

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

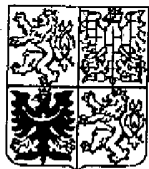
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3496-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



(22) Přihlášeno: **25. 04. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.05.96, 04.04.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/646418, 97/832741**

(33) Země priority: **US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 04. 99**
(Věstník č. 4/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/07051**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/42205**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 H 17/08
A 61 K 31/70

ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(71) Přihlašovatel:

ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL,
US;

(72) Původce:

Elliott Richard L., Grayslake, IL, US;
Or Yat Sun, Libertyville, IL, US;
Chu Daniel T., Santa Clara, CA, US;
Griesgraber George W., Libertyville, IL, US;
Plattner Jacob J., Libertyville, IL, US;
Pireh Daisy, Lincolnshire, IL, US;

(74) Zástupce:

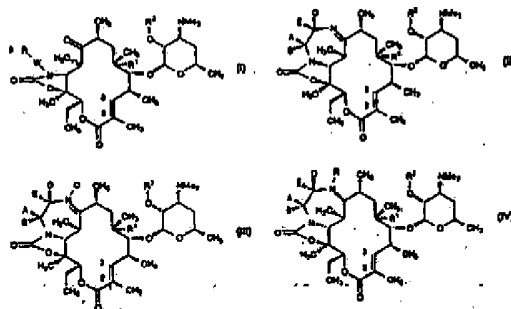
Jírotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha
7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

3-deskladinoso-2,3-anhydroerythromycinové deriváty

(57) Anotace:

Nové sloučeniny 3-deskladinoso-2,3-anhydroerythromycinu a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, které mají antibakteriální účinnost, zvolené ze skupiny, kterou tvoří /a/ /I/, /b/ /II/, /c/ /III/ a /d/ /IV/, farmaceutické kompozice obsahující terapeuticky účinná množství sloučenin vzorců /I/-/IV/ podle vynálezu v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem, právě tak jako způsob ošetřování bakteriálních infekcí tak, že se savcům podávají farmaceutické kompozice obsahující terapeuticky účinné množství sloučenin vzorců /I/-/IV/ podle vynálezu.



CZ 3496-98 A3

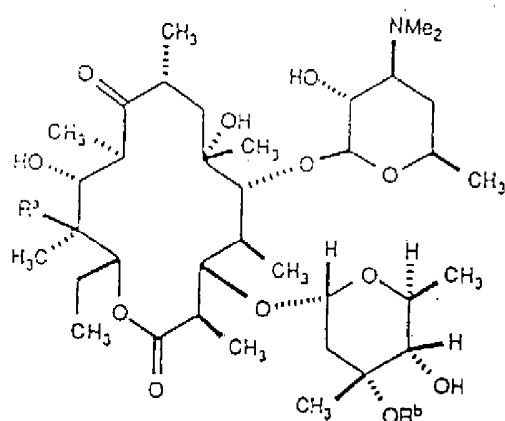
3-Deskladinoso-2,3-anhydroerythromycinové deriváty

Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových polosyntetických makrolidů, které mají antibakteriální aktivitu a uplatňují se při ošetřování a prevenci bakteriálních infekcí. Přesněji pak se vynález týká derivátů 3-deskladinoso-2,3-anhydroerythromycinu, směsí obsahujících takové sloučeniny, způsobů jejich použití, stejně jako způsobů získávání takových sloučenin.

Dosavadní stav techniky

Erythromyciny A až D představované vzorcem (E):



Erythromycin

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

(E)

jsou obecně známá a účinná antibakteriální činidla, široce užívaná při ošetřování a prevenci bakteriálních infekcí. Avšak jako u jiných antibakteriálních činidel, byly zjištěny bakteriální kmeny, které jsou resistantní nebo mají nedostatečnou citlivost vůči erythromycinu. Tak erythromycin A má jenom slabou účinnost vůči gramnegativním bakteriím. Proto existuje neustálá potřeba identifikovat sloučeniny nových erythromycinových derivátů, které vládou lepší

antibakteriální aktivitou, které mají menší náchylnost k vyvinutí resistance, které mají požadovanou gramnegativní účinnost, anebo které jsou nadány neočekávanou selektivitou vůči cílovým mikroorganismům. Početní výzkumníci tudíž připravili chemické deriváty erytromycinu ve snaze získat analogy mající modifikované nebo zlepšené profily antibiотické účinnosti.

Třebaže Agouridas *a spol.* (US patent 5.444.051, vydaný 22. srpna 1995) popsali 9-O-[(2-methoxyethoxy)methyl]oxim 2-deoxy-2,3-anhydro-3-O-des(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-methylerythromycinu, nebyla popsána jeho užitečnost ani způsob jeho přípravy.

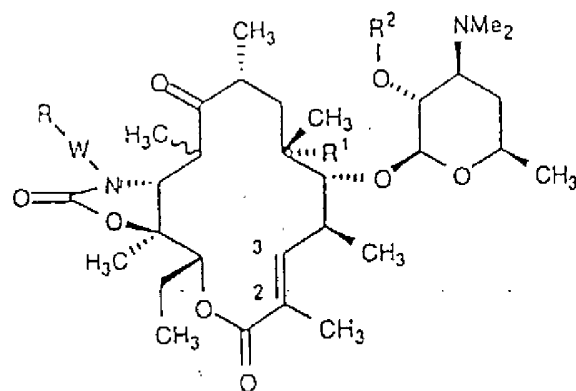
Avšak my jsme objevili nové deriváty 3-deskladinoso-2,3-anhydroerythromycinu, které se vyznačují výraznou aktivitou vůči vybraným mikroorganismům.

Podobně jsou známy různé, na C3 modifikované sloučeniny erythromycinu, ale žádná nemá modifikace na C2-C3 jako předkládaný vynález (viz na příklad Agouridas *a spol.*, Evropská patentová přihláška EP 676409, vydaná 11. října 1995; Kashimura *a spol.*, Evropská patentová přihláška EP 559896, vydaná 15. září 1993; a Asaka *a spol.*, PCT přihláška WO 93/21200 vydaná 28. října 1993).

Podstata vynálezu

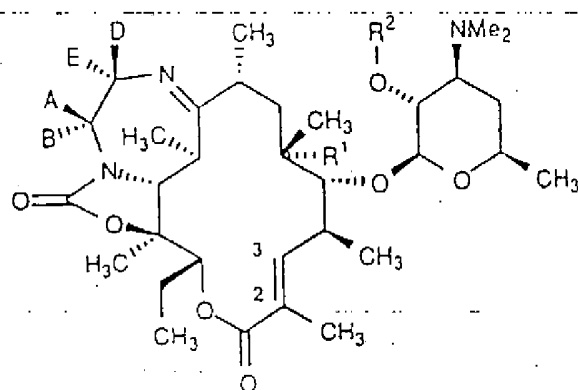
Předkládaný vynález poskytuje novou třídu sloučenin 3-deskladinoso-2,3-anhydroerythromycinu, které mají antibakteriální účinnost.

Předmětem vynálezu jsou v jednom aspektu sloučeniny 3-deskladinoso-2,3-anhydroerythromycinu zvolené ze skupiny obsahující:



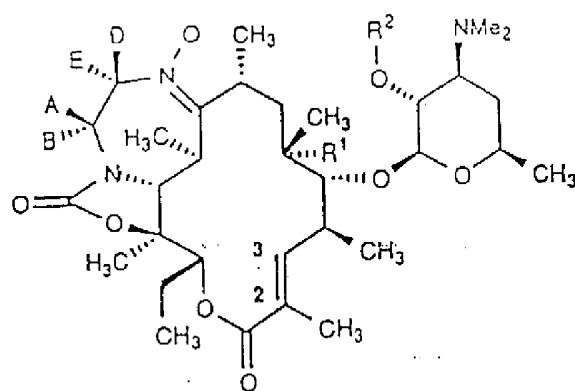
(a)

(I)



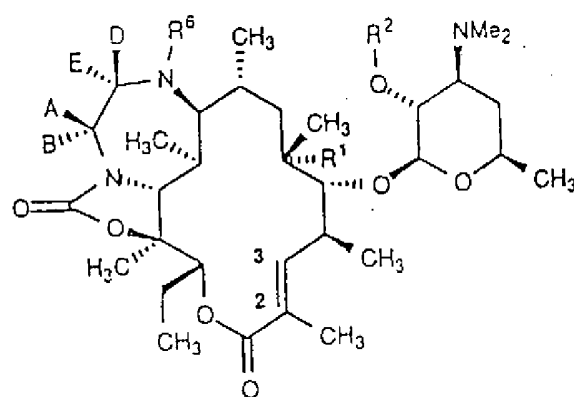
(b)

(II)



(c)

(III), a



(d)

(IV)

nebo jejich farmaceuticky vyhovující soli a estery.

Ve vzorcích (I)-(IV) shora

R^1 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C_1-C_{12} ;
- (d) O-CO-alkyl C_1-C_6 ;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ;

R^2 je vodík nebo hydroxyl chránicí skupina;

R^6 je vodík nebo alkyl C_1-C_6 ;

R je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) alkyl C_1-C_6 případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl;
- (IV) substituovaný heteroaryl;
- (V) hydroxyl;
- (VI) alkoxy C_1-C_6 ;
- (VII) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem C_1-C_6 , nebo R^3 a R^4 spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh, který, pokud je pěti až sedmičlenný, může případně obsahovat heterofunkci tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl C_1-C_6)-, -N(aryl)-, -N(arylalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný arylalkyl C_1-C_6)-, -N(heteroaryl)-,

-N(heteroarylalkyl C_1-C_6)-,
 -N(substituovaný heteroarylalkyl
 C_1-C_6), -S- nebo $-S(O)_n$, kde n je 1
 nebo 2;

(VIII) $-CH_2-M-R^5$,

kde M je zvoleno ze skupiny obsahující:

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

R^5 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

(aaa) alkyl C_1-C_6 , případně sub-
 stituovaný substituentem zvoleným
 ze skupiny obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl; a
- (IV) substituovaný hete-
 roaryl;

- (bbb) aryl;
- (ccc) substituovaný aryl;
- (ddd) heteroaryl;
- (eee) substituovaný heteroaryl;

a

(fff) heterocykloalkyl; a

(c) cykloalkyl C_3-C_7 ;

(d) aryl;

- (e) substituovaný aryl;
- (f) heteroaryl;
- (g) substituovaný heteroaryl;

V není přítomno nebo je zvoleno ze skupiny obsahující
-O-, -NH-CO-, -N=CH-, -NH- a -N(alkyl C₁-C₆)-;

A, B, D a E jsou nezávisle zvoleny ze skupiny obsahující:

- (a) vodík;
- (b) alkyl C₁-C₆ případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl;
- (IV) substituovaný heteroaryl;
- (V) heterocykloalkyl
- (VI) hydroxyl;
- (VII) alkoxy C₁-C₆;
- (VIII) halogen zahrnující Br, Cl, F nebo I;

a

- (IX) NR³R⁴, kde R³ a R⁴ jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem C₁-C₆, nebo R³ a R⁴ spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh obsahující případně heterofunkci, tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl C₁-C₆)-, -N(arylalkyl C₁-C₆)-, -N(substituovaný arylalkyl C₁-C₆)-, -N(heteroarylalkyl C₁-C₆)-, -N(substituovaný heteroarylalkyl C₁-C₆), -S- nebo -S(O)_n, kde n je 1 nebo 2;

- (c) cykloalkyl C_3-C_7 ;
- (d) aryl;
- (e) substituovaný aryl;
- (f) heteroaryl;
- (g) substituovaný heteroaryl;
- (h) heterocykloalkyl;
- (i) skupinu vybranou z volby (b) substituovanou dále $-M-R^5$, kde M a R^5 jsou jak je definováno svrchu;

anebo jakýkoliv pár substituentů tvořených z AB, AD, AE, BD, BE nebo DE brány spolu s atomem nebo atomy, ke kterým jsou připojeny, tvoří tři až sedmičlenný kruh obsahující případně heterofunkci tvořenou z:

- O-,
- NH-,
- N(alkyl C_1-C_6)-,
- N(arylalkyl C_1-C_6)-,
- N(substituovaný arylalkyl C_1-C_6)-,
- N(heteroarylalkyl C_1-C_6)-,
- N(substituovaný heteroarylalkyl C_1-C_6)-,
- S- nebo $-S(O)_n-$, kde n je 1 nebo 2;
- C(O)-NH-;
- C(O)-NR⁵-, kde R^5 je jak je definováno shora;
- NH-C(O)-;
- NR⁵-C(O)-, kde R^5 je jak je definováno shora; a
- C(=NH)-NH-.

Sloučeniny a směsi podle předkládaného vynálezu mají antibakteriální účinnost.

Z jiného hlediska jsou předmětem vynálezu farmaceutické směsi pro ošetřování bakteriálních infekcí, obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu

18.01.99

v kombinaci s farmaceuticky vyhovujícím nosičem. Vhodné nosiče a způsoby formulace se rovněž popisují.

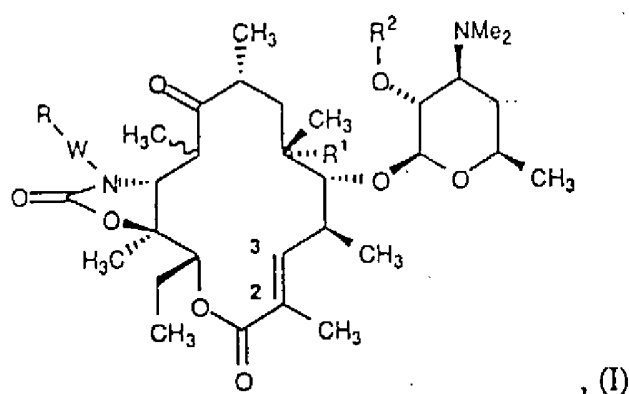
Ještě jiným hlediskem tohoto vynálezu je způsob ošetřování bakteriálních infekcí, spočívající na podávání farmaceutické směsi obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu savcům, které takové ošetření potřebují.

Dalším aspektem vynálezu je poskytnutí způsobů přípravy derivátů tricyklických makrolidů vzorců (I)-(IV) uvedených svrchu.

Z jiného hlediska popisuje vynález nové sloučeniny (viz sloučeninu (4) ze Schematu 1), které se používají jako intermediáty při přípravě sloučenin vzorců (I)-(IV) svrchu.

Ještě jiným hlediskem vynálezu je způsob přípravy nové intermediární sloučeniny 3-deskladinoso-2,3-anhydroerythromycinu, která má vzorec sloučeniny (4) ze Schematu 1; $R^1 = \text{OMe}$ (viz Schema 1 dole).

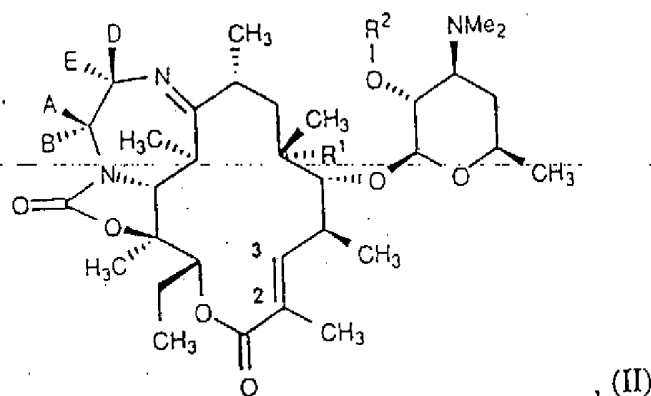
V jednom z preferovaném provedení vynálezu jsou sloučeniny, které mají vzorec (I):



kde R^1 , R^2 , R a W jsou definovány svrchu.

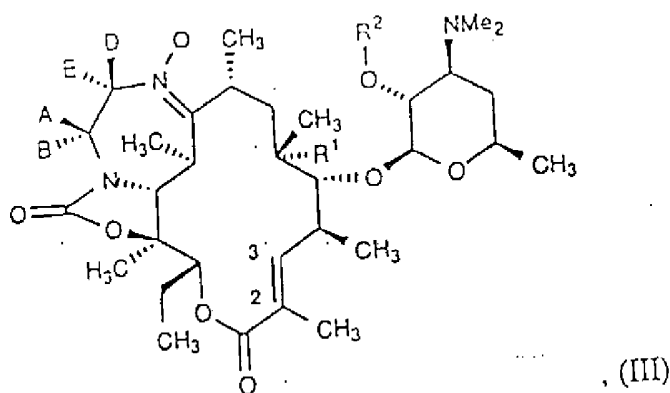
Ve výhodnějším provedení vynálezu jsou sloučeniny vzorce (I), kde W není přítomno nebo je skupinou -NH-.

Jiné výhodné provedení vynálezu představují sloučeniny mající vzorec (II):



kde R^1 , R^2 , A, B, D a E jsou definovány svrchu.

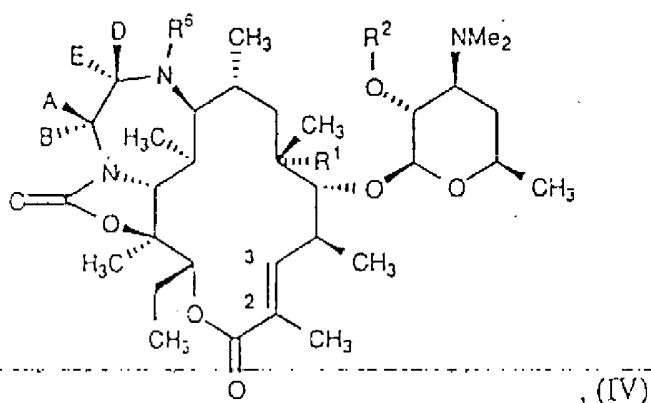
Další provedení vynálezu představují sloučeniny mající vzorec (III):



kde R^1 , R^2 , A, B, D a E jsou definovány svrchu.

Ještě další provedení vynálezu představují sloučeniny mající vzorec (IV):

18.01.99



kde R^1 , R^2 , R^6 , A, B, D a E jsou definovány svrchu.

Representativní sloučeniny podle vynálezu představuje:

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = H$, $R^2 = H$; V není přítomno;
 $R = 4$ -fenylbutyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno;
 $R = 4$ -fenylbutyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno;
 $R = 3$ -fenoxypropyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno;
 $R = 2$ -[(fenylmethyl)amino]ethyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno;
 $R = 3$ -(N-methyl-N-fenylamino)propyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno;
 $R = 3$ -(4-chlorfenoxy)propyl;

Sloučenina vzorce (II); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; A = B = C = D = H;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno;
 $R = 3$ -(1-chinolinyl)oxy)propyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno;
 $R = 4$ -(4-chlorofenyl)-3(Z)-butenyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno;
 $R = 2$ -fenylethyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno;
 $R = 2$ -(3,4-dichlorofenyl)ethyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno;

- R = fenylmethyl;
 Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NH-;
 R = 3-fenylpropyl;
 Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno;
 R = 3-(4-fenoxyfenyl)ethyl;
 Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno;
 R = 3-fenylpropyl;
 Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno;
 R = 2,2-difenylethyl;
 Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno;
 R = H;
 Sloučenina vzorce (IV); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; A = B = C = D = H;
 R = H;
 Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NH-;
 R = H; C10 methyl je *epi*-isomer;
 Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NH-;
 R = H; C10 methyl je přírodní isomer;
 Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NH-;
 R = (4-chinolinyl)propyl; C10 methyl je přírodní isomer;
 Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno;
 R = 3-(2-naftyloxy)propyl;
 Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno;
 R = 3-(3-pyridyloxy)propyl;
 Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno;
 R = 3-(2-pyridyloxy)propyl;
 Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{OH}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno;
 R = 4-fenylbutyl;
 Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{OCONH}_2$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno;
 R = 4-fenylbutyl;
 Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{OCONHCOCH}_3$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno; R = 4-fenylbutyl;
 Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{OCONHSO}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno; R = 4-fenylbutyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
R = fenyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
R = 3-pyridyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -O-; R = H;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -O-;
R = CH_3 ;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NHCO-;
R = fenyl;

Sloučenina vzorce (II); R^1 = methoxy, R^2 = H; A = benzyl;
B, D, E = H;

Sloučenina vzorce (II); R^1 = methoxy, R^2 = H; A, D = 3,4-pyrro-
lidinyl; B, E = H;

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

Sloučenina vzorce (IV); R^1 = methoxy, R^2 = H; A = benzyl
B, D, E = H; R = H;

Sloučenina vzorce (IV); R^1 = methoxy, R^2 = H; A, D = 3,4-pyrro-
lidinyl; B, E = H; R = H;

Sloučenina vzorce (IV); R^1 = methoxy, R^2 = H; A, B, D, E = H;
R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$;

Sloučenina vzorce (IV); R^1 = methoxy, R^2 = H; A, B, D, E = H;
R = 2,4-dinitrofenyl;

Sloučenina vzorce (IV); R^1 = methoxy, R^2 = H; A, B, D, E = H;
R = 4-chinolinyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
R = (4H-4-oxo-1-chinolinyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
R = 2-(4-nitrofenyl)ethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
R = 2-(4-aminofenyl)ethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
R = 3-ethoxypropyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;

- R = isopropyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
- R = 2-(4-bromfenyl)ethyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
- R = 2-(4-hydroxyfenyl)ethyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
-
- R = 2-(4-fluorfenyl)ethyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
- R = 2-(3-methoxyfenyl)ethyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
- R = 2-vinyloxypropyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
- R = 2-(3-trifluormethyl)fenylethyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
- R = 2-thienylethyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
- R = 2-(3,4-dibenzyloxyfenyl)ethyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
- R = 2-(4-methylfenyl)ethyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
- R = allyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
- R = 1,3-dihydroxypropyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
- R = 1,3-dihydroxypropyl (10 *epi*);
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
- R = 3-hydroxypropyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
- R = 3-hydroxypropyl (10 *epi*);
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
- R = propyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W není přítomno;
- R = isobutyl;

- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno;
 $R = 2\text{-(benzoylamino)ethyl}$;
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno;
 $R = 3\text{-(benzoylamino)propyl}$;
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno;
 $R = 3\text{-(acetylamino)propyl}$;
-
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno;
 $R = \text{H (10 } epi\text{)}$;
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno;
 $R = 3\text{-fenylpropyl (10 } epi\text{)}$;
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno;
 $R = 3\text{-(4-fenoxyfenyl)ethyl (10 } epi\text{)}$;
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NH-;
 $R = 3\text{-(4-chlorfenyl)propyl}$;
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NH-;
 $R = 3\text{-(3-chlorfenyl)propyl}$;
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NH-;
 $R = 3\text{-(2-chlorfenyl)propyl}$;
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NH-;
 $R = 3\text{-(2,4-dichlorfenyl)propyl}$;
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NH-;
 $R = 3\text{-(4-hydroxyfenyl)propyl}$;
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NH-;
 $R = 3\text{-(3-hydroxyfenyl)propyl}$;
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NH-;
 $R = 3\text{-(2-hydroxyfenyl)propyl}$;
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NH-;
 $R = 3\text{-(4-methoxyfenyl)propyl}$;
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NH-;
 $R = 3\text{-(4-nitrofenyl)propyl}$;
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NH-;
 $R = 3\text{-(3-nitrofenyl)propyl}$;
- Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NH-;

R = 3-(2-nitrofenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-[(4-acetylamino)fenyl]propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = *trans*-3-fenylprop-2-enyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 2-fenylethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = fenylmethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (3-indolyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (4-methoxyfenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (4-acetylamino)fenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (4-chlorfenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (4-dimethylaminofenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = *trans*-3-(4-nitrofenyl)prop-2-enyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (4-nitrofenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (3,4-dihydroxyfenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (2,5-dihydroxyfenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (2-hydroxy-5-nitrofenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (4-hydroxymethylfenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = *trans*-3-(5-nitro-2-furanyl)prop-2-enyl;

- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = (4-hydroxyfenyl)methyl;
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = (3-hydroxyfenyl)methyl;
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = (2-hydroxyfenyl)methyl;
-
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = (4-trifluoromethylfenyl)methyl;
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = (4-kyanofenyl)methyl;
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = (2-pyridyl)methyl;
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = (3-pyridyl)methyl;
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = (4-pyridyl)methyl;
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = (2-hydroxy-1-naftyl)methyl;
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = (4-dimethylamino-1-naftyl)methyl;
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = [(4-methylthio)fenyl)methyl;
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = [(4-methylthio)fenyl)methyl;
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = (4-fenoxyfenyl)methyl;
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = (4-fluorfenyl)propyl;
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = [trans-3-(4-nitrofenyl)prop-2-enyl];
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;
R = (4-aminofenyl)methyl;
- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; W je -NH-;

R = 3-(4-aminofenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(3-aminofenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(2-aminofenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = *trans*-3-(4-*acetylaminofenyl*)prop-2-enyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = *trans*-3-[4-(4-nitrobenzoylamino*fenyl*)prop-2-enyl];

