao et al., Synthetic Commun., 20: 3507 (1990) a potom odstraněním BOC skupiny standardní technikou), a dále podle stupňů 5b-5e. MS m/z ($M+H$)⁺: 735.

Příklad 70: Sloučenina vzorce (III): A=4-jodbenzyl, B=D=E=H, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou nahrazení (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 5a (R)-2-amino-3-(4-jodfenyl)-1-propanolem (který se připraví redukcí BOC-4-jod-L-fenylalaninu (Bachem) a potom odstraněním BOC skupiny standardní technikou), a nahrazení systému rozpouštědel

CH₃CN/H₂O systémem 4,5:1:5 CH₃CN:H₂O:DMF, a dále podle stupňů 5b-5e. MS (m/z) (M+H)⁺: 854.

Příklad 71: Sloučenina vzorce (III): A=4-fluorbenzyloxy, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou nahrazení (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 5a (R)-2-amino-3-(4-fluorfenyl)-1-propanolem, a dále podle stupňů 5b-5e. MS (m/z) (M+H)⁺: 776.

Stupeň 71a: (R)-2-amino-3-(4-fluorfenyl)-1-propanol

K N-BOC-L-serinu (10,25 g, 50 mmol) rozpuštěnému v DMF (50 ml) při 0 °C se přidá NaH (4,1 g, 110 mmol). Po ukončení vývoje plynu se přidá 4-fluorbenzylbromid (55 mmol) a reakční směs se mísí po dobu 5 hodin při 0 °C. Reakce se utlumí vodou (10 ml) a rozpouštědla se odstraní ve vakuu při 50 °C. Zbytek se rozpustí ve vodě (200 ml), která se promyje etherem. Vodná fáze se okyselí HCl na pH 2 a roztok se extrahuje ethylacetatem. Kombinovaný organický roztok se promyje vodou a solankou, suší se přes Na₂SO₄ a rozpouštědlo se odstraní. Zbytek se zpracuje podle příkladu 64a za zisku titulní sloučeniny. MS m/z (M+H)⁺: 200.

Příklad 72: Sloučenina vzorce (III): A=3-fluorbenzyloxy, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou nahrazení (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 5a (R)-2-amino-3-(3-fluorfenyl)-1-propanolem, a dále podle stupňů 5b-5e. MS (m/z) (M+H)⁺: 776. (R)-2-amino-3-(3-fluorfenyl)-1-



-propanol) se připraví způsobem popsaným v příkladu 71, s výjimkou substituce 3-fluorbenzylbromidu za 4-fluorbenzylbromid. MS m/z $(M+H)^+$: 200.

Příklad 73: Sloučenina vzorce (III): A=2-fluorbenzyloxy, B=D=E=H, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 5, s výjimkou nahrazení (S)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu ve stupni 5a (R)-2-amino-3-(2-fluorfenyl)-1-propanolem, a dále podle stupňů 5b-5e. MS (m/z) $(M+H)^+$: 776. (R)-2-amino-3-(2-fluorfenyl)-1-propanol) se připraví způsobem popsaným v příkladu 71, s výjimkou substituce 2-fluorbenzylbromidu za 4-fluorbenzylbromid. MS m/z $(M+H)^+$: 200.

Příklad 74: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-kyanbenzyloxy)methyl, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 3f-3h, s výjimkou nahrazení 1,2-(R)-diamino-3-fenylpropanu ve stupni 3f (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diaminem. MS (m/z) $(M+H)^+$: 783.

(S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin se připraví následujícím způsobem:

Stupeň 74a: (S)-4-(4-kyanbenzyloxy)methyl-2,2-dimethyl[1,3]-dioxolan

Komerčně dostupný (S)- α,β -isopropylidenglycerol (2,0 ml, 16,12 mmol) (též známý jako 4-hydroxymethyl-2,2-dimethyl[1,3]dioxolan) se přidá injekční stříkačkou během několika minut do suspenze hydridu sodného (jako 60% disperze v minerálním oleji, 0,73 g, 18,29 mmol) v DMF (30 ml) v ledové lázni pod atmosférou dusíku.



Směs se mísí po dobu 15 minut, během kterých se přidá další DMF (5 ml). Do této směsi se přidá po kapkách během 5 minut komerčně dostupný 4-kyanbenzylbromid (2,98 g, 15,2 mmol) v DMF (10 ml) a potom se reakční směs ohřeje na teplotu okolí. Po dvou hodinách se reakční směs rozdělí mezi roztok chloridu amonného a EtOAc. Vodná fáze se extrahuje 3x EtOAc a kombinované organické extrakty se suší (MgSO_4) a koncentrují se ve vakuu za zisku žlutého oleje. Čistá titulní sloučenina se izoluje rychlou chromatografií na silikagelu (EtOAc-hexan) jako čirý olej (3,27 g, 87%). MS DCI, $(\text{M}+\text{H})^+ / (\text{M}+\text{NH}_4)^+ m/z$: 248, 265.

Stupeň 74b: (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diol

Sloučenina ze stupně 74a (3,27 g, 13,22 mmol) se mísí při teplotě okolí v 2/1 (obj./obj.) THF-10% HCl (30 ml) po dobu přibližně 2 hodin. Reakční směs se rozdělí mezi solanku a EtOAc. Organická fáze se suší (MgSO_4) a koncentruje se ve vakuu za zisku surové sloučeniny jako čirého oleje, který se použije přímo v dalším stupni. MS DCI, $(\text{M}+\text{NH}_4)^+ m/z$: 225.

Stupeň 74c: (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)-1,2-
-bis(methansulfonyloxy)propan

Sloučenina ze stupně 74b (13,2 mmol) se rozpustí v pyridinu (16 ml) a roztok se ochladí v ledové lázni. Do chladného roztoku se přidá methansulfonylchlorid (2,4 ml, 29 mmol) po kapkách injekční stříkačkou. Po jedné hodině se směs rozdělí mezi 10% HCl a EtOAc. Vodná fáze se extrahuje EtOAc (2x) a kombinované organické extrakty se suší (Na_2SO_4) a koncentrují se ve vakuu za zisku sloučeniny jako oleje (4,58 g, 95%), který se použije přímo v dalším stupni. MS DCI $(\text{M}+\text{NH}_4)^+ m/z$: 381.

Stupeň 74d: (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)-1,2-bis(azido)propan



Sloučenina ze stupně 3 (4,58 g, 12,6 mmol) se rozpustí v DMF (50 ml) a přidá se azid sodný (3,6 g, 55 mmol). Výsledná suspenze se zahřívá v olejové lázni (70-85 °C) pod atmosférou dusíku za mísení přes noc. Reakční směs se potom rozdělí mezi 5% NaHCO₃ a ether. Po přidání NaCl se vodná fáze extrahuje etherem (3x) a kombinované organické vrstvy se suší (Na₂SO₄) a koncentrují se na malý objem. Po ředění ethanolem (75 ml) následuje další koncentrování pro odstranění etheru. Roztok se použije přímo v dalším stupni.

Stupeň 74e: (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin

Do roztoku ze stupně 74d se přidá 5% Pd/C (0,373 g) a směs se odplynuje ve vakuu (3x) a potom se hydrogenuje pomocí balonku při teplotě okolí. Po dvou hodinách se přidá 0,211 g katalyzátoru a balonek se znovu naplní vodíkem. Po celkem 3,5 hodinách se katalyzátor odstraní filtrací a filtrát se koncentruje ve vakuu za zisku titulní sloučeniny (2,3 g, 89%). MS DCI (M+H)⁺ m/z 232.

Příklad 75: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-t-butylkarbonyl)-aminobenzyloxy)methyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(4-(t-butyloxykarbonyl)aminobenzyloxy)-propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. MS (m/z) (M+H)⁺: 887.

(S)-3-(4-(t-butyloxykarbonyl)aminobenzyloxy)propan-1,2-diamin se připraví následujícím způsobem:

Stupeň 75a: (S)-4-(4-aminobenzyloxy)methyl-2,2-dimethyl[1,3]-dioxolan

D-4-(4-kyanbenzyloxy)methyl-2,2-dimethyl[1,3]-dioxolan (15,2 mmol, ze stupně 74a, výše) se redukuje za použití Raneyho niklu v methanolickém amoniaku. Výsledná sloučenina se přečistí rychlou chromatografií na silikagelu (chloroform-methanol-hydroxid amonný) za zisku titulní sloučeniny. MS DCI m/z: 252/269 $(M+H)^+ / (M+NH_4)^+$.

Stupeň 75b: (S)-4-(4-(t-butyloxykarbonylamino)-benzyloxy)methyl-2,2-dimethyl[1,3]-dioxolan

Při reakci sloučeniny ze stupně 75a (1,49 g, 5,9 mmol) v dioxanu (25 ml) při teplotě okolí s di-t-butyldikarbonatem (1,42 g, 6,52 mmol) se po 45 minutách získá titulní sloučenina. Výsledná sloučenina se přečistí rychlou chromatografií na silikagelu (EtOAc-hexan) za zisku titulní sloučeniny jako čirého oleje (0,94 g, 45%). MS DCI m/z: 369 $(M+NH_4)^+$.

Stupeň 75c: (S)-3-(4-(t-butylkarbonyl)aminobenzyloxy)propan-1,2-diamin

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74b, s výjimkou substituce sloučeniny stupně 75b za sloučeninu stupně 74a, a dále podle stupňů 74c-74e.

Příklad 76: Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=(4\text{-dimethylamino)benzyloxy)methyl}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Sloučenina z příkladu 74 (0,46 g, 0,58 mmol) se redukuje za použití Raneyho niklu v methanolickém amoniaku pro konversi kyano-skupiny na volnou amino-skupinu. Výsledná sloučenina se přečistí rychlou chromatografií na silikagelu (chloroform-methanol-hydroxid amonný) za zisku titulní sloučeniny. MS ESI



m/z: 787 (M+H)⁺. Amin reaguje s kyselinou mravenčí (16 ml) a 37% roztokem formalinu (8 ml) a potom následuje zahřívání v parní lázni. Během 6 hodin se do roztoku přidá dalších 6 ml roztoku formalinu. Reakční směs se potom ředí vodou (50 ml) ochladí se v ledové lázni a alkalizuje se přidáním hydroxidu sodného (15,5 g, 0,39 mol) ve vodě (100 ml), které se provede po kapkách. Směs se potom nechá ohřát na teplotu okolí a míchá se přes noc. Surový produkt se izoluje extrakcí chloroformem. Kombinované extrakty se suší (Na₂SO₄) a koncentrují se ve vakuu. Surový materiál je směsí 2'-OH a 2'-OCH₂OH. Při rozpuštění v methanolu, po které následuje zahřívání při teplotě zpětného toku po dobu několika hodin se veškerý materiál přemění na 2'-OH formu. Při přečištění rychlou chromatografií na silikagelu (jak je uvedeno výše) se získá titulní sloučenina (0,0753 g, 16%). MS APCI m/z: 815 (M+H)⁺.

Příklad 77: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-pyridyl)methoxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík.

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(4-pyridylmethyloxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-(4-pyridylmethyloxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 4-pyridylmethylchloridu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. MS APCI m/z: 759 (M+H)⁺.

Příklad 78: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(2-chlor)-benzyloxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(2-chlor)benzyloxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-(2-

15.08.99

-chlorbenzyloxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 2-chlorbenzylchloridu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. MS APCI m/z: 792 (M+H)⁺.

Příklad 79: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-chlor)-benzyloxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

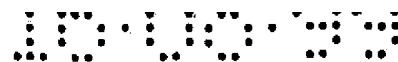
Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(4-chlorbenzyloxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-(4-chlorbenzyloxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 4-chlorbenzylchloridu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. MS APCI m/z: 792 (M+H)⁺.

Příklad 80: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(3-chlor)-benzyloxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(3-chlor)benzyloxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-(3-chlorbenzyloxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 3-chlorbenzylchloridu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. MS APCI m/z: 792 (M+H)⁺.

Příklad 81: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(2-pyridyl)-methoxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(2-pyridylmethoxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-(2-pyridylmethoxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 2-pyridylmethylchloridu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. MS APCI m/z: 759 (M+H)⁺.



Příklad 82: Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=(3\text{-pyridyl})\text{-methoxymethyl}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(3-pyridylmethoxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-(3-pyridylmethoxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 3-pyridylmethylchloridu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. MS APCI m/z : 759 $(M+H)^+$.

Příklad 83: Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=(4\text{-methyl-2-chinolyl})\text{methoxymethyl}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-((4-methyl-2-chinolyl)methoxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-((4-methyl-2-chinolyl)methoxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 4-methyl-2-chinolylmethylchloridu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. MS APCI m/z : 823 $(M+H)^+$.

Příklad 84: Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=(4\text{-(methoxykarbonyl)benzyl})\text{oxymethyl}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(4-(methoxykarbonyl)benzyloxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-(4-(methoxykarbonyl)benzyloxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 4-(methoxykarbonyl)benzylbromidu za 4-kyanbenzylchlorid ve stupni 74a. MS APCI m/z : 816 $(M+H)^+$.

Příklad 85: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-chinolyl)-methoxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(4-chinolyl)methoxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-(4-chinolyl)-methoxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 4-chinolylmethylchloridu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. MS APCI m/z: 809 (M+H)⁺.

Příklad 86: Sloučenina vzorce (III): A=B=D=H, E=(4-pyridyl)-methoxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (R)-3-(4-pyridylmethyloxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (R)-3-(4-pyridylmethyloxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 4-pyridylmethylchloridu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a a substituce (R)- α,β -isopropylidenglycerolu za (S)- α,β -isopropylidenglycerol. MS APCI m/z: 759 (M+H)⁺.

Příklad 87: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(2-N-morfolinyl)ethoxy)methyl, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(2-(N-morfolinyl)ethoxy)methoxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-(2-(N-morfolinyl)ethoxy)methoxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 4-(2-chlorethyl)-morfolinhydrochloridu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. MS APCI m/z: 781 (M+H)⁺.

Příklad 88: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=benzyloxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

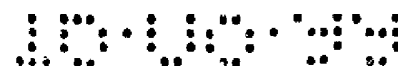
Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-benzyloxypropan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-benzyloxypropan-1,2-diamin se připraví modifikací stupně 37a. Boc skupina se odstraní reakcí s 1,5 N HCl v ledové kyselině octové při teplotě okolí po dobu 30 minut. Surový materiál se sráží diethyletherem, potom se rozdělí mezi vodný roztok hydroxidu sodného a methylenchlorid. Organická fáze se suší (MgSO₄) a koncentruje se ve vakuu za zisku titulní sloučeniny jako oleje. MS APCI m/z: 758 (M+H)⁺.

Příklad 89: Sloučenina vzorce (III): A=B=D=H, E=benzyloxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (R)-3-benzyloxypropan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (R)-3-benzyloxypropan-1,2-diamin se připraví modifikací stupně 37a, s výjimkou substituce N-Boc-O-benzyl-L-serinu. MS APCI m/z: 758 (M+H)⁺.

Příklad 90: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-methoxy)-benzyloxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(4-methoxy)benzyloxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-(4-methoxy)-benzyloxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 4-methoxybenzylchloridu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. MS APCI m/z: 788 (M+H)⁺.

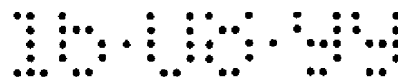


Příklad 91: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D= 2-fenoxyethyl,
R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-fenoxybutan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-fenoxybutan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 4-fenoxyethyl-2,2-dimethyl[1,2]dioxolanu za 4-hydroxymethyl-2,2-dimethyl[1,3]dioxolan ve stupni 74b. MS APCI m/z: 758 (M+H)⁺.

Stupeň 91a: 4-fenoxyethyl-2,2-dimethyl[1,3]dioxolan

Do vzorku 4-hydroxyethyl-2,2-dimethyl[1,3]dioxolanu (2,88 g, 19,75 mmol, který se připraví postupem podle Saito et al., Tetrahedron 48: 4067 (1992)) v methylenchloridu (25 ml) se přidá triethylamin (3,2 ml, 22,7 mmol). Směs se ochladí v ledové lázni a po kapkách se přidá roztok tosylchloridu (4,14 g, 21,7 mmol) v methylenchloridu (25 ml). Po dokončení se reakční směs pomalu ohřeje na teplotu okolí pod atmosférou dusíku. Po pěti dnech se reakční směs rozdělí mezi chloroform a 5% NaHCO₃. Vodná fáze se extrahuje chloroformem a kombinované organické vrstvy se suší (~~Na₂SO₄~~) a koncentrují se ve vakuu. Surový tosylát se přečistí rychlou chromatografií na silikagelu (EtOAc-hexan) za zisku čirého oleje (1,52 g, 26%). MS DCI m/z: 301/318 (M+H)⁺/(M+NH₄)⁺. Tosylát v DMF (6 ml) se potom po kapkách přidá do ledově chladného roztoku fenoxidu sodného (který se připraví přidáním fenolu (0,59 g, 6,3 mmol) v DMF (3 ml) do suspenze hydridu sodného (60% disperze v minerálním oleji, 0,28 g, 7,06 mmol) v DMF (10 ml)). Po několika hodinách se reakční směs rozdělí mezi 5% NaHCO₃ a EtOAc. Vodná fáze se extrahuje EtOAc (2x) a kombinované organické vrstvy se suší (Na₂SO₄) a koncentrují se ve vakuu. MS DCI m/z: 223/240 (M+H)⁺/(M+NH₄)⁺.



Příklad 92: Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$,
 $D=2\text{-(benzyloxy)ethyl}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 3f-3h, s výjimkou substituce 1,2-(R)-diamino-3-fenylpropanu stupně 3f (S)-3-benzyoxybutan-1,2-diaminem. MS APCI m/z : 772 $(M+H)^+$.