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(2-benztriazolyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(1-benztriazolyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(4-fenylimidazolyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(1-anhydro-1-kladinosyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-fenylpropyl (10-*epi*);

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = isopropyl;

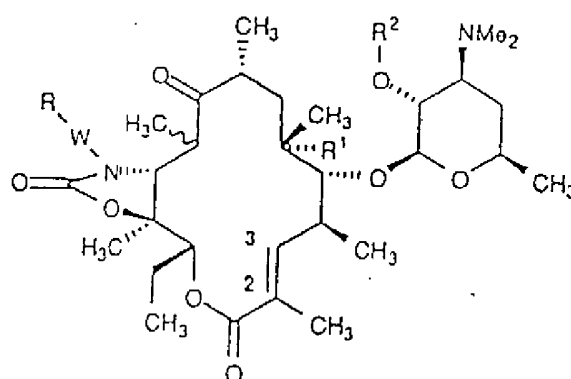
Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 1,3-difenyl-2-propyl; a

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-pentyl;

Předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy sloučeniny vzorce (I):



(I)

kde

R^1 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C_1-C_{12} ;
- (d) O-CO-alkyl C_1-C_6 ;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ;

R^2 je vodík nebo hydroxyl chránicí skupina;

R je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) alkyl C_1-C_6 případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl;
- (IV) substituovaný heteroaryl;
- (V) hydroxyl;
- (VI) alkoxy C_1-C_6 ;
- (VII) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem C_1-C_6 , nebo R^3 a R^4 spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny

a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh,
případně obsahující heterofunkci
tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl
C₁-C₆)-, -N(aryl-alkyl C₁-C₆)-,
N(substituovaný aryl-alkyl C₁-C₆)-,
-N(heteroarylalkyl C₁-C₆)-,
-N(substituovaný heteroarylalkyl
C₁-C₆), -S- nebo -S(O)_n,
kde n je 1 nebo 2;

(VIII) -CH₂-M-R⁵,

kde M je zvoleno ze skupiny obsahující:

- (aa) -C(O)-NH-;
- (bb) -NH-C(O)-;
- (cc) -NH-;
- (dd) -N=;
- (ee) -N(CH₃)-;
- (ff) -O-;
- (gg) -S(O)_n-, kde n je 0, 1 či 2;
- (hh) -CO-O-;
- (ii) -O-CO-;
- (jj) -CO-; a

R⁵ je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

(aaa) alkyl C₁-C₆, případně sub-
stituovaný substituentem zvoleným
ze skupiny obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl; a
- (IV) substituovaný hete-
roaryl;

- (bbb) aryl;
- (ccc) substituovaný aryl;
- (ddd) heteroaryl;

(eee) substituovaný heteroaryl;

a

(fff) heterocykloalkyl; a

(c) cykloalkyl C_3-C_7 ;

(d) aryl;

(e) substituovaný aryl;

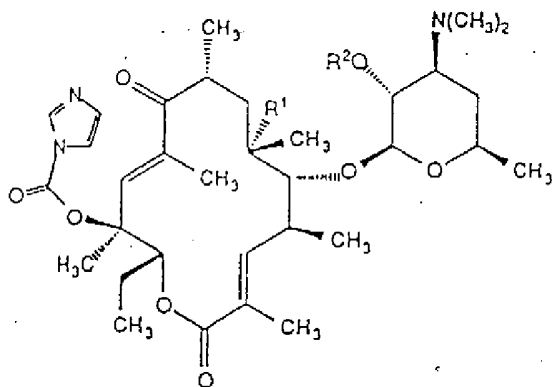
(f) heteroaryl;

(g) substituovaný heteroaryl;

V není přítomno;

příčemž způsob

(a) u sloučeniny vzorce:

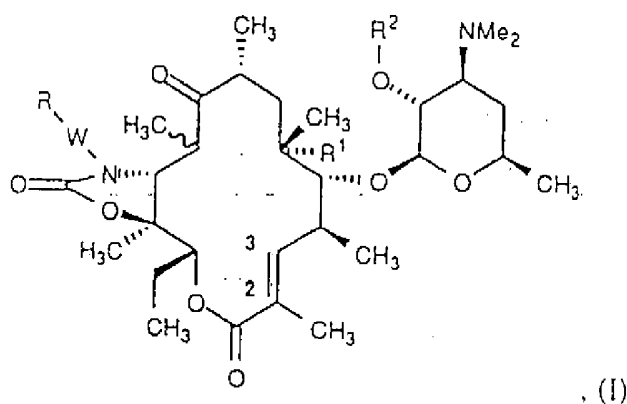


kde je R^1 zvoleno ze skupiny, která je tvořena vodíkem, chráněnou hydroxyskupinou, O-CO-alkyl C_1-C_6 , O-alkyl C_1-C_{12} , O-CO-NH₂, O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} a O-CO-NH-SO₂-CO-alkyl C_1-C_{12} , a R^2 je chránicí skupina pro skupinu hydroxylovou, zahrnuje zpracování s primárním aminem RNH₂, kde R je jak je shora definováno, ve vhodném organickém rozpouštědle při teplotě místnosti až do bodu varu po asi 4 až 48 hodin, extrahování, případné odstranění chránicí skupiny a izolování požadované sloučeniny.

U preferovaného bezprostředně shora uvedeného způsobu je R vodík, alkyl C_1-C_6 , cykloalkyl C_3-C_7 , aryl, substituovaný

aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl a rozpouštědlo se volí ze skupiny, kterou tvoří methylenchlorid, tetrahydrofuran, N-methylpyrrolidinon, diethylether, bis-methoxymethylether, dimethylformamid, acetonitril, aceton a jejich směsi s vodou.

Předkládaný vynález dále poskytuje alternativní způsob přípravy sloučeniny, která má vzorec (I):



kde

R^1 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C_1 - C_{12} ;
- (d) O-CO-alkyl C_1 - C_6 ;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1 - C_{12} ; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1 - C_{12} ;

R^2 je vodík nebo hydroxyl chránicí skupina;

R je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) alkyl C_1 - C_6 případně substituovaný jedním nebo více substituenty volenými ze skupiny obsahující:

(I) aaryl;

- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl;
- (IV) substituovaný heteroaryl;
- (V) hydroxyl;
- (VI) alkoxy C_1-C_6 ;
- (VII) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle

zvoleny mezi vodíkem a alkylem C_1-C_6 , nebo R^3 a R^4 spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh, který, pokud je pěti až sedmičlenný, může případně obsahovat heterofunkci tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl C_1-C_6)-, -N(aryl)-, -N(aryllalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný arylalkyl C_1-C_6)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryllalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný heteroaryllalkyl C_1-C_6), -S- nebo $-S(O)_n$, kde n je 1 nebo 2;

- (VIII) $-CH_2-M-R^5$,

kde M je zvoleno ze skupiny obsahující:

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

R^5 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

- (aaa) alkyl C_1-C_6 , případně sub-

stituovaný substituentem zvoleným
ze skupiny obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl; a
- (IV) substituovaný hete-
roaryl;

- (bbb) aryl;
- (ccc) substituovaný aryl;
- (ddd) heteroaryl;
- (eee) substituovaný heteroaryl;

a

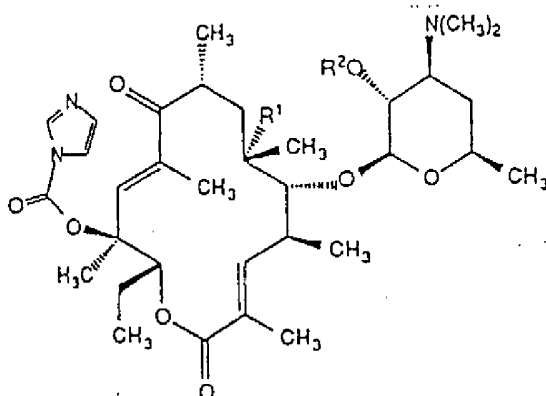
- (fff) heterocykloalkyl; a

- (c) cykloalkyl C_3-C_7 ;
- (d) aryl;
- (e) substituovaný aryl;
- (f) heteroaryl;
- (g) substituovaný heteroaryl; a

W je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří $-NH-CO-$, $-N=CH-$,
 $-NH-$ a $-N(alkyl\ C_1-C_6)-$;

příčemž tento způsob

(a) u sloučeniny vzorce:



kde R^1 je zvoleno ze skupiny, která je tvořena vodíkem,

chráněnou hydroxyskupinou, O-CO-alkyl C_1-C_6 , O-alkyl C_1-C_{12} , O-CO-NH₂, O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} nebo O-CO-NH-SO₂-CO-alkyl C_1-C_{12} , a R² je chránicí skupina pro skupinu hydroxylovou, zahrnuje zpracování s hydrazinovým činidlem voleným ze skupiny tvořené nesubstitovaným hydrazinem a substituovaným hydrazinem ve vhodném organickém rozpouštědle při teplotě místnosti do bodu varu zhruba po 4 až zhruba 48 hodin, aby se získala žádaná sloučenina;

(b) zahrnuje případnou acylaci sloučeniny vzorce (I), získané ve kroku (a), kde W je -NH-, R je H, acylačním činidlem, aby se získala sloučenina vzorce (I), kde W je -NH-CO-;

(c) zahrnuje případnou kondensaci sloučeniny vzorce (I), získané ve kroku (a), kde W je -NH- a R je H, s aldehydem, aby se získala sloučenina vzorce (I), kde W je -N=CH-;

(d) zahrnuje případnou redukci sloučeniny vzorce (I), získané ve kroku (c), kde W je -N=CH- aby se získala sloučenina vzorce (I), kde W je -NH-;

(e) zahrnuje extrakci, případné odstranění chránicí skupiny a izolaci požadované sloučeniny.

Preferované provedení nejblíže shora uvedeného způsobu je takové, že se při něm používá rozpouštědlo, které se volí ze skupiny, kterou tvoří methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, terc. butylalkohol, methylenchlorid, tetrahydrofuran, N-methylpyrrolidinon, diethylether, bis-methoxymethylether, dimethylformamid, aceton, vodný acetonitril, vodný DMF a vodný aceton.

V jednom z provedení nejblíže shora uvedeného způsobu je produktem sloučenina vzorce (I), kde W je -NH- a R je H a hydrazinovým činidlem je hydrazin.

V jiném provedení nejblíže shora uvedeného způsobu je produktem sloučenina vzorce (I), kde W je -N(alkyl C_1-C_6), hydrazinovým činidlem je substituovaný hydrazin RR⁴NNH₂, kde

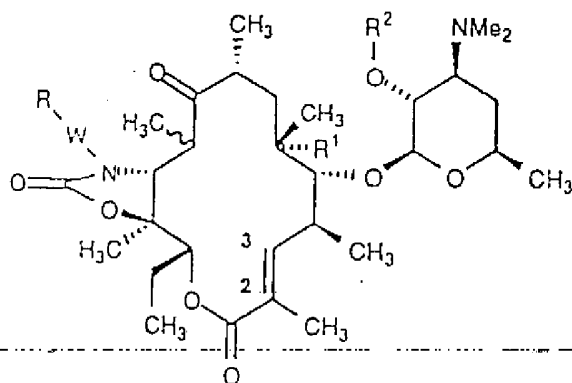
R je jak je definováno pro vzorec (I) a R^4 je alkyl C_1-C_6 .

V ještě jiném provedení nejbliže shora uvedeného způsobu je produktem sloučenina vzorce (I), kde V je $-NH-CO-$, hydrazinovým činidlem je hydrazin a produkt získaný v kroku (a) mající vzorec (I), kde V je $-NH-$ a R je H, se zreaguje s R-acyl acylačním činidlem, kde R je jak je definováno pro vzorec (I): V preferovaném provedení se acylační činidlo volí ze skupiny, kterou tvoří chlorid kyseliny, fluorid kyseliny, anhydrid kyseliny, karboxylová kyselina v přítomnosti karbonyldiimidazolu a karboxylová kyselina v přítomnosti hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu.

Dále v jiném provedení nejbliže shora uvedeného způsobu je produktem sloučenina vzorce (I), kde V je $-N=CH-$, je hydrazinovým činidlem hydrazin a produkt získaný v kroku (a) mající vzorec (I), kde V je $-NH-$ a R je H, se zreaguje s aldehydem majícím vzorec $R-CHO$, v němž R je jak definováno pro vzorec (I).

V dalším jiném provedení nejbliže shora uvedeného způsobu je produktem sloučenina vzorce (I), kde V je $-NH-$ a R není H, je hydrazinovým činidlem hydrazin a produkt získaný v kroku (a) mající vzorec (I), kde V je $-NH-$ a R je H, se zreaguje s aldehydem majícím vzorec $R-CHO$, v němž R je jak definováno pro vzorec (I) a produkt získaný v kroku (c) mající vzorec (I), kde V je $-N=CH-$, se nechá reagovat s redukčním činidlem. V preferovaném způsobu provedení je redukční činidlo voleno ze skupiny, kterou tvoří kyanoborohydrid sodný, borohydrid sodný, triacetoxyborohydrid sodný, komplex boran-tetrahydrofuran a komplex boran-piperidin.

Předkládaný vynález dále poskytuje způsob přípravy sloučeniny, jež má vzorec (I):



(I)

kde

R^1 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C_1-C_{12} ;
- (d) O-CO-alkyl C_1-C_6 ;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ;

R^2 je vodík nebo hydroxyl chránicí skupina;

R se volí ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) alkyl C_1-C_6 případně substituovaný jedním nebo více substituenty volenými ze skupiny obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl;
- (IV) substituovaný heteroaryl;
- (V) hydroxyl;
- (VI) alkoxy C_1-C_6 ;
- (VII) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem C_1-C_6 , nebo R^3 a R^4 spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny

a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh, který, pokud je pěti až sedmičlenný, může případně obsahovat heterofunkci tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl C₁-C₆)-, -N(aryl)-, -N(arylalkyl C₁-C₆)-, -N(substituova-
ný arylalkyl C₁-C₆)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroarylalkyl C₁-C₆)-, -N(substituovaný heteroarylalkyl C₁-C₆), -S- nebo -S(O)_n, kde n je 1 nebo 2;

(VIII) -CH₂-M-R⁵,

kde M je zvoleno ze skupiny obsahující:

- (aa) -C(O)-NH-;
- (bb) -NH-C(O)-;
- (cc) -NH-;
- (dd) -N=;
- (ee) -N(CH₃)-;
- (ff) -O-;
- (gg) -S(O)_n-, kde n je 0, 1 či 2;
- (hh) -CO-O-;
- (ii) -O-CO-;
- (jj) -CO-; a

R⁵ je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

(aaa) alkyl C₁-C₆, případně substituovaný substituentem voleným ze skupiny obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl; a
- (IV) substituovaný heteroaryl;

(bbb) aryl;

(ccc) substituovaný aryl;

(ddd) heteroaryl;

(eee) substituovaný heteroaryl;

a

(fff) heterocykloalkyl; a

(c) cykloalkyl C_3-C_7 ;

(d) aryl;

(e) substituovaný aryl;

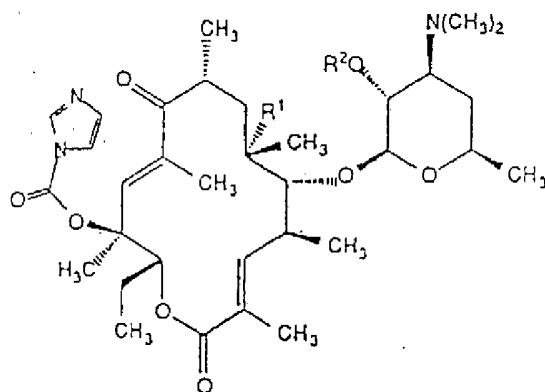
(f) heteroaryl;

(g) substituovaný heteroaryl; a

W je -O-;

příčemž tento způsob:

(a) u sloučeniny vzorce:



kde R^1 je zvoleno ze skupiny, která je tvořena vodíkem, chráněnou hydroxyskupinou, O-alkyl C_1-C_{12} , O-CO-alkyl C_1-C_6 , O-CO-NH₂, O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} nebo O-CO-NH-SO₂-CO-alkyl C_1-C_{12} , a R^2 je chránicí skupina pro skupinu hydroxylovou, představuje zpracování s hydroxylaminovým činidlem voleným ze skupiny tvořené nesubstituovaným hydroxylaminem a O-alkyl C_1-C_6 substituovaným hydroxylaminem ve vhodném organickém rozpouštědle při teplotě místnosti do bodu varu zhruba po 4 až zhruba 48 hodin, aby se získala žádaná sloučenina;

(b) případně zahrnuje reakci produktu získaného v kroku (a) vzorce (I), kde W je -O- a R je H, s vhodnou basí a

příslušným elektrofilem vzorce R-L, u něhož se R volí ze skupiny, kterou tvoří alkyl C_1-C_6 , cykloalkyl C_3-C_7 , aryl, substituovaný aryl, heteroaryl a substituovaná heteroarylová skupina, při čemž tyto pojmy jsou definovány jak je shora uvedeno pro sloučeniny vzorce (I) a L je vhodná odstupující skupina umožňující vznik požadované sloučeniny vzorce (I), u níž je R voleno ze skupiny, kterou tvoří alkyl C_1-C_6 , cykloalkyl C_3-C_7 , aryl, substituovaný aryl, heteroaryl a substituovaná heteroarylová skupina a

(c) zahrnuje dále extrahování, případné odstranění chránicí skupiny a izolování požadované sloučeniny.

V jednom z provedení nejbližší shora uvedeného způsobu je produktem sloučenina vzorce (I), kde W je -O- a R je H a hydroxylaminovým činidlem je nesubstituovaný hydroxylamin.

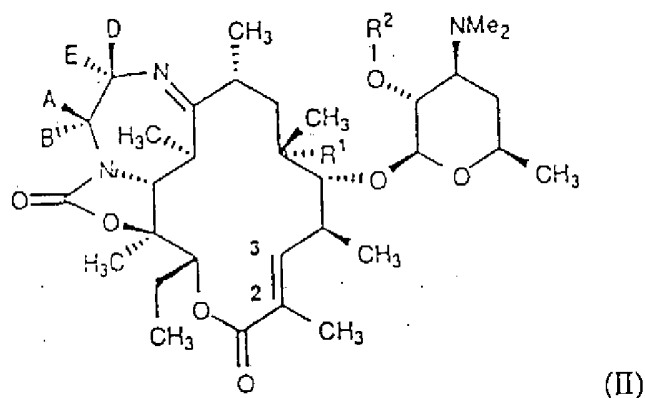
V jednom z provedení nejbližší shora uvedeného způsobu je produktem sloučenina vzorce (I), kde W je -O- a R je O-alkyl C_1-C_6 a hydroxylaminovým činidlem je alkylovaný hydroxylamin s O-alkyl C_1-C_6 .

V ještě jiném provedení nejbližší shora uvedeného způsobu je konečným produktem sloučenina vzorce (I), kde W je -O- a R = alkyl C_1-C_6 , hydroxylaminovým činidlem je nesubstituovaný hydroxylamin a meziprodukt, který má vzorec (I), v němž W = O a R je H, se zreaguje s vhodnou basí a alkylhalogenidem.

V ještě jiném provedení nejbližší shora uvedeného způsobu je konečným produktem sloučenina vzorce (I), kde W je -O- a R je R voleno ze skupiny, kterou tvoří cykloalkyl C_3-C_7 , aryl, substituovaný aryl, heteroaryl a substituovaná heteroarylová skupina a meziprodukt, který má vzorec (I), v němž W = O a R je H, se zreaguje s vhodnou basí a elektrofilem o vzorci R-L, ve kterém R je jak je definováno shora a L je vhodná odstupující skupina. V preferovaném provedení tohoto způsobu se base volí ze skupiny, kterou tvoří hydrid sodný,

hydrid draselný, hydrid lithný, lithiumdiethylamid, butyllithium a L je voleno ze skupiny, kterou tvoří halogenid, methansulfonyl a p-toluensulfonyl.

Předkládaný vynález také poskytuje způsob přípravy sloučeniny, která má vzorec (II):



(II)

kde

R¹ je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C₁-C₁₂;
- (d) O-CO-alkyl C₁-C₆;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C₁-C₁₂; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C₁-C₁₂;

R² je vodík nebo hydroxyl chránicí skupina;

A, B, D a E je nezávisle zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

- (a) vodík;
- (b) alkyl C₁-C₆ případně substituovaný jedním nebo více substituenty volenými ze skupiny obsahující:

(I) aryl;

(II) substituovaný aryl;

- (III) heteroaryl;
- (IV) substituovaný heteroaryl;
- (V) heterocykloalkyl
- (VI) hydroxyl;
- (VII) alkoxy C_1-C_6 ;
- (VIII) halogen tvořený Br, Cl, F nebo I; a
- (IX) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem C_1-C_6 , nebo R^3 a R^4 spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh, který, pokud je pěti až sedmičlenný, může případně obsahovat heterofunkci tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl C_1-C_6)-, -N(aryl)-, -N(arylalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný arylalkyl C_1-C_6)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroarylalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný heteroarylalkyl C_1-C_6)-, -S- nebo $-S(O)_n$, kde n je 1 nebo 2;
- (c) cykloalkyl C_3-C_7 ;
- (d) aryl;
- (e) substituovaný aryl;
- (f) heteroaryl;
- (g) substituovaný heteroaryl;
- (h) heterocykloalkyl; a
- (i) skupinu vybranou z volby (b) dále substituovanou $-M-R^5$, kde M je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří:
 - (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 či 2;
- (gg) -C(=NH)-NH;
- (hh) -CO-O-;
- (ii) -O-CO-;
- (jj) -CO-; a

-R⁵ je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

- (aaa) alkyl C₁-C₆, případně substituovaný substituentem zvoleným ze skupiny obsahující:

- (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

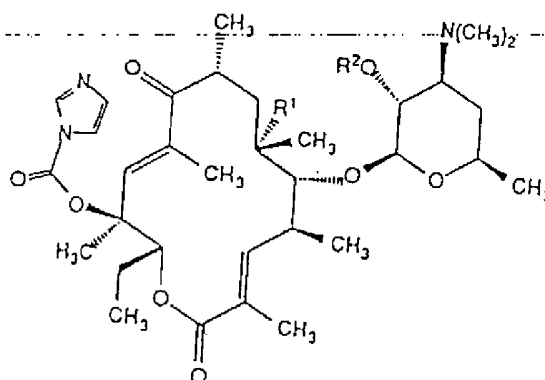
jakoukoliv dvojici tvořenou AB, AD, AE, BD nebo DE branou spolu s atomem nebo atomy, ke kterým jsou připojeny tak, aby vytvořily tři až sedmičlenný kruh obsahující případně heterofunkci tvořenou z:

- O-,
- NH-,
- N(alkyl C₁-C₆)-,
- N(arylalkyl C₁-C₆)-,
- N(substituovaný arylalkyl C₁-C₆)-,
- N(heteroarylalkyl C₁-C₆)-,
- N(substituovaný heteroarylalkyl C₁-C₆)-,
- S- nebo -S(O)_n-, kde n je 1 nebo 2;
- C(O)-NH-;
- C(O)-NR⁵-, kde R⁵ je jak je definováno shora;
- NH-C(O)-;

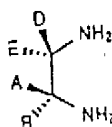
$-\text{NR}^5-\text{C}(\text{O})-$, kde R^5 je jak je definováno shora; a
 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$;

přičemž tento způsob zahrnuje:

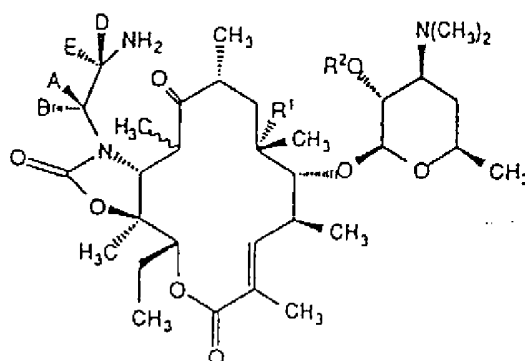
(a) reakci sloučeniny vzorce:



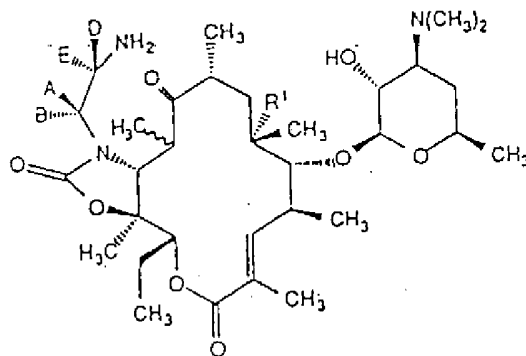
kde R^1 je zvoleno ze skupiny, která je tvořena vodíkem, chráněnou hydroxyskupinou, O-alkyl C_1-C_{12} , O-CO-alkyl C_1-C_6 , O-CO-NH₂, O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} nebo O-CO-NH-SO₂-CO-alkyl C_1-C_{12} , a R^2 je chránicí skupina pro skupinu hydroxylovou, se sloučeninou, která má vzorec:



kde A, B, D a E jsou jak je definováno pro sloučeniny vzorce (II) shora, ve vhodném rozpouštědle při teplotě místnosti až do bodu varu po dobu kolem 4 do kolem 48 hodin, za vzniku bicyklické intermediární sloučeniny, která má vzorec:



(b) odstranění chránicí skupiny z řečené intermediární sloučeniny za vzniku druhého intermediátu, který má vzorec:



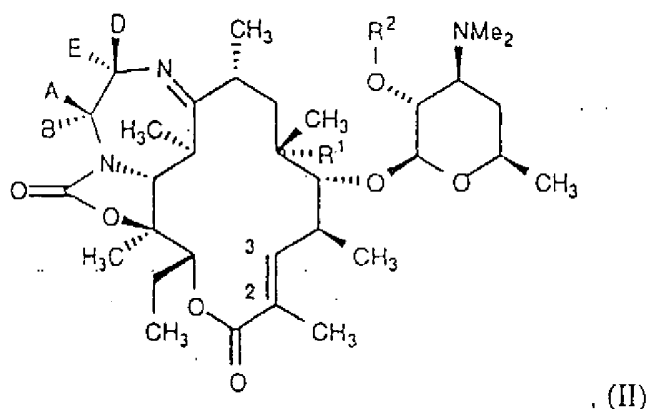
(c) cyklisaci řečené druhé intermediární sloučeniny pomocí zředěné koncentrace silné kyseliny ve vhodném organickém rozpouštědle po dobu od kolem 4 hodin do kolem 10 dní při teplotě okolí až do teploty varu rozpouštědla, aby vznikla požadovaná sloučenina; a

(d) extrakci; případně odstranění chránicích skupin a izolaci požadované sloučeniny.