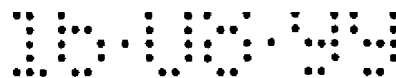
(R)-4-benzyloxybutan-1,2-diamin se připraví podle příklad 74a, s výjimkou substituce (S)-4-hydroxyethyl-2,2-dimethyl[1,3]-dioxolanu za (S)- α,β -isopropylidenglycerol a s výjimkou substituce benzylbromidu za 4-kyanbenzylbromid a dále podle stupňů 74b-74e.

Příklad 93: Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$,
 $D=(4\text{-methyl-1-piperazinyl)methyl}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Stupeň 93a: Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=\text{hydroxymethyl}$,
 $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Do roztoku sloučeniny z příkladu 90 (1,88 g, 2,39 mmol) v methylenchloridu (75 ml) při teplotě okolí pod dusíkem se po kapkách během 11 minut přidá roztok kyseliny trifluoroctové (2,21 ml, 28,7 mmol) v methylenchloridu. Po 4 hodinách se reakce utlumí 5% NaHCO_3 (250 ml), který se přidá po kapkách. Fáze se separují a organická vrstva se suší (Na_2SO_4) a koncentruje se ve vakuu za zisku surového materiálu, který se přečistí rychlou chromatografií na silikagelu (chloroform-methanol-hydroxid amonný) za zisku titulní sloučeniny (1,04 g, 65%). MS DCI $(M+H)^+$ m/z : 668.

Stupeň 93b: Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$,
 $D=\text{methansulfonyloxymethyl}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$



Do roztoku sloučeniny ze stupně 93a (0,93 g, 1,40 mmol) v pyridinu (6 ml) v ledové lázni pod atmosférou dusíku se po kapkách pomocí stříkačky přidá methansulfonylchlorid (0,39 ml, 5,04 mmol). Po 45 minutách se reakční směs rozdělí mezi chloroform a 5% NaHCO₃. Vodná fáze se extrahuje chloroformem a (4x) a kombinované organické vrstvy se promyjí vodou (2x), suší se (Na₂SO₄) a koncentrují se ve vakuu. Zbytek se rozpustí v toluenu a koncentruje se ve vakuu (3x) za zisku titulní sloučeniny, které se použije přímo v dalším stupni. MS APCI (M+H)⁺ m/z: 746.

Stupeň 93c: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H,
D=(4-methyl-1-piperaziny)methyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Do roztoku sloučeniny ze stupně 93b (0,075 g, 0,10 mmol) v acetonitrilu (3 ml) se přidá N-methylpiperazin (0,110 ml, 1,0 mmol, Aldrich) a směs se přes noc při atmosféře dusíku zahřívá při teplotě zpětného toku. Po koncentrování ve vakuu následuje rychlá chromatografie na silikagelu (eluce chloroform-methanol-hydroxid amonný) za zisku titulní sloučeniny (0,0197 g, 26%). MS APCI (M+H)⁺ m/z 750.

Příklad 94: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H,
D=N-methyl-N-benzylaminomethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 93c, s výjimkou nahrazení N-methylpiperazinu N-benzylmethylaminem. MS APCI (M+H)⁺ m/z 771.

Příklad 95: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H,
D=N-morfolinylmethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 93c, s výjimkou nahrazení N-methylpiperazinu morfolinem. MS APCI (M+H)⁺ m/z 737.

Příklad 96: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H,
D=(1-piperidiny)l)methyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 93c, s výjimkou nahrazení N-methylpiperazinu piperidinem. MS APCI (M+H)⁺ m/z 737.

Příklad 97: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H,
D=(N,N)-dimethyl)aminomethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 93c, s výjimkou nahrazení N-methylpiperazinu dimethylaminem. MS APCI (M+H)⁺ m/z 723.

Příklad 98: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=hydroxymethyl,
R¹ = methoxy, R² = vodík

Do roztoku sloučeniny z příkladu 90 (1,88 g, 2,39 mmol) v methylenchloridu (75 ml) při teplotě okolí pod dusíkem se po kapkách během 11 minut přidá roztok kyseliny trifluoroctové (2,21 ml, 28,7 mmol) v methylenchloridu. Po 4 hodinách se reakce utlumí 5% NaHCO₃ (250 ml), který se přidá po kapkách. Fáze se separují a organické vrstvy se suší (Na₂SO₄) a koncentruje se ve vakuu za zisku surového materiálu, který se přečistí rychlou chromatografií na silikagelu (chloroform-methanol-hydroxid amonný) za zisku titulní sloučeniny (1,04 g, 65%). MS DCI (M+H)⁺ m/z: 668.

Příklad 99: Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=(\text{methylthioxy})\text{-methoxymethyl}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-((methylthioxy)methoxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-((methylthioxy)methoxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce chlormethylmethylsulfidu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. MS m/z $(M+H)^+$: 758.

Příklad 100: Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=(2,5\text{-dimethoxybenzyloxy})\text{methyl}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(3,5-dimethoxybenzyloxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-(3,5-dimethoxybenzyloxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 3,5-dimethoxybenzylbromidu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. TT 64 - 65 °C. MS m/z $(M+H)^+$: 758.

Příklad 101: Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=(4\text{-fluorbenzyloxy})\text{methyl}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(4-fluorbenzyloxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-(4-fluorbenzyloxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 4-fluorbenzylbromidu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. TT 107,2 - 108,5 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 0,88 (t, 3H), 1,06 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,41 (d, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,55



(m,1H), 1,71 (m,2H), 1,93 (m,1H), 2,30 (s,6H), 2,50 (m,1H), 2,67 (s,3H), 2,73 (m,2H), 3,10 (m,1H), 3,48 (m,1H), 3,57 (m,1H), 4,19 (d,1H), 4,23 (d,1H), 4,32 (d,1H), 4,55 (s,2H), 4,95 (d,1H), 7,02 (m,2H), 7,34 (m,2H).

Příklad 102: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H,
D=(2-fluorbenzyloxy)methyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(2-fluorbenzyloxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-(2-fluorbenzyloxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 2-fluorbenzylbromidu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. TT 106,9 - 108,8 °C.

Příklad 103: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H,
D=(4-brombenzyloxy)methyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(4-brombenzyloxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-(4-brombenzyloxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 4-brombenzylbromidu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. TT 111,5 - 112,3 °C.

Příklad 104: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H,
D=(2-brombenzyloxy)methyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(2-brombenzyloxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-

-(2-brombenzyloxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 2-brombenzylbromidu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. TT 87,0 - 88,0 °C.

Příklad 105: Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H,
D=(3-brombenzyloxy)methyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 74, s výjimkou substituce (S)-3-(3-brombenzyloxy)propan-1,2-diaminu za (S)-3-(4-kyanbenzyloxy)propan-1,2-diamin. (S)-3-(3-brombenzyloxy)propan-1,2-diamin se připraví podle stupňů 74a-74e, s výjimkou substituce 3-brombenzylbromidu za 4-kyanbenzylbromid ve stupni 74a. TT 104,0 - 105,0 °C.

Příklad 106: Sloučenina vzorce (III): A=D=H, B a E dohromady jsou -CH₂CH₂CH₂CH₂-, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 13. Výsledný materiál příkladu 13 je směsí sloučenin (B=E=H a A=D=H) a titulní sloučenina se tohoto příkladu se získá chromatografií na silikagelu eluovaném 2-5% methanolem/ methylenchloridem. MS m/z (M+H)⁺: 692.

Příklad 107: Sloučenina vzorce (III): A=D=H, B a E dohromady jsou -CH₂CH₂CH₂-, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 17. Výsledný materiál příkladu 17 je směsí sloučenin (B=E=H a A=D=H) a titulní sloučenina se tohoto příkladu se získá chromatografií na silikagelu eluovaném 2-5% methanolem/ methylenchloridem. MS m/z (M+H)⁺: 678.



Příklad 108: Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady jsou $-CH_2OCH_2-$, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 18. Výsledný materiál příkladu 18 je směsí sloučenin ($B=E=H$ a $A=D=H$) a titulní sloučenina se tohoto příkladu se získá chromatografií na silikagelu eluovaném 2-5% methanolem/ methylenchloridem. MS m/z $(M+H)^+$: 680.

Příklad 109: Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady jsou $-CH_2-NH-CH_2-$, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19. Výsledný materiál příkladu 19 je směsí sloučenin ($B=E=H$ a $A=D=H$) a titulní sloučenina se tohoto příkladu se získá chromatografií na silikagelu eluovaném 2-5% methanolem/ methylenchloridem. MS m/z $(M+H)^+$: 679.

Příklad 110: Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady jsou $-CH_2-N(\text{benzyl})-CH_2-$, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

~~Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 109~~
reakcí s benzylbromidem podle příkladu 21. MS m/z $(M+H)^+$: 769.

Příklad 111: Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady jsou $-CH_2-N(\text{fenyl}-CH_2-CH_2-CH_2-)-CH_2-$, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 109 reakcí s 3-fenylpropylbromidem za přítomnosti diisopropylethylaminu při teplotě okolí. MS m/z $(M+H)^+$: 797.

Příklad 112: Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady jsou $-CH_2-N(\text{fenyl}-CH_2-CH_2-CH_2-)-CH_2-$, R^1 = methoxy, R^2 = vodík



Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s 3-fenylpropylbromidem v THF při teplotě okolí. MS m/z (M+H)⁺: 797.

Příklad 113: Sloučenina vzorce (III): B=E=H, A a D dohromady jsou -CH₂-N(fenyl-CH(CH₃)-)-CH₂-, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s 1-fenylethylbromidem v THF při teplotě okolí. MS m/z (M+H)⁺: 783.

Příklad 114: Sloučenina vzorce (III): B=E=H, A a D dohromady jsou -CH₂-N(CH₃)-CH₂-, R¹ = methoxy, R² = vodík

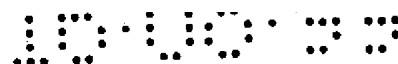
Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí methylbromidem v THF při teplotě okolí. Výsledná směs kvarterních solí reaguje s thiofenolem a uhličitánem sodným v refluxujícím acetonu za zisku titulní sloučeniny. MS m/z (M+H)⁺: 693.

Příklad 115: Sloučenina vzorce (III): B=E=H, A a D dohromady jsou -CH₂-N(CH₃CH₂-)-CH₂-, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s acetaldehydem a kyselinou octovou za přítomnosti 4 atm vodíku a 10% Pd/C v ethanolu. MS m/z (M+H)⁺: 707.

Příklad 116: Sloučenina vzorce (III): B=E=H, A a D dohromady jsou -CH₂-N(allyl)-CH₂-, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s allylbromidem podle příkladu 112. MS m/z (M+H)⁺: 719.



Příklad 117: Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady jsou $-CH_2-N(\text{propargyl})-CH_2-$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s propargylbromidem podle příkladu 112. MS m/z $(M+H)^+$: 717.

Příklad 118: Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady jsou $-CH_2-N(4-NO_2\text{-fenyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-})-CH_2-$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s 2-(4-nitrofenyl)ethylbromidem za přítomnosti diisopropylethylaminu v methylenchloridu při teplotě okolí. MS m/z $(M+H)^+$: 828.

Příklad 119: Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady jsou $-CH_2-N(2-NO_2\text{-fenyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-})-CH_2-$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s 2-(2-nitrofenyl)ethylbromidem podle příkladu 118. MS m/z $(M+H)^+$: 828.

Příklad 120: Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady jsou $-CH_2-N(3-NO_2\text{-fenyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-})-CH_2-$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s 2-(3-nitrofenyl)ethylbromidem podle příkladu 118. MS m/z $(M+H)^+$: 828.

Příklad 121: Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady jsou $-CH_2-N(4-NH_2\text{-fenyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-})-CH_2-$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 118 redukcí s 1 atm H_2 přes 10% Pd/C v methanolu. MS m/z $(M+H)^+$: 798.

Příklad 122: Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady jsou $-CH_2-N(4-NH(acetyl)-fenyl-CH_2-CH_2)-CH_2-$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 121 reakcí s anhydridem kyseliny octové v methylenchloridu, po které následuje zahřívání při teplotě zpětného toku v methanolu. MS m/z $(M+H)^+$: 840.

Příklad 123: Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady jsou $-CH_2-N(2-NO_2-benzyl-SO_2-)-CH_2-$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s 2-nitrobenzylsulfonylchloridem podle příkladu 118. MS m/z $(M+H)^+$: 878.

Příklad 124: Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady jsou $-CH_2-N(CHO)-CH_2-$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 21

reakcí s 5% kyselinou mravenčí v methanolu za přítomnosti 10% Pd/C při teplotě okolí. MS m/z $(M+H)^+$: 707.

Příklad 125: Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady jsou $-CH_2-N(acetyl)-CH_2-$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s ethylacetatem při teplotě okolí. MS m/z $(M+H)^+$: 721.

Příklad 126: Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady jsou $-CH_2-N(2-methoxyethyl)-CH_2-$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s 2-methoxyethylbromidem podle příkladu 111. MS m/z (M+H)⁺: 737.

Příklad 127: Sloučenina vzorce (III): B=E=H, A a D dohromady jsou -CH₂-N(2,2-dimethoxyethyl)-CH₂-, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s 2,2-dimethoxyethylbromidem podle příkladu 111. MS m/z (M+H)⁺: 767.

Příklad 128: Sloučenina vzorce (III): B=E=H, A a D dohromady jsou -CH₂-N(2-fenoxyethyl)-CH₂-, R¹ = methoxy, R² = vodík

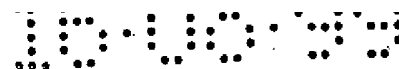
Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s 2-fenoxyethylbromidem podle příkladu 118. MS m/z (M+H)⁺: 799.

Příklad 129: Sloučenina vzorce (III): B=E=H, A a D dohromady jsou -CH₂-N(2-(dimethylamino)ethyl)-CH₂-, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s 1,2-dibromethanem podle příkladu 111, po které následuje reakce s dimethylaminem při teplotě okolí. MS m/z (M+H)⁺: 750.

Příklad 130: Sloučenina vzorce (III): B=E=H, A a D dohromady jsou -CH₂-N(2-(ethoxykarbonyl)ethyl)-CH₂-, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s methylakrylatem v THF při teplotě okolí. MS m/z (M+H)⁺: 799.



Příklad 131: Sloučenina vzorce (III): B=D=E=H,
A=N-benzylaminomethyl, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

Titulní sloučenina se připraví reakcí sloučeniny příkladu 63 reakcí s methansulfonylchloridem (2 ekvivalenty) a triethylaminem v methylenchloridu při 0 °C po dobu 2 hodin. Vzniklá sloučenina potom reaguje s benzylaminem v acetonitrilu při 140 °C. MS m/z (M+H)⁺: 757.

Příklad 132: Sloučenina vzorce (III): B=D=E=H,
A=N-benzyl-N-methylaminomethyl, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

Titulní sloučenina se připraví z meziproduktové methansulfonylové sloučeniny příkladu 131 reakcí s N-benzyl-N-methylaminem v acetonitrilu při 140 °C. MS m/z (M+H)⁺: 771.

Příklad 133: Sloučenina vzorce (III): D=E=H,
A=N-benzyl-N-methylaminomethyl, B=fenylthiomethyl, R^1 = methoxy,
 R^2 = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 21 reakcí s methylbromidem (3 ekvivalenty) v THF při teplotě okolí, po které následuje reakce s fenylthiolem a uhličitánem sodným v refluxujícím acetonu. Směs výsledných materiálů se separuje chromatografií na silikagelu. MS m/z (M+H)⁺: 893.

Příklad 134: Sloučenina vzorce (III): D=E=H,
A=N-benzyl-N-methylaminomethyl, B=methyl, R^1 = methoxy, R^2 = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 133 reakcí s nadbytkem Raney nickel v ethanolu při teplotě okolí po dobu 24 hodin. MS m/z (M+H)⁺: 785.

Příklad 135: Sloučenina vzorce (III): $D=E=H$,
 $A=\text{dimethylaminomethyl}$, $B=\text{fenylthiomethyl}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 19 reakcí s methylbromidem (2 ekvivalenty), po které následuje reakce s fenylthiolem a uhličitanem sodným v refluxujícím acetonu. Směs výsledných materiálů se separuje chromatografií na silikagelu. MS m/z $(M+H)^+$: 817.

Příklad 136: Sloučenina vzorce (III): $D=E=H$,
 $A=\text{dimethylaminomethyl}$, $B=\text{methyl}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 135 reakcí s nadbytkem Raneyho niklu v ethanolu při teplotě okolí po dobu 30 minut. MS m/z $(M+H)^+$: 709.

Příklad 137: Sloučenina vzorce (III): $B=D=E=H$,
 $A=(4\text{-chinolyl})\text{karboxymethyl}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 63 (Sloučenina vzorce (III): $A=\text{hydroxymethyl}$, $B=D=E=H$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$) esterifikací při teplotě okolí v methylenchloridu s kyselinou chinolin-4-karboxylovou za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu a dimethylaminopyridinu, po které následuje izolace a reakce meziprojektu s refluxujícím methanolem po dobu 24 hodin. MS m/z $(M+H)^+$: 823.

Příklad 138: Sloučenina vzorce (III): $B=D=E=H$,
 $A=(4\text{-pyridyl})\text{karboxymethyl}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 63 (Sloučenina vzorce (III): $A=\text{hydroxymethyl}$, $B=D=E=H$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$) esterifikací při teplotě okolí v methylenchloridu s

kyselinou pikolylovou za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu a dimethylaminopyridinu, po které následuje izolace a reakce meziproduktu s refluxujícím methanolem po dobu 24 hodin. MS m/z (M+H)⁺: 773.