Preferované provedení nejbližší shora uvedeného způsobu je takové, že se při něm v kroku (a) používá rozpouštědlo, které se volí ze skupiny, kterou tvoří methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, terc. butylalkohol, methylenchlorid, tetrahydrofuran, N-methylpyrrolidinon, diethylether, bis-methoxymethylether, dimethylformamid,

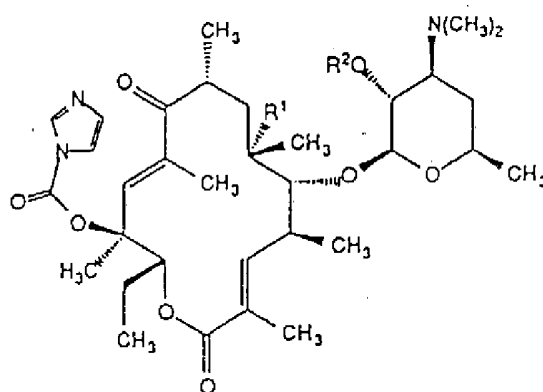
aceton, vodný acetonitril, vodný DMF a vodný aceton; a v kroku (c) se rozpouštědlo volí ze skupiny, kterou tvoří methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, isobutylalkohol a terc. butylalkohol.

Předkládaný vynález poskytuje alternativní způsob přípravy sloučeniny, která má vzorec (II):



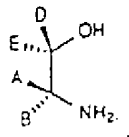
kde A, B, D, E, R^1 a R^2 jsou pro vzorec (II) definovány nahoře, přičemž tento způsob přípravy se skládá z:

(a) reakce sloučeniny, která má vzorec:

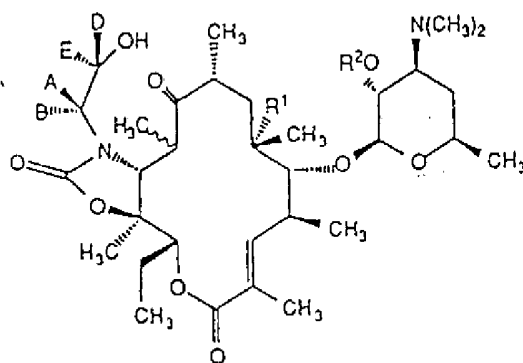


kde R^1 je zvoleno ze skupiny, která je tvořena vodíkem, chráněnou hydroxyskupinou, O-alkyl C_1-C_{12} , O-CO-alkyl C_1-C_6 , O-CO-NH₂, O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} nebo O-CO-NH-SO₂-CO-alkyl C_1-C_{12} , a R^2 je chránicí skupina pro skupinu hydroxylovou, se

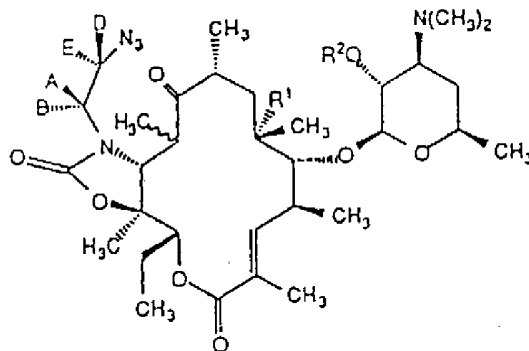
sloučeninou, která má vzorec:



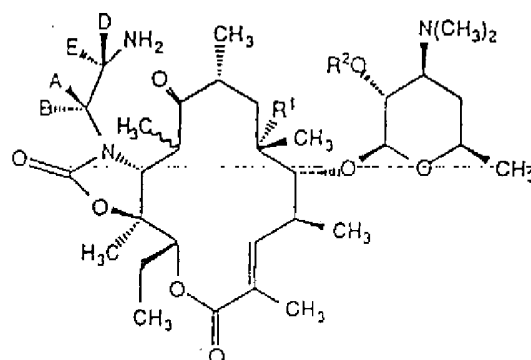
kde A, B, D a E jsou jak je definováno shora, ve vhodném rozpouštědle při 0 - 70°C po dobu kolem 4 do kolem 48 hodin, za vzniku bicyklické intermediární sloučeniny, která má vzorec:



(b) reakce bicyklické intermediární sloučeniny z kroku (a) s trifenylyfosfinem a difenyfosforylazid-diethylazodikarboxylátem v tetrahydrofuranu za podmínek Mitsunobu-ovy reakce, aby se připravila druhá intermediární azidová sloučenina, jež má vzorec:



(c) redukce druhé intermediární azidové sloučeniny, aby se připravila třetí intermediární sloučenina mající vzorec:



(d) cyklisaci řečené třetí intermediární sloučeniny pomocí zředěné koncentrace silné kyseliny při teplotě okolí až do teploty varu po dobu od kolem 4 hodin do kolem 10 dní v rozpouštědle vodného alkoholu, aby vznikla požadovaná sloučenina; a

(e) extrakci, případně odstranění chránících skupin a izolaci požadované sloučeniny.

V preferovaném provedení postupu nejbližše uvedeného nahoře v kroku (a) se rozpouštědlo volí ze skupiny, kterou tvoří methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, terc. butylalkohol, methylenchlorid, tetrahydrofuran, N-methylpyrrolidinon, diethylether, bis-methoxymethylether, dimethylformamid, aceton, vodný acetonitril, vodný DMF a vodný aceton; v kroku (c) se redukční činidlo volí ze skupiny, kterou tvoří trifenylfosfin-voda, vodík a katalyzátor, borohydrid sodný a dialkylaluminiumhydrid; a v kroku (d) se rozpouštědlo volí ze skupiny, kterou tvoří methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, isobutylalkohol a terc. butylalkohol.

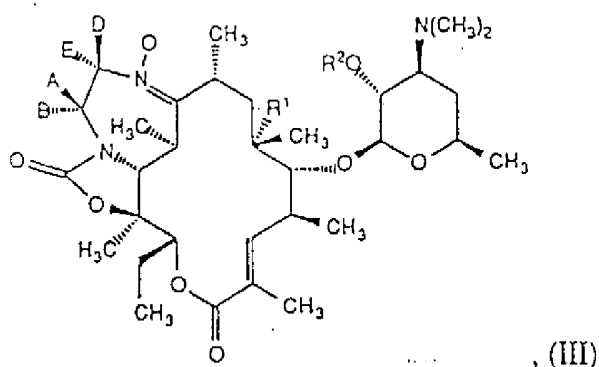
V alternativním provedení alternativního pochodu popsaného bezprostředně nahoře je krok (b) tam uvedený

nahrazen dvěma kroky, které se skládají:

(b') z reakce hydroxylové skupiny bicyklické intermediární sloučeniny se sulfonačním činidlem vybraným ze skupiny, kterou tvoří sulfonylchlorid, anhydrid alkansulfonové kyseliny, anhydrid arensulfonové kyseliny a anhydrid trifluormethansulfonové kyseliny, v aprotickém rozpouštědle při -78°C , aby se získala intermediární sloučenina, u níž byla hydroxylová skupina zaměněna za skupinu esteru kyseliny sulfonové; a

(b'') z reakce esteru sulfonové kyseliny z kroku (b') s azidem alkalického kovu v aprotickém rozpouštědle od kolem 0°C do kolem 100°C , aby se získala druhá azidová intermediární sloučenina.

Předkládaný vynález také poskytuje způsob přípravy sloučeniny, která má vzorec (III):



kde

A, B, D a E jsou nezávisle zvoleny ze skupiny obsahující:

- (a) vodík;
- (b) alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$ případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny obsahující:
 - (I) aryl;
 - (II) substituovaný aryl;
 - (III) heteroaryl;

- (IV) substituovaný heteroaryl;
- (V) heterocykloalkyl
- (VI) hydroxyl;
- (VII) alkoxy C_1-C_6 ;
- (VIII) halogen zahrnující Br, Cl, F nebo I;

a

- (IX) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem C_1-C_6 , nebo R^3 a R^4 spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh, který, pokud je 5- až 7členný, může případně obsahovat heterofunkci tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl C_1-C_6)-, -N(arylalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný arylalkyl C_1-C_6)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroarylalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný heteroarylalkyl C_1-C_6), -S- nebo $-S(O)_n$, kde n je 1 nebo 2;

- (c) cykloalkyl C_3-C_7 ;
- (d) aryl;
- (e) substituovaný aryl;
- (f) heteroaryl;
- (g) substituovaný heteroaryl;
- (h) heterocykloalkyl;
- (i) skupina vybraná z volby (b) substituovaná dále $-M-R^5$, kde M je vybráno ze skupiny obsahující
 - (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 či 2; a

(gg) $-C(=NH)-NH$; a

R^5 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

(aaa) alkyl C_1-C_6 , případně substituovaný
substituentem zvoleným ze skupiny obsahující:

(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

jakoukoliv dvojici tvořenou AB, AD, AE, BD nebo DE branou
spolu s atomem nebo atomy, ke kterým jsou připojeny, tak, aby
vytvořily tři až sedmičlenný kruh obsahující případně
heterofunkci tvořenou z:

$-O-$,

$-NH-$,

$-N(\text{alkyl } C_1-C_6)-$,

$-N(\text{arylalkyl } C_1-C_6)-$,

$-N(\text{substituovaný arylalkyl } C_1-C_6)-$,

$-N(\text{heteroarylalkyl } C_1-C_6)-$,

$-N(\text{substituovaný heteroarylalkyl } C_1-C_6)-$,

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

$-C(O)-NH-$;

$-C(O)-NR^5-$, kde R^5 je jak je definováno shora;

$-NH-C(O)-$;

$-NR^5-C(O)-$, kde R^5 je jak je definováno shora; a

$-C(=NH)-NH-$;

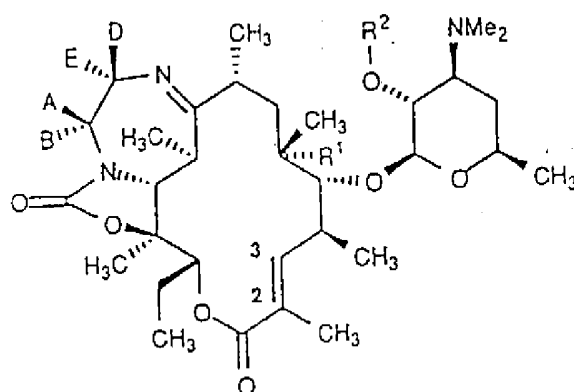
R^1 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

(a) vodík;

- (b) hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C_1-C_{12} ;
- (d) O-CO-alkyl C_1-C_6 ;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ; a

R^2 je vodík nebo hydroxyl chránící skupina;
příčemž tento způsob zahrnuje:

- (a) reakci sloučeniny mající vzorec (II):



(II).

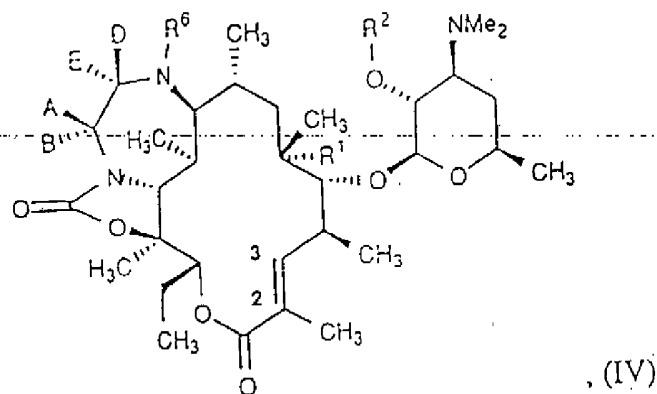
kde R^1 je jako nahoře nebo je hydroxyl chránící skupinou a R^2 , A, B, D a E jsou jak je definováno svrchu, s vhodným oxidačním činidlem pro oxidaci iminového dusíku na nitron a dusíkového atomu v desosaminové části na N-oxid, aby se získal N-oxidovaný intermediát; a

(b) působení redukčního činidla na N-oxidovaný intermediát pro redukci desosaminového N-oxidu, extrahování, případně odstranění chránící skupiny a izolování požadované sloučeniny.

Preferované provedení postupu bezprostředně uvedeného nahoře je takové, že se oxidační činidlo v kroku (a) vybírá ze skupiny tvořené peroxidem vodíku a peroxykarboxylovou kyselinou a redukční činidlo v kroku (b) se volí ze skupiny sestávající z trifenylyfosfinu a vodíku za přítomnosti

katalyzátoru.

Vynález poskytuje dále způsob pro přípravu sloučeniny, která má vzorec (IV):



, (IV)

kde

A, B, D a E jsou nezávisle zvoleny ze skupiny obsahující:

- (a) vodík;
- (b) alkyl C₁-C₆ případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl;
- (IV) substituovaný heteroaryl;
- (V) heterocykloalkyl
- (VI) hydroxyl;
- (VII) alkoxy C₁-C₆;
- (VIII) halogen zahrnující Br, Cl, F nebo I;

a

- (IX) NR³R⁴, kde R³ a R⁴ jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem C₁-C₆, nebo R³ a R⁴ spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh, který, je-li 5- až 7členný, může

případně obsahovat heterofunkci tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl C₁-C₆)-, -N(aryl)-, -N(arylalkyl C₁-C₆)-, -N(substituovaný arylalkyl C₁-C₆)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroarylalkyl C₁-C₆)-, -N(substituovaný heteroarylalkyl C₁-C₆), -S- nebo -S(O)_n, kde n je 1 nebo 2;

- (c) cykloalkyl C₃-C₇;
- (d) aryl;
- (e) substituovaný aryl;
- (f) heteroaryl;
- (g) substituovaný heteroaryl;
- (h) heterocykloalkyl; a
- (i) skupina vybraná z volby (b) substituovaná dále -M-R⁵, kde M je vybráno ze skupiny obsahující
 - (aa) -C(O)-NH-;
 - (bb) -NH-C(O)-;
 - (cc) -NH-;
 - (dd) -N(CH₃)-;
 - (ee) -O-;
 - (ff) -S(O)_n-, kde n je 0, 1 či 2; a
 - (gg) -C(=NH)-NH; a

R⁵ je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

- (aaa) alkyl C₁-C₆, případně substituovaný substituentem zvoleným ze skupiny obsahující:
 - (I) aryl;
 - (II) substituovaný aryl;
 - (III) heteroaryl; a
 - (IV) substituovaný heteroaryl;
- (bbb) aryl;
- (ccc) substituovaný aryl;

18.01.99

(ddd) heteroaryl;

(eee) substituovaný heteroaryl; a

(fff) heterocykloalkyl; nebo

jakoukoliv dvojici tvořenou AB, AD, AE, BD nebo DE branou spolu s atomem nebo atomy, ke kterým jsou připojeny tak, aby vytvořily tři až sedmičlenný kruh obsahující případně heterofunkci tvořenou z:

-O-,

-NH-,

-N(alkyl C_1-C_6)-,

-N(arylalkyl C_1-C_6)-,

-N(substituovaný arylalkyl C_1-C_6)-,

-N(heteroarylalkyl C_1-C_6)-,

-N(substituovaný heteroarylalkyl C_1-C_6)-,

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

-C(O)-NH-;

-C(O)-NR⁵-, kde R⁵ je jak je definováno shora;

-NH-C(O)-;

-NR⁵-C(O)-, kde R⁵ je jak je definováno shora; a

-C(=NH)-NH-;

R¹ je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

(a) vodík;

(b) hydroxyskupinu;

(c) O-alkyl C_1-C_{12} ;

(d) O-CO-alkyl C_1-C_6 ;

(e) O-CO-NH₂;

(f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a

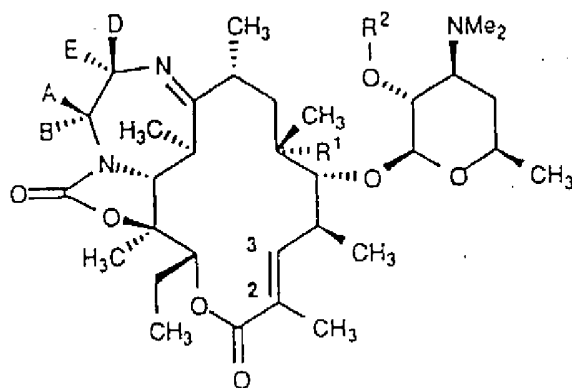
(g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ; a

R² je vodík nebo hydroxyl chránící skupina;

R⁶ je vodík nebo alkyl C_1-C_6 ;

přičemž tento způsob zahrnuje:

(a) reakci sloučeniny mající vzorec:



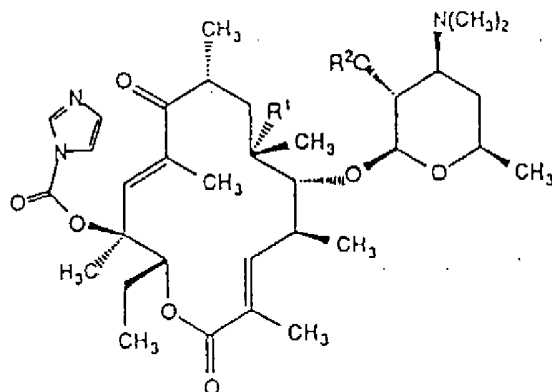
kde R^1 je jako nahoře nebo je hydroxyl chránicí skupinou a R^2 , A, B, D a E jsou jak je definováno svrchu, s redukčním činidlem ve vhodném rozpouštědle, aby se získala požadovaná sloučenina, kde R^6 je H;

(b) případně reduktivní aminoalkylaci produktu z kroku (a) redukčním činidlem za přítomnosti prekursoru alkylskupiny C_1-C_6 , aby se získala požadovaná sloučenina, kde R^6 je alkyl C_1-C_6 ; a

(c) extrahování, případně odstranění chránicí skupiny a izolování požadované sloučeniny.

Preferované provedení postupu bezprostředně uvedeného nahoře je to, při němž se v kroku (a) a v případném kroku (b) vybírá redukční činidlo ze skupiny tvořené kyanoborohydridem sodným, borohydridem sodným, triacetoxyborohydridem sodným, komplexem boran-tetrahydrofuran a komplexem boran-piperidin.

Vynález také poskytuje nový meziprodukt, který má vzorec:



kde R^1 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

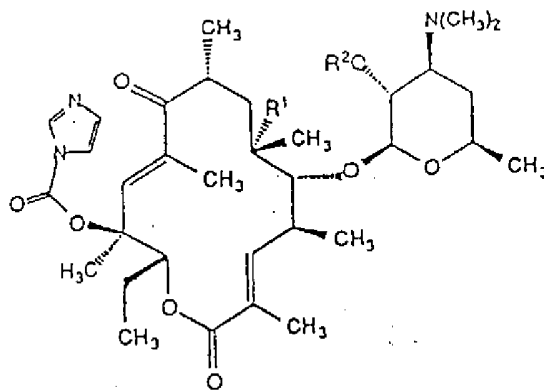
- (a) vodík;
- (b) chráněnou hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C_1-C_{12} ;
- (d) O-CO-alkyl C_1-C_6 ;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ; a

R^2 je vodík nebo hydroxyl chránící skupina.

Preferovaným meziproduktem je ten, kde R^1 je O-alkyl C_1-C_{12} .

Ještě výhodnějším meziproduktem je ten, kde R^1 je methoxyskupina.

Předkládaný vynález také poskytuje způsob přípravy sloučeniny vzorce:

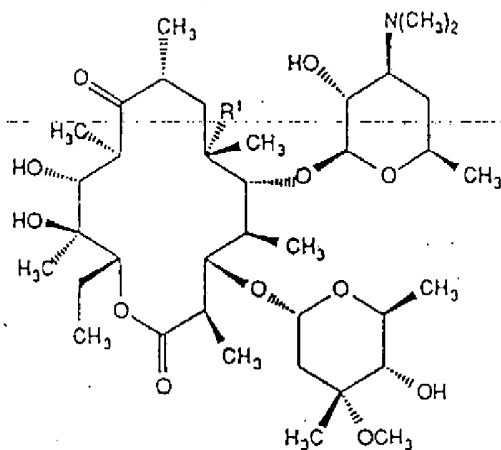


kde R^1 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

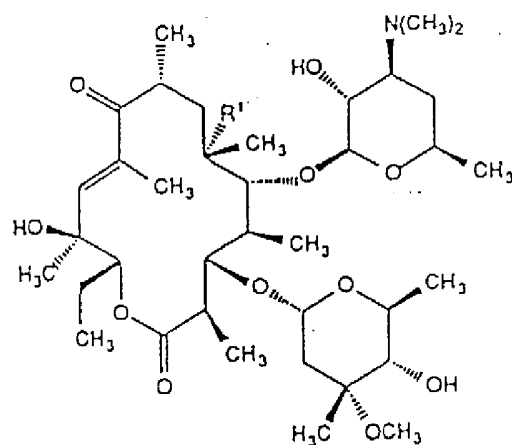
- (a) vodík;
- (b) chráněnou hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C_1-C_{12} ;
- (d) O-CO-alkyl C_1-C_6 ;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ; a

R^2 je vodík nebo hydroxyl chránicí skupina;
příčemž tento způsob obsahuje:

(a) reakci erythromycinu A, který má vzorec:

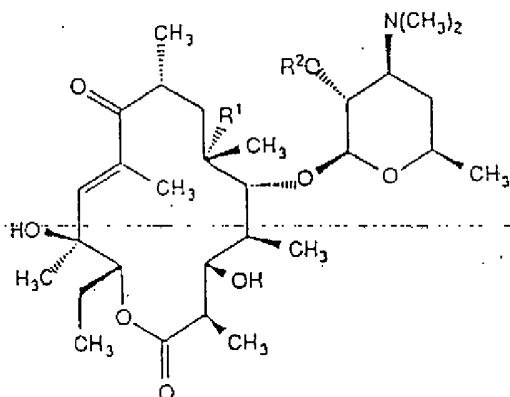


kde R^1 je jak definováno nahoře, s dehydratačními činidly obsahujícími organický uhličitán v přítomnosti base v aprotickém rozpouštědle při bodu varu, při které vzniká intermediární sloučenina, jejíž vzorec je:



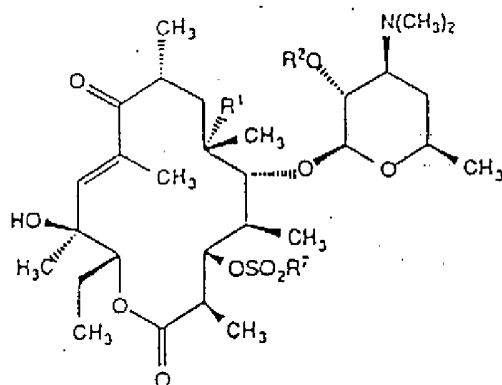
(b) hydrolytické odstranění kladinosového zbytku z intermediární sloučeniny z kroku (a) působením silné kyseliny ve zředěné koncentraci ve vodném alkoholu při teplotě okolí po dobu kolem 0,5 až kolem 24 hodin,

extrahování a případné izolování sloučeniny mající vzorec:



(c) reakce sloučeniny z kroku (b) s vhodným chránicím činidlem pro hydroxyskupinu v aprotickém rozpouštědle a extraktivní izolace sloučeniny, kde R^2 je chránicí skupina pro hydroxyl;

(d) působení sulfonačního činidla na roztok sloučeniny z kroku (c) při od cca 0 °C do okolní teploty po dobu kolem 1 hodiny do kolem 24 hodin a extraktivní izolace sloučeniny mající vzorec:



kde R^7 je alkyl nebo aryl;

(e) dehydratace sloučeniny z kroku (d) s hydridovou basí v přítomnosti karbonyldiimidazolu v aprotickém rozpouštědle při teplotě od asi -20 °C do asi 70 °C po dobu od kolem 0,5

hodiny do kolem 10 dní a extrakce, případně odstranění chránicí skupiny a izolace požadované sloučeniny.

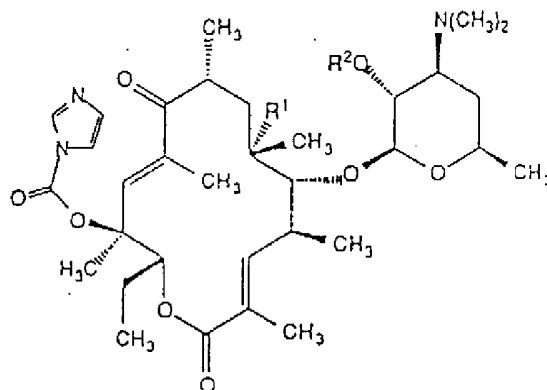
U preferovaného provedení bezprostředně svrchu uvedeného způsobu, dehydratačními činidly v kroku (a) jsou organické uhličitany, které se volí ze skupiny tvořené ethylenkarbonátem, propylenkarbonátem, trimethylenkarbonátem, dipropylkarbonátem, dibenzyl karbonátem, isobutylkarbonátem, dimethyl karbonátem a diethyl karbonátem v přítomnosti base volené ze skupiny, do níž patří triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin, 2,6-dimethylpyridin, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en, N-methylmorfolin, N-methylpiperidin, uhličitán sodný, uhličitán draselný a hydrogenuhličitán sodný; v kroku (b) se alkohol volí ze skupiny, do níž patří methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, isobutylalkohol a terc. butylalkohol a kyselina se volí ze skupiny, kterou tvoří kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dichlorooctová a kyselina trichlorooctová; v kroku (c) se hydroxyl chránicí činidlo volí ze skupiny, kterou tvoří acetylchlorid, acetanhydrid, anhydrid kyseliny benzoové, chlormravenčan benzylnatý, trimethylsilyl chlorid a triethylsilyl chlorid, aprotické rozpouštědlo se volí ze skupiny tvořené methylenchloridem, chloroformem, dimethylformamidem, tetrahydrofuranem, N-methylpyrrolidinonem a jejich směsemi; v kroku (d) se sulfonylační činidlo volí ze skupiny sestávající z anhydridu kyseliny methansulfonové, methansulfonylchloridu, ethansulfonylchloridu a p-toluensulfonylchloridu a base se volí ze skupiny, která je definována v kroku (a) nahoře; v kroku (e) se hydridová base vybírá ze skupiny, do níž patří hydrid sodný, hydrid draselný, a hydrid lithný v aprotickém rozpouštědle jak je definováno pro krok (c).

V preferovanějším provedení výše bezprostředně uvedeného

způsobu je R^1 H a kroky (d) a (e) se nahradí jedním stupněm (d'), který tvoří:

(d') zpracování sloučeniny z kroku (c) s hexamethyldisilazanem sodným při přibližně $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ v inertní atmosféře, následované přidáváním karbonyldiimidazolu při zhruba $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do kolem teploty okolí po asi 15 minut až 6 hodin a extrahování, případně odstranění chránicí skupiny a izolování požadované sloučeniny.

Předkládaný vynález také poskytuje alternativní způsob přípravy nového meziproduktu 3-deskladinoso-2,3-anhydro-erythromycinu vzorce:



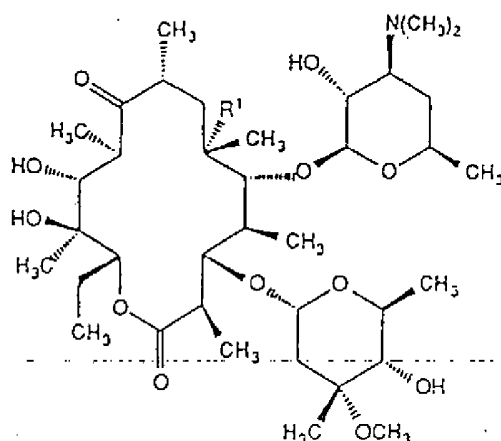
kde

R^1 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

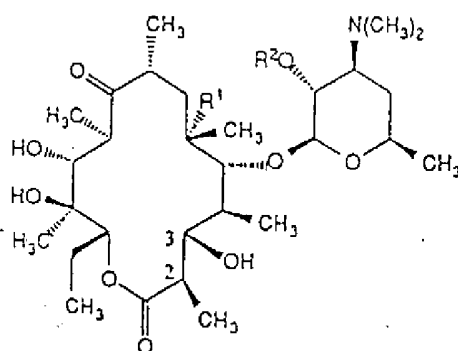
- (a) vodík;
- (b) chráněnou hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C_1-C_{12} ;
- (d) O-CO-alkyl C_1-C_6 ;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ; a

R^2 je vodík nebo hydroxyl chránicí skupina; přičemž tento způsob zahrnuje:

- (a) hydrolytické odstranění kladinosového zbytku z molekuly erythromycinu A vzorce:

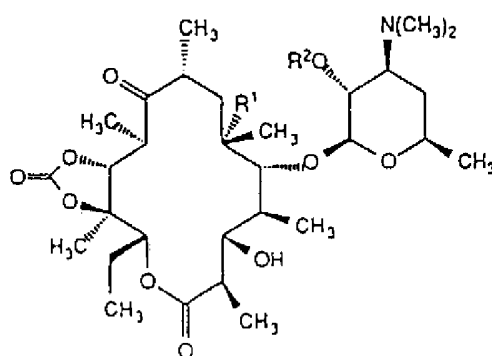


v němž R^1 je jak je popsáno svrchu, reakcí ve vodně alkoholické suspensi se silnou kyselinou ve zředěné koncentraci při teplotě okolí po dobu 0,5 až 24 hodin, extrahování a případné izolování prvního meziproduktu o vzorci:



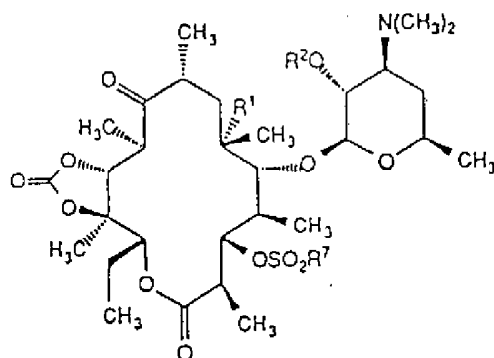
(b) případné působení vhodného činidla pro chránění hydroxyskupiny na první intermediát, extrakční izolaci druhého intermediátu, který má vzorec sloučeniny z kroku (a), v němž R^2 je chránicí skupina pro hydroxyl;

(c) reakci druhého intermediátu s přebytkem karbonylačního činidla a zpracování vodného roztoku izolaci třetího intermediátu, který má vzorec:



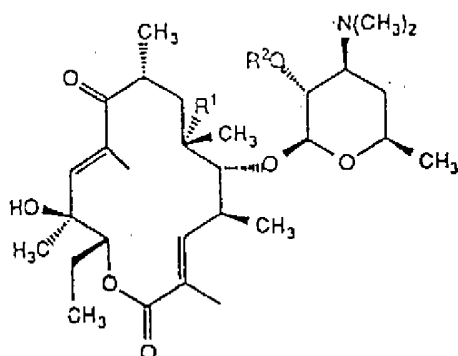
v němž R^1 nemůže být vodík, ale jinak je jak je svrchu definováno;

(d) působení sulfonylačního činidla na třetí intermediát od zhruba 0 °C do okolní teploty po dobu asi 1 hodiny až asi 24 hodin, extraktivní izolaci čtvrté intermediální sloučeniny, jejíž vzorec je:



v němž R^7 je alkyl nebo aryl;

(e) působení base na čtvrtou intermediální sloučeninu, extrahování a případnou izolaci pro získání páté intermediální sloučeniny se vzorcem:



(f) reakci pátého intermediátu s hydridovou basí a karbonyldiimidazolem v aprotickém rozpouštědle při teplotě od kolem -20°C do kolem 70°C po dobu kolem 0,5 hodiny do kolem 10 dní a extrahování, případně odstranění chránicí skupiny a izolování požadované sloučeniny.

V preferovaném provedení bezprostředně nahoře uvedeného způsobu se v kroku (a) alkohol volí ze skupiny, do níž patří methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, isobutylalkohol a terc. butylalkohol a kyselina se volí ze skupiny, kterou tvoří kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dichloroctová a kyselina trichloroctová; v kroku (b) se hydroxyl chránicí činidlo volí ze skupiny, kterou tvoří acetylchlorid, acetanhydrid, anhydrid kyseliny benzoové, chlormravenčan benzylnatý, trimethylsilyl chlorid a triethylsilyl chlorid a aprotické rozpouštědlo se volí ze skupiny tvořené methylenchloridem, chloroformem, dimethylformamidem, tetrahydrofuranem, N-methylpyrrolidinonem a jejich směsemi; v kroku (c) se karbonylační činidlo volí ze skupiny, kterou tvoří fosgen, difosgen a trifosgen; v kroku (d) se sulfonylační činidlo volí ze skupiny sestávající z anhydridu kyseliny methansulfonové, methansulfonylchloridu, ethansulfonylchloridu a p-toluensulfonylchloridu; v kroku (e) se base volí ze skupiny, do níž patří triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin, 2,6-dimethylpyridin, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en, N-methylmorfolin, N-methylpiperidin, uhličitán sodný, uhličitán draselný a hydrogenuhličitán sodný; v kroku (f) se hydridová base vybírá ze skupiny, do níž patří hydrid sodný, hydrid draselný, a hydrid lithný.

V provedení způsobu uvedeného bezprostředně nahoře, kterému se dává více přednost, je v kroku (b) chránicí skupinou pro hydroxyl anhydrid kyseliny benzoové a R^2 je benzoyl a kroky (c), (d) a (e) jsou nahrazeny jedním krokem

(c') spočívajícím:

(c') na působení hexamethyldisilazanu sodného na sloučeninu z kroku (b) při přibližně $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ v inertní atmosféře, následovaném přidáváním karbonyldiimidazolu při zhruba $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do okolní teploty po asi 15 minut až 6 hodin a extrahování, případně odstranění ochranní skupiny a izolování požadované sloučeniny.

Zde používané termíny "alkyl $\text{C}_1\text{-C}_3$ ", "alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", "alkyl $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ " nebo "alkyl $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ " se vztahují na přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové zbytky obsahující mezi jedním a třemi, jedním a šesti, jedním a dvanácti nebo jedním a osmnácti uhlíkovými atomy. Příklady $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylových zbytků zahrnují methyl, ethyl, propyl a isopropyl, příklady $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylových zbytků zahrnují, ale neomezují se na methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, terc. butyl, neopentyl a n-hexyl, příklady $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkylových zbytků zahrnují všechny z předcházejících příkladů a na příklad n-heptyl, oktyl, n-decyl, n-undecyl a n-dodecyl a příklady $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ alkylových zbytků zahrnují všechny z předcházejících příkladů a na příklad n-tridekan, n-tetradecan, n-pentadekan, n-hexadekan, n-heptadekan a n-oktadekan.

Zde používaný termín "alkoxy $\text{C}_1\text{-C}_6$ " se vztahuje na $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkylový zbytek jak byl dříve definován, připojený ke zbytku matečné molekuly prostřednictvím kyslíkového atomu. Příklady alkoxy $\text{C}_1\text{-C}_6$ ale nejsou omezeny na methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, terc. butoxy, neopentoxy a n-hexoxy.

Termín " $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylamino", jak je zde používán, se vztahuje na jednu nebo dvě $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylskupiny, jak před tím definováno, připojenou ke zbytku matečné molekuly prostřednictvím dusíkového atomu. Příklady $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylamino skupin zahrnují, ale neomezují se na methylamino,

dimethylamino, ethylamino, diethylamino a propylamino.

Termín "aprotické rozpouštědlo", jak se zde používá, se vztahuje k rozpouštědlu, které je relativně inertní vůči protonové aktivitě, tj. nepůsobí jako donor protonů. Příklady zahrnují, ale neomezují se jen na uhlovodíky, jako na příklad hexan a toluen, halogenuhlovodíky jako na příklad methylenchlorid, ethylenchlorid, chloroform a podobné, heterocyklické sloučeniny jako na příklad tetrahydrofuran a N-methylpyrrolidinon, ethery jako diethylether a bis-methoxymethylether, stejně jako různé jiné sloučeniny jako dimethylformamid, acetonitril, aceton a ethylacetát. Takové sloučeniny jsou odborníkům dobře známe a odborníkům bude samozřejmě, že jednotlivá rozpouštědla nebo jejich směsi mohou být preferovány pro specifické sloučeniny a reakční podmínky v závislosti na takových faktorech jako je na příklad rozpustnost reagentů, reaktivita reagentů a preferovaná teplotní rozmezí. Další diskuse týkající se aprotických rozpouštědel lze nalézt v učebnicích organické chemie nebo ve specialisovaných monografiích, na příklad: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4. vydání, vydal A. Riddick a spol., svazek II v Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Zde užívaný termín "aryl" se vztahuje na karbocyklickou aromatickou skupinu zahrnující, ale neomezující se na fenyl, 1- nebo 2-naftyl a podobně.

Termín "cykloalkyl C_3-C_5 a cykloalkyl C_3-C_7 ", jak se zde používá, se vztahuje na karbocyklické skupiny 3 až 5 nebo respektivně 3 až 7 uhlíků na příklad cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl.

Termín "alkyl C_1-C_3 -cykloalkyl C_3-C_5 ", jak se zde používá, se vztahuje na C_3-C_5 cykloalkylový zbytek, jak je svrchu definován, ke kterému je nahrazením vodíkového atomu

připojen C_1-C_3 alkylový zbytek.

Zde užívané termíny "halo" a "halogen" se vztahují na atom volený mezi fluorem, chlorem, bromem a jodem.

Termín "halogenalkyl C_1-C_3 ", jak se zde používá, se vztahuje na alkylskupinu C_1-C_3 , tak jak je shora definována, u níž byly její 1, 2 nebo 3 vodíkové atomy nezávisle substituovány halogenatomem.

Termínem "heteroaryl", zde užívaným, se rozumí cyklický aromatický zbytek, který má kruh od pěti do deseti atomů, z nichž jeden atom kruhu je volen mezi S, O a N; žádný, jeden nebo dva atomy kruhu jsou dalšími heteroatomy nezávisle volenými mezi S, O nebo N a zbývající atomy kruhu jsou uhlík; cyklický aromatický zbytek je ke zbytku molekuly připojen prostřednictvím jakéhokoliv atomu, který je součástí kruhu jako je na příklad pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thienyl, furanyl, chinolinyl, isochinolinyl a podobně.

Zde používaný termín "heterocykloalkyl" se vztahuje na nearomatický 5-, 6- nebo 7-členný kruh nebo bicyklickou či tricyklickou skupinu tvořenou spojenými šestičlennými kruhy majícími mezi jedním a třemi heteroatomy volenými nezávisle mezi kyslíkem, sírou a dusíkem, kde (I) každý pětičlenný kruh má od 0 do 1 dvojných vazeb, každý šestičlenný kruh má od 0 do 2 dvojných vazeb, (II) dusík a síra jako heteroatomy mohou být případně oxidovány, (III) dusíkový heteroatom může být případně kvaternisován a (IV) kterýkoliv z heterocyklických kruhů může být kondensován s benzenovým kruhem. Reprezentativní, ale jen na ně se neomezující heterocykly představuje pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, isoxalidinyl, morfolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl a tetrahydrofuryl.

"Chránicí skupina pro hydroxyl", jak se tu používá, se vztahuje na snadno odstranitelnou skupinu, o níž je známo, že chrání hydroxylovou skupinu proti nežádoucí reakci během syntetických pochodů a lze ji selektivně odstranit. Používání chránicích skupin pro hydroxyl je v oboru běžné pro chránění skupin proti nežádoucím reakcím během syntetické procedury a mnohé takové chránicí skupiny jsou známy, viz na příklad T.H. Greene a P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley & Sons, New York (1991). Příklady chránicích skupin pro hydroxyl představují, ale neomezují se jen na ně, methylthiomethyl, terc. dimethylsilyl, terc. butyldifenylsilyl, acyl substituovaný aromatickou skupinou a tak podobně.

Termín "chráněná hydroxyskupina" se vztahuje na hydroxylovou skupinu chráněnou chránicí skupinou pro hydroxyl, jak definováno shora, a zahrnuje na příklad skupiny jako benzoyl, acetyl, trimethylsilyl, triethylsilyl a methoxymethyl.

Termín "protogenní organické rozpouštědlo" jak je zde používán, se vztahuje na rozpouštědlo, které tíhne k uvolňování protonů, jako je alkohol, na příklad methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, terc. butylalkohol a podobně. Odborníkům jsou taková rozpouštědla dobře známa a odborníkům bude samozřejmé, že jednotlivá rozpouštědla nebo jejich směsi mohou být preferovány pro specifické sloučeniny a reakční podmínky v závislosti na takových faktorech jako je na příklad rozpustnost reagentů, reaktivita reagentů a preferovaná teplotní rozmezí. Další diskuse týkající se protogenních rozpouštědel lze nalézt v učebnicích organické chemie nebo ve specializovaných monografiích, na příklad: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4. vydání, vydal A. Riddick a spol., svazek II v Techniques of Chemistry Series,

John Wiley & Sons, NY, 1986.

Termín "substituovaný aryl", který je zde používán se vztahuje na arylový zbytek, jak je zde definován, substituovaný nezávislou náhradou jednoho, dvou nebo tří vodíkových atomů v něm, za Cl, Br, F, I, OH, kyano, merkapto, nitro, alkyl C_1-C_3 , halogenalkyl C_1-C_3 , alkoxy C_1-C_6 , thioalkoxy C_1-C_6 , methoxymethoxy, amino, alkylamino C_1-C_3 , di(alkyl C_1-C_3)amino, formyl, karboxy, alkoxykarbonyl, C_1-C_3 alkyl-CO-O-, C_1-C_3 alkyl-CO-NH- nebo karboxamid; s výjimkou toho, že tetrafluorofenyl a pentafluorofenyl jsou rovněž zahrnovány do definice "substituovaný aryl".

Termín "substituovaný heteroaryl", který je zde používán, se vztahuje na heteroarylový zbytek, jak je zde definován, substituovaný nezávislou náhradou jednoho, dvou nebo tří vodíkových atomů v něm, za Cl, Br, F, I, OH, alkyl C_1-C_3 , alkoxy C_1-C_6 , methoxymethoxy, amino nebo alkylamino C_1-C_3 , nebo se může vztahovat na monooxo substituovanou heteroarylaloučeninu, jako je na příklad 4-oxo-1H-chinolin.

Termín "substituovaný heterocykloalkyl", který je zde používán, se vztahuje na heterocykloalkylový zbytek, jak je zde definován, substituovaný nezávislou náhradou jednoho, dvou nebo tří vodíkových atomů v něm, za Cl, Br, F, I, OH, kyano, merkapto, nitro, alkyl C_1-C_3 , halogenalkyl C_1-C_3 , alkoxy C_1-C_6 , thioalkoxy C_1-C_6 , methoxymethoxy, amino, alkylamino C_1-C_3 , di(alkyl C_1-C_3)amino, karboxaldehydo, karboxy, alkoxykarbonyl, C_1-C_3 alkyl-CO-O-, C_1-C_3 alkyl-CO-NH- nebo karboxamid.

Ve sloučeninách podle předkládaného vynálezu se mohou vyskytovat početná asymetrická centra. Kromě toho, kde je to poznamenáno jinak, předkládaný vynález počítá s různými stereoisomery a jejich směsemi. Podle toho, pokud je vazba představována vlnkou rozumí se tím, že může být přítomna směr stereoisomerů, nebo individuální isomer přiřazené nebo

nepřiřazené stereoorientace.

Jak se zde používá termín "farmaceuticky přijatelná sůl", vztahuje se k těm solím, které jsou v rozsahu zdravého medicinského úsudku vhodné k používání při kontaktu s lidskými tkáněmi a tkáněmi nižších živočichů bez nenáležité toxicity, iritace, alergických reakcí a podobně a jsou souměřitelné s rozumným poměrem prospěch/risiko. Farmaceuticky přijatelné soli jsou v oboru dobře známé. Na příklad S.M. Berge *a spol.* popisuje detailně farmaceuticky přijatelné soli v J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977) a zde se na to odkazuje. Soli mohou být připravovány *in situ* během konečné isolace a čištění sloučenin podle vynálezu, nebo odděleně reakcí volné basické funkce s vhodnou organickou kyselinou. Příklady farmaceuticky přijatelných, adičních solí s netoxickými kyselinami jsou soli aminoskupiny, které vznikají s anorganickými kyselinami jako kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou sírovou a kyselinou chloristou nebo organickými kyselinami jako kyselinou octovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou maleinovou, kyselinou vinnou, kyselinou citronovou, kyselinou jantarovou nebo kyselinou malonovou nebo vznikají pomocí jiných způsobů, které se v oboru používají, jako je výměna iontů. Další farmaceuticky přijatelné soli zahrnují adipát, alginát, askorbát, aspartát, benzensulfonát, benzoát, hydrogensulfát, borát, butyrát, sůl kyseliny kafrové, kafrsulfonát, citrát, cyklopentanpropionát, diglukonát, dodecylsulfát, ethansulfonát, mravenčan, fumarát, glukohexonát, glycerofosfát, glukonát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, hydrojodid, 2-hydroxyethansulfonát, laktobionát, laktát, laurát, laurylsulfát, jablečnan, maleinát, malonát, methansulfonát, 2-naftalensulfonát, nikotinát, dusičnan, oleát, palmitát, pamoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, fosfát, pikrát, pivalát, propionát, stearát,

sukcinát, sulfát, tartarát, thiokyanát, p-toluensulfonát, undekanoát, valeráty a podobné. Reprezentativní alkalické soli a soli alkalických zemin zahrnují soli sodné, lithné, draselné, vápenaté, hořečnaté a podobné. Další farmaceuticky přijatelné soli pokud jsou příslušné, zahrnují netoxické amonium, kvarterní amonium a aminové kationty, vznikající s partnery jako je halogenid, hydroxid, karboxylát, sulfát, fosfát, nitrát, sulfonát s nižším alkylem a arylsulfonát.

Jak je zde používán termín "farmaceuticky přijatelný ester", vztahuje se na estery, které hydrolysuji *in vivo* a zahrnuje ty, které se v lidském těle snadno štěpí a uvolňují matečnou sloučeninu nebo její sůl. Vhodné estery představují na příklad ty, které jsou odvozeny od farmaceuticky přijatelných alifatických karboxyloxy kyselin, zejména alkanových, alkenových, cykloalkanových a alkandiových kyselin, u kterých je výhodné, když alkylový nebo alkenylový zbytek nemá více než 6 uhlíkových atomů. Příklady jednotlivých esterů zahrnují mravenčany, octany, propionáty, butyráty, akryláty a ethylsukcináty.

Farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu obsahují účinné množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu formulované spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči. Jak je zde používán termín "farmaceuticky přijatelný nosič", je míněna netoxická, inertní pevná látka, polotuhé nebo kapalné plnidlo, ředidlo, enkapulační materiál nebo pomocná formulace nějakého typu. Některé příklady materiálů, které mohou sloužit jako farmaceuticky přijatelné nosiče jsou cukry jako laktosa, glukosa a sacharosa; škroby jako pšeničný škrob a bramborový škrob; celulóza a její deriváty jako sodná sůl karboxymethylcelulosy, ethylcelulóza a acetát celulosy; práškový tragant; slad; želatina; mastek; excipienty jako kakaové máslo a vosky pro čípky; oleje jako podzemnicový

olej, bavlníkový olej, saflorový olej, sezamový olej, olivový olej, kukuřičný olej a sojový olej; glykoly, jako propylenglykol; estery jako ethyloléat a ethyllaurát; agar; pufrovací činidla jako hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý; alginová kyselina, nepyrogenní voda; isotonický solný roztok; Ringer-ova soluce, ethylalkohol, roztoky fosforečnanového pufru, stejně jako jiné netoxické kompatibilní lubrikanty jako laurylsulfát sodný a stearát hořečnatý, a také barviva, uvolňující činidla, potahovací činidla, sladidla, ochucovací a parfemační činidla, konzervační činidla a antioxidanty mohou být ve směsi rovněž podle rozhodnutí formulátora přítomny. Farmaceutické komposice podle tohoto vynálezu mohou být podávány lidem a jiným živočichům orálně, rektálně, parenterálně, intracisternálně, intravaginálně, intraperitonálně, topicky (jako prášky, masti nebo kapky), bukálně nebo jako orální či nasální sprej.

Kapalné formy dávek pro orální administraci zahrnují farmaceuticky přijatelné emulse, mikroemulse, roztoky, suspense, sirupy a tinktury. Kromě aktivních sloučenin mohou kapalné formy dávek obsahovat v oboru používaná inertní ředidla jako na příklad vodu nebo jiná rozpouštědla, solubilizační činidla a emulsifikátory jako ethylalkohol, isopropylalkohol, uhličitán ethylnatý, ethylacetát, benzylalkohol, benzyl benzoát, propylenglykol, 1,3-butylen glykol, dimethylformamid, oleje (zvláště pak olej bavlníkový, podzemnicový, kukuřičný, klíčkový, olivový, ricinový a sezamový), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylen glykoly a estery mastných kyselin se sorbitolem a jejich směsí. Vedle inertních ředidel mohou orální komposice také obsahovat adjuvanty jako zvlhčovací činidla, emulsifikační a suspendační činidla, sladidla, ochucovací a parfemační činidla.

Injekční preparáty, na příklad injektovatelné vodné nebo

olejovité suspence, mohou být formulovány podle běžné praxe s použitím vhodných dispergačních nebo zvlhčovacích činidel a činidel suspendačních. Sterilními injektovatelnými preparáty mohou být rovněž sterilní injekční roztoky, suspence nebo emulze v netoxickém parenterálně přijatelném ředidle nebo rozpouštědle, na příklad jako roztok v 1,3-butandiolu. Mezi přijatelnými vehikuly a rozpouštědly, které mohou být použity jsou voda, Ringer-ova soluce, U.S.P. a isotonický roztok chloridu sodného. Vedle toho jsou jako rozpouštědlo nebo suspendační prostředí běžně aplikovány netuhnoucí oleje. Za tímto účelem může být aplikován jakýkoliv nedráždivý netuhnoucí olej včetně syntetických mono- nebo diglyceridů. Kromě toho se v přípravě injekčních přípravků užívají mastné kyseliny jako kyselina olejová.

Injektovatelné formulace lze sterilisovat na příklad filtrací přes bakterie zachycující filtr, nebo přidáváním sterilisačních činidel ve formě sterilních pevných směsí, které mohou být před použitím rozpuštěny nebo dispergovány ve sterilní vodě nebo jiném sterilním injekčním mediu.

Aby se prodloužil účinek léčiva, je často žádoucí zpomalit absorpci léčiva z subkutánní nebo intramuskulární injekce. Toho lze dosáhnout užitím kapalné suspence krystalického nebo amorfního materiálu o malé rozpustnosti ve vodě. Stupeň absorpce léčiva pak závisí na jeho rychlosti rozpouštění, která postupně může záviset na velikosti krystalů a krystalické formě. Alternativně se dosahuje zpomalené absorpce parenterálně podávaného léčiva rozpouštěním léčiva v olejovém vehikulu. Depotní injekční formy se zhotovují pomocí mikroenkapsulačních matic léčiva v biodegradabilních polymerech jako je polylaktid-polyglykolid. V závislosti na poměru léčiva vůči polymeru a povaze jednotlivého použitého polymeru může být kontrolován stupeň uvolňování léčiva. Příklady jiných biodegradabilních

polymerů představují polyorthoestery a polyanhydridy. Depotní injekční formulace se také připravují zachycením léčiva do liposomů nebo mikroemulsí, které jsou kompatibilní s tělesnými tkáněmi.

Kompozice pro rektální nebo vaginální administraci jsou nejlépe čípky, které mohou být připraveny smísením sloučenin podle tohoto vynálezu s vhodnými neiritujícími excipienty nebo nosiči jako je kakaové máslo, polyethylenglykol nebo vosk pro čípky, které jsou tuhé při teplotě okolí, avšak kapalné při tělesné teplotě, a tudíž tají v dutině rekta nebo vaginy a uvolňují účinnou látku.

Tuhé formy dávek pro orální podávání představují kapsle, tablety, pilulky, prášky a granule. V takových tuhých dávkových formách je účinná sloučenina s nejméně jedním inertním, farmaceuticky přijatelným excipientem nebo nosičem jako je citrát sodný nebo dikalcium fosfát a/nebo a) plniva nebo nastavovadla jako škroby, laktosa, sacharosa, glukosa, mannitol a kyselina křemičitá, b) pojidla jako na příklad karboxymethylcelulosa, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidinon, sacharosa a klovatina, c) zvlhčovadla jako glycerol, d) rozmělnovací látky jako agar-agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, alginová kyselina, určité silikáty a uhličitan sodný, e) rozpouštění zpomalující činidla jako parafin, f) urychlovače absorpce jako kvarterní amoniové soli, g) zvlhčovadla jako na příklad cetylalkohol a glycerol monostearát, h) absorbenty jako kaolin a bentonitová zemina, i) lubrikanty jako mastek, stearát vápenatý, stearát hořečnatý, tuhé polyethylenglykoly, laurylsulfát sodný a jejich směsi. V případě kapslí, tablet a pilulek může dávková forma obsahovat také pufrovací činidla.

Tuhé kompozice podobného typu mohou být také aplikovány jako plniva v měkkých i tvrdých plněných kapslích za použití

excipientů jako je laktosa nebo mléčný cukr stejně jako vysokomolekulární polyethylenglykoly a jim podobné.

Pevné formy dávek tablet, dražé, kapslí, pilulek a granulí mohou být připraveny potahované a se slupkami jako jsou stravitelná potahování a jiná potahování tablet běžně užívaná v praxi farmaceutické formulace. Mohou případně obsahovat zneprůhledňující látky a mohou mít také takové složení, že uvolňují aktivní ingredienci(e) pouze nebo přednostně v určité části zažívacího traktu, případně se zpožďovaným účinkem. Příklady obalovaných komposic, které mohou být používány, obsahují polymerní substance a vosky.

Tuhé komposice podobného typu mohou být také aplikovány jako plniva v měkkých i tvrdých plněných kapslích za použití excipientů jako je laktosa nebo mléčný cukr stejně jako vysokomolekulární polyethylenglykoly a jim podobné.

Aktivní sloučeniny mohou být také v mikroenkapsulované formě s jedním nebo více excipienty jak je shora zmíněno. Pevné formy dávek tablet, dražé, kapslí, pilulek a granulí mohou být připraveny potahované a ve slupkách jako jsou stravitelná potahování, uvolňování kontrolující potahování a jiná potahování tablet běžně užívaná v praxi farmaceutické formulace. V takových tuhých formách dávkování může být účinná látka smísena nejméně s jedním inertním zředovadlem jako je sacharosa, laktosa nebo škrob.

Takové dávkovací formy mohou také, jak je obvyklá praxe, obsahovat další látky jiné než inertní zředovadla, např. lubrikanty a jiné tabletovací prostředky jako stearát hořečnatý a mikrokrytalickou celulosu. V případě kapslí, tablet a pilulek mohou dávkové formy obsahovat také pufrovací činidla. Mohou případně obsahovat zneprůhledňující látky a mohou mít také takové složení, že uvolňují aktivní ingredienci(e) pouze nebo přednostně v určité části zažívacího traktu, případně se zpožďovaným účinkem. Příklady

obalovaných komposic, které mohou být používány, obsahují polymerní substance a vosky.

Dávkovací formy pro topickou nebo transdermální aplikaci sloučeniny podle tohoto vynálezu tvoří masti, pasty, krémy, lotiony, gely, prášky, roztoky, spreje, inhalanty nebo náplasti. Účinná komponenta je za sterilních podmínek namíchána s farmaceuticky přijatelným nosičem a podle toho co se požaduje s jakýmkoliv nutnými ochrannými prostředky nebo puffy. Oftalmologické formulace, ušní kapky, oční masti, prášky a roztoky se považují, že patří také do rozsahu tohoto vynálezu.

Masti, pasty, krémy a gely mohou vedle účinné sloučeniny podle tohoto vynálezu obsahovat excipienty jako živočišné a rostlinné tuky, oleje, vosky, parafiny, škrob, tragan, celulosové deriváty, polyethylenglykoly, silikony, bentonity, křemičitou kyselinu, mastek a oxid zinečnatý nebo jejich směsi.

Prášky a spreje mohou vedle účinné sloučeniny podle tohoto vynálezu obsahovat excipienty jako laktosu, mastek, křemičitou kyselinu, hydroxid hlinitý, vápenaté silikáty a práškový polyamid nebo směsi těchto látek. Spreje mohou vedle toho obsahovat obvyklé vyháněče jako jsou chlorfluoruhlovodíky.

Transdermální náplasti mají navíc výhodu v poskytování kontrolovaného dodávání sloučeniny tělu. Takové formy dávek se dělají rozpuštěním nebo rozdělením sloučeniny ve vhodném prostředí. Pro zvýšení proudění sloučeniny přes kůži mohou být také použity prostředky pro zvětšení absorpce. Míra může být kontrolována buď opatřením membrány, která stupeň přestupu řídí, nebo dispergováním sloučeniny v polymerní matici nebo gelu.

Podle způsobů ošetřování podle předkládaného vynálezu se u pacientů, jako jsou lidé nebo nižší savci, bakteriální

infekce ošetřují nebo se jim preventivně předchází tak, že se pacientovi podává terapeuticky efektivní množství sloučeniny podle vynálezu v takovém množství a v takové době jak je nutné k dosažení požadovaného výsledku. Pod "terapeuticky účinným množstvím" sloučeniny podle vynálezu se míní dostatečné množství sloučeniny pro ošetřování bakteriálních infekcí při rozumné míře poměru prospěch/risiko, který se vztahuje na jakékoliv medicínské ošetřování. Avšak rozumí se, že celkové denní použití sloučenin a komposic podle předkládaného vynálezu rozhodne ošetřující lékař v rozsahu platného medicínského posuzování. Specifická terapeuticky účinná úroveň dávky pro každého jednotlivého pacienta bude záviset na rozličných faktorech včetně nemoci, která je léčena a závažnosti nemoci; na účinnosti aplikované konkrétní sloučeniny; na použité specifické komposici; na věku, tělesné hmotnosti, obecném zdraví; na pohlaví a výživě pacienta; na době podávání, způsobu aplikace a rychlosti vyměšování konkrétně použité sloučeniny; na trvání léčení; na léčivech užívaných v kombinaci nebo v koincidenci s určitou použitou sloučeninou a podobnými faktory, které jsou v medicínské praxi obecně známy.

Celková denní dávka sloučenin podle předkládaného vynálezu podávaných lidem nebo jiným savcům v jednotlivých nebo dělených dávkách, může být na příklad v množstvích od 0,01 do 50 mg/kg na tělesnou hmotnost nebo obvykleji od 0,1 do 25 mg/kg na tělesnou hmotnost. Jednotlivá dávka komposic může obsahovat taková množství nebo jejich alikvotní podíly, aby vytvořily denní dávku. Obecně léčebné režimy podle předloženého vynálezu představují pro pacienta, který takové ošetřování potřebuje, podávání od kolem 10 mg do kolem 1000 mg sloučeniny (sloučenin) podle tohoto vynálezu denně v jednotlivých nebo násobných dávkách.

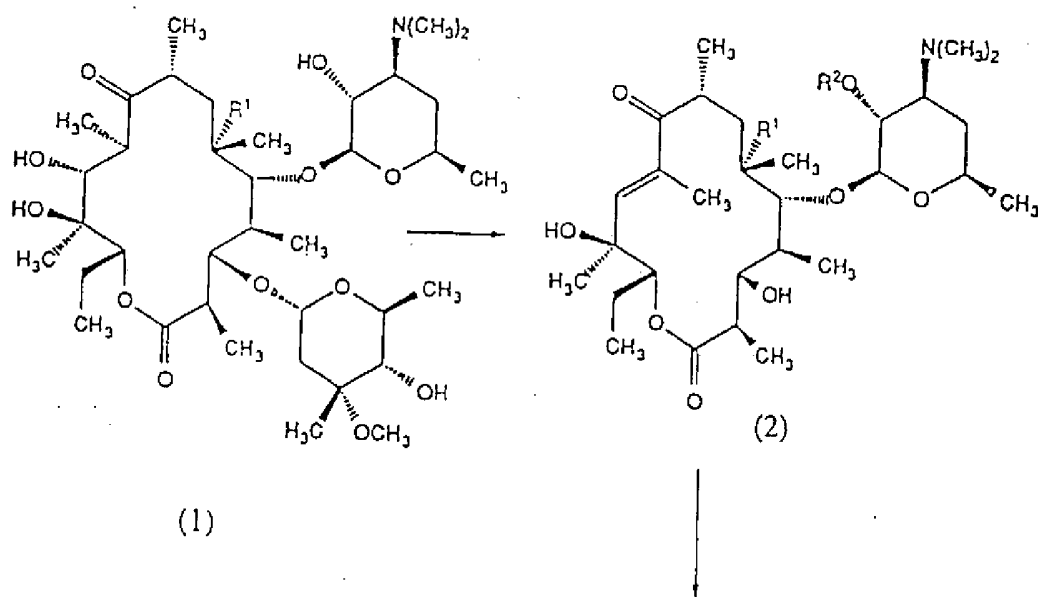
Zkratky, které jsou použity v popisech schematu a příkladů, jež následují jsou: 9-BBN pro 9-borabicyklo[3,3,1]nonan; AIBN pro azo-bis-isobutyronitril; Bu_3SnH pro tributylcínhydrid; CDI pro karbonyldiimidazol; DBU pro 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en; DEAD pro diethylazodikarboxylát; DMAP pro 4-dimethylaminopyridin; DMF pro dimethylformamid; DPPA pro difenylfosforylazid; EtOAc pro ethylacetát; MeOH pro methanol; NaHMDS pro hexamethyldisilazan sodný; $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ pro bis(trimethylsilyl)amid sodný; NMMO pro N-methylmorpholin N-oxid; TEA pro triethylamin; THF pro tetrahydrofuran; TPP pro trifenylfosfin.

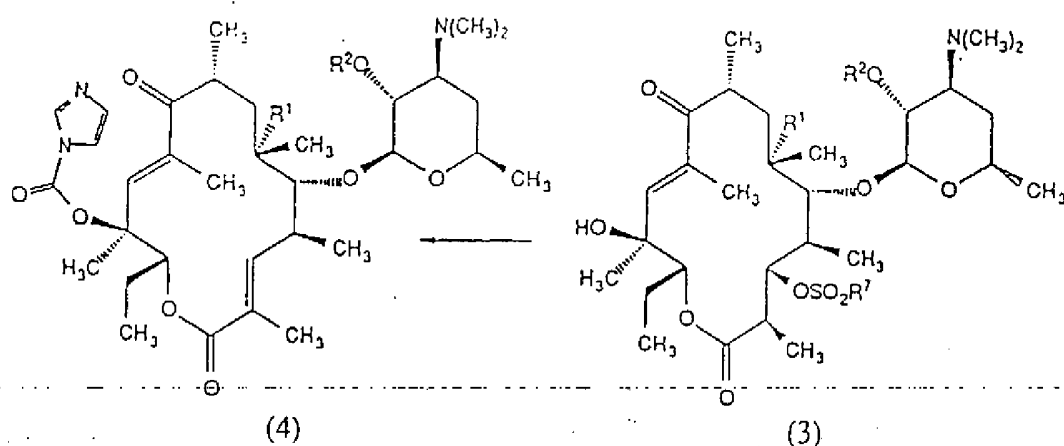
Syntetické metody

Sloučeniny a procesy v předloženém vynálezu budou lépe pochopeny ve spojení s následujícími syntetickými schématy, která ilustrují metody pomocí nichž mohou být připraveny sloučeniny podle vynálezu. Skupiny A, B, D, E, R^1 a R^2 jsou jak bylo definováno svrchu, pokud není níže konstatováno jinak.

Schema 1

Příprava intermediární sloučeniny (4)





Podle schematu 1 je připravována intermediární sloučenina 12-O-acylimidazolid-2,3-anhydroerythromycin (4) používaná jako výchozí materiál ve schemech 3-5 níže. Sloučenina erythromycinu A (1) (kde R^1 je vodík, chráněný hydroxyl, O-C₁-C₁₂ alkyl, O-CO-C₁-C₆ alkyl, O-CO-NH₂, O-CO-NH-CO-C₁-C₁₂ alkyl, nebo O-CO-NH-SO₂-C₁-C₁₂ alkyl a R^2 =H nebo chránicí skupina pro hydroxyl) se dehydratuje v poloze 11 s hydroxylem za vzniku intermediátu (1a, není uveden), který má dvojnou vazbu mezi C₁₀-C₁₁. Dehydrataci lze uskutečnit tak, že se sloučenina (1) podrobí při teplotě zpětného toku v aprotickém rozpouštědle působení organického uhličitanu za přítomnosti base. Vhodné organické uhličitany jsou ethylen karbonát, propylen karbonát, trimethylen karbonát, dipropyl karbonát, dibenzyl karbonát, isobutyl karbonát, dimethyl karbonát a diethyl karbonát, ale není to omezeno jen na ně. Vhodné base, které lze používat jsou na příklad triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin, 2,6-dimethylpyridin, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en, N-methyl-morfolin, N-methylpyrrolidin, N-methylpiperidin, uhličitán sodný, uhličitán draselný a hydrogenuhličitán sodný.

Cukerný zbytek kladinosy se potom z intermediární sloučeniny (1a) odstraní reakcí se zředěnou silnou kyselinou při teplotě okolí po dobu asi 0,5 až asi 24 hodin. Vhodné silné kyseliny představují kyselina chlorovodíková, kyselina

sírová, kyselina dichlorooctová, kyselina trichlorooctová a jim podobné, ale není to omezeno jen na ně. Reakci lze provést se suspenzí reagentů ve vodném alkoholu jako na příklad v methanolu, ethanolu, propanolu, isopropylalkoholu, butanolu, isobutylalkoholu, terc. butylalkoholu. Reakční směs se potom neutralisuje zásadou alkalického kovu, produkt se extrahuje vhodným organickým rozpouštědlem jako je na příklad ether, ethylacetát nebo methylenchlorid, organická vrstva se promyje a vysuší. Sloučenina se případně isoluje, ale nejlépe se zpracovává dále v roztoku.

2'-hydroxyskupina se potom chrání reakcí s vhodným činidlem pro chránění hydroxylové skupiny (viz T.W. Greene a P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2.vydání, John Wiley & Son, Inc., 1991) jako je acetylchlorid, acetanhydrid, anhydrid kyseliny benzoové, chlormravenčan benzylnatý, trimethylsilylchlorid nebo triethylsilylchlorid v aprotickém rozpouštědle, které nepříznivě neovlivňuje reakci, přednostně je to methylenchlorid, chloroform, dimethylformamid, tetrahydrofuran, N-methylpyrrolidinon nebo jejich směsi za přítomnosti base jako na příklad triethylaminu za míchání při okolní teplotě po dobu 0,5 až 24 hodin. Nejlepším chránicím činidlem je trialkylsilylchlorid nebo acetanhydrid. Zpracování extrakcí jako před tím poskytuje požadovaný 2'-chráněný makrolid vzorce (2), kde R^1 je jako nahoře a R^2 je chránicí skupina pro hydroxyl. Jestliže je R^1 chráněná hydroxylová skupina dává se přednost tomu, aby část chránicí skupiny byla stejná jako u R^2 chránicí skupiny.

Sloučeniny vzorce (2) se potom podrobí reakci se sulfonylačním činidlem jako je methansulfonylanhydrid, methansulfonylchlorid, ethansulfonylchlorid nebo p-toluen-sulfonylchlorid za míchání v aprotickém rozpouštědle od kolem 0 °C do okolní teploty po dobu asi 1 až asi 24 hodin. Surový

produkt se izoluje etrakčním postupem podobně jak je nahoře popsáno, aby se získal požadovaný 3'-methansulfonyl makrolid vzorce (3), kde R^7 je alkylový nebo arylový zbytek jako je methyl, ethyl, nebo p-tolyl. Působení hydridové base na sloučeninu (3) v aprotickém rozpouštědle za přítomnosti karbonyldiimidazolu po zpracování extrakcí, poskytuje požadovaný 12-O-acylimidazolid-2,3-anhydromakrolid (4).

Hydridovou basí může být na příklad hydrid sodný, hydrid draselný nebo hydrid lithný a aprotickým rozpouštědlem může být takové jak je svrchu definováno. Reakce může vyžadovat chlazení nebo zahřívání v závislosti na používaných podmínkách. Reakční teplota se může pohybovat od asi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a nejvýhodněji od asi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ přibližně do teploty místnosti. K dokončení může reakce potřebovat kolem 0,5 hodiny do kolem 10 dní a nejlépe kolem 1-5 dní.

V alternativním postupu pro sloučeniny, kde R^1 je H, je možné nahradit sulfonylační a dehydratační stupně nahoře popsané dvěma rozdílnými stupni: nejprve působením NaHMSD v inertní atmosféře při asi od $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do kolem $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$, následované přidáním karbonyldiimidazolu při asi od $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do kolem teploty okolí po dobu kolem 15 minut do asi 6 hodin nebo dokud není reakce dokončena. Sloučenina (4) se získá po uhasnutí reakce a extrakci produktu.

Schema 2 poskytuje alternativní postup syntézy makrolidové sloučeniny (4). Hydrolytické odstranění kladinosového zbytku ze sloučeniny (1), v níž R^1 je jak popsáno ve schematu 1 a R^2 je H, se provede postupem popsaným pro Schema 1, následovaným chráněním 2'-hydroxyskupiny rovněž postupem podle schematu 1, poskytuje makrolidovou sloučeninu (5). Je-li R^1 chráněnou hydroxyskupinou, je výhodné, aby část chránicí skupina byla stejná jako je chránicí skupina R^2 .

Následující reakce sloučeniny (5) s přebytkem karbonylačního činidla jako je na příklad fosgen, difosgen

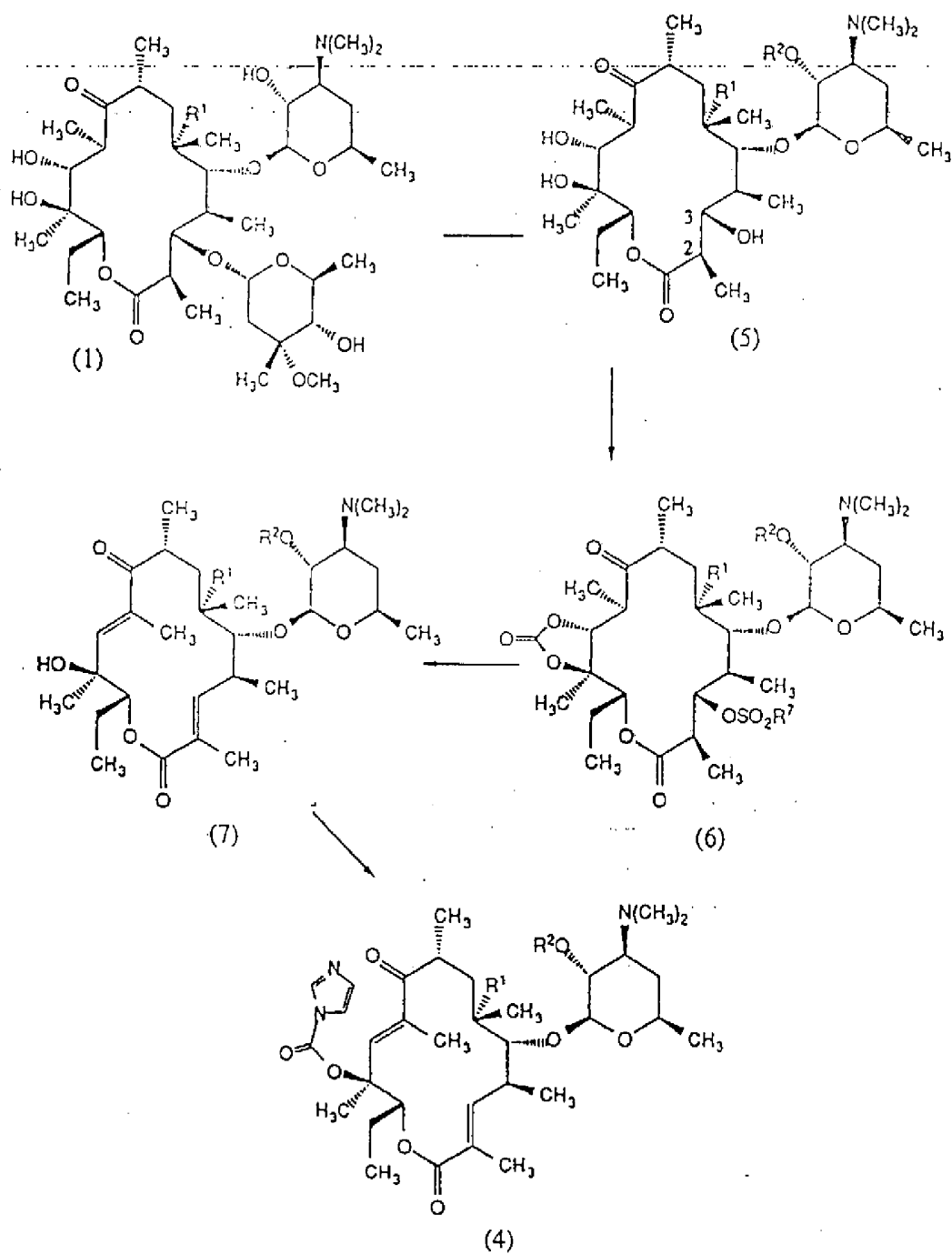
nebo trifosgen v aprotickém rozpouštědle následované vypráním s vodou poskytuje 11,12-karbonát (5a, není uveden), ve kterém není hydroxyskupina v poloze 3 chráněna.