Příklad 139: Sloučenina vzorce (III): B=D=E=H,
A=benzoyloxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 63 (Sloučenina vzorce (III): A=hydroxymethyl, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík) esterifikací při teplotě okolí v methylenchloridu s kyselinou benzoovou za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu a dimethylaminopyridinu, po které následuje izolace a reakce meziproduktu s refluxujícím methanolem po dobu 24 hodin. MS m/z (M+H)⁺: 772.

Příklad 140: Sloučenina vzorce (III): B=D=E=H,
A=4-nitrobenzoyloxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 63 (Sloučenina vzorce (III): A=hydroxymethyl, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík) esterifikací při teplotě okolí v methylenchloridu s kyselinou 4-nitrobenzoovou za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu a dimethylaminopyridinu, po které následuje izolace a reakce meziproduktu s refluxujícím methanolem po dobu 24 hodin. MS m/z (M+H)⁺: 817.

Příklad 141: Sloučenina vzorce (III): B=D=E=H,
A=4-chlorbenzoyloxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 63 (Sloučenina vzorce (III): A=hydroxymethyl, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík) esterifikací při teplotě okolí v methylenchloridu s

kyselinou 4-chlorbenzoovou za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu a dimethylaminopyridinu, po které následuje izolace a reakce meziproductu s refluxujícím methanolem po dobu 24 hodin. MS m/z (M+H)⁺: 806.

Příklad 142: Sloučenina vzorce (III): B=D=E=H,
A=(2-chinolyl)karboxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 63 (Sloučenina vzorce (III): A=hydroxymethyl, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík) esterifikací při teplotě okolí v methylenchloridu s kyselinou chinolin-2-karboxylovou za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu a dimethylaminopyridinu, po které následuje izolace a reakce meziproductu s refluxujícím methanolem po dobu 24 hodin. MS m/z (M+H)⁺: 823.

Příklad 143: Sloučenina vzorce (III): B=D=E=H,
A=(1-methyl-2-indolyl)karboxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 63 (Sloučenina vzorce (III): A=hydroxymethyl, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík) esterifikací při teplotě okolí v methylenchloridu s kyselinou 1-methyl-2-indolkarboxylovou za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu a dimethylaminopyridinu, po které následuje izolace a reakce meziproductu s refluxujícím methanolem po dobu 24 hodin. MS m/z (M+H)⁺: 825.

Příklad 144: Sloučenina vzorce (III): B=D=E=H,
A=(4-indolyl)karboxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 63 (Sloučenina vzorce (III): A=hydroxymethyl, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík) esterifikací při teplotě okolí v methylenchloridu s

kyselinou 4-indolkarboxylovou za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu a dimethylaminopyridinu, po které následuje izolace a reakce meziproductu s refluxujícím methanolem po dobu 24 hodin.
MS m/z (M+H)⁺: 811.

Příklad 145: Sloučenina vzorce (III): B=D=E=H,
A=(2-indolyl)karboxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 63 (Sloučenina vzorce (III): A=hydroxymethyl, B=D=E=H, R¹ = methoxy, R² = vodík) esterifikací při teplotě okolí v methylenchloridu s kyselinou 2-indolkarboxylovou za přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu a dimethylaminopyridinu, po které následuje izolace a reakce meziproductu s refluxujícím methanolem po dobu 24 hodin.

Příklad 146: Sloučenina vzorce (III): B=D=H, A=E=benzyloxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví ze sloučeniny příkladu 57 reakcí s vodíkem přes 10% Pd/C za přítomnosti hydrogenuhličitanu sodného v ethanolu při teplotě okolí. MS m/z (M+H)⁺: 878.

Příklad 147: Sloučenina vzorce (III): A=E=H, B=D=(4-chlor)benzyloxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

147a: (S,S)-(+) -1,4-bis-O-(4-chlorbenzyl)-2,3-butandiamin

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 10, stupňů a-c, s nahrazením meso-2,3-butandiolu (S,S)-(+) -1,4-bis-O-(4-chlorbenzyl)-threitem (Aldrich).

147b: Sloučenina vzorce (III): A=E=H, B=D=(4-chlor)benzyloxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík



Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 10, stupňů d-f, s nahrazením meso-2,3-butandiaminu stupně 10d diaminem ze stupně 147a. MS m/z (M+H)⁺: 946.

Příklad 148: Sloučenina vzorce (III): B=E=H, A=D=(4-chlor)benzyloxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

148a: (S,R)-(+)-1,4-bis-O-(4-chlorbenzyl)-2,3-butandiamin

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 10, stupňů a-c, s nahrazením meso-2,3-butandiolu meso-1,4-bis-O-(4-chlorbenzyl)-threitolem (Aldrich).

148b: Sloučenina vzorce (III): B=E=H, A=D=(4-chlor)benzyloxymethyl, R¹ = methoxy, R² = vodík

Titulní sloučenina se připraví postupem podle příkladu 10, stupňů d-f, s nahrazením meso-2,3-butandiaminu stupně 10d diaminem ze stupně 148a. MS m/z (M+H)⁺: 946.

Příklad 149: In vitro test antibakteriální aktivity

Representativní sloučeniny podle předkládaného vynálezu se testují in vitro na antibakteriální aktivitu následujícím způsobem: Připraví se dvanáct Petriho misek obsahujících postupná vodná ředění testovaných sloučenin ve směsi s 10 ml sterilizovaného Brain Heart Infusion (BHI) agarem (Difco 0418-01-5). Každá plotna se inokuluje ředěním 1:100 (nebo 1:10 pro pomalu rostoucí kmeny, jako je Micrococcus a Streptococcus) až 32 různých mikroorganismů, za použití Steer replikátorového bloku. Inokulované plotny se inkubují při 35 - 37 °C po dobu 20 - 24 hodin. Dále se připraví kontrolní plotna obsahující BHI agar bez

testované sloučeniny a tato plotna se inkubuje na začátku a na konci každého testu.

Dále se připraví další plotna obsahující sloučeninu mající známou účinnost na testovaný mikroorganismus, která náleží ke stejné třídě antibiotik jako testovaná sloučenina a tato plotna se inkubuje jako další kontrola, stejně tak jako vzorek pro srovnávání testů. Pro tento účel se použije erythromycin A.

Po inkubaci se každá plotna prohlíží vizuálně. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) se definuje jako nejnižší koncentrace léčiva, která vede k zastavení růstu, jemnému zákalu, nebo řídkým izolovaným koloniím v inokulační skvrně ve srovnání s kontrolním vzorkem. Výsledky tohoto testu, uvedené dále v tabulce 1, demonstrují antibakteriální aktivitu sloučenin podle předkládaného vynálezu.

V samostatném testu byly reprezentativní sloučeniny podle předkládaného vynálezu testovány in vitro postupem uvedeným výše na antibakteriální aktivitu proti H. influenza, kmenu Dill AMP R. Výsledky tohoto testu, uvedené dále v tabulce 2, demonstrují antibakteriální aktivitu sloučenin podle předkládaného vynálezu pro H. influenza Dill AMP R.

Tabulka 1: Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Mikroorganismus

	Slouč. př. 52	Slouč. př. 58	Slouč. př. 62	Slouč. př. 63	Slouč. př. 64	Slouč. př. 65	Slouč. př. 66
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0.78	0.78	0.2	0.78	0.39	0.39	0.1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	0.78	0.78	0.2	0.78	0.2	0.39	0.1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	>100	50	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0.78	0.78	0.2	1.56	0.39	0.39	0.2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0.78	0.78	0.2	0.78	0.2	0.39	0.1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0.78	0.78	0.2	1.56	0.2	0.39	0.2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	>100	50	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0.78	0.78	0.2	0.78	0.39	0.39	0.2
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.02
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0.05	0.01	0.1	0.05	0.1	0.01	0.01
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0.05	0.02	0.1	0.2	0.1	0.02	0.01
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0.05	0.01	0.1	0.1	0.05	0.02	0.01
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	>100	>100	25	>100	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	1.56	0.39	0.2	-	0.78	1.56	0.39
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 9341	0.1	0.1	0.01	0.2	0.1	0.05	0.02
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 4698	0.39	0.39	0.02	0.78	0.78	0.39	0.2
ESCHERICHIA COLI JUHL	100	>100	12.5	-	-	50	25
ESCHERICHIA COLI SS	0.39	0.39	0.2	0.78	6.2	0.39	0.39
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	50	>100	>100	50	12.5
ESCHERICHIA COLI H560	50	50	100	50	>100	50	12.5
ESCHERICHIA COLI KNK 437	100	>100	100	>100	>100	100	25
ENTEROBACTER AEROGES ATCC 13048	>100	>100	25	>100	>100	>100	>100
KLEBSIELLA PNEUMONIAE ATCC 8045	>100	>100	25	>100	>100	>100	>100
PROVIDENCIA STUARTII CMX 640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA BMH10	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA 5007	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/WT	>100	>100	25	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/61 ¹⁰	>100	>100	0.2	1.56	12.5	0.78	0.39
PSEUDOMONAS CEPACIA 2961	1.56	3.1	12.5	>100	>100	100	100
ACINETOBACTER CALCOACETICUS CMX 669	>100	>100	12.5	>100	>100	100	25
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-5263	50	>100	50	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-2862	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	50	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	12.5	3.1	0.1	6.2	1.56	6.2	0.39

Tabulka 1: Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Mikroorganismus

Mikroorganismus	Slouč. př. 68	Slouč. př. 69	Slouč. př. 70	Slouč. př. 71	Slouč. př. 72	Slouč. př. 73
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0.2	0.39	0.2	0.1	0.1	0.1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	0.39	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0.2	0.1	0.1	0.05	0.05	0.05
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0.05	0.01	0.01	0.02	<=0.005	0.01
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0.05	0.02	0.05	0.01	0.01	<=0.005
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0.1	0.02	0.02	0.01	0.01	<=0.005
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	50	>100	50	25	50	100
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	0.78	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	0.1	0.05	0.1	0.01	<=0.005	0.01
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0.39	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	-	100	100	25	50	50
ESCHERICHIA COLI JUHL	1.56	0.39	1.56	0.39	0.39	0.2
ESCHERICHIA COLI SS	100	50	50	12.5	25	25
ESCHERICHIA COLI DC-2	50	50	50	12.5	12.5	12.5
ESCHERICHIA COLI H560	>100	>100	>100	25	50	50
ESCHERICHIA COLI KNK 437	>100	>100	100	50	50	100
ENTEROBACTER AEROGENES ATCC 13048	>100	>100	100	50	50	100
KLEBSIELLA PNEUMONIAE ATCC 8045	>100	>100	100	100	100	>100
PROVIDENCIA STUARTII CMX 640	>100	>100	>100	100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA BMH10	>100	>100	100	50	50	100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA 5007	>100	>100	100	100	100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/WT	>100	>100	>100	100	100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/61	3.1	0.78	0.78	0.78	0.39	0.39
PSEUDOMONAS AERUGINOSA 2961	>100	>100	50	25	50	25
PSEUDOMONAS CEPACIA 2961	100	25	50	12.5	25	50
ACINETOBACTER CALCOACETICUS CMX 669	>100	>100	100	>100	>100	100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-5263	>100	>100	100	100	>100	100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPIID-2862	>100	>100	100	100	>100	100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM MEGMATIS ATCC 114	3.1	3.1	0.2	0.2	0.39	0.39

Tabulka 1: Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Mikroorganismus	Slouč. př. 74	Slouč. př. 75	Slouč. př. 76	Slouč. př. 77	Slouč. př. 78	Slouč. př. 79	Slouč. př. 80
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0.2	0.78	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	0.1	0.78	0.39	0.2	-	-	-
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	>100	100	100	100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0.2	0.78	0.39	0.39	0.78	0.39	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0.1	0.78	0.2	0.39	0.39	0.39	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0.1	0.78	0.39	0.39	0.78	0.39	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	>100	100	100	100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0.2	0.78	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
STAPHYLOCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0.02	0.39	0.1	0.05	0.05	0.1	0.05
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	<=0.005	0.05	0.01	<=0.005	<=0.005	0.01	<=0.005
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0.02	0.39	0.1	0.01	<=0.005	<=0.005	<=0.005
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	<=0.005	0.1	0.1	<0.005	<=0.005	0.01	0.01
STREPTOCOCCUS PYOGENES ERS61	>100	>100	>100	>100	25	50	50
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	-	1.56	0.39	-	0.2	0.39	0.2
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	0.02	0.39	0.2	0.05	0.02	0.05	0.05
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0.39	3.1	0.39	0.39	0.39	0.39	0.2
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI JUHL	0.39	12.5	0.39	0.39	1.56	1.56	1.56
ESCHERICHIA COLI SS	100	>100	>100	100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	50	50	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI H560	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI KNK 437	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ENTEROBACTER AEROGES ATCC 13048	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
KLEBSIELLA PNEUMONIAE ATCC 8045	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PROVIDENCIA STUARTII CMX 640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA BMH10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA 5007	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/WT	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/61 ¹⁴	3.1	6.2	1.56	1.56	3.1	3.1	3.1
PSEUDOMONAS CEPACIA 2961	50	>100	>100	>100	>100	100	100
ACINETOBACTER CALCOACETICUS CMX 669	50	>100	25	25	100	100	100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-5263	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	100	100	100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	0.39	3.1	6.2	0.78	0.78	0.78	1.56

Tabulka 1: Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Mikroorganismus	Slouč. př. 81	Slouč. př. 82	Slouč. př. 83	Slouč. př. 84	Slouč. př. 85	Slouč. př. 86	Slouč. př. 87
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0.39	0.39	0.2	0.2	0.2	0.39	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	0.39	0.39	0.2	0.2	0.2	0.2	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0.39	0.39	0.2	0.2	0.2	0.39	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0.39	0.39	0.2	0.2	0.39	0.39	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0.39	0.39	0.2	0.2	0.2	0.39	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0.39	0.39	0.39	0.39	0.2	0.39	1.56
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0.05	0.05	0.05	0.05	0.02	0.05	0.39
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0.05	0.05	0.02	<=0.005	0.01	<=0.005	0.05
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0.05	0.05	0.01	0.02	0.02	0.01	0.2
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0.05	0.05	0.01	0.02	<=0.005	<0.005	0.2
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	100	100	100	>100	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIJ 2548	0.39	0.39	0.39	0.2	0.1	-	3.1
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0.05	0.05	0.05	0.1	0.02	0.05	0.1
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	0.39	0.39	0.39	0.39	0.78	0.39	1.56
ESCHERICHIA COLI JUHL	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	1.56	0.78	1.56	1.56	0.78	0.39	1.56
ESCHERICHIA COLI DC-2	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
ESCHERICHIA COLI H560	50	>100	>100	>100	>100	50	>100
ESCHERICHIA COLI KNK 437	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ENTEROBACTER AEROGENES ATCC 13048	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
KLEBSIELLA PNEUMONIAE ATCC 8045	-	-	>100	>100	>100	>100	>100
PROVIDENCIA STUARTII CMX 640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA BMH10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA 5007	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/WT	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/61	3.1	3.1	6.2	3.1	3.1	1.56	3.1
PSEUDOMONAS CEPACIA 2961	>100	>100	50	>100	100	>100	>100
ACINETOBACTER CALCOACETICUS CMX 669	100	>100	100	>100	100	25	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-5263	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	3.1	3.1	0.39	0.78	3.1	0.78	12.5

Tabulka 1: Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Mikroorganismus

	Slouč. př. 88	Slouč. př. 89	Slouč. př. 90	Slouč. př. 91	Slouč. př. 92	Slouč. př. 93	Slouč. př. 94
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0.39	0.39	0.39	0.78	0.39	0.78	0.78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	0.2	0.39	0.39	0.78	0.2	0.78	0.78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0.39	0.39	0.39	0.78	0.39	0.78	0.78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0.2	0.39	0.78	0.78	0.39	0.78	0.78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0.2	0.39	0.39	0.78	0.39	0.78	0.78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0.39	0.39	0.39	0.78	0.39	0.78	0.78
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8143	0.2	0.1	0.02	0.1	0.1	0.39	0.2
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0.02	0.01	-	0.01	0.05	0.02	0.01
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0.05	0.01	0.02	0.05	0.05	0.1	0.02
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	<=0.005	0.02	<=0.005	0.05	0.05	0.02	0.01
STREPTOCOCCUS PYOGENES 9310	-	100	-	100	100	>100	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	-	0.2	0.78	0.39	0.39	3.1	0.39
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0.1	0.05	0.1	0.1	0.05	0.1	0.1
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	0.2	0.39	0.78	0.39	0.39	0.78	0.39
ESCHERICHIA COLI JUHL	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	1.56	0.39	0.78	3.1	1.56	0.78	0.39
ESCHERICHIA COLI DC-2	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI H560	100	25	50	>100	>100	100	50
ESCHERICHIA COLI KNK 437	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
ENTEROBACTER AEROGES ATCC 13048	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
KLEBSIELLA PNEUMONIAE ATCC 8045	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PROVIDENCIA STUARTII CMX 640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA BMH10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA 5007	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/WT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/61	6.2	1.56	6.2	12.5	6.2	3.1	3.1
PSEUDOMONAS CEPACIA 2961	100	25	>100	>100	>100	>100	>100
ACINETOBACTER CALCOACETICUS CMX 669	100	25	100	>100	>100	50	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-5263	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	0.39	0.78	0.78	1.56	1.56	12.5	3.1