Sulfonylace hydroxyskupiny v poloze 3 u sloučeniny (5a) postupy podobnými těm, které jsou popsány nahoře pro makrolidovou sloučeninu (3) ze schematu 1 poskytuje požadovanou sloučeninu (6), u níž R^7 je jak definováno ve schematu 1.

Působení base v aprotickém rozpouštědle na sloučeninu (6) poskytuje dienový makrolid (7). Vhodné base, které mohou být používány jsou na příklad triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin, 2,6-dimethylpyridin, 1,8-diazabicyklo-[5,4,0]undec-7-en, N-methylmorfolin, N-methylpyrrolidin, N-methylpiperidin, uhličitán sodný, uhličitán draselný a hydrogenuhličitán sodný. Sloučenina (7) může reagovat s hydridovou basí a karbonyldiimidazolem v aprotickém rozpouštědle, aby poskytla klíčový intermediární makrolid (4).

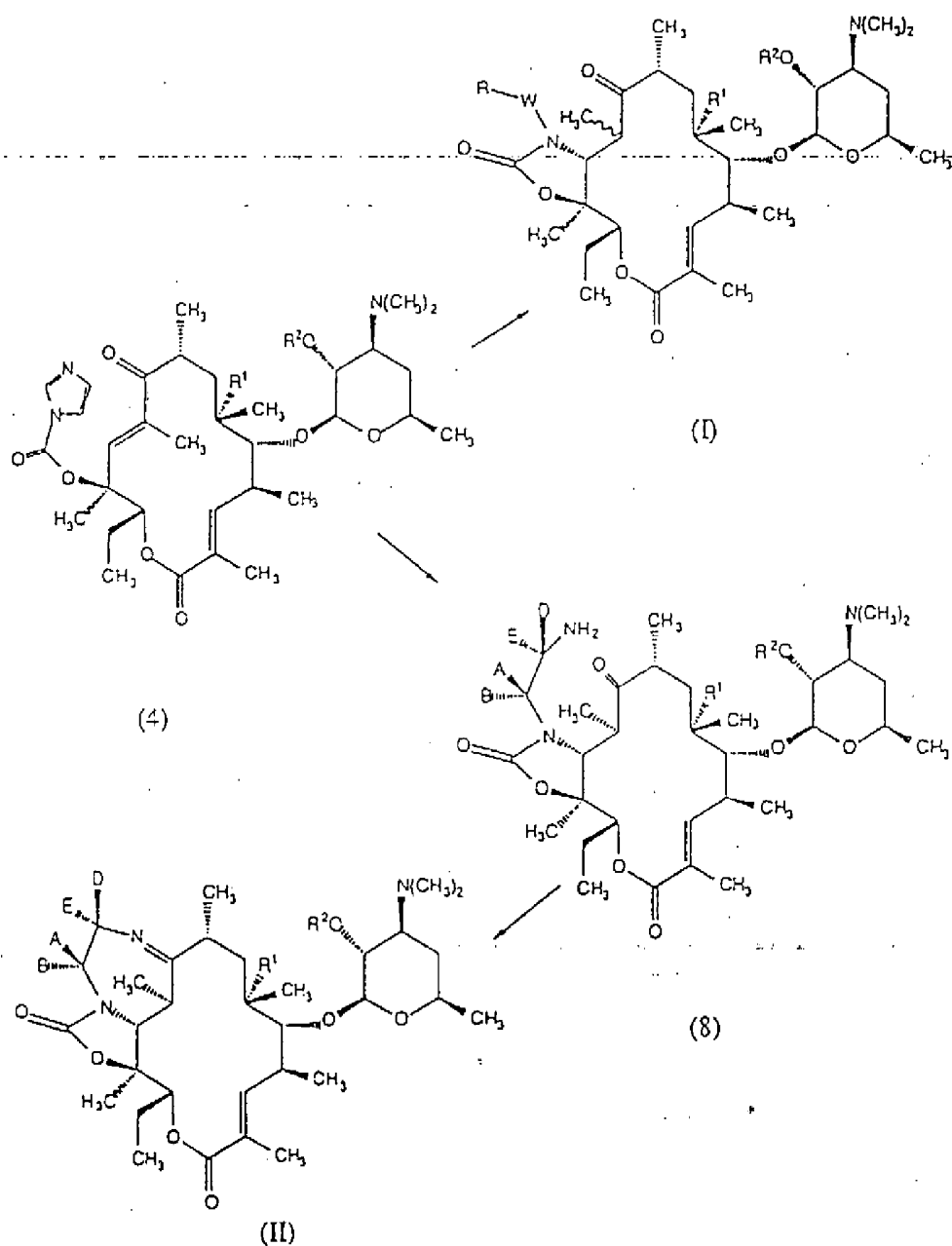
V alternativním postupu pro Schema 2, kde sloučenina (1) je 6-deoxyerythromycin A (R^1 je H), sleduje odstranění kladinosového zbytku ze sloučeniny (1) a chránění 2'-hydroxylové skupiny za vzniku makrolidu (5), kde R^1 je H a R^2 je benzoyl, metody shora popsané. Avšak sloučenina (5), kde R^1 je H a R^2 je benzoyl, může být pro získání sloučeniny (4) zreagována přímo s přebytkem hexamethyldisilazanu při $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ v inertní atmosféře, potom s karbonyldiimidazolem při 0°C nebo při okolní teplotě míchána po dobu 15 minut až 6 hodin nebo dokud reakce není dokončena.

Schema 2
Alternativní příprava intermediátu (4)



Schema 3

Příprava sloučenin se vzorci (I) a (II)



Podle Schematu 3 se sloučenina (4), kde R^1 a R^2 jsou definovány jako ve Schematu 1, přeměňuje na požadované sloučeniny podle vynálezu, které mají vzorce (I) nebo (II).

Pro přípravu sloučeniny vzorce (I), v níž W není přítomno, se sloučenina (4) nechá reagovat s primárním aminem RNH_2 ve vhodném rozpouštědle od teploty místnosti do teploty zpětného toku po dobu asi 4 až asi 48 hodin. Vhodnými rozpouštědly jsou methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, terc. butylalkohol a podobné, aprotická rozpouštědla jako na příklad methylenchlorid, tetrahydrofuran, N-methylpyrrolidinon, diethylether, bis-methoxymethylether, dimethylformamid a aceton a jejich směsi s vodou. Preferovanými rozpouštědly jsou vodný acetonitril, vodný DMF a vodný aceton.

U primárního aminu RNH_2 a vznikající sloučenině vzorce (I) může být R vodík, alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$, cykloalkyl $\text{C}_3\text{-C}_7$, aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl. Jestliže je R alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$, může být alkylová skupina případně substituovaná jedním nebo více substituenty jako je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, hydroxyl, alkoxy $\text{C}_1\text{-C}_6$, NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 se nezávisle volí mezi vodíkem a alkylem $\text{C}_1\text{-C}_6$, nebo NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou brány spolu s dusíkovým atomem, se kterým jsou spojeny a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh. V případě, když substituent NR^3R^4 je pětičlenný až sedmičlenný kruh, může kruh obsahovat případně heterofunkci sestávající z $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{alkyl } \text{C}_1\text{-C}_6)-$, $-\text{N}(\text{aryl})-$, $-\text{N}(\text{arylalkyl } \text{C}_1\text{-C}_6)-$, $-\text{N}(\text{substituovaný arylalkyl } \text{C}_1\text{-C}_6)-$, $-\text{N}(\text{heteroaryl})-$, $-\text{N}(\text{heteroarylalkyl } \text{C}_1\text{-C}_6)-$, $-\text{N}(\text{substituovaný heteroarylalkyl } \text{C}_1\text{-C}_6)-$, $-\text{S}-$ nebo $-\text{S}(\text{O})_n$, kde n je 1 nebo 2. Vedle toho, když je R alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$, může nést případný substituent vzorce $-\text{CH}_2\text{-M-R}^5$, kde M může být $-\text{C}(\text{O})\text{-NH}-$, $-\text{NH-C}(\text{O})-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N=}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$, kde n je 0, 1 či 2, $-\text{CO-O}-$, $-\text{O-CO}-$, $-\text{CO}-$; a R^5 může být aryl, substituovaný aryl, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, heterocykloalkyl nebo alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$ nesoucí případně jeden nebo více substituentů jako je aryl,

substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl. Chromatografie surového reakčního produktu poskytla oba isomery, přírodní a *epi* isomer v poloze C-10 molekuly.

K přípravě sloučeniny, kde W je -NH-, se nechá sloučenina (4) reagovat s hydrazinovým činidlem jako je nesubstituovaný hydrazin nebo nesubstituovaný hydrazin v rozpouštědle, jak je popsáno bezprostředně nahoře, aby se získala požadovaná sloučenina vzorce (I). Z reakční směsi mohou být izolovány přírodní a C-10 epimery.

Reakce sloučeniny (4) s nesubstituovaným hydrazinem takto poskytuje sloučeninu vzorce (I), u níž W je -NH- a R je H.

Také reakce sloučeniny (4) se substituovaným hydrazinem RR^4NNH_2 , kde je R jak je definováno pro vzorec (I) a R^4 je alkyl C_1-C_6 , poskytuje sloučeninu vzorce (I), u níž W je -N(alkyl C_1-C_6)-.

Sloučenina vzorce (I), u níž W je -NH- a R je H, může být případně podrobena působení R-acyl acylačního činidla, u něhož R je definováno jako pro vzorec (I), aby se získala sloučenina vzorce (I), kde W je -NH-CO-. Acylačními činidly mohou být na příklad chlorid kyseliny, fluorid kyseliny, anhydrid kyseliny v přítomnosti karbodiimidového kondensačního činidla jako je na příklad karbonyldiimidazol nebo hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethykarbodiimidu, kde R je jak definováno nahoře.

Sloučenina vzorce (I), u níž W je -NH- a R je H, může být případně podrobena reakci s aldehydem R-CHO, u něhož R je definováno jako pro vzorec (I), aby se získala sloučenina vzorce (I), kde W je -N=CH-.

Sloučenina vzorce (I), u níž W je -N=CH-, může být případně za vzniku dalších sloučenin vzorce se (I) nahoře, u nichž W je -NH-, redukována pomocí činidel jako je na příklad kyanoborohydrid sodný, borohydrid sodný, triacetox-

borohydrid sodný, komplex boran-tetrahydrofuran a komplex boran-piperidin.

Ve Schematu 3 je také ukázán postup, pomocí něhož mohou být připraveny sloučeniny vzorce (I), kde V je -O- a R je H nebo -O-C₁-C₆ alkyl. Za reakčních podmínek podobných těm, které jsou ukázány nahoře pro hydrazinová činidla, reakce sloučeniny (4) -s- nesubstituovaným hydroxylaminem nebo -O-C₁-C₆-alkylhydroxylaminem poskytuje požadovanou sloučeninu.

Na příklad působení přebytku hydroxylaminu na sloučeninu (4) poskytuje sloučeninu vzorce (I), kde V je -O- a R je H.

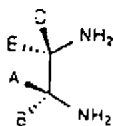
Působení -O-C₁-C₆-alkylhydroxylaminu na sloučeninu (4) poskytuje sloučeninu vzorce (I), kde V je -O- a R je -O-C₁-C₆ alkyl.

Případně je dále možné podrobit sloučeninu vzorce (I), kde V je -O- a R je H, působení vhodné base a vhodného elektrofilního činidla, aby se připravila sloučenina, kde V je -O- a R je -O-C₁-C₆ alkyl, C₃-C₇ cykloalkyl, aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, při čemž tyto termíny jsou definovány jako pro sloučeniny vzorce (I) nahoře. Basí může být hydrid alkalického kovu nebo organokovová sloučenina alkalického kovu mezi něž patří hydrid sodný, hydrid draselný, hydrid lithný, lithiumdiethylamid a butyllithium, ale není to omezeno jen na ně. Elektrofilním činidlem je sloučenina mající vzorec R-L, v němž R je definováno bezprostředně nahoře a L je halogen nebo jiná vhodná odstupující skupina jako je methansulfonylový nebo p-toluensulfonylový zbytek.

Případné odstranění chránicí skupiny kterékoliv ze sloučenin, kde V je -O- lze provést standardními metodami, jak popisují Wuts a Greene (viz citaci).

Sloučeniny vzorce (II) mohou být také syntetizovány jak je znázorněno ve Schematu 3. Výchozí materiál, kterým je

sloučenina vzorce (4) tak reaguje s 1,2-diaminosloučeninou, jejíž vzorec je:



V němž A, B, D a E jsou jak je definováno nahoře, ve vhodném rozpouštědle při pokojové teplotě až do teploty zpětného toku po dobu kolem 4 až do kolem 48 hodin a poskytuje bicyklickou sloučeninu vzorce (8). 1,2-Diaminová komponenta může mít substituenty jak je definováno svrchu pro sloučeniny vzorce (2), ale s C₂ nebo C_s symetrií nebo A=B=H. Vhodnými rozpouštědly jsou methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, terc. butylalkohol a podobné, aprotická rozpouštědla jako na příklad methylenchlorid, tetrahydrofuran, N-methylpyrrolidinon, diethylether, bis-methoxymethylether, dimethylformamid a aceton a jejich směsi s vodou. Preferovanými rozpouštědly jsou vodný acetonitril, vodný DMF a vodný aceton.

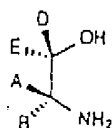
Chránicí skupina 2'-hydroxylové skupiny u sloučeniny (8) se potom odstraní standardními methodami, jak popisují Wuts a Greene (viz citaci). Jestliže je OR² je esterem, na příklad acetátem nebo benzoátem, odstraní se chránicí skupina nejlépe pomocí methanolu nebo ethanolu. Je-li R² trialkylsilylovou skupinou, lze chránicí skupinu odstranit působením fluoridu v THF nebo pomocí acetonitrilu. Potřebná reakční doba může být od asi 1 do asi 24 hodin.

Chránicí skupiny zbavená sloučenina vzorce (8), kde R² je H, se potom cyklisuje na sloučeninu vzorce (II) účinkem zředěné silné kyseliny při okolní teplotě do teploty zpětného toku po dobu asi 4 hodin až do asi 10 dní ve vhodném organickém rozpouštědle. Vhodné kyseliny představují kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dichloroctová,

kyselina trichloroctová a jim podobné, ale není to omezeno-
jen na ně. Reakci lze provést se suspenzí reagentů ve vodném
alkoholu jako na příklad v methanolu, ethanolu, propanolu,
isopropylalkoholu, butanolu, isobutylalkoholu, terc.
butylalkoholu.

Případné odstranění chánicí skupiny lze provést
standardními methodami; jak popisují Wuts a Grěně (viz
citaci).

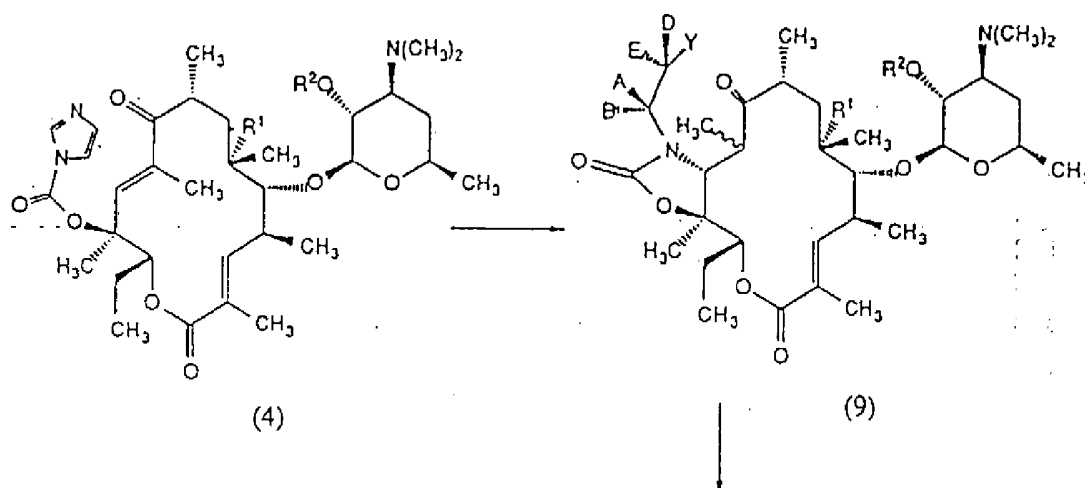
Schema 4 popisuje alternativní přípravu pro sloučeniny
vzorce (II). Výchozí materiál (4) se nechá reagovat se
sloučeninou, jejíž vzorec je:

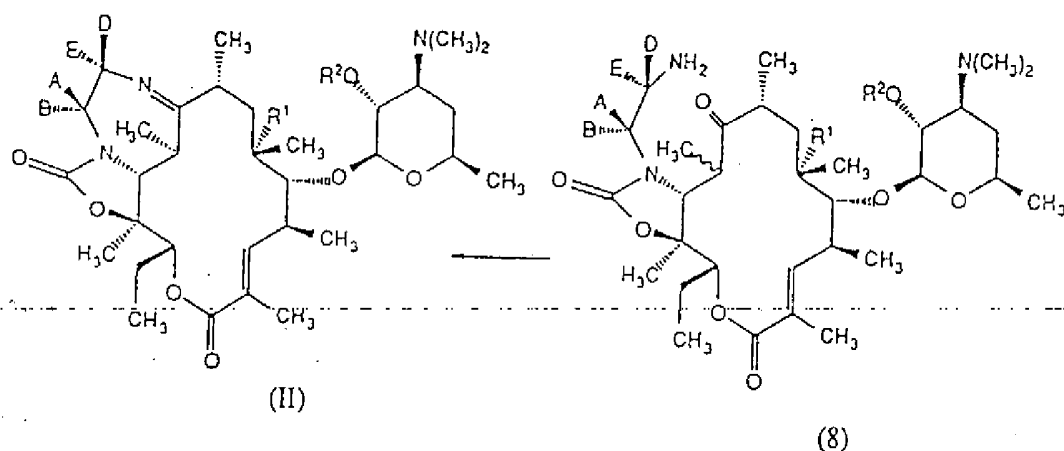


v němž A, B, D a E jsou jak je definováno nahoře, ve vhodném
rozpouštědle při 0°-70 °C po dobu kolem 4 až do kolem 48
hodin a vznikne sloučenina (9), kde Y=OH. Vhodnými
rozpouštědly jsou na příklad methanol, ethanol, propanol,
isopropylalkohol, butanol, terc. butylalkohol,
methylenchlorid, tetrahydrofuran, N-methylpyrrolidinon,
diethylether, bis-methoxymethylether, dimethylformamid,
aceton vodný acetonitril, vodný DMF a vodný aceton.

Schema 4

Alternativní příprava sloučenin vzorce (II)





Azidový intermediát, sloučenina (9) s $Y=N_3$, byla připravena Mitsunobu-ovou reakcí, působením trifenylofosfinu a difenylofosforylazidu-DEAD v tetrahydrofuranu na sloučeninu (9) za podmínek Mitsunobu-ovy reakce. Sloučenina (9), kde $Y=N_3$ se potom zbaví standardními metodami, jak popisují Wuts a Greene (viz citaci). Jestliže je OR^2 je esterem, na příklad acetátem nebo benzoátem, odstraní se chránicí skupina nejlépe pomocí methanolu nebo ethanolu. Je-li R^2 trialkylsilylovou skupinou, lze chránicí skupinu odstranit působením fluoridu v THF nebo pomocí acetonitrilu.

Azidový intermediát, sloučenina (9) s $Y=N_3$, byla potom redukována na aminosloučeninu (9), kde $Y=NH_2$. Preferovaná redukční činidla jsou trifenylofosfin a voda, vodík s katalyzátorem, borohydrid sodný nebo dialkylaluminiumhydrid.

Sloučenina (9), kde $Y=NH_2$ se potom cyklisuje za vzniku sloučeniny vzorce (II) účinkem zředěné silné kyseliny při okolní teplotě do teploty zpětného toku po dobu asi 4 hodin až do asi 10 dní ve vhodném organickém rozpouštědle. Vhodné kyseliny představují, ale není to omezeno jen na ně, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dichloroctová, kyselina trichloroctová a jim podobné. Reakci lze provést se suspenzí reagentů ve vodném alkoholu jako na příklad

v methanolu, ethanolu, propanolu, isopropylalkoholu, butanolu, isobutylalkoholu, terc. butylalkoholu. Touto operací se také odstraní chránicí skupiny v pozicích R^1 a R^2 .

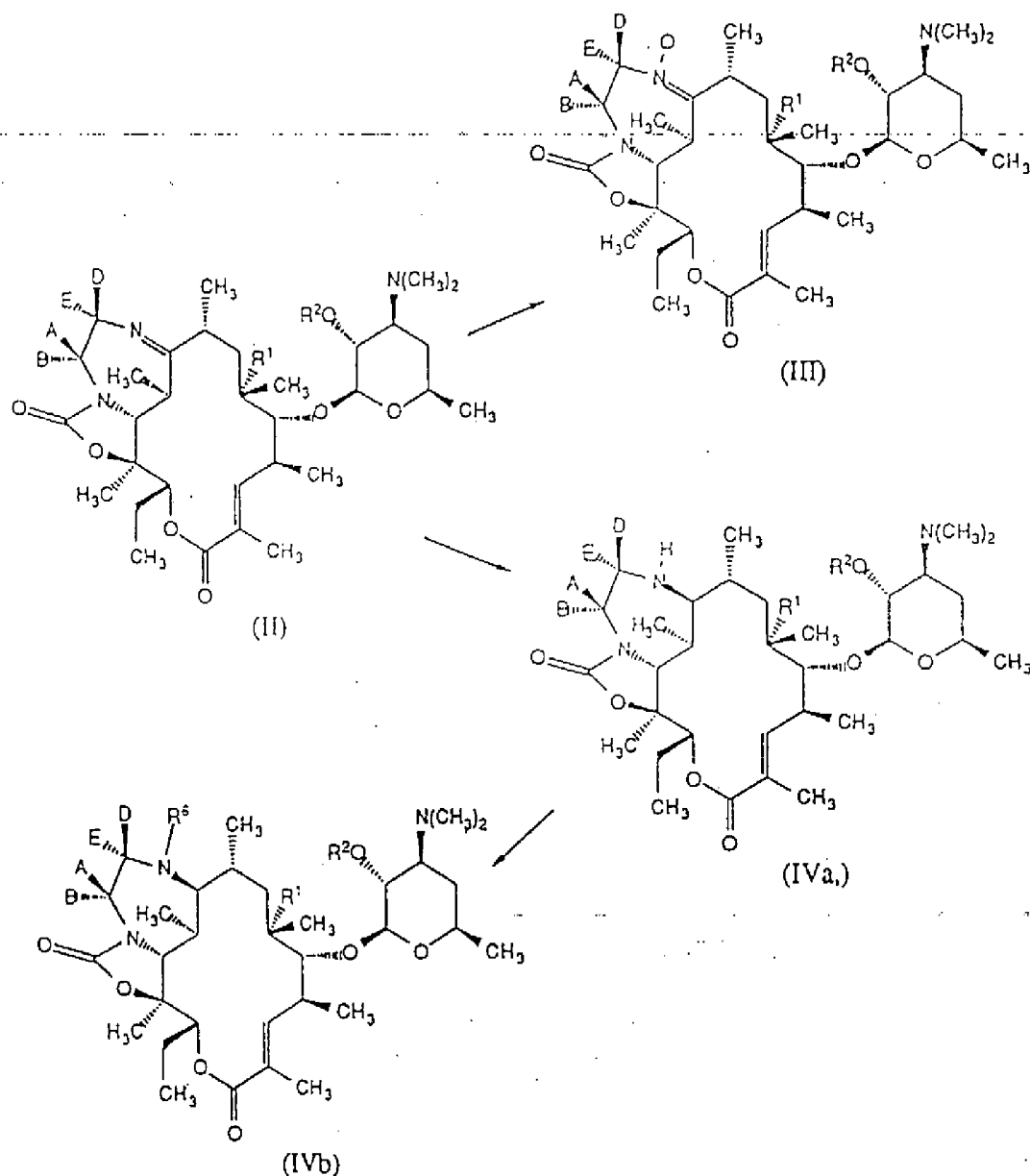
Hydroxyskupina ($Y=OH$) ve sloučenině (9) může být alternativně aktivována působením sulfonačních činidel jako je sulfonylchlorid, anhydrid alkansulfonové kyseliny, anhydrid arensulfonové kyseliny a anhydrid trifluormethansulfonové kyseliny v aprotickém rozpouštědle (např. diethyetheru, dichlormethanu, tetrahydrofuranu, chloroformu pyridinu nebo jejich směsích) za vzniku sloučeniny (9), kde Y je ester kyseliny sulfonové. Podle použitých podmínek vyžaduje reakce buď chlazení nebo zahřívání. Výhodná reakční teplota je $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. K dokončení potřebuje reakce 20 minut až 24 hodin. Sulfonátem aktivovaná hydroxylová skupina v (9) (např. $Y=OSO_2CF_3$) se potom konvertuje na azid reakcí s azidem alkalického kovu jako je azid lithný nebo azid sodný v témž, shora definovaném rozpouštědle rozpouštědle, za vzniku azidového intermediátu (9, $Y=N_3$). Azidová sloučenina se potom převede na sloučeninu (8) podle postupu popsaného shora.

Jak je uvedeno ve Schematu 5 níže, tricyklické makrolidy vzorce (II), kde A, B, D a E jsou jak definováno shora, mohou být dále transformovány na makrolidy mající vzorce (III) a (IV). Účinkem vhodného oxidačního činidla jako je peroxid vodíku nebo karboxylová peroxykyselina na iminový dusíkový atom sloučeniny (II), se iminový dusík oxiduje na nitron a dusíkový atom na desosaminovém zbytku na N-oxid za vzniku intermediátu oxidovaného na N, na který se přímo působí redukčním činidlem, jako je na příklad trifenylfosfin nebo vodík za přítomnosti katalyzátoru, aby se zredukoval desosamin N-oxid za vzniku požadované sloučeniny vzorce (III). Případné odstranění chránicích skupin se potom provede standardními methodami, jak popisují Wuts a Greene (viz

citaci).

Na makrolidy vzorce (II) lze také působit reukčními činidly jako kyanoborohydridem sodným při pH 4-5 nebo borohydridem sodným ve vhodném rozpouštědle za vzniku tricyklického aminu vzorce (IVa), v němž R^6 je H. Sloučeniny vzorce (IVa) lze dále transformovat na sloučeniny typu (IVb), které jsou sloučeninami vzorce (IV), kde R^6 je alkyl C_1-C_6 . reduktivní alkyací aminu pomocí redukčního činidla, nejlépe kyanoborohydridu sodného, borohydridu sodného, triacetoxyborohydridu sodného, komplexu boran-tetrahydrofuran nebo komplexu boran-piperidin v přítomnosti prekursoru pro alkylovou skupinu C_1-C_6 . Případné odstranění chránicích skupin se potom provede standardními methodami, jak popisují Wuts a Greene (viz citaci).

Schema 5
Příprava sloučenin (III) a (IV)



Sloučeniny a postupy podle tohoto vynálezu budou lépe pochopeny ve spojení s následujícími příklady provedení vynálezu, které jsou míněny jako ilustrace a ne jako omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Nahoře popsané postupy pro přípravu sloučenin podle tohoto vynálezu budou lépe pochopeny ve spojení s následujícími příklady provedení vynálezu, které jsou míněny jako ilustrace a ne jako omezování rozsahu vynálezu. Různé změny a modifikace popisovaných provedení budou odborníkům se zkušenostmi v oboru zřejmé. Takové změny a modifikace včetně bez omezení těch, které se vztahují na chemické struktury, substituenty, deriváty, intermediáty, syntézy, formulace a/nebo metod použitých ve vynálezu mohou být uskutečněny, aniž se vzdálí jeho duchu a rozsahu.

NMR data pro hlavní podíl erythromycinových sloučenin, které jsou doloženy níže příklady, jsou uvedena v Tabulce 1, která je umístěna za Příkladem 133.

Příklad 1

Příprava intermediární sloučeniny (3) (Schema 1); $R^1 = \text{OMe}$

Krok 1a.

Sloučenina vzorce (2); ($R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{H}$)

Suspense Clarithromycinu (mol. hm. 747,97, 98,48 g, 131,69 mmol, získaný od Abbott Laboratories), ethylenkarbonát (50 ml) a triethylamin (200 ml) byly vařeny 29 hodin pod zpětným chladičem, přidal se další ethylenkarbonát (≈ 30 ml) a reakční směs byla vařena pod zpětným chladičem dalších 18 hodin. Triethylamin byl odstraněn ve vakuu, byl přidán 2 %-ní vodný HCl a 50 ml EtOH ($\text{pH} = 1,2$) a směs byla při teplotě místnosti 24 hodin míchána. Následující alkalizace 10 %-ním NaOH na $\text{pH} \approx 12-14$ poskytla precipitát. Vodná vrstva byla dekantována a precipitát byl rozpuštěn v EtOAc (500 ml),

a roztok byl promyt 200 ml objemy nasyceného roztoku NaHCO_3 , H_2O a solankou. Roztok byl vysušen (MgSO_4) a zkoncentrován až poskytl surový produkt jako světle hnědou pěnu. Odbarvením karborafinem a křemelinou bylo získáno 65,94 g titulní sloučeniny (87%). MS m/z 572 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Krok 1b.

Sloučenina vzorce (3); ($\text{R}^1=\text{OMe}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3\text{CO}$)

Roztok sloučeniny z kroku 1a (25,00 g, 43,72 mmol), acetanhydrid (8,25 ml, 87,45 mmol) a triethylamin (12,8 ml, 87,45 mmol) v CH_2Cl_2 (250 ml) bylo při teplotě místnosti mícháno 7 hodin. Organická vrstva byla potom promyta 100 ml nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 (2x), H_2O (1x), solankou (1x) vysušena (MgSO_4) a zkoncentrován až poskytla surový produkt jako světle hnědou pěnu (26,88 g, kvatitativní výtěžek na surový produkt). MS m/z 614 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Krok 1c.

Sloučenina vzorce (3); ($\text{R}^1=\text{OMe}$, $\text{R}^2=\text{CH}_3\text{CO}$)

Roztok sloučeniny z kroku 1b (26,84 g, 43,72 mmol) a anhydrid kyseliny methansulfonové (9,14 g, 52,47 mmol) v pyridinu (40 ml) bylo při teplotě místnosti mícháno 24 hodin. Potom byl ve vakuu odstraněn pyridin, a vzniklá pevná látka byla promyta 300 ml nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 (2x), H_2O (1x) a hexanem (1x) a poskytla surový produkt jako hnědou pevnou látku (27,65 g, 91% výtěžek na surový produkt). MS m/z 692 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Krok 1d.

Sloučenina vzorce (4); ($R^2=CH_3CO$, $R^1=OMe$)

Roztok sloučeniny z kroku 1c (5,00 g, 7,22 mmol) ve směsi DMF (45 ml) a THF (15 ml) byl podroben při 0°C pod N_2 reakci s CDI (5,86 g, 36,1 mmol) a následně NaH (1,15 g, 60 %-hm., 28,9 mmol). Chladicí lázeň byla odstraněna a reakční směs byla při teplotě místnosti míchána 2 hodiny. Potom byla reakční směs k zakončení reakce pomalu smíšena se směsí nasyceného vodného roztoku $NaHCO_3$ (150 ml) a EtOAc (300 ml). vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla promyta další dávkou EtOAc (150 ml) a spojená organická vrstva byla promyta 150 ml H_2O (3x), solankou (3x) a vysušena ($MgSO_4$). Rozpouštědlo bylo odstraněno a vznikl surový produkt jako bílá pevná látka (5,28 g, teorie = 4,98 g). MS m/z 590 ($M-112$)⁺.

Příklad 2

Sloučenina vzorce (I); $R^1=H$, $R^2=H$, W není přítomno,
R = 4-fenylbutyl

Krok 2a.

Sloučenina (5) (Schema 2); $R^1=H$, $R^2=H$

6-Deoxyerythromycin A (50 g, 72 mmol, získaný postupy podle: McAlpine *a spol.*, 30th Interscience Conference on Antimicrobial Agents, Atlanta, US (1990), Abstract No. 810 a Webber *a spol.*, Science 252: 114-117 (1991) byl suspendován v 570 ml vody a bylo přidáno 145 ml 1N HCl. Během málo minut vešla sloučenina do roztoku a roztok byl 16 hodin při teplotě míchán. Reakční směs byla zalkalisována přidáním 145 ml 1N NaOH a vzniklý precipitát byl odfiltrován. Tento materiál byl znovu suspendován ve vodě a znovu sfiltrován. Bylo přidáno 400 ml $CHCl_3$ a ke vzniklé emulsi bylo přidáno 200 ml

nasyceného solného roztoku a 200 ml NaHCO_3 . Organická vrstva byla oddělena a emulze byla reextrahována třemi dalšími objemy CHCl_3 . Extrakty byly spojeny a vysušeny nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a odparek byl vysušen ve vysokém vakuu a poskytl 24 g surového produktu.

Krok 2b.

Sloučenina (5) (Schema 1); $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{benzoyl}$

Sloučenina z kroku 2a (24 g, 44 mmol) byla rozpuštěna v suchém methylenchloridu (200 ml), byl přidán triethylamin (122 ml, 88 mmol) a benzoylanhydrid (28 g, 88 mmol) a směs byla pod N_2 míchána 15 hodin. Reakce byla zakončena přidáním 200 ml nasyceného roztoku NaHCO_3 a vzniklá směs byla extrahována methylenchloridem (2 x 100 ml). Extrakty byly spojeny, promyty vodou a solankou a vysušeny nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 1:1 až 3:1 směsí ethylacetát/hexan za vzniku titulní sloučeniny (4,06 g).

Krok 2c.

Sloučenina (4) (Schema 2); $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{benzoyl}$

Sloučenina z kroku 2b (541 mg, 0,816 mmol) byla rozpuštěna pod dusíkem v 8 ml THF a roztok ochlazen na -40°C v lázni aceton/suchý led. Po kapkách a za míchání byl v průběhu 3 minut přidán NaHMDS (1,6 ml, 1,6 mmol). Reakční směs byla míchána 10 minut a potom byl během 15 minut přidán CDI (560 mg, 3,46 mmol, rozpuštěný ve 12 ml THF). Reakční směs byla 5 hodin míchána při pokojové teplotě, potom ochlazená na 0°C a zakončena přidáním 25 ml 5 %-ního vodného roztoku KH_2PO_4 . Směs byla extrahována ethylacetátem (2 x 40 ml) a extrakt byl promyt solankou a vysušen nad Na_2SO_4 .

Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 1:1 až 0:1 směsí hexan/aceton za vzniku 230 mg titulní sloučeniny.

Krok 2d.

Sloučenina (I) (Schema 3); $R^1=H$, $R^2=H$, V není přítomno,

R = 4-fenylbutyl

Sloučenina z kroku 2c (180 mg, 0,250 mmol) byla rozpuštěna v 0,9 ml acetonitrilu a 0,1 ml vody. K tomuto roztoku byl přidán 4-fenylbutylamin (300 ml, 1,90 mmol, Aldrich) a reakční směs byla míchána pod dusíkem při 50 °C po dobu 5,5 hodin. Pak byla reakční směs ochlazená na teplotu místnosti a zředěna 30 ml methylenchloridu. Roztok byl promyt 5 %-ním vodným roztokem KH_2PO_4 a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 15 až 20 %-ní směsí aceton/hexan za vzniku 73 mg titulní sloučeniny.

Krok 2e.

Sloučenina (I); $R^1=H$, $R^2=H$, V. není přítomno,

R = 4-fenylbutyl

Sloučenina z kroku 2d (70 mg) byla rozpuštěna v 5 ml methanolu a roztok byl míchán 14 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl bleskově chromatografován na silikagelu eluováním 5 % methanolu v methylenchloridu za vzniku titulní sloučeniny. MS m/z 699 $(M+H)^+$. Pro $C_{40}H_{62}N_2O_8$ vypočteno: C = 68,74 %, H = 8,94 %, N = 4,01 %, nalezeno: C = 68,57 %, H = 8,91 %, N = 3,88 %.

Příklad 3

Sloučenina vzorce (I); $R^1=$ methoxy, $R^2=H$, V není přítomno,

R = 4-fenylbutyl

Krok 3a.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl, V není přítomno,
R = 4-fenylbutyl

Titulní sloučenina z příkladu 1-(231 mg, 0,334 mmol) a 4-fenylbutylamin (0,177 ml, 1,105 mmol, Aldrich) byly rozpuštěny ve 3 ml DMF a roztok byl míchán 24 hodin při teplotě místnosti. Roztok byl zředěn ethylacetátem (40 ml), přomyt 30 ml dávkami vody a solanky a potom vysušen nad $MgSO_4$. Rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním pomocí roztoků hexan-25 % aceton/hexan za vzniku titulní sloučeniny (147 mg, výtěžek 57 %). MS m/z 771 ($M+H$)⁺.

Krok 3b.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V není přítomno,
R = 4-fenylbutyl

Sloučenina z kroku 3a (140 mg) byla rozpuštěna v 5 ml methanolu a roztok byl míchán 40 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním roztokem 0-4 % methanolu v methylenchloridu za vzniku titulní sloučeniny (50 mg, výtěžek 37 %). MS m/z 729 ($M+H$)⁺. Pro $C_{41}H_{64}N_2O_9$ vypočteno: C = 67,55 %, H = 8,85 %, N = 3,84 %, nalezeno: C = 67,17 %, H = 8,95 %, N = 3,66 %.

Příklad 4

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V není přítomno,
R = 3-fenoxypetyl

Krok 4a.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl, V není přítomno,
R = 3-fenoxypropyl

Titulní sloučenina z příkladu 1 (1,00 mg, 1,45 mmol) byla rozpuštěna ve 3 ml acetonitrilu, byly přidány 3-fenoxypropylamin [1,1 g, 7,28 mmol, připravený obdobným způsobem, který popsali K. Smith a spol., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1988), 77-83] a 0,3 ml vody a reakční směs byla 21 hodin míchána. Roztok byl zředěn ethylacetátem (100 ml), promyt 5 %-ním vodným roztokem KH_2PO_4 , vodou a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno, a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 1:2 směsí aceton/hexan za vzniku titulní sloučeniny (400 mg). MS m/z 773 $(\text{M}+\text{H})^+$.

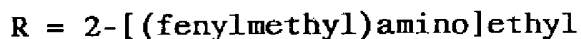
Krok 4b.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V není přítomno,
R = 3-fenoxypropyl

Sloučenina z kroku 4a (400 mg) byla rozpuštěna ve 20 ml methanolu a roztok byl míchán 27 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 4 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (237 mg). MS m/z 731 $(\text{M}+\text{H})^+$. Pro $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_{10}$ vypočteno: C = 65,73 %, H = 8,55 %, N = 3,83 %, nalezeno: C = 65,47 %, H = 8,71 %, N = 3,66 %.

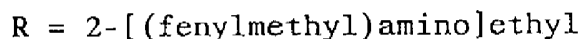
Příklad 5

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V není přítomno,



Krok 5a.

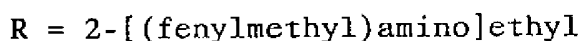
Sloučenina vzorce (I); $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{acetyl}$, V není přítomno,



K titulní sloučenině z příkladu 1 (500 mg, 0,724 mmol) byl přidán roztok N-benzylethyldiaminu (0,5 g, 3,33 mmol, Eastman) v 1,5 ml acetonitrilu a 0,15 ml vody a reakční směs byla 40 hodin míchána. Roztok byl zředěn methylenchloridem, promyt 5 %-ním vodným roztokem KH_2PO_4 , vodou a solankou a potom vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 3 %-ním roztokem methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (151 mg). MS m/z 772 ($M+H$)⁺.

Krok 5b.

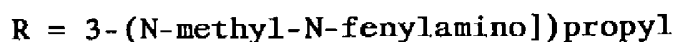
Sloučenina vzorce (I); $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{H}$, V není přítomno,



Sloučenina z kroku 5a (145 mg) byla rozpuštěna ve 10 ml methanolu a roztok byl míchán 27 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním roztokem 3,5-5 %-ního methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (118 mg). NMR bylo konsistentní s C-10 epimerní formou této sloučeniny, MS m/z 730 ($M+H$)⁺. Pro $\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_9$ vypočteno: C = 65,82 %, H = 8,70 %, N = 5,76 %, nalezeno: C = 65,58 %, H = 8,66 %, N = 5,76 %.

Příklad 6

Sloučenina vzorce (I); $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{H}$, V není přítomno,



Krok 6a.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl, V není přítomno,
 $R = 3-(N\text{-methyl-N-fenylamino])propyl}$

Titulní sloučenina z příkladu 1 (500 mg, 0,724 mmol) byla rozpuštěna v 1,5 ml acetonitrilu, byl přidán N-(3-amino-propyl)-N-methylanilin (0,50 g, 3,05 mmol, TCI) a 0,15 ml vody a reakční směs byla 16 hodin míchána. Roztok byl zředěn ethylacetátem (50 ml). Tento roztok byl pak promyt 5 %-ním vodným roztokem KH_2PO_4 , vodou a solankou a potom vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 2,5 %-ním roztokem methanolu v methylenchloridu a tak byla získána titulní sloučenina (410 mg). MS m/z 786 (M+H)⁺.

Krok 6b.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V není přítomno,
 $R = 3-(N\text{-methyl-N-fenylamino])propyl}$

Sloučenina z kroku 6a (398 mg) byla rozpuštěna ve 10 ml methanolu a roztok byl míchán 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním roztokem 4 %-ního methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,2 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (205 mg), která byla rekrystalována ze směsi hexan/ethylacetát (120 mg). B.t. 155-156 °C. MS m/z 744 (M+H)⁺. Pro $C_{41}H_{65}N_3O_9$ vypočteno: C = 66,19 %, H = 8,81 %, N = 5,65 %, nalezeno: C = 66,38 %, H = 8,87 %, N = 5,49 %.

Příklad 7

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V není přítomno,

R = 3-(4-chlorfenoxy)propyl

Krok 7a.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl, W není přítomno,
R = 3-(4-chlorfenoxy)propyl

Titulní sloučenina z příkladu 1 (500 mg, 0,726 mmol) byla rozpuštěna ve 3 ml acetonitrilu, byly přidány 3-(4-chlorfenoxy)propylamin [470 mg, 2,53 mmol, připravený obdobným způsobem, který popsali K. Smith *a spol.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1988), 77-83] a 0,3 ml vody a reakční směs byla 19 hodin míchána. Roztok byl zředěn ethylacetátem (100 ml). Tento roztok byl promyt 5 %-ním vodným roztokem KH_2PO_4 , vodou a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním roztokem 3 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (328 mg). MS m/z 807 (M+H)⁺.

Krok 7b.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno,
R = 3-(4-chlorfenoxy)propyl

Sloučenina z kroku 7a (322 mg) byla rozpuštěna v 10 ml methanolu a roztok byl míchán 21 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 4 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (162 mg), která byla překrystalována ze směsi hexan/ethylacetát. B.t. 183,5-185 °C. MS m/z 765 (M+H)⁺. Pro $\text{C}_{40}\text{H}_{61}\text{ClN}_2\text{O}_{10}$ vypočteno: C = 62,77 %, H = 8,03 %, N = 3,66 %, nalezeno: C = 62,78 %, H = 8,17 %, N = 3,53 %.

Příklad 8

Sloučenina vzorce (II); R^1 =methoxy, R^2 =H, A=B=D=E=H

Krok 8a.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl,

W není přítomno, A=B=D=E=H

Titulní sloučenina z příkladu 1 (2,0 g, 7,899 mmol) byla rozpuštěna ve 5 ml DMF, byl přidán ethylendiamin (2 ml, Aldrich) a reakční směs byla 22,5 hodin míchána. Roztok byl zředěn ethylacetátem (60 ml) a tento roztok byl promyt vodou a solankou a vysušen nad $MgSO_4$. Rozpouštědlo bylo odstraněno a tak byla získána titulní sloučenina, která byla použita bez dalšího čistění. MS m/z 682.

Krok 8b.

Sloučenina vzorce (II); R^1 =methoxy, R^2 =H, A=B=D=E=H

Sloučenina z kroku 8a rozpuštěná v 6 ml methanolu byla míchána 19 hodin při teplotě místnosti. Tento zbytek byl vyčištěn chromatografií na silikagelu eluováním směsí 5 % methanolu/ 1 % triethylaminu/ $CHCl_3$. Tento materiál byl znovu chromatografován eluováním směsí 5 % methanolu/ $CHCl_3$ a tak byla získána titulní sloučenina (138 mg), b.t. 183,5-185 °C. MS m/z 622 ($M+H$)⁺. Pro $C_{33}H_{55}N_3O_8 \cdot H_2O$ vypočteno: C = 61,95 %, H = 8,98 %, N = 6,57 %, nalezeno: C = 62,22 %, H = 8,83 %, N = 6,50 %.

Příklad 9

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno,

R = 3-(8-chinolinylloxy)propyl

Krok 9a.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl, W není přítomno,
R = 3-(8-chinolinylloxy)propyl

Titulní sloučenina z příkladu 1 (508 mg, 0,737 mmol) byla rozpuštěna ve 3 ml 10 %-ního vodného acetonitrilu, obsahujícího 3-(8-chinolinylloxy)propylamin [500 mg, 2,5 mmol, připravený obdobným způsobem, který popsali K. Smith *a spol.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1988), 77-83]. Reakční směs byla 21,5 hodin míchána, poté zředěna ethylacetátem (100 ml), promyta 5 %-ním vodným roztokem KH_2PO_4 , vodou a solankou a vysušena nad Na_2SO_4 . Po odstranění rozpouštědla byl zbytek chromatografován na sloupci silikagelu eluováním roztokem 3 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (495 mg). MS m/z 824 ($M+H$)⁺.

Krok 9b.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno,
R = 3-(8-chinolinylloxy)propyl

Sloučenina z kroku 9a (485 mg) byla rozpuštěna v 20 ml methanolu a roztok byl míchán 18 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 5 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (218 mg), která byla překrystalována ze směsi hexan/ethylacetát. B.t. 168-170 °C. MS m/z 782 ($M+H$)⁺. Pro $\text{C}_{43}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_{10}$ vypočteno: C = 66,05 %, H = 8,12 %, N = 5,37 %, nalezeno: C = 66,02 %, H = 8,21 %, N = 5,28 %.

Příklad 10

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V není přítomno,
 $R = 4-(4\text{-chlorfenyl})-3(Z)\text{-butenyl}$

Krok 10a.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl, V není přítomno,
 $R = 4-(4\text{-chlorfenyl})-3(Z)\text{-butenyl}$

Titulní sloučenina z příkladu 1 (750 mg) byla rozpuštěna ve 3 ml 10%-ního vodného acetonitrilu, obsahujícího 4-(4-chlorfenyl)-3-butenamin [0,5 ml, připravený obdobným způsobem, který popsali D. Olsen a spol., J. Org. Chem. (1980) 45, 4049-4052] a reakční směs byla 12 hodin míchána. Roztok byl zředěn ethylacetátem (100 ml), promyt nasyceným vodným roztokem NH_4Cl a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním roztokem 2,5 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (513 mg).