Tabulka 1: Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Mikroorganismus

	Slouč. př. 102	Slouč. př. 103	Slouč. př. 104	Slouč. př. 105
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0.2	0.05	0.05	0.05
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	0.1	0.05	0.05	0.05
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	100	100	100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0.2	0.05	0.05	0.05
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0.1	0.05	0.05	0.02
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0.1	0.05	0.05	0.05
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	100	100	100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0.2	0.05	0.05	0.05
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0.01	<=0.005	0.01	<=0.005
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0.01	<=0.005	0.01	<=0.005
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0.01	<=0.005	0.01	<=0.005
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0.01	<=0.005	0.01	<=0.005
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	25	25	25
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	0.2	0.05	0.05	0.05
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	<=0.005	<=0.005	0.02	<=0.005
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	0.02	<=0.005	0.1	0.01
ESCHERICHIA COLI JUHL	100	100	100	100
ESCHERICHIA COLI SS	0.39	0.39	0.78	0.39
ESCHERICHIA COLI DC-2	>100	100	100	100
ESCHERICHIA COLI H560	50	100	50	50
ESCHERICHIA COLI KNK 437	>100	>100	>100	>100
ENTEROBACTER AEROGENES ATCC 13048	>100	>100	>100	>100
KLEBSIELLA PNEUMONIAE ATCC 8045	>100	>100	>100	>100
PROVIDENCIA STUARTII CMX 640	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA BMH10	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA S007	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/WT	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/61	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS CEPACIA 2961	3.1	0.78	3.1	1.56
ACINETOBACTER CALCOACETICUS CMX 669	50	50	100	100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-5263	50	50	100	100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-2862	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	50	100	100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	0.01	0.2	0.39	0.78

Tabuľka 1: Antibakteriálna aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Mikroorganismus

Slouč. př. 106	Slouč. př. 107	Slouč. př. 108	Slouč. př. 109	Slouč. př. 110	Slouč. př. 111	Slouč. př. 112
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0.2	0.39	0.39	0.2	0.2	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	0.2	0.39	0.39	0.2	0.2	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0.39	0.78	0.39	0.39	0.39	0.78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0.2	0.78	0.39	0.2	0.2	0.78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0.2	0.78	0.78	0.2	0.2	0.78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0.2	0.78	1.56	0.2	0.2	0.78
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0.05	0.1	0.2	0.05	0.1	0.1
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	<=0.005	0.01	0.02	0.02	0.01	<=0.005
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0.02	0.1	0.1	0.02	0.05	0.02
STREPTOCOCCUS PYOGENES EFS61	<=0.005	0.02	0.1	0.005	0.02	0.02
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	>100	50	50	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	-	0.39	0.78	0.2	0.39	0.2
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.1
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	0.39	0.78	0.2	0.78	0.39	0.2
ESCHERICHIA COLI JUHL	25	25	25	50	100	100
ESCHERICHIA COLI SS	0.39	0.78	0.2	0.2	0.39	0.39
ESCHERICHIA COLI DC-2	25	>100	12.5	25	100	>100
ESCHERICHIA COLI H560	12.5	50	12.5	25	100	>100
ESCHERICHIA COLI KNK 437	25	>100	6.2	12.5	50	50
ENTEROBACTER AEROGENES ATCC 13048	50	>100	25	50	>100	100
KLEBSIELLA PNEUMONIAE ATCC 8045	100	>100	25	>100	>100	100
PROVIDENCIA STUARTII CMX 640	>100	>100	25	>100	>100	100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA BMH10	100	>100	25	>100	>100	100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA 5007	>100	>100	50	50	>100	100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/WT	100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/61	0.78	6.2	0.39	>100	1.56	>100
PSEUDOMONAS CEPACIA 2961	100	>100	1.56	50	50	>100
ACINETOBACTER CALCOACETICUS CMX 669	12.5	50	50	25	25	100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-5263	100	100	25	>100	>100	50
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	3.1	12.5	3.1	>100	0.39	100
						0.39

Tabulka 1: Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Mikroorganismus

	Slouč. př. 113	Slouč. př. 114	Slouč. př. 115	Slouč. př. 116	Slouč. př. 117	Slouč. př. 118	Slouč. př. 119
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78	0.39	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	0.39	0.78	0.78	0.78	0.78	0.2	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78	0.39	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0.78	1.56	0.78	0.39	0.78	0.39	0.2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78	0.39	0.2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	1.56	1.56	0.78	0.78	1.56	0.39	0.39
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0.01	<=0.005	<=0.005	<=0.005	0.05	<=0.005	0.02
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0.2	0.05	0.05	0.05	0.05	0.02	0.02
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0.05	0.05	-	-	-	0.05	0.02
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	0.39	1.56	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.05	0.05
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	0.78	1.56	0.39	0.39	0.39	0.2	0.39
ESCHERICHIA COLI JUHL	>100	>100	50	50	>100	100	100
ESCHERICHIA COLI SS	1.56	0.78	0.39	0.39	1.56	0.78	0.78
ESCHERICHIA COLI DC-2	>100	100	50	100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI H560	50	12.5	12.5	50	50	100	>100
ESCHERICHIA COLI KNK 437	>100	100	25	>100	>100	>100	>100
ENTEROBACTER AEROGENES ATCC 13048	>100	100	50	>100	>100	>100	>100
KLEBSIELLA PNEUMONIAE ATCC 8045	>100	100	50	>100	>100	>100	>100
PROVIDENCIA STUARTII CMX 640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA BMH10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA 5007	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/WT	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/61	3.1	6.2	0.78	3.1	3.1	0.78	0.78
PSEUDOMONAS CEPACIA 2961	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ACINETOBACTER CALCOACETICUS CMX 669	50	25	50	50	>100	50	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-5263	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1.56	6.2	12.5	1.56	3.1	0.78	0.78

Tabulka 1: Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Mikroorganismus	Slouč. př. 120	Slouč. př. 121	Slouč. př. 122	Slouč. př. 123	Slouč. př. 124	Slouč. př. 125	Slouč. př. 126
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0.2	0.78	0.39	1.56	0.78	12.5	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	0.2	0.78	0.39	1.56	1.56	6.2	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0.2	0.78	0.78	3.1	0.78	12.5	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0.2	0.78	0.78	3.1	0.78	6.2	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0.2	0.78	0.78	3.1	0.78	6.2	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0.39	0.78	0.78	3.1	3.1	6.2	1.56
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0.05	0.05	0.78	0.39	0.2	1.56	0.2
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0.01	0.01	0.02	0.1	0.05	0.2	0.02
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0.01	0.02	0.1	0.1	0.1	0.39	0.05
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0.01	0.02	0.02	0.1	0.02	0.1	0.05
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	0.39	0.78	6.2	3.1	3.1	-	1.56
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 9341	0.02	0.05	0.05	0.39	0.1	0.78	0.2
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 4698	0.2	0.2	1.56	1.56	0.39	6.2	0.78
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	50	100	>100	100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0.39	0.2	0.78	6.2	0.78	0.78	0.78
ESCHERICHIA COLI DC-2	50	50	100	>100	100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI H560	50	25	50	>100	50	>100	>100
ESCHERICHIA COLI KNK 437	>100	50	50	>100	100	>100	>100
ENTEROBACTER AEROGES ATCC 13048	>100	100	100	>100	>100	>100	>100
KLEBSIELLA PNEUMONIAE ATCC 8045	>100	100	100	>100	>100	>100	>100
PROVIDENCIA STUARTII CMX 640	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA BMH10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA 5007	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/WF	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/61	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS CEPACIA 2961	0.78	0.39	0.78	25	0.78	6.2	3.1
ACINETOBACTER CALCOACETICUS CMX 669	100	100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DP10-5263	50	12.5	25	>100	12.5	100	100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	0.78	6.2	25	12.5	25	50	12.5

Tabulka 1: Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Mikroorganismus	Slouč.					
	př. 127	př. 128	př. 129	př. 130	př. 131	př. 132
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	3.1	0.39	1.56	1.56	0.39	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	1.56	0.39	1.56	0.78	0.39	0.78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	0.78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	3.1	0.39	1.56	1.56	0.39	25
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	1.56	0.39	1.56	1.56	0.39	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	1.56	0.39	1.56	1.56	0.39	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	>100	0.39	1.56
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	1.56	0.39	1.56	3.1	0.39	25
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0.39	0.1	0.39	0.2	0.1	1.56
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0.1	<=0.005	0.05	0.1	0.1	0.1
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0.2	0.05	0.05	0.1	0.05	-
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0.1	<=0.005	0.02	0.1	0.02	-
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	>100	>100	0.02	0.02
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	1.56	0.78	3.1	6.2	0.78	6.2
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0.39	0.05	0.2	0.2	0.02	1.56
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	1.56	0.39	1.56	0.78	0.2	0.2
ESCHERICHIA COLI JUHL	>100	100	100	>100	50	1.56
ESCHERICHIA COLI SS	1.56	1.56	0.78	0.78	100	>100
ESCHERICHIA COLI DC-2	>100	>100	50	>100	0.2	12.5
ESCHERICHIA COLI H560	>100	>100	50	>100	100	>100
ESCHERICHIA COLI KNK 437	>100	>100	>100	>100	50	>100
ENTEROBACTER AEROGENES ATCC 13048	>100	>100	>100	>100	>100	>100
KLEBSIELLA PNEUMONIAE ATCC 8045	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PROVIDENCIA STUARTII CMX 640	>100	>100	>100	>100	50	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA BMH10	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA 5007	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/WT	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/61	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS CEPACIA 2961	3.1	6.2	1.56	3.1	50	>100
ACINETOBACTER CALCOACETICUS CMX 669	>100	>100	>100	>100	0.78	12.5
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-5263	50	100	12.5	50	1.56	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	50	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	25	1.56	50	25	1.56	50
					0.78	0.78

Tabulka 1: Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Mikroorganismus

	Slouč. př. 134	Slouč. př. 135	Slouč. př. 135	Slouč. př. 137	Slouč. př. 138	Slouč. př. 139	Slouč. př. 140
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0.78	1.56	1.56	0.02	0.39	0.1	0.1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	0.78	1.56	1.56	0.02	0.39	0.1	0.1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0.78	3.1	1.56	0.05	0.39	0.1	0.1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0.78	3.1	1.56	0.05	0.39	0.1	0.1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0.78	3.1	1.56	0.05	0.39	0.1	0.1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0.78	3.1	1.56	0.05	0.39	0.1	0.1
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0.1	0.39	0.2	0.01	0.1	0.02	0.05
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0.01	0.1	0.02	-	0.01	<=0.005	<=0.005
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0.02	0.2	0.1	-	0.1	0.02	0.02
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0.02	0.2	0.1	0.01	0.02	0.01	<=0.005
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	>100	6.2	>100	25	50
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	0.78	1.56	1.56	0.2	1.56	0.39	0.2
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0.05	0.2	0.1	0.01	0.02	0.05	0.01
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	0.78	1.56	0.78	0.2	0.39	0.2	0.1
ESCHERICHIA COLI JUHL	100	>100	100	25	50	25	50
ESCHERICHIA COLI SS	1.56	1.56	0.78	0.02	0.78	0.39	0.78
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	>100	12.5	50	25	50
ESCHERICHIA COLI H560	50	>100	100	12.5	50	25	25
ESCHERICHIA COLI KNK 437	>100	>100	>100	25	50	50	50
ENTEROBACTER AEROGES ATCC 13048	>100	>100	>100	100	>100	100	>100
KLEBSIELLA PNEUMONIAE ATCC 8045	>100	>100	>100	100	>100	100	>100
PROVIDENCIA STUARTII CMX 610	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA BM1110	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA 5007	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/WT	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/61	>100	>100	>100	50	>100	100	>100
PSEUDOMONAS CEPACIA 2961	1.56	6.2	1.56	0.2	0.78	0.39	0.39
ACINETOBACTER CALCOACETICUS CMX 669	>100	>100	>100	50	100	25	25
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-5263	50	>100	25	50	50	25	25
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-2862	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	50	>100	100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	0.78	1.56	6.2	>100	>100	>100	>100
				0.2	3.1	0.78	0.39

Tabulka 1: Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Mikroorganismus

	Slouč. př. 141	Slouč. př. 142	Slouč. př. 143	Slouč. př. 144	Slouč. př. 146
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0.1	0.2	0.1	0.1	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	0.1	0.2	0.2	0.1	-
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	50	>100	50	>100	50
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0.1	0.2	0.2	0.1	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0.1	0.2	0.2	0.1	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0.1	0.2	0.2	0.1	0.39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	50	>100	50	>100	50
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0.1	0.2	0.2	0.1	0.39
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0.02	0.1	0.02	0.1	0.05
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	<=0.005	0.01	0.01	<=0.005	0.05
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CNIX 508	0.02	0.01	0.02	<=0.005	0.05
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	<=0.005	0.01	0.02	<=0.005	0.05
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	50	>100	50	100	12.5
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	0.2	0.39	0.39	0.39	0.78
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0.01	0.02	0.01	0.01	0.05
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	50	50	50	50
ESCHERICHIA COLI SS	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78
ESCHERICHIA COLI DC-2	50	25	50	50	100
ESCHERICHIA COLI H560	12.5	25	25	50	25
ESCHERICHIA COLI KNK 437	50	100	50	50	25
ENTEROBACTER AEROGENES ATCC 13048	>100	>100	>100	100	>100
KLEBSIELLA PNEUMONIAE ATCC 8045	100	>100	>100	100	100
PROVIDENCIA STUARTII CMX 610	>100	>100	>100	>100	100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA BM1110	100	>100	>100	>100	100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA 5007	>100	>100	>100	>100	100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/WT ¹⁴	>100	>100	>100	>100	100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/61	1.56	1.56	>100	>100	100
PSEUDOMONAS CEPACIA 2961	25	1.56	1.56	0.78	0.78
ACINETOBACTER CALCOACETICUS CNIX 669	25	>100	50	50	25
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-5263	25	25	50	50	50
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DPHD-2862	>100	>100	>100	>100	100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	0.2	1.56	100	>100	50
			0.2	1.56	0.39

Tabulka 1: Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Mikroorganismus	Slouč. Slouč.	
	př. 147	př. 148
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	1.56	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	1.56	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	6.2	12.5
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	1.56	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	1.56	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	1.56	1.56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	12.5	12.5
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	1.56	1.56
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0.78	0.78
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0.39	0.2
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0.78	0.39
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0.78	0.2
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	3.1	6.2
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3.1	3.1
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0.39	0.39
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	3.1	1.56
ESCHERICHIA COLI JUHL	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	>100	25
ESCHERICHIA COLI DC-2	>100	>100
ESCHERICHIA COLI H560	>100	>100
ESCHERICHIA COLI KNK 437	>100	>100
ENTEROBACTER AEROGENES ATCC 13048	>100	>100
KLEBSIELLA PNEUMONIAE ATCC 8045	>100	>100
PROVIDENCIA STUARTII CMX 640	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA BMH10	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA 5007	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/WT	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA K799/61	>100	>100
PSEUDOMONAS CEPACIA 2961	12.5	25
ACINETOBACTER CALCOACETICUS CMX 669	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DP1D-5263	>100	>100
PSEUDOMONAS AERUGINOSA DP1D-2862	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	50	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1.56	1.56

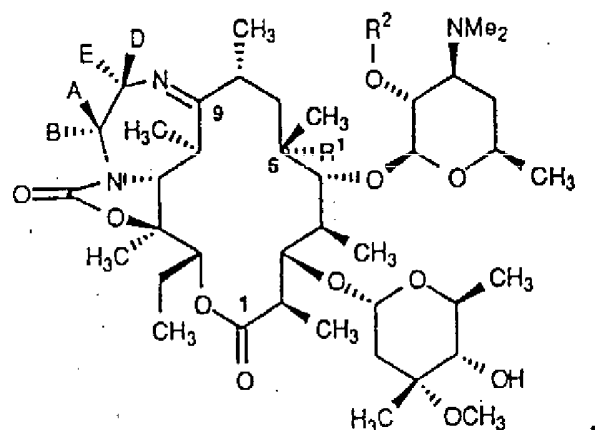
Tabulka 2

Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin proti H.
influenza Dill AMP R

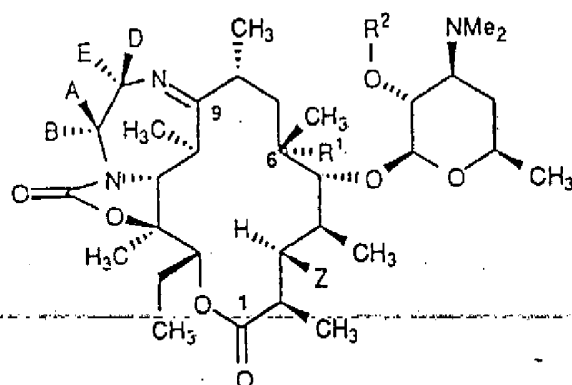
Příklad č.	MIC
Ery A standard	4
7	64
18	8
19	16
40	4
41	2
72	2
83	16
92	32
99	32
120	4
123	128
125	128
129	64
131	4
135	64
139	2

PATENTOVÉ NÁROKY

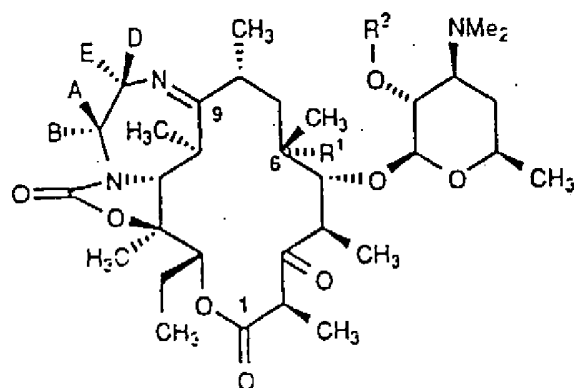
1. Sloučenina vybraná ze skupiny mající vzorce:



(I)

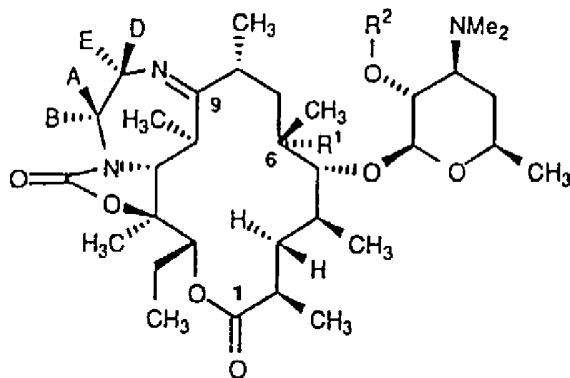


(II)



(III)

; a



(IV)

a jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů, kde

A, B, D a E nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující:

(a) vodík,

(b) C_1 - C_6 alkyl, volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující:

(i) aryl;

(ii) substituovaný aryl;

(iii) heteroaryl;

(iv) substituovaný heteroaryl;

(v) heterocykloalkyl;

(vi) hydroxy;

(vii) C_1 - C_6 alkoxy;

(viii) halogen vybraný z Br, Cl, F nebo I; a

(ix) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny

zahrnující vodík a C_1 - C_6 alkyl, nebo tvoří R^3 a R^4 dohromady s atomem dusíku, na který jsou navázány, 3- až 7-členný kruh, který může volitelně obsahovat heterofunkci vybranou ze skupiny zahrnující -O-, -NH-, -N(C_1 - C_6 alkyl)-, -N(aryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(substituovaný aryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(substituovaný heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -S- nebo -S(O)_n-, kde n je 1 nebo 2,

(c) C_3 - C_7 cykloalkyl;

(d) aryl;

(e) substituovaný aryl;

(f) heteroaryl;

(g) substituovaný heteroaryl;

(h) heterocykloalkyl; a

(i) skupina vybraná z bodu (b), výše, dále substituovaná -M-
R⁵, kde M je vybrán ze skupiny zahrnující

- (aa) -C(O)-NH-,
- (bb) -NH-C(O)-,
- (cc) -NH-,
- (dd) -N(CH₃)-,
- (ee) -O-,
- (ff) -S(O)_n-, kde n je 0, 1 nebo 2,
- (gg) -C(=NH)-NH-,
- (hh) -C(O)-O-,
- (ii) -O-C(O)-, a
- (jj) -O-C(O)-NH-,
- (kk) -NH-C(O)-O-, a
- (ll) -NH-C(O)-NH-,

a R⁵ je vybrán ze skupiny zahrnující

(aaa) C₁-C₆alkyl, volitelně substituovaný
substituentem vybraným ze skupiny zahrnující

- (i) aryl,
- (ii) substituovaný aryl,
- (iii) heteroaryl, a
- (iv) substituovaný heteroaryl,

- (bbb) aryl,
- (ccc) substituovaný aryl,
- (ddd) heteroaryl,
- (eee) substituovaný heteroaryl, a
- (fff) heterocykloalkyl,

nebo

jakýkoliv pár substituentů vybraný z AB, AD, AE, BD, BE nebo DE tvořící spolu s atomem nebo atomy, na které jsou navázány, 3- až 7-členný kruh, který může volitelně obsahovat heterofunkci vybranou ze skupiny zahrnující

- O-,
- NH-,

- N-(C₁-C₆alkyl)-,
- N(aryl-C₁-C₆alkyl)-,
- N(substituovaný aryl-C₁-C₆alkyl)-,
- N(heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-,
- N(substituovaný heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-,
- S- nebo -S(O)_n-, kde n je 1 nebo 2,
- C(O)-NH-,
- C(O)-NR⁵, kde R⁵ je definován výše,
- NH-C(O)-,
- NR⁵-C(O)-, kde R⁵ je definován výše, a
- C(=NH)-NH,

R¹ je vybrán ze skupiny zahrnující

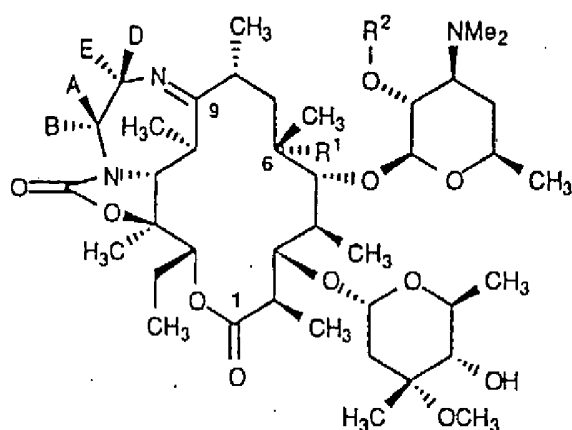
- (a) vodík,
- (b) hydroxy,
- (c) -O-C₁-C₃-alkyl,
- (d) -O-C₃-C₅-cykloalkyl,
- (e) -O-C₁-C₃-alkyl-C₃-C₅-cykloalkyl,
- (f) -O-C(O)-C₁-C₃-alkyl,
- (g) -O-C(O)-O-C₁-C₃-alkyl,
- (h) -O-C(O)-NH-C₁-C₃-alkyl,

R² je vodík nebo chránicí skupina pro hydroxylovou skupinu, a

~~Z je hydroxylová skupina nebo chráněná hydroxylová skupina;~~

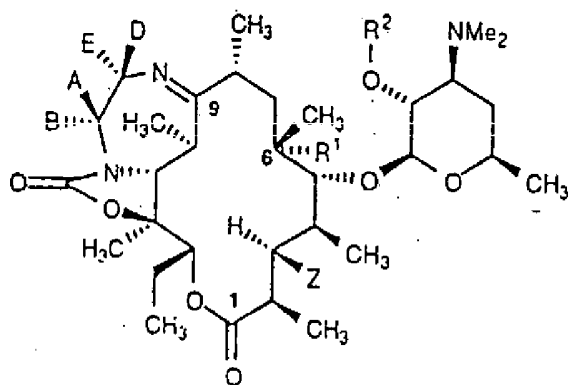
s podmínkami, že když se jedná o sloučeninu vzorce (I), (II) nebo (III), tak A, B, D a E nesmí být všechny vodík, D a E nesmí být C₁-C₃alkyl, pokud jsou A a B vodík, ani nesmí být jeden z D a E vodík a druhý C₁-C₃alkyl, pokud jsou A a B vodík.

2. Sloučenina podle nároku 1 mající vzorec:



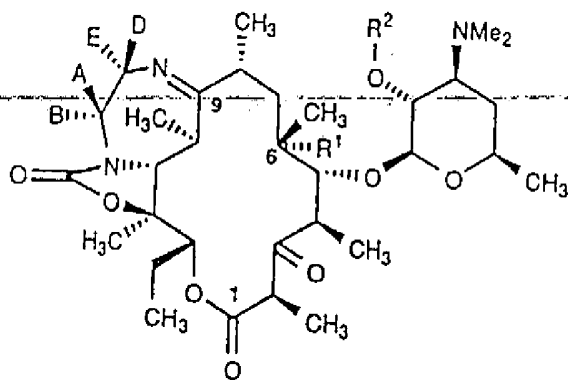
kde A, B, D, E a R^1 - R^5 jsou stejné, jak je popsáno v nároku 1.

3. Sloučenina podle nároku 1 mající vzorec:



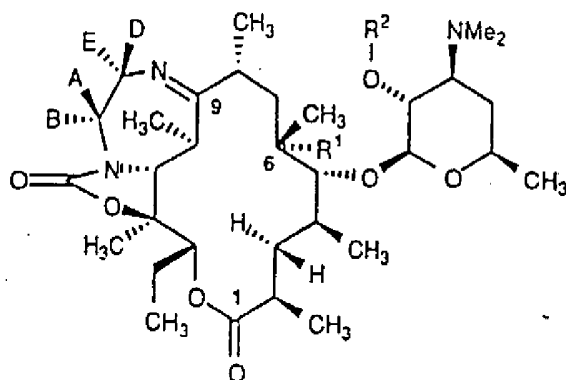
kde A, B, D, E, R^1 - R^5 a Z jsou stejné, jak je popsáno v nároku 1.

4. Sloučenina podle nároku 1 mající vzorec:



kde A, B, D, E a R^1 - R^5 jsou stejné, jak je popsáno v nároku 1.

5. Sloučenina podle nároku 1 mající vzorec:



kde A, B, D, E a R^1 - R^5 jsou stejné, jak je popsáno v nároku 1.

6. Sloučenina podle nároku 4, kde R^1 je vodík, hydroxy- nebo methoxy-skupina, R^2 je vodík a A, B, D, E a R^1 - R^5 jsou stejné, jak je popsáno v nároku 1.

7. Sloučenina podle nároku 6, kde R^1 je vodík nebo methoxy-skupina, R^2 je vodík a kterékoliv tři skupiny z A, B, D, E jsou vodík a čtvrtá skupina je C_1 - C_6 alkyl s jednou substitucí složenou z $-(CH_2)_mR^6$, kde $m = 1, 2, 3$ nebo 4 a R^6 je:

- (a) aryl,
- (b) substituovaný aryl,
- (c) heteroaryl,
- (d) substituovaný heteroaryl,
- (e) heterocykloalkyl,

(f) hydroxylová skupina,

(g) C_1 - C_6 alkoxy,

(h) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík a C_1 - C_6 alkyl, nebo tvoří R^3 a R^4 dohromady s atomem dusíku, na který jsou navázány, 3- až 7-členný kruh, který může volitelně obsahovat heterofunkci vybranou ze skupiny zahrnující -O-, -NH-, -N-(C_1 - C_6 alkyl)-, -N(aryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(substituovaný aryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(substituovaný heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl)- a -S- nebo -S(O) $_n$ -, kde n je 1 nebo 2,

(i) halogen vybraný z Br, Cl, F nebo I,



(j) C_1-C_3 alkyl, nebo

(k) $-(CH_2)_s-M-(CH_2)_s-R^7$, kde $r = 0, 1$ nebo 2 ; $s = 0, 1$ nebo

2 a M je vybrán ze skupiny zahrnující:

- (aa) $-C(O)-NH-$,
- (bb) $-NH-C(O)-$,
- (cc) $-NH-$,
- (dd) $-N(CH_3)-$,
- (ee) $-O-$
- (ff) $-S(O)_n-$, kde n je $0, 1$ nebo 2 ,
- (gg) $-C(=NH)-NH-$,
- (hh) $-C(O)-O-$,
- (ii) $-O-C(O)-$,
- (jj) $-O-C(O)-NH-$,
- (kk) $-NH-C(O)-O-$, a
- (ll) $-NH-C(O)-NH-$,

a R^7 je vybrán ze skupiny zahrnující

- (aaa) C_1-C_3 alkyl,
- (bbb) aryl,
- (ccc) substituovaný aryl,
- (ddd) heteroaryl, a
- (eee) substituovaný heteroaryl.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde R^1 je vodík nebo methoxy-skupina, R^2 je vodík, $B=E=H$, a A a D dohromady jsou vybrány ze skupiny zahrnující:

(a) $-CH_2-Z-CH_2-$, kde Z je

- (aa) $-C(O)-NH-$,
- (bb) $-C(O)-NR^5$, kde R^5 je vybrán ze skupiny zahrnující:

(aaa) C_1-C_6 alkyl, volitelně substituovaný
substituentem vybraným ze skupiny zahrnující

- (i) aryl,
- (ii) substituovaný aryl,
- (iii) heteroaryl, a

- (iv) substituovaný heteroaryl,
- (bbb) aryl,
- (ccc) substituovaný aryl,
- (ddd) heteroaryl, a
- (eee) substituovaný heteroaryl,
- (fff) heterocykloalkyl,
- (cc) $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$,
- (dd) $-\text{NR}^5-\text{C}(\text{O})-$, kde R^5 je stejný, jak je definován výše,
- (ee) $-\text{NH}-$,
- (ff) $-\text{N}(\text{CH}_3)-$,
- (gg) $-\text{O}-$,
- (hh) $-\text{S}(\text{O})_n-$, kde n je 0, 1 nebo 2, a
- (ii) $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$,
- (b) $-\text{CH}_2-\text{N}(-(\text{CH}_2)_s-\text{R}^7)-\text{CH}_2-$, kde $s = 0, 1$ nebo 2 a R^7 je vybrán ze skupiny zahrnující
 - (aaa) C_1-C_3 alkyl,
 - (bbb) aryl,
 - (ccc) substituovaný aryl,
 - (ddd) heteroaryl, a
 - (eee) substituovaný heteroaryl,
- (c) $-\text{CH}_2-\text{N}(-(\text{CH}_2)_r-\text{M}-(\text{CH}_2)_s-\text{R}^7)-\text{CH}_2-$, kde $r = 0, 1$ nebo 2 , $s = 0, 1$ nebo 2 a M a R^7 jsou stejné, jak jsou definovány výše,
- (d) $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}_2-$, kde $r = 0, 1$ nebo 2 .

9. Sloučenina podle nároku 7, kde R^1 je vodík nebo methoxy-skupina, R^2 je vodík, $\text{A}=\text{D}=\text{H}$, a B a E dohromady jsou vybrány ze skupiny zahrnující:

- (a) $-\text{CH}_2-\text{Z}-\text{CH}_2-$, kde Z je
 - (aa) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$,
 - (bb) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5$, kde R^5 je vybrán ze skupiny zahrnující:
 - (aaa) C_1-C_6 alkyl, volitelně substituovaný substituentem vybraným ze skupiny zahrnující
 - (i) aryl,

- (ii) substituovaný aryl,
- (iii) heteroaryl, a
- (iv) substituovaný heteroaryl,
- (bbb) aryl,
- (ccc) substituovaný aryl,
- (ddd) heteroaryl, a
- (eee) substituovaný heteroaryl,
- (fff) heterocykloalkyl,
- (cc) -NH-C(O)- ,
- (dd) $\text{-NR}^5\text{-C(O)-}$, kde R^5 je stejný, jak je definován výše,
- (ee) -NH- ,
- (ff) $\text{-N(CH}_3\text{)-}$,
- (gg) -O- ,
- (hh) $\text{-S(O)}_n\text{-}$, kde n je 0, 1 nebo 2, a
- (ii) -C(=NH)-NH- ,
- (b) $\text{-CH}_2\text{-N(- (CH}_2\text{)}_s\text{-R}^7\text{)-CH}_2\text{-}$, kde $s = 0, 1$ nebo 2 a R^7 je vybrán ze skupiny zahrnující
 - (aaa) $\text{C}_1\text{-C}_3\text{alkyl}$,
 - (bbb) aryl,
 - (ccc) substituovaný aryl,
 - (ddd) heteroaryl, a
 - (eee) substituovaný heteroaryl,
- (c) $\text{-CH}_2\text{-N(- (CH}_2\text{)}_r\text{-M-(CH}_2\text{)}_s\text{-R}^7\text{)-CH}_2\text{-}$, kde $r = 0, 1$ nebo 2 , $s = 0, 1$ nebo 2 a M a R^7 jsou stejné, jak jsou definovány výše,
- (d) $\text{-CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_r\text{-CH}_2\text{-}$, kde $r = 0, 1$ nebo 2 .

10. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny zahrnující:

Sloučenina vzorce (IV): $\text{R}^1=\text{methoxy}$; $\text{R}^2=\text{vodík}$; A=B=D=E=vodík ;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H , D=benzyl , $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): A=B=D=H , E=benzyl , $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): A=benzyl , B=D=E=H , $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): B=benzyl , A=D=E=H , $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): A=E=fenyl , B=D=H , $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): A=methyl , B=D=E=H , $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): B=methyl, A=D=E=H, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=D=methyl, B=E=H, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=E=methyl, B=D=H, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): B=D=H, A a E dohromady je -CH₂CH₂CH₂-,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): B=E=H, A a D dohromady je
-CH₂CH₂CH₂CH₂-, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (I): A=B=D=E=vodík, R¹=vodík, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): R¹=OCH₃, R²=H, A=B=D=H, E=-CH₂NH₂;

Sloučenina vzorce (III): R¹=OCH₃, R²=H, A=B=E=H, D=-CH₂NH₂;

Sloučenina vzorce (III): R¹=OCH₃, R²=H, B=E=H, A a D dohromady je
-CH₂CH₂CH₂-;

Sloučenina vzorce (III): R¹=OCH₃, R²=H, B=E=H, A a D dohromady je
-CH₂OCH₂-;

Sloučenina vzorce (III): R¹=OCH₃, R²=H, B=E=H, A a D dohromady je
-CH₂NHCH₂-;

Sloučenina vzorce (III): R¹=OCH₃, R²=H, B=E=H, A a D dohromady je
-CH₂N(Cbz)-CH₂-;

Sloučenina vzorce (III): R¹=OCH₃, R²=H, B=E=H, A a D dohromady je
-CH₂N(benzyl)-CH₂-;

Sloučenina vzorce (III): R¹=OCH₃, R²=H, B=E=H, A a D dohromady je
-CH₂-N(benzoyl)-CH₂-;

Sloučenina vzorce (III): R¹=OCH₃, R²=H, B=E=H, A a D dohromady je
-CH₂-N(fenyl-CH₂-CH₂-)-CH₂-;

Sloučenina vzorce (III): R¹=OCH₃, R²=H, B=E=H, A a D dohromady je
-CH₂-N(4-Cl-fenyl-CH₂-)-CH₂-;

Sloučenina vzorce (III): R¹=OCH₃, R²=H, B=E=H, A a D dohromady je
-CH₂-N(4-pyridyl-CH₂-)-CH₂-;

Sloučenina vzorce (III): R¹=OCH₃, R²=H, B=E=H, A a D dohromady je
-CH₂-N(2-pyridyl-CH₂-)-CH₂-;

Sloučenina vzorce (III): R¹=OCH₃, R²=H, B=E=H, A a D dohromady je
-CH₂-NH(3-pyridyl-CH₂-)-CH₂-;

Sloučenina vzorce (III): R¹=OCH₃, R²=H, B=E=H, A a D dohromady je

- Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = E = \text{H}$, $D = -\text{CH}_2\text{OH}$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = E = \text{H}$, $D = -\text{CH}_2\text{NHbenzoyl}$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = E = \text{H}$, $D = -\text{CH}_2\text{NHbenzyl}$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = D = \text{H}$, $E = -\text{CH}_2\text{NHbenzoyl}$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = D = \text{H}$, $E = -\text{CH}_2\text{NHbenzyl}$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $B = D = \text{H}$, $E = A = -\text{CH}_2\text{OCH}_2(4\text{-Cl-fenyl})-$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = E = \text{H}$, $D = -\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{benzyl}$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = D = \text{H}$, $E = -\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{benzyl}$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = D = \text{H}$, $E = -\text{CH}_2-\text{NH-fenyl}$;
- Sloučenina vzorce (III): $R^1 = \text{OCH}_3$, $R^2 = \text{H}$, $A = B = E = \text{H}$, $D = -\text{CH}_2-\text{NH fenyl}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A = 4\text{-ethoxybenzyloxymethyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A = \text{hydroxymethyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A = 4\text{-benzyloxybenzyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A = 4\text{-hydroxybenzyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A = \text{S-benzylthioxymethyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A = 3\text{-indolylmethyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A = 4\text{-(CBZ-amino)benzyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A = 4\text{-thiazolylmethyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A = 4\text{-fluorbenzyloxymethyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A = 4\text{-jodbenzyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$;
- Sloučenina vzorce (III): $A = 3\text{-fluorbenzyloxymethyl}$, $B = D = E = \text{H}$, $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{vodík}$;



Sloučenina vzorce (III): A=2-fluorbenzyloxymethyl, B=D=E=H,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-kyanbenzyloxy)methyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-(t-butyloxykarbonyl)amino)-
-benzyloxy)methyl, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-

-(dimethylamino)benzyloxy)methyl, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-pyridyl)methoxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(2-chlor)benzyloxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-chlor)benzyloxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(3-chlor)benzyloxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(2-pyridyl)methoxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(3-pyridyl)methoxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-methyl-2-chinolyl)-

methoxymethyl, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-(methoxykarbonyl)benzyl)-
oxymethyl, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-chinolyl)methoxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=D=H, E=(4-pyridyl)methoxymethyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(2-(N-morfolinyl)ethoxy)methyl,

R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=benzyloxymethyl, R¹=methoxy,

R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=D=H, E=benzyloxymethyl, R¹=methoxy,
R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-methoxy)benzyloxymethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=2-fenoxyethyl, R¹=methoxy,
R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(2-(benzyloxy)ethyl),
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(4-methyl-1-piperazinyl)methyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=N-methyl-N-benzylaminomethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=N-morfolinylmethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(1-piperidinyl)methyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(N,N-dimethyl)aminomethyl),
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=hydroxymethyl, R¹=methoxy,
R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=(methylthioxy)methoxymethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=3,5-dimethoxybenzyloxymethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=4-fluorbenzyloxymethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=2-fluorbenzyloxymethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=4-brombenzyloxymethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=B=E=H, D=2-brombenzyloxymethyl,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): $A=B=E=H$, $D=3\text{-brombenzyloxymethyl}$,

$R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

$R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

$R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$,

$R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2-$,

$R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady je

$-\text{CH}_2\text{-N(benzyl)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A=D=H$, B a E dohromady je

$-\text{CH}_2\text{-N(fenyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2\text{-N(fenyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2\text{-N(fenyl-CH(CH}_3\text{)-)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{CH}_2\text{)-)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2\text{-N(allyl)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2\text{-N(propargyl)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2\text{-N(4-NO}_2\text{-fenyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2\text{-N(2-NO}_2\text{-fenyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2\text{-N(3-NO}_2\text{-fenyl-CH}_2\text{-CH}_2\text{)-CH}_2-$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(4-\text{NH}_2\text{-fenyl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(4-\text{NH}(\text{acetyl})\text{-fenyl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(2-\text{NO}_2\text{-benzyl}-\text{SO}_2)-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CHO})-\text{CH}_2-$,

$\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{acetyl})-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(2\text{-methoxyethyl})-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(2,2\text{-dimethoxyethyl})-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(2\text{-fenoxyethyl})-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(2\text{-dimethylaminoethyl})-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, A a D dohromady je

$-\text{CH}_2-\text{N}(2\text{-ethoxykarbonyl)ethyl})-\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$, $\text{A}=\text{N-benzylaminomethyl}$,

$\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$, $\text{A}=\text{N-benzyl-N-methylaminomethyl}$,

$\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{D}=\text{E}=\text{H}$, $\text{A}=\text{N-benzyl-N-methylaminomethyl}$,

$\text{B}=\text{fenylthiomethyl}$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{D}=\text{E}=\text{H}$, $\text{A}=\text{N-benzyl-N-methylaminomethyl}$,

$\text{B}=\text{methyl}$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{D}=\text{E}=\text{H}$, $\text{A}=\text{dimethylaminomethyl}$,

$\text{B}=\text{fenylthiomethyl}$, $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{D}=\text{E}=\text{H}$, $\text{A}=\text{dimethylaminomethyl}$, $\text{B}=\text{methyl}$,

$\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce(III): $\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$, $\text{A}=(4\text{-chinolyl})\text{karboxymethyl}$,

$\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=D=E=H$, $A=(4\text{-pyridyl})\text{karboxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=D=E=H$, $A=\text{benzoyloxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=D=E=H$, $A=4\text{-nitrobenzoyloxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=D=E=H$, $A=4\text{-chlorbenzoyloxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=D=E=H$, $A=(2\text{-chinolyl})\text{karboxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=D=E=H$, $A=(1\text{-methyl-2-}$
 $\text{-indolyl})\text{karboxymethyl}$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=D=E=H$, $A=(4\text{-indolyl})\text{karboxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=D=E=H$, $A=(2\text{-indolyl})\text{karboxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $B=D=H$, $A=E=\text{benzyloxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A=E=H$, $B=D=(4\text{-chlor})\text{benzyloxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$; nebo

Sloučenina vzorce (III): $B=E=H$, $A=D=(4\text{-chlor})\text{benzyloxymethyl}$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$.

11. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny zahrnující:

Sloučenina vzorce (III): $A=\text{benzyl}$, $B=D=E=H$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A=4\text{-jodbenzyl}$, $B=D=E=H$, $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A=\text{benzyloxymethyl}$, $B=D=E=H$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A=\text{benzylthioxymethyl}$, $B=D=E=H$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): $A=\text{benzoyloxymethyl}$, $B=D=E=H$,
 $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{vodík}$;

Sloučenina vzorce (III): A=4-fluorbenzyloxymethyl, B=D=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=3-fluorbenzyloxymethyl, B=D=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=2-fluorbenzyloxymethyl, B=D=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=(4-chinolyl)karboxymethyl, B=D=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=(4-pyridyl)karboxymethyl, B=D=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=(4-indolyl)karboxymethyl, B=D=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=4-nitrobenzoyloxymethyl, B=D=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=4-chlorbenzoyloxymethyl, B=D=E=H,
R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=benzoyloxymethyl, B=D=E=H, R¹=methoxy,
R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=hydroxymethyl, B=D=E=H, R¹=methoxy,
R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=4-thiazolylmethyl, B=D=E=H, R¹=methoxy,
R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): A=3-indolylmethyl, B=D=E=H, R¹=methoxy,
R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): B=benzyl, A=D=E=H, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): B=benzyloxymethyl, A=D=E=H, R¹=methoxy,
R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): D=hydroxymethyl, A=B=E=H, R¹=methoxy,
R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): D=benzyl, A=B=E=H, R¹=methoxy, R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): D=benzyloxymethyl, A=B=E=H, R¹=methoxy,
R²=vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (2-pyridyl)methoxymethyl, A = B = E = H,
R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (3-pyridyl)methoxymethyl, A = B = E = H,
R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (4-pyridyl)methoxymethyl, A = B = E = H,
R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (4-kyan)benzyloxymethyl, A = B = E = H,
R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (2-fluor)benzyloxymethyl, A = B = E = H,
R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (2-chlor)benzyloxymethyl, A = B = E = H,
R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (4-chlor)benzyloxymethyl, A = B = E = H,
R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (2-brom)benzyloxymethyl, A = B = E = H,
R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): D = (4-chinolyl)methoxymethyl, A = B = E = H,
R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): E = benzyl, A = B = D = H, R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): E = (4-pyridyl)methoxymethyl, A = B = D = H,
R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): E = benzyloxymethyl, A = B = D = H, R¹ = methoxy,
R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): E = dimethylaminomethyl, A = B = D = H, R¹ = methoxy,
R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): A = E = (4-chlor)benzyloxymethyl, B = D = H,
R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): A = E = methyl, B = D = H, R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): A = D = methyl, B = E = H, R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): B = E = H, A a D dohromady je -CH₂CH₂CH₂-,
R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce (III): A = D = H, B a E dohromady je -CH₂CH₂CH₂-,
R¹ = methoxy, R² = vodík;

Sloučenina vzorce(III):B=E=H, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $\text{R}^1=\text{methoxy}, \text{R}^2=\text{vodík};$

Sloučenina vzorce(III):A=D=H, B a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $\text{R}^1=\text{methoxy}, \text{R}^2=\text{vodík};$

Sloučenina vzorce(III):B=E=H, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$,
 $\text{R}^1=\text{methoxy}, \text{R}^2=\text{vodík};$

Sloučenina vzorce(III):A=D=H, B a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$,
 $\text{R}^1=\text{methoxy}, \text{R}^2=\text{vodík};$

Sloučenina vzorce(III):B=E=H, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$,
 $\text{R}^1=\text{methoxy}, \text{R}^2=\text{vodík};$

Sloučenina vzorce(III):A=D=H, B a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$,
 $\text{R}^1=\text{methoxy}, \text{R}^2=\text{vodík};$

Sloučenina vzorce(III):B=E=H, A a D dohromady je $-\text{CH}_2\text{N}(\text{benzyl})\text{CH}_2-$,
 $\text{R}^1=\text{methoxy}, \text{R}^2=\text{vodík};$

Sloučenina vzorce(III):A=D=H, B a E dohromady je $-\text{CH}_2\text{N}(\text{benzyl})\text{CH}_2-$,
 $\text{R}^1=\text{methoxy}, \text{R}^2=\text{vodík};$

Sloučenina vzorce(III):B=E=H, A a D dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{N}(4\text{-nitro-fenyl}-\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}, \text{R}^2=\text{vodík};$

Sloučenina vzorce(III):B=E=H, A a D dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{N}(3\text{-nitro-fenyl}-\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}, \text{R}^2=\text{vodík};$

Sloučenina vzorce(III):B=E=H, A a D dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{N}(4\text{-NH}(\text{acetyl})\text{-fenyl}-\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}, \text{R}^2=\text{vodík};$

Sloučenina vzorce(III):B=E=H, A a D dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{fenyl}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}, \text{R}^2=\text{vodík};$

Sloučenina vzorce(III):A=D=H, B a E dohromady je
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{fenyl}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{CH}_2-$, $\text{R}^1=\text{methoxy}, \text{R}^2=\text{vodík};$

Sloučenina vzorce(I):A=B=D=E=vodík, $\text{R}^1=\text{vodík}, \text{R}^2=\text{vodík};$ nebo

Sloučenina vzorce(IV): $\text{R}^1=\text{methoxy}, \text{R}^2=\text{vodík}, \text{A}=\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{vodík}.$

12. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m,
 že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku
 1 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

13. Způsob pro kontrolu bakteriálních infekcí u savců
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání
terapeuticky účinného farmaceutického prostředku obsahujícího
sloučeninu podle nároku 1 uvedeným živočichům.

14. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m,
že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku
2 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

15. Způsob pro kontrolu bakteriálních infekcí u savců
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání
terapeuticky účinného farmaceutického prostředku obsahujícího
sloučeninu podle nároku 2 uvedeným živočichům.

16. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m,
že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku
3 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

17. Způsob pro kontrolu bakteriálních infekcí u savců
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání
terapeuticky účinného farmaceutického prostředku obsahujícího
~~sloučeninu podle nároku 3 uvedeným živočichům.~~

18. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m,
že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku
4 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

19. Způsob pro kontrolu bakteriálních infekcí u savců
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání
terapeuticky účinného farmaceutického prostředku obsahujícího
sloučeninu podle nároku 4 uvedeným živočichům.

20. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 5 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

21. Způsob pro kontrolu bakteriálních infekcí u savců v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání terapeuticky účinného farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu podle nároku 5 uvedeným živočichům.

22. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 6 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

23. Způsob pro kontrolu bakteriálních infekcí u savců v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání terapeuticky účinného farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu podle nároku 6 uvedeným živočichům.

24. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 7 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

25. Způsob pro kontrolu bakteriálních infekcí u savců v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání terapeuticky účinného farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu podle nároku 7 uvedeným živočichům.

26. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 8 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

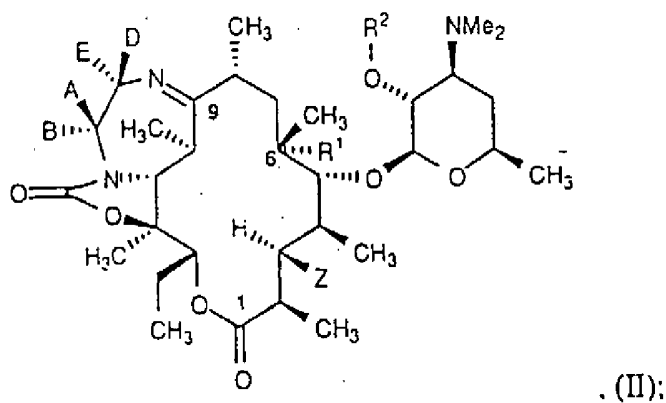
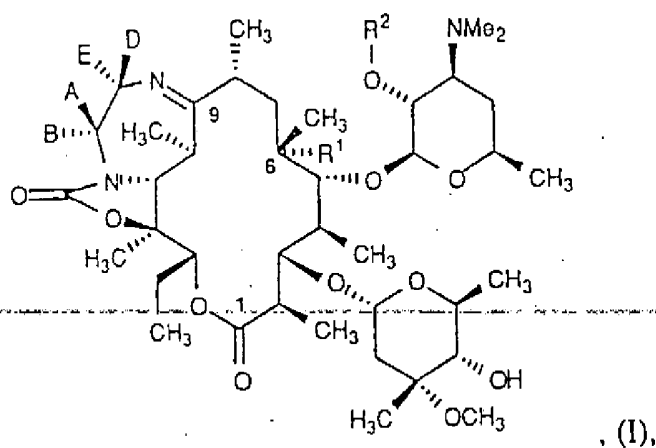
27. Způsob pro kontrolu bakteriálních infekcí u savců

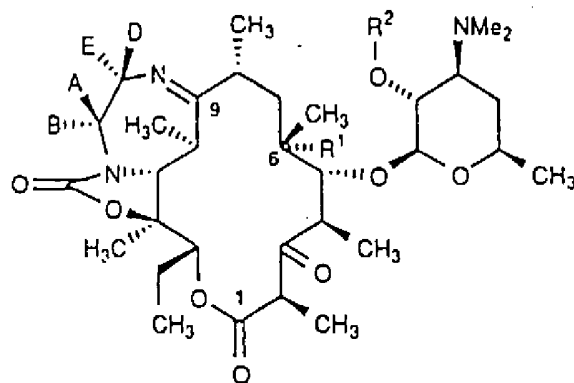
v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání terapeuticky účinného farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu podle nároku 8 uvedeným živočichům.

28. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 9 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

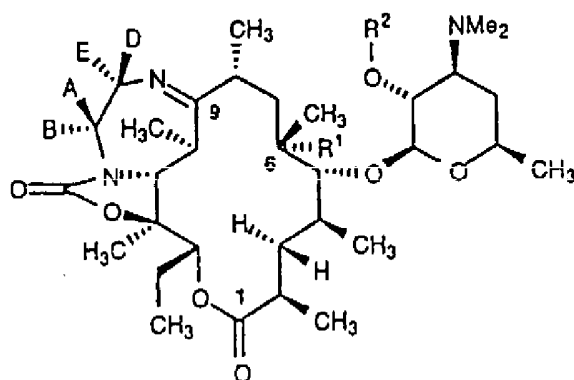
29. Způsob pro kontrolu bakteriálních infekcí u savců v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání terapeuticky účinného farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu podle nároku 9 uvedeným živočichům.

30. Způsob přípravy tricyklických makrolidových sloučenin majících vzorce





, (III)



, (IV),

kde A, B, D a E nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující:

(a) vodík,

(b) C₁-C₆alkyl, jak je definován dále, volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující:

- (i) aryl, jak je definován dále;
- (ii) substituovaný aryl, jak je definován dále;
- (iii) heteroaryl, jak je definován dále;
- (iv) substituovaný heteroaryl, jak je definován dále;
- (v) heterocykloalkyl, jak je definován dále;
- (vi) hydroxy;
- (vii) C₁-C₆alkoxy, jak je definována dále;
- (viii) halogen vybraný z Br, Cl, F nebo I; a

(ix) NR³R⁴, kde R³ a R⁴ jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík a C₁-C₆alkyl, nebo tvoří R³ a R⁴ dohromady s atomem dusíku, na který jsou navázány, 3- až 7-členný kruh, který může volitelně obsahovat heterofunkci vybranou ze skupiny zahrnující -O-, -NH-, -N-(C₁-C₆alkyl)-, -N(aryl-C₁-C₆alkyl)-,

-N(substituovaný aryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-, -N(substituovaný heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-, -S- nebo -S(O)_n-, kde n je 1 nebo 2,

(c) C₃-C₇cykloalkyl;

(d) aryl;

(e) substituovaný aryl;

(f) heteroaryl;

(g) substituovaný heteroaryl;

(h) heterocykloalkyl; a

(i) skupina vybraná z bodu (b), výše, dále substituovaná -M-R⁵, kde M je vybrán ze skupiny zahrnující

(aa) -C(O)-NH-,

(bb) -NH-C(O)-,

(cc) -NH-,

(dd) -N(CH₃)-,

(ee) -O-,

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

(gg) -C(=NH)-NH-,

(hh) -C(O)-O-,

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

(jj) -O-C(O)-NH-,

(kk) -NH-C(O)-O-, a

(ll) -NH-C(O)-NH-,

a R⁵ je vybrán ze skupiny zahrnující

(aaa) C₁-C₆alkyl, volitelně substituovaný

substituentem vybraným ze skupiny zahrnující

(i) aryl,

(ii) substituovaný aryl,

(iii) heteroaryl, a

(iv) substituovaný heteroaryl,

(bbb) aryl,

(ccc) substituovaný aryl,

(ddd) heteroaryl,

(eee) substituovaný heteroaryl, a

(fff) heterocykloalkyl,

nebo

jakýkoliv pár substituentů vybraný z AB, AD, AE, BD, BE nebo DE tvořící spolu s atomem nebo atomy, na které jsou navázány, 3- až 7-členný kruh, který může volitelně obsahovat heterofunkci vybranou ze skupiny zahrnující

-O-,

-NH-,

-N-(C₁-C₆alkyl)-,

-N(aryl-C₁-C₆alkyl)-,

-N(substituovaný aryl-C₁-C₆alkyl)-,

-N(heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-,

-N(substituovaný heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-,

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

-C(O)-NH-,

-C(O)-NR⁵, kde R⁵ je definován výše,

-NH-C(O)-,

-NR⁵-C(O)-, kde R⁵ je definován výše, a

-C(=NH)-NH,

R¹ je vybrán ze skupiny zahrnující

(a) vodík,

(b) hydroxy,

(c) -O-C₁-C₃-alkyl,

(d) -O-C₃-C₅-cykloalkyl,

(e) -O-C₁-C₃-alkyl-C₃-C₅-cykloalkyl,

(f) -O-C(O)-C₁-C₃-alkyl,

(g) -O-C(O)-O-C₁-C₃-alkyl,

(h) -O-C(O)-NH-C₁-C₃-alkyl,

R² je vodík nebo chránící skupina pro hydroxylovou skupinu, a

Z je hydroxylová skupina nebo chráněná hydroxylová skupina;

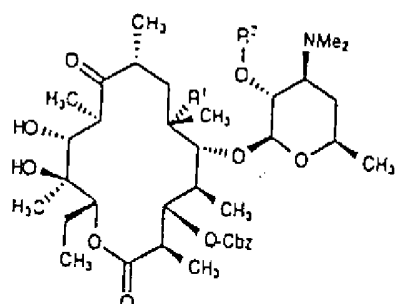
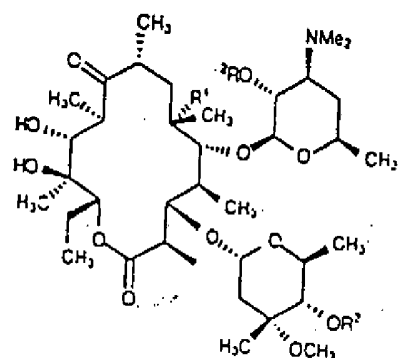
s podmínkami, že když se jedná o sloučeninu vzorce (I), nebo

(III), tak A, B, D a E nesmí být všechny vodík, D a E nesmí být

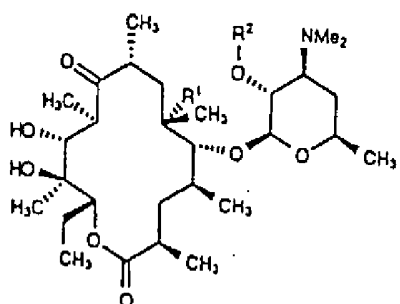
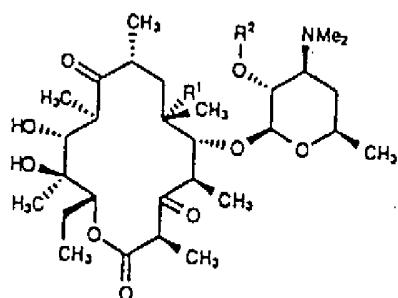
C_1 - C_3 alkyl, pokud jsou A a B vodík, ani nesmí být jeden z D a E vodík a druhý nesmí být C_1 - C_3 alkyl, pokud jsou A a B vodík;

v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje:

(a) reakci sloučeniny mající vzorec

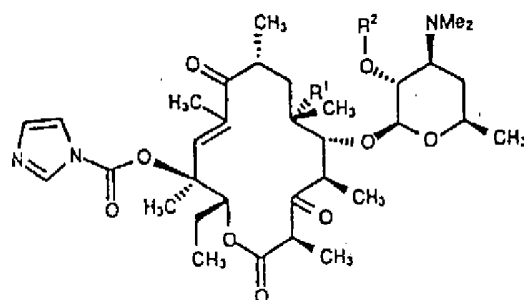
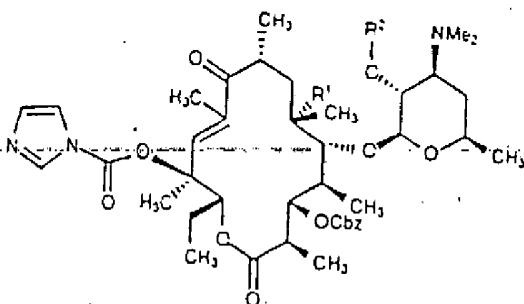
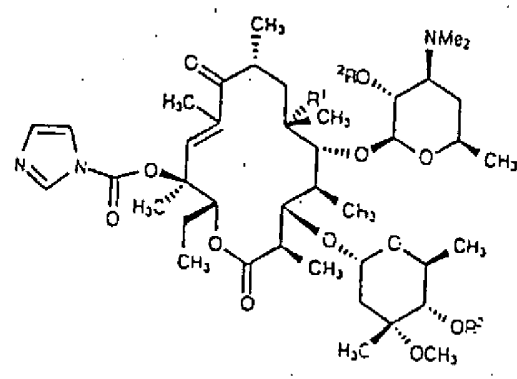


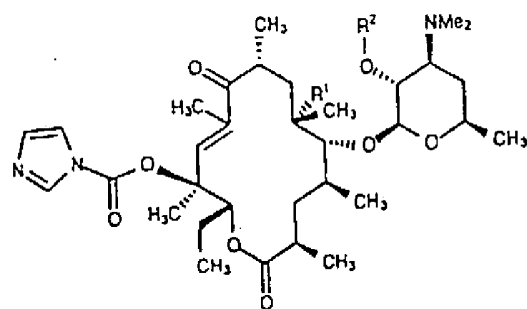
nebo



v příslušném pořadí,

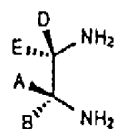
kde R^1 je definován výše a R^2 je chránící skupina pro hydroxylovou skupinu, s bazí a potom reakci s karbonyldiimidazolem v aprotickém rozpouštědle, za zisku prvních meziproductů majících vzorce:



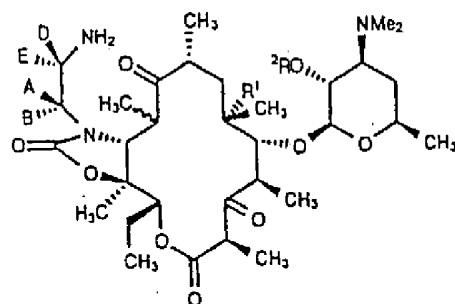
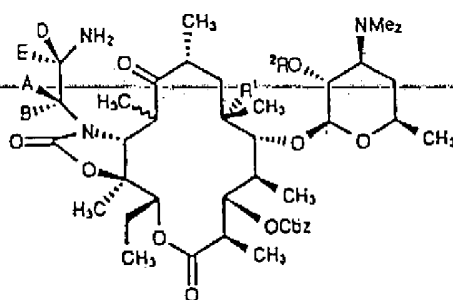
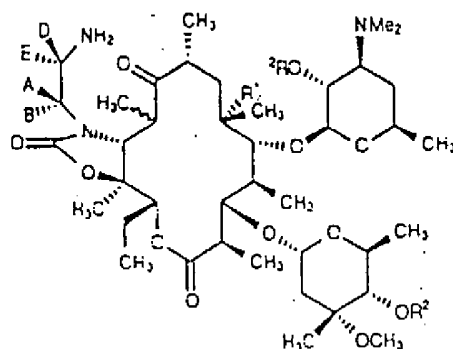


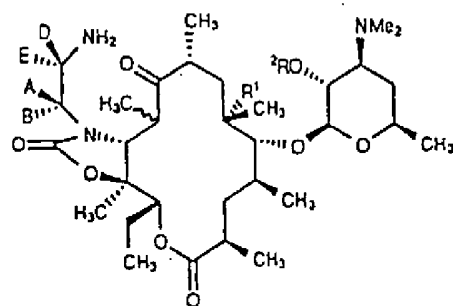
v příslušném pořadí, kde R^1 a R^2 jsou definovány výše;

(b) reakci prvních meziproduktů se sloučeninou vzorce:



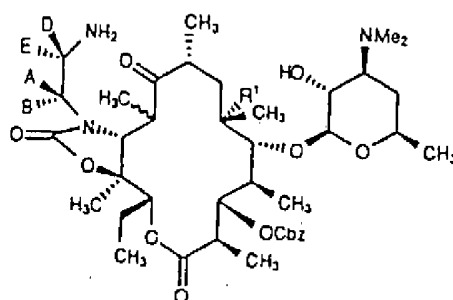
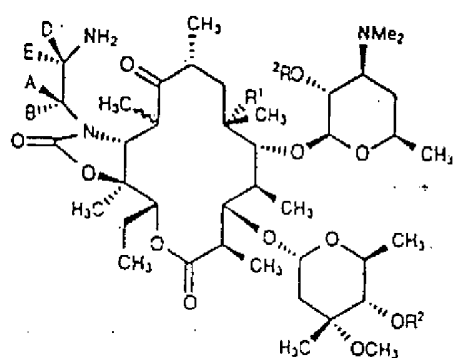
kde A, B, D a E jsou definovány výše, za zisku bicyklických druhých meziproduktů majících vzorce:

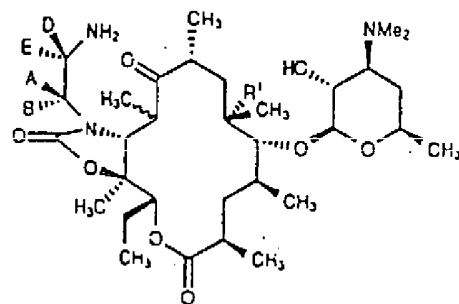
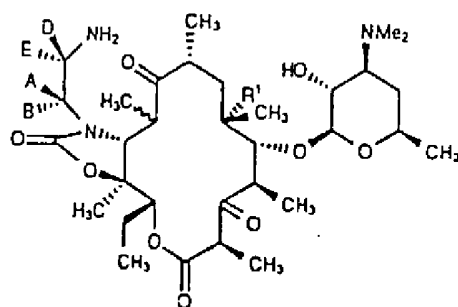




v příslušném pořadí, kde R^1 a R^2 jsou definovány výše,

(c) odstranění chránicích skupin z druhých meziproduktů reakcí s methanolem nebo ethanolem v případě, že OR^2 je ester, nebo s fluoridem v THF nebo v acetonitrilu v případě, že R^2 je trialkylsilylová skupina, během 1 až 24 hodin, za zisku třetích meziproduktů:





v příslušném pořadí, a

(d) cyklizaci uvedených třetích meziproduktů reakcí s ředěnou kyselinou po dobu 4 hodin až 10 dní, za zisku požadovaných sloučenin (I), (II), (III) nebo (IV) uvedených výše.

31. Způsob podle nároku 30 v y z n a č u j í c í s e t í m, že:

ve stupni (a) je aprotickým rozpouštědlem dichlormethan, chloroform, DMF, tetrahydrofuran (THF), N-methylpyrrolidon nebo jejich směs, reakční teplota je od 0 °C do pokojové teploty a reakční doba je 1-8 hodin;

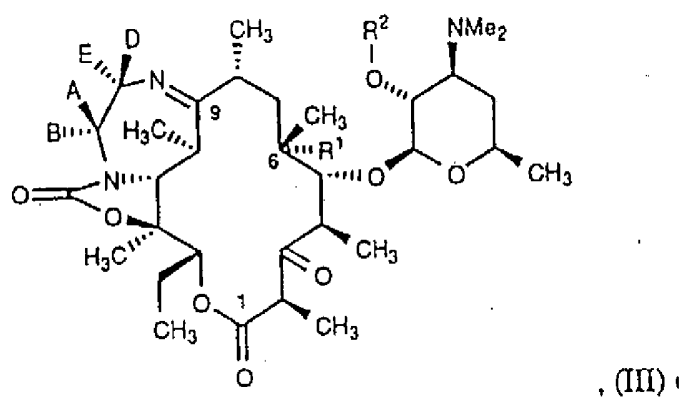
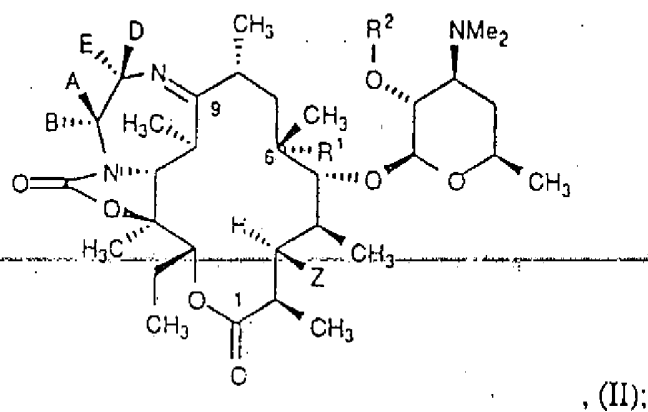
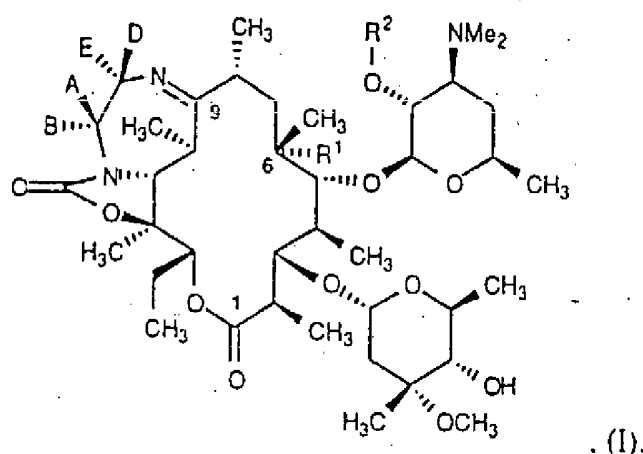
ve stupni (b) je rozpouštědlem vodný roztok acetonitrilu, DMF nebo vodný roztok DMF;

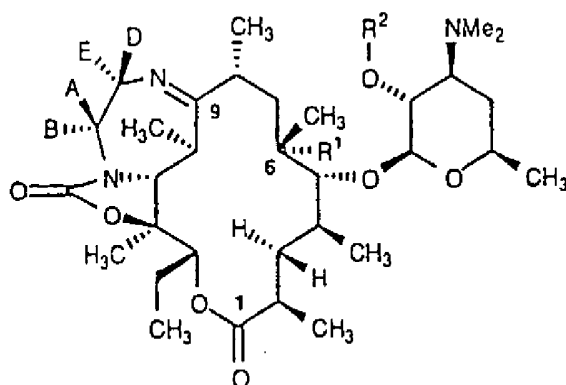
ve stupni (c) jsou uvedené druhé meziprodukty zbaveny chránících skupin reakcí s methanolem nebo ethanolem v případě, že OR^2 je ester, nebo s fluoridem v THF nebo v acetonitrilu v případě, že R^2 je trialkylsilylová skupina, během 1 až 24 hodin;

a

ve stupni (d) je cyklizace uvedených třetích meziproduktů provedena reakcí s ředěnou kyselinou octovou nebo HCl v ethanolu nebo propanolu po dobu 4 hodin až 10 dní, za zisku požadovaných sloučenin.

32. Způsob přípravy tricyklických makrolidových derivátů majících vzorce:





(IV).

kde A, B, D a E jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující:

(a) vodík,

(b) C_1 - C_6 alkyl, jak je definován dále, volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující:

(i) aryl, jak je definován dále;

(ii) substituovaný aryl, jak je definován dále;

(iii) heteroaryl, jak je definován dále;

(iv) substituovaný heteroaryl, jak je definován dále;

(v) heterocykloalkyl, jak je definován dále;

(vi) hydroxy;

(vii) C_1 - C_6 alkoxy, jak je definován dále;

~~(viii) halogen vybraný z Br, Cl, F nebo I; a~~

(ix) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 tvoří dohromady s atomem dusíku,

na který jsou navázány, 3- až 7-členný kruh, který může

volitelně obsahovat heterofunkci vybranou ze skupiny zahrnující -

O-, -NH-, -N- (C_1 - C_6 alkyl)-, -N(aryl- C_1 - C_6 alkyl)-,

-N(substituovaný aryl- C_1 - C_6 alkyl)-, -N(heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl)-,

-N(substituovaný heteroaryl- C_1 - C_6 alkyl)- a -S- nebo -S(O) $_n$ -, kde

n je 1 nebo 2,

(c) C_3 - C_7 cykloalkyl;

(d) aryl;

(e) substituovaný aryl;

(f) heteroaryl;

- (g) substituovaný heteroaryl;
 (h) heterocykloalkyl; a
 (i) skupina vybraná z bodu (b), výše, dále substituovaná -M-R⁵, kde M je vybrán ze skupiny zahrnující

- (aa) -C(O)-NH-,
 (bb) -NH-C(O)-,
 (cc) -NH-,
 (dd) -N(CH₃)-,
 (ee) -O-,
 (ff) -S(O)_n-, kde n je 0, 1 nebo 2,
 (gg) -C(=NH)-NH-,
 (hh) -C(O)-O-,
 (ii) -O-C(O)-, a
 (jj) -O-C(O)-NH-,
 (kk) -NH-C(O)-O-, a
 (ll) -NH-C(O)-NH-,

a R⁵ je vybrán ze skupiny zahrnující

(aaa) C₁-C₆alkyl, volitelně substituovaný
 substituentem vybraným ze skupiny zahrnující

- (i) aryl,
 (ii) substituovaný aryl,
 (iii) heteroaryl, a
 (iv) substituovaný heteroaryl,

- (bbb) aryl,
 (ccc) substituovaný aryl,
 (ddd) heteroaryl,
 (eee) substituovaný heteroaryl, a
 (fff) heterocykloalkyl,

nebo

jakýkoliv pár substituentů vybraný z AB, AD, AE, BD, BE nebo DE tvořící spolu s atomem nebo atomy, na které jsou navázány, 3- až 7-členný kruh, který může volitelně obsahovat heterofunkci vybranou ze skupiny zahrnující

-O-,

-NH-,
 -N-(C₁-C₆alkyl)-,
 -N(aryl-C₁-C₆alkyl)-,
 -N(substituovaný aryl-C₁-C₆alkyl)-,
 -N(heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-,
 -N(substituovaný heteroaryl-C₁-C₆alkyl)-,
 -S- nebo -S(O)_n-, kde n je 1 nebo 2,
 -C(O)-NH-,
 -C(O)-NR⁵, kde R⁵ je definován výše,
 -NH-C(O)-,
 -NR⁵-C(O)-, kde R⁵ je definován výše, a
 -C(=NH)-NH,

R¹ je vybrán ze skupiny zahrnující

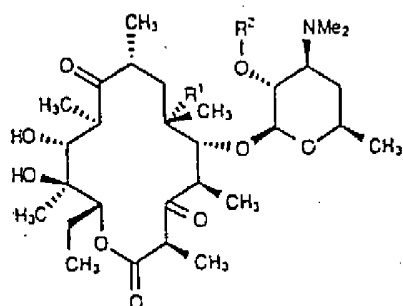
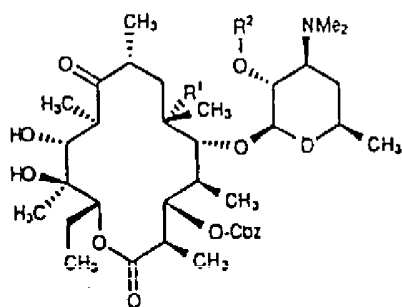
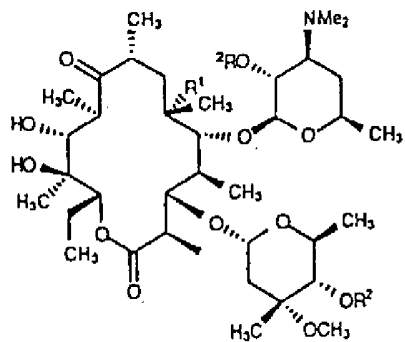
- (a) vodík,
- (b) hydroxy,
- (c) -O-C₁-C₃-alkyl,
- (d) -O-C₃-C₅-cykloalkyl,
- (e) -O-C₁-C₃-alkyl-C₃-C₅-cykloalkyl,
- (f) -O-C(O)-C₁-C₃-alkyl,
- (g) -O-C(O)-O-C₁-C₃-alkyl,
- (h) -O-C(O)-NH-C₁-C₃-alkyl,

R² je vodík nebo chránící skupina pro hydroxylovou skupinu, jak je definována dále; a

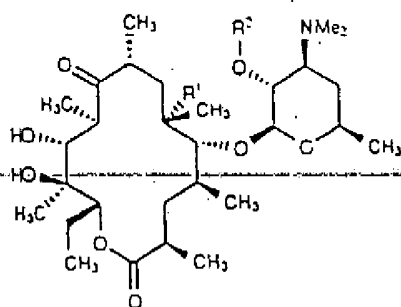
Z je hydroxylová skupina nebo chráněná hydroxylová skupina; s podmínkami, že když se jedná o sloučeninu vzorce (I) nebo (III), tak A, B, D a E nesmí být všechny vodík, D a E nesmí být C₁-C₃alkyl, pokud jsou A a B vodík, ani nesmí být jeden z D a E vodík a druhý nesmí být C₁-C₃alkyl, pokud jsou A, B vodík,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje

- (a) reakci sloučeniny mající vzorec

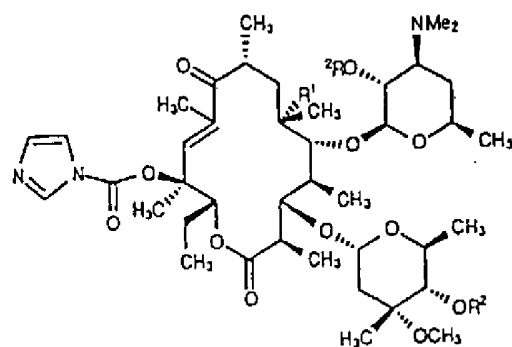


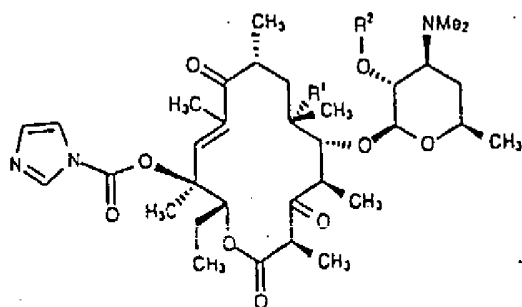
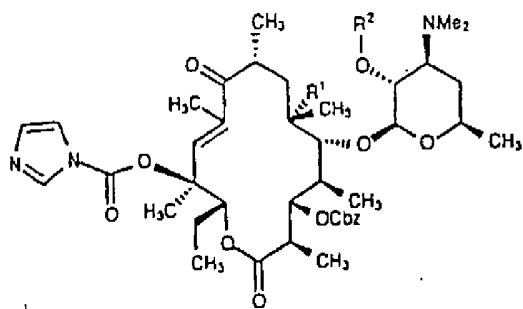
nebo



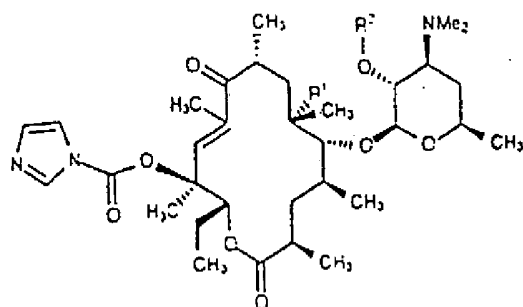
v příslušném pořadí, kde

R^1 je definován výše a R^2 je chránicí skupina pro hydroxylovou skupinu, s bazí, a potom reakci s karbonyldiimidazolem v aprotickém rozpouštědle, za zisku prvních meziproduktů majících vzorce:





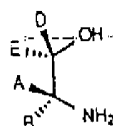
nebo



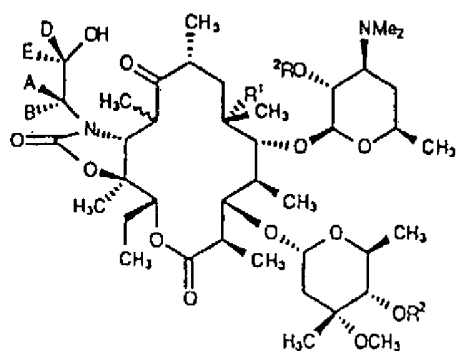
v příslušném pořadí, kde R^1 a R^2 jsou definovány výše;

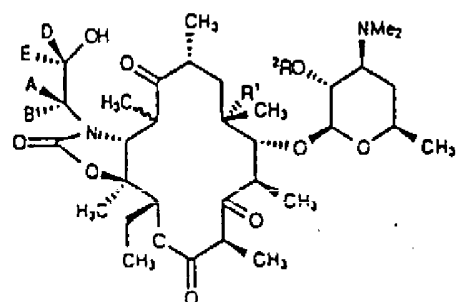
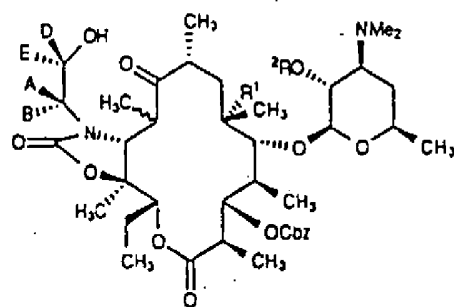
(b) reakci uvedených prvních meziproduktů se sloučeninou

vzorce:

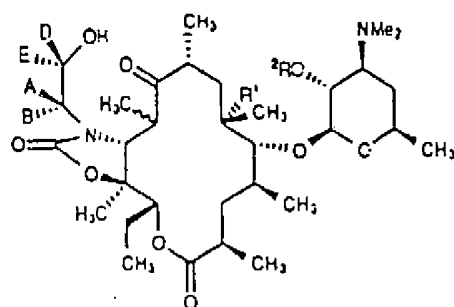


kde A, B, D a E jsou definovány výše, výhodně v rozpouštědle jako je vodný roztok acetonitrilu, DMF nebo vodný roztok DMF, za zisku bicyklických druhých meziproduktů majících vzorce:



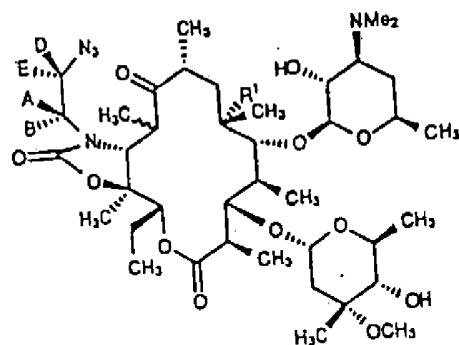


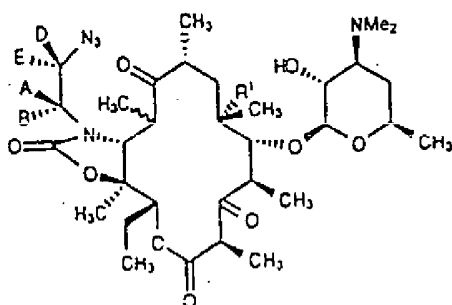
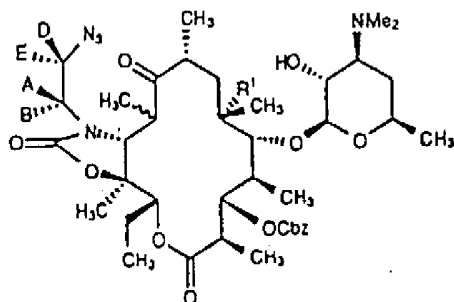
nebo



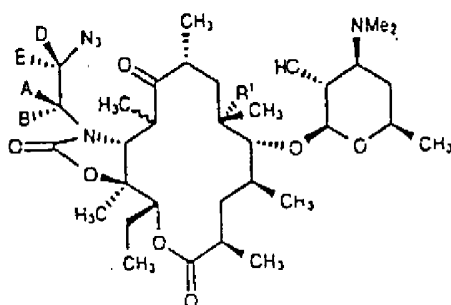
v příslušném pořadí,

(c) reakci hydroxylových skupin uvedených bicyklických druhých meziproduktů s trifenylyfosfinem a difenylyfosforylazidem-DEAD v tetrahydrofuranu, za podmínek Mitsunobuovy reakce, za zisku třetích meziproduktů:



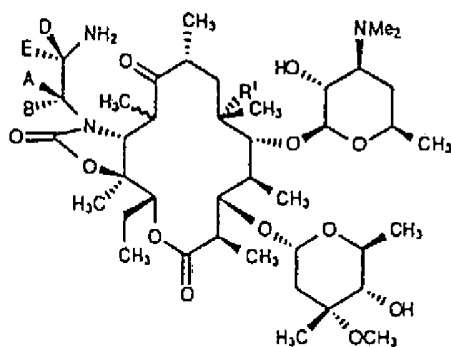


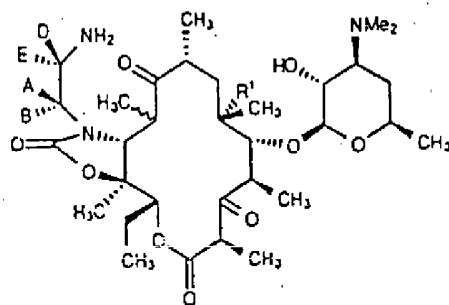
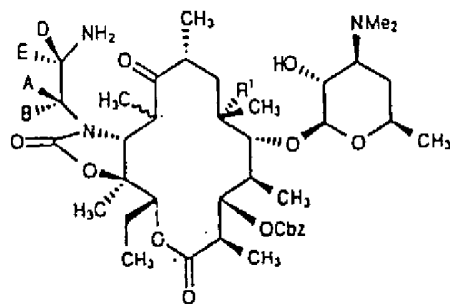
nebo



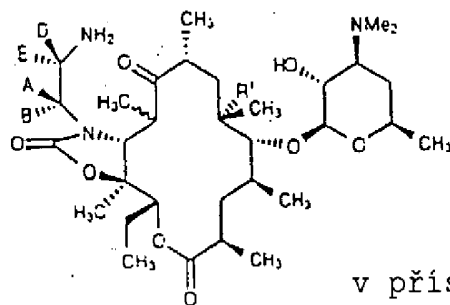
v příslušném pořadí;

(d) redukci třetích meziproduktů majících azido-skupinu, za
přípravy čtvrtých meziproduktů majících vzorce:





nebo



v příslušném pořadí; a

(e) cyklizaci uvedených čtvrtých meziproduktů reakcí s ředěnou kyselinou, v organickém rozpouštědle, po dobu 4 hodin až 10 dní, za zisku požadovaných sloučenin vzorců (I), (II), (III) nebo (IV).

33. Způsob podle nároku 32 v y z n a č u j í c í s e t í m, že:

ve stupni (a) je bazí hydrid sodný, hydrid lithný nebo uhličitan draselný, aprotickým rozpouštědlem dichlormethan, chloroform, DMF, tetrahydrofuran (THF), N-methylpyrrolidon nebo jejich směs, reakční teplota je od 0 °C do pokojové teploty a reakční doba je 1-8 hodin;

ve stupni (b) je rozpouštědlem vodný roztok acetonitrilu, DMF nebo vodný roztok DMF;

ve stupni (c) jsou činidla trifenyfosfin a difenyfosforylazid, diethylazodi-karboxylat v tetrahydrofuranu, za podmínek Mitsunobuovy reakce;

ve stupni (d) je redukčním činidlem trifenyfosfin-voda, vodík s katalyzátorem, borohydrid sodný nebo dialkylaluminiumhydrid; a

ve stupni (e) je cyklizace uvedených třetích meziproduktů provedena reakcí s ředěnou kyselinou octovou nebo HCl v ethanolu nebo propanolu po dobu 4 hodin až 10 dní, za zisku požadovaných sloučenin.

34. Způsob podle nároku 32 v y z n a č u j í c í s e t í m, že stupeň (c) je nahrazen dvoustupňovým postupem, který obsahuje (1) reakci hydroxylové skupiny bicyklického druhého meziproduktu s alkylsulfonylchloridem nebo arylsulfonylchloridem, anhydridem kyseliny alkyl- nebo arylsulfonové nebo anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové v aprotickém rozpouštědle při -78°C až pokojové teplotě za zisku odpovídajícího sulfonatu, a (2) reakci uvedeného sulfonatu s azidem lithným nebo azidem sodným v aprotickém rozpouštědle při 0°C až 100°C za zisku třetího meziproduktu.