Krok 10b.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V není přítomno,
 $R = 4-(4\text{-chlorfenyl})-3(Z)\text{-butenyl}$

Sloučenina z kroku 10a (513 mg) byla rozpuštěna v 50 ml methanolu a roztok byl míchán 18 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 3,5 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (200 mg), která byla překrystalována ze směsi hexan/ethylacetát (120). B.t. 180-182,5 °C. MS m/z 761 $(M+H)^+$. Pro $\text{C}_{41}\text{H}_{61}\text{ClN}_2\text{O}_9$ vypočteno: C = 64,68 %, H = 8,08 %, N = 3,68 %; nalezeno: C = 62,75 %, H = 8,14 %, N = 3,45 %.

Příklad 11

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno,
R = fenylethyl

Krok 11a..

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl,
W není přítomno, R = fenylethyl

Titulní sloučenina z příkladu 1 (500 mg, 0,724 mmol) byla rozpuštěna ve 3 ml 10 %-ního vodného acetonitrilu obsahujícího 2-fenylethylamin (0,5 ml, 3,62 mmol, Aldrich) a reakční směs byla 16 hodin míchána. Roztok byl zředěn ethylacetátem (100 ml) a tento roztok byl promyt 5 %-ním vodným roztokem KH_2PO_4 , vodou a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl použit přímo do dalšího kroku.

Krok 11b.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno,
R = fenylethyl

Sloučenina z kroku 11a byla rozpuštěna v 10 ml methanolu a roztok byl míchán 18 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 4 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina. MS m/z 761 $(M+H)^+$. Pro $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_9$ vypočteno: C = 66,83 %, H = 8,62 %, N = 3,99 %, nalezeno: C = 66,80 %, H = 8,58 %, N = 3,97 %.

Příklad 12

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno,

$R = 2-(3,4\text{-dichlorfenyl})\text{ethyl}$

Krok 12a.

Sloučenina vzorce (I); $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{acetyl}$,

W není přítomno, $R = 2-(3,4\text{-dichlorfenyl})\text{ethyl}$

Titulní sloučenina z příkladu 1 (500 mg, 0,724 mmol) byla rozpuštěna ve 5 ml 10 %-ního vodného acetonitrilu obsahujícího 2-(3,4-dichlorfenyl)ethylamin (0,7 g, 3,62 mmol, Aldrich) a reakční směs byla 72 hodin míchána. Roztok byl zředěn ethylacetátem (100 ml) a tento roztok byl promyt 5 %-ním vodným roztokem KH_2PO_4 , vodou a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl použit přímo do dalšího kroku.

Krok 12b.

Sloučenina vzorce (I); $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{H}$, W není přítomno,

$R = 2-(3,4\text{-dichlorfenyl})\text{ethyl}$

Sloučenina z kroku 12a byla rozpuštěna v 10 ml methanolu a roztok byl míchán 18 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 4 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina. MS m/z 769 $(M+H)^+$. Pro $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{ClN}_2\text{O}_9$ vypočteno: C = 60,85 %, H = 7,59 %, N = 3,63 %, nalezeno: C = 60,22 %, H = 7,19 %, N = 3,63 %.

Příklad 13

Sloučenina vzorce (I); $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{H}$, W není přítomno,

R = fenylmethyl

Krok 13a.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl,
V není přítomno, R = fenylmethyl

Titulní sloučenina z příkladu 1 (500 mg, 0,724 mmol) byla rozpuštěna ve 5 ml 10 %-ního vodného acetonitrilu obsahujícího benzylamin (0,4 g, 3,62 mmol, Aldrich) a reakční směs byla 16 hodin míchána. Roztok byl zředěn ethylacetátem (100 ml) a tento roztok byl promyt 5 %-ním vodným roztokem KH_2PO_4 , vodou a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl použit přímo do dalšího kroku.

Krok 13b.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V není přítomno,
R = fenylmethyl

Sloučenina z kroku 12a byla rozpuštěna v 10 ml methanolu a roztok byl míchán 18 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 4 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (83 mg). MS m/z 687 $(\text{M}+\text{H})^+$. Pro $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_9$ vypočteno: C = 66,44 %, H = 8,51 %, N = 4,07 %, nalezeno: C = 66,23 %, H = 8,19 %, N = 4,21 %.

Příklad 14

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V = -NH-,

18.01.99

 $R = 3\text{-fenylpropyl}$

Krok 14a.

Sloučenina (I) ze Schematu 1; $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$, $V = \text{NH}$, $R = \text{H}$

Titulní sloučenina z příkladu 1 (2,0 g, 2,90 mmol) byla rozpuštěna v 10 ml DMF, byl přidán hydrazin (0,225 ml, 7,18 mmol, Aldrich) a reakční směs byla 0,5 hodiny míchána. Roztok byl zředěn methylenchloridem (125 ml) a tento roztok byl promyt 5 %-ním vodným roztokem KH_2PO_4 , vodou a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl rozpuštěn v methanolu a ponechán stát 16 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu promýváním roztokem 2,5 % methanolu v terc. butyl-methyletheru obsahujícím 0,5% NH_4OH a vznikla směs sloučenin. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl znovu chromatografován na sloupci silikagelu, avšak byl eluován roztokem 5 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH až roztokem 10 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,2 % NH_4OH , a tak byla získána titulní sloučenina (0,19 g). MS m/z 612 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Krok 14b.

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$, $V = \text{-N=}$, $R = \text{fenylethyl-CH=}$

Sloučenina z kroku 14a byla rozpuštěna v toluenu (5 ml) methanolu, byly přidány 3-fenylpropanal (0,200 ml, Aldrich) a molekulová síta 4 a roztok byl míchán 48 hodin. Pak byla přidána další dávka 3-fenylpropanalu a reakční směs byla míchána dalších 6 hodin. Směs byla sfiltrována, rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 4 % methanolu v methylenchloridu

obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (181 mg). MS m/z 728 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Krok 14c.

Sloučenina vzorce (I); $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{V} = -\text{NH}-$,
 $\text{R} = 3\text{-fenylpropyl}$

Sloučenina z kroku 14b (170 mg, 0,234 mmol) byla rozpuštěna v 5 ml methanolu. Byl přidán NaBH_3CN (30 mg, 0,47 mmol) a roztok byl míchán 4,5 hodin při teplotě místnosti. Pak byl přidán nasycený vodný roztok NaHCO_3 a směs byla extrahována methylenchloridem. Extrakt byl promyt nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 , vodou a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 4 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (135 mg). MS m/z 730 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Pro $\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_9$ vypočteno: C = 65,82 %, H = 8,70 %, N = 5,76 %, nalezeno: C = 65,97 %, H = 8,79 %, N = 5,64 %.

Příklad 15

Sloučenina vzorce (I); $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{H}$, V není přítomno,
 $\text{R} = 2\text{-(4-fenoxyfenyl)ethyl}$

Krok 15a.

Sloučenina vzorce (I); $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{acetyl}$,
 V není přítomno, $\text{R} = 2\text{-(4-fenoxyfenyl)ethyl}$

Titulní sloučenina z příkladu 1 (0,4 mg, 0,058 mmol) byla rozpuštěna ve 5 ml 10 %-ního vodného acetonitrilu obsahujícího 2-(4-fenoxyfenyl)ethylamin (0,618 g, 2,89 mmol, Trans World Chemicals) a reakční směs byla 20 hodin míchána. Roztok byl zředěn ethylacetátem (100 ml) a tento roztok byl

promyt 5 %-ním vodným roztokem KH_2PO_4 , vodou a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním s roztokem 1-2 % ethanolu v chloroformu. Byla získána titulní sloučenina (270 mg), jako směs přírodního a *epi* isomeru.

Krok 15b.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno,
 $\text{R} = 2\text{-(4-fenoxyfenyl)ethyl}$

Sloučenina z kroku 15a byla rozpuštěna v 5 ml methanolu a roztok byl míchán 20 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 4 % methanolu v methylenchloridu a tak byla získána titulní sloučenina (19 mg) jako směs přírodního a *epi* isomeru. MS m/z 793 $(\text{M}+\text{H})^+$. Pro $\text{C}_{45}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_{10}$ vypočteno: C = 68,15 %, H = 8,13 %, N = 3,53 %, nalezeno: C = 68,23 %, H = 8,15 %, N = 3,62 %.

Příklad 16

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno,
 $\text{R} = 3\text{-fenylpropyl}$

Krok 16a.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl,
W není přítomno, $\text{R} = 3\text{-fenylpropyl}$

Titulní sloučenina z příkladu 1 (500 mg, 0,724 mmol) byla rozpuštěna ve 5 ml 10 %-ního vodného acetonitrilu obsahujícího 3-fenyl-1-propylamin (0,5 ml, 3,62 mmol, Aldrich) a reakční směs byla 16 hodin míchána. Roztok byl zředěn methylenchloridem a tento roztok byl promyt 5 %-ním vodným roztokem KH_2PO_4 , vodou a solankou a vysušen nad

Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl použit přímo do dalšího kroku.

Krok 16b.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno,
 R = 3-fenylpropyl

Sloučenina z kroku 15a byla rozpuštěna v 5 ml methanolu a roztok byl míchán 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 4 % methanolu v methylenchloridu. Takto byla získána titulní sloučenina (směs přírodního a *epi* isomeru). MS m/z 715 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Pro $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_9$ vypočteno: C = 67,19 %, H = 8,74 %, N = 3,91 %, nalezeno: C = 67,23 %, H = 8,70 %, N = 3,90 %.

Příklad 17

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno,
 R = 2,2-difenylethyl

Krok 17a.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl,
W není přítomno, R = 2,2-difenylethyl

Titulní sloučenina z příkladu 1 (300 mg, 0,434 mmol) byla rozpuštěna ve 5 ml 10 %-ního vodného acetonitrilu obsahujícího 2,2-difenylethylamin (420 mg, 2,174 mmol, Aldrich) a reakční směs byla 16 hodin míchána. Roztok byl zředěn methylenchloridem a tento roztok byl promyt 5 %-ním vodným roztokem KH_2PO_4 , vodou a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl použit přímo do dalšího kroku.

Krok 17b.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno,
 $R = 2,2$ -difenylethyl

Sloučenina z kroku 17a byla rozpuštěna v 5 ml methanolu a roztok byl míchán 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 4 % methanolu v methylenchloridu. Takto byla získána titulní sloučenina (jako směs přírodního a *epi* isomeru). MS m/z 778 (M+H)⁺.

Příklad 18

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno, R =H

Krok 18a.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl, W není přítomno,
 R =H

Titulní sloučenina z příkladu 1 (300 mg, 0,434 mmol) byla rozpuštěna v acetonitrilu, umístěna do tlakové baňky nasycena NH_3 . Reakční směs byla 17 hodin míchána. Roztok byl zředěn methylenchloridem a tento roztok byl promyt 5 %-ním vodným roztokem KH_2PO_4 , vodou a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl použit přímo do dalšího kroku.

Krok 18b.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno,
 $R = H$

Sloučenina z kroku 18a byla rozpuštěna v 5 ml methanolu a roztok byl míchán 16 hodin při teplotě místnosti.

Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 4 % methanolu v methylenchloridu. Takto byla získána titulní sloučenina. MS m/z 597 $(M+H)^+$. Pro $C_{31}H_{52}N_2O_9$ vypočteno: C = 62,39 %, H = 8,78 %, N = 4,69 %, nalezeno: C = 62,19 %, H = 8,77 %, N = 4,72 %.

Příklad 19

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

Vzorek sloučeniny z příkladu 8 (166 mg, 0,207 mmol) [vzorec (II), R^1 =methoxy, R^2 =H, A=B=D=E=H] byl rozpuštěn v 6 ml methanolu a 0,5 ml kyseliny octové. K tomuto rozroku byl přidán $NaBH_3CN$ (126 mg, 2,0 mmol) a směs byla míchána 5 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs byla zředěna methylenchloridem, promyta nasyceným vodným roztokem $NaHCO_3$, vysušena a zkoncentrována. Zbytek byl chromatografován na silikagelu eluováním směsí 3-10 % methanolu v methylenchloridu a poskytl 63 mg titulní sloučeniny. MS m/z 624 $(M+H)^+$.

Příklad 20

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V=-NH-, R=H,
C-10 methyl je *epi*-isomerem

Vzorek sloučeniny z příkladu 14a (300 mg) byl čistěn dále chromatografií na sloupci silikagelu eluováním roztokem 10 % methanolu v terc. butylmethyletheru, aby se směs rozdělila na dvě frakce. Frakce A měla C-10 methylovou skupinu opačné konfigurace ve srovnání s orientací C-10 methylové skupiny v přírodních erythromycinech, je charakterisována zde a frakce B je charakterisována v následujícím příkladu. Frakce A: MS m/z 612 $(M+H)^+$. Pro

18.01.99

$C_{31}H_{53}N_3O_9$ vypočteno: C = 60,86 %, H = 8,73 %, N = 6,87 %, nalezeno: C = 60,94 %, H = 8,85 %, N = 6,50 %.

Příklad 21

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V =-NH-, R =H,
C-10 methyl odpovídá přírodnímu isomeru

Frakce B ze vzorku 20 má orientaci C-10 methylové skupiny jako v přírodních erythromycinech, což charakterisuje následující. Frakce A: MS m/z 612 $(M+H)^+$. Pro $C_{31}H_{53}N_3O_9$ vypočteno: C = 60,86 %, H = 8,73 %, N = 6,87 %, nalezeno: C = 60,94 %, H = 8,85 %, N = 6,50 %.

Příklad 22

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V =-NH-,
 R = 3-(4-chinolinyl)propyl, C-10 methyl odpovídá přírodnímu isomeru

Krok 22a.

Ethyl 3-(4-chinolinyl)propenoát

LiCl (972 mg, 22,9 mmol) a 60 ml CH_3CN bylo dáno do suché baňky a byly přidány triethyl fosfonacetát (4,55 ml, 22,9 mmol) a DBU (3,05 ml, 20,4 mmol). Směs byla míchána dokud se reagenty nerozpustily a pak byl přidán chinolin-4-karboxaldehyd (3,00 g, 19,1 mmol). Reakční směs byla 6 hodin míchána pod dusíkem a reakce byla přerušena přidáním 5 % KH_2PO_4 . Směs byla extrahována etherem, organická vrstva byla promyta vodou a solankou a pak vysušena nad $MgSO_4$. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci sílikagelu eluováním terc. butyl-methyletherem, při čemž byla získána titulní sloučenina.

18.01.99

Krok 22b.

Ethyl 3-(4-chinolinyl)propionát

Sloučenina z kroku 22a (2,60 g) byla rozpuštěna ve 20 ml methanolu a hydrogenována při 1 atm 17 hodin za míchání nad Pd/C katalyzátorem. Směs byla sfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním směsí 50 % ethylacetátu a hexanu a byla získána titulní sloučenina.

Krok 22c.

3-(4-Chinolinyl)propanal

Sloučenina z kroku 22b (1,51 g, 6,59 mmol) byla rozpuštěna v 60 ml toluenu a roztok byl ochlazen na -78 °C. Byl přidán DIBAL-H (13,2 ml, 13,2 mmol) a reakční směs byla 2 hodiny míchána pod dusíkem. Reakce byla zastavena přidáním vody (0,25 ml) a octové kyseliny (1 ml) rozpuštěné ve 3 ml etheru. Směs se nechala ohřát na teplotu místnosti a byla sfiltrována. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním směsí 75-100 % ethylacetátu a hexanu. Titulní sloučenina (0,79 g) byla získána jako olej.

Krok 22d.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V =-N=CH-,
 R = (4-chinolinyl)-CH₂-CH₂-, C-10 methyl odpovídá přírodnímu isomeru

Vzorek sloučeniny z příkladu 21 (270 mg, 0,442 mmol) byl přidán k roztoku aldehydové komponenty z kroku 22c (0,50 g, 2,7 mmol) v 10 ml toluenu. Byla přidána molekulová síta (4) a roztok byl míchán 16 hodin pod dusíkem. Bylo přidáno malé množství p-toluensulfonátu.H₂O (98 mg) a směs byla 26 hodin

míchána. Směs byla sfiltrována, rozpouštědlo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním směsí 4-5 % methanolu v methylenchloridu obsahující 0,1 % NH_4OH . Bylo získáno 242 mg titulní sloučeniny. MS m/z 779 $(\text{M}+\text{H})^+$.

~~Krok 22e.~~

Sloučenina vzorce (I); $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{V}=-\text{NH}-$,
 $\text{R} = 3-(4\text{-chinoliny})\text{propyl}$, C-10 methyl odpovídá přírodnímu isomeru

Vzorek sloučeniny z kroku 22d (235 mg, 0,302 mmol) byl rozpuštěn v 10 ml methanolu, bylo přidáno 40 mg NaBH_3CN stejně jako dostatečné množství octové kyseliny, aby došlo ke k přechodu indikátoru, tj. bromkresolové zeleně, na žlutou. Reakční směs byla míchána 5 hodin. Reakce byla přerušena nasyceným roztokem NaHCO_3 a směs byla extrahována methylenchloridem. Roztok byl promyt nasyceným roztokem NaHCO_3 , vodou a solankou a poté vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním směsí 5 % methanolu v methylenchloridu obsahující 0,2 % NH_4OH . Bylo získáno 128 mg titulní sloučeniny. Sloupcová chromatografie byla opakována eluováním se směsí 10 % methanolu v terc. butylmethyletheru a získalo se 108 mg titulní sloučeniny. MS m/z 781 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Příklad 23

Sloučenina vzorce (I); $\text{R}^1=\text{methoxy}$, $\text{R}^2=\text{H}$, V není přítomno,

R = 3-(2-naftyloxy)propyl

Krok 23a.

N-[3-(2-naftyloxy)propyl]ftalimid

Směs N-(3-brompropyl)ftalimidu (8 g, 29,83 mmol, Aldrich), 2-naftolu (4,30 g, 29,83 mmol) a K_2CO_3 (20,61 g, 149 mmol) v acetonu (150 ml) byla 16 hodin vařena pod zpětným chladičem. Vzniklá suspence byla filtrována, filtrát byl zkoncentrován a získáno bylo 10,28 g titulní sloučeniny.

Krok 23b.

3-(2-naftyloxy)-1-propylamin

Vzorek sloučeniny z kroku 23a (10,28 g, 31,06 mmol) byl suspendován v ethanolu, byl přidán hydrazin (1,07 ml, 34,16 mmol) a směs byla zahřívána 21 hodin pod zpětným chladičem. Směs byla ochlazená na teplotu místnosti a ethanol byl oddestilován. Zbytek byl rozpuštěn v 1N HCl a byl učiněn pokus extrahovat roztok ethylacetátem. Vznikla těžko zpracovatelná emulze, která byla rozrušena přidáním K_2CO_3 do pH 10. Vrstvy byly odděleny, ethylacetátová část byla vyhozena a vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem. Po vysušení a odehnání rozpouštědla byla získána titulní sloučenina.

Krok 23c.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl, W není přítomno, R = 3-(2-naftyloxy)propyl

Titulní sloučenina z příkladu 1 (500 mg, 0,724 mmol) a 3-(2-naftyloxy)-1-propylamin z kroku 23b (720 mg, 3,62 mmol) byla rozpuštěna v 10 ml 10 %-ního vodného acetonitrilu a reakční směs byla 16 hodin míchána. Roztok byl zředěn methylenchloridem a tento roztok byl promyt 5 %-ním vodným roztokem NaH_2PO_4 , vodou a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl použit přímo do dalšího kroku.

Krok 23d.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno, R = 3-(2-naftyloxy)propyl

Sloučenina z kroku 23c byla rozpuštěna v 5 ml methanolu a roztok byl míchán 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odehnáno a zbytek (640 mg) byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 4 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (180 mg). MS m/z 781 $(\text{M}+\text{H})^+$. Pro $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_{10}$ vypočteno:
C = 67,66 %, H = 8,25 %, N = 3,58 %, nalezeno: C= 67,70 %, H = 8,25 %, N = 3,61 %.

Příklad 24

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno,

R = 3-(3-pyridyloxy)propyl

Krok 24a.

N-[3-(3-pyridyloxy)propyl]ftalimid

3-Hydroxypyridin (2,83 g, 29,83 mmol) bylo rozpuštěno v DMF (70 ml), roztok byl v ledové lázni ochlazen, byl přidán N-(3-brompropyl)ftalimid (8 g, 29,83 mmol, Aldrich), ledová lázeň byla odstavena a reakční směs byla 64 hodin míchána. Reakce byla zředěna CH_2Cl_2 a sfiltrována přes celit. Vznikla 1:1 směs N- a O-alkylovaných produktů. Rekrystalisace z EtOH poskytla 4:1 směs N- a O-alkylovaných produktů. Matečný louh byl smísen s vodou a extrahován CH_2Cl_2 . Pak byla organická vrstva vyprána s vodou (5x) a poskytla požadovaný N-[3-(3-pyridyloxy)propyl]ftalimid (8,6 g).

Krok 24b.

3-(3-pyridyloxy)-1-propylamin

Vzorek sloučeniny z kroku 24a (8,6 g, 30,49 mmol) byl suspendován v ethanolu, byl přidán hydrazin (1,07 ml, 34,16 mmol) a směs byla zahřívána 16 hodin pod zpětným chladičem. Směs byla ochlazená na teplotu místnosti a ethanol byl oddestilován. Zbytek byl rozpuštěn v 1N HCl a byl učiněn pokus extrahovat roztok ethylacetátem. Vznikla těžko zpracovatelná emulze, která byla rozrušena přidáním K_2CO_3 do pH 10. Vrstvy byly odděleny, ethylacetátová část byla uschována a vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem. Organické extrakty byly spojeny a zkoncentrovány a tak byla získána titulní sloučenina (0,42 g).

Krok 24c.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl, V není

přítomno, $R = 3-(3\text{-pyridyloxy})\text{propyl}$

Titulní sloučenina z příkladu 1 (420 mg, 0,57 mmol) a 3-(3-pyridyloxy)-1-propylamin z kroku 24b (420 mg, 2,78 mmol) byla rozpuštěna v 5 ml 10 %-ního vodného acetonitrilu a reakční směs byla 16 hodin míchána. Roztok byl zředěn methylenchloridem a tento roztok byl promyt 5 %-ním vodným roztokem NaH_2PO_4 , vodou a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odehnáno a zbytek byl použit přímo do dalšího kroku.

Krok 24d.

Sloučenina vzorce (I); $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{H}$, V není přítomno,
 $R = 3-(3\text{-pyridyloxy})\text{propyl}$

Sloučenina z kroku 24c byla rozpuštěna v 5 ml methanolu a roztok byl míchán 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odehnáno a zbytek (510 mg) byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 4-6 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (100 mg). MS m/z 774 $(M+H)^+$.

Příklad 25

Sloučenina vzorce (I); $R^1=\text{methoxy}$, $R^2=\text{H}$, V není přítomno,
 $R = 3-(2\text{-pyridyloxy})\text{propyl}$

Krok 25a.

$N\text{-}[3-(2\text{-pyridyloxy})\text{propyl}]\text{ftalimid}$

Směs $N\text{-(3-hydroxypropyl)ftalimidu}$ (Aldrich, 8,00 g, 38,98 mmol), 2-chlorpyridinu (3,68 ml, 38,98 mmol) a NaH (60 %-ní disperse, 2,33 g, 58,47 mmol) v DMF (100 ml), byla zahřívána na 75°C a 5 dní míchána. Reakce byla pak zředěna

CH_2Cl_2 , sfiltrována a filtrát zkoncentrován. Vznikla titulní sloučenina (13 g).

Krok 25b.

3-(2-pyridyloxy)-1-propylamin

Vzorek sloučeniny z kroku 25a (11 g, 39 mmol) byl suspendován v ethanolu, byl přidán hydrazin (1,07 ml, 34,16 mmol) a směs byla zahřívána 16 hodin pod zpětným chladičem. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti a pak bylo přidáno 8,7 ml 6N HCl. Potom byla směs vařena 2 hodiny pod zpětným chladičem. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti a zkoncentrována. Zbytek byl smísen s 1N NaOH a roztok byl extrahován ethylacetátem. Organické extrakty byly spojeny, promyty vodou a solankou, vysušeny nad Na_2SO_4 , zkoncentrovány a tak byla získána titulní sloučenina.

Krok 25c.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl, V není přítomno, R = 3-(2-pyridyloxy)propyl

Titulní sloučenina z příkladu 1 (420 mg, 0,57 mmol) a 3-(2-pyridyloxy)-1-propylamin z kroku 25b byla rozpuštěna v 5 ml 10 %-ního vodného acetonitrilu a reakční směs byla 16 hodin míchána. Roztok byl zředěn methylenchloridem a tento roztok byl promyt 5 %-ním vodným roztokem NaH_2PO_4 , vodou a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odehnáno a zbytek byl použit přímo do dalšího kroku.

Krok 25d.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V není přítomno,

R = 3-(2-pyridyloxy)propyl

Sloučenina z kroku 25c byla rozpuštěna v 5 ml methanolu a roztok byl míchán 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odehnáno a zbytek (51 mg) byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 4-6 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (100 mg). MS m/z 732 (M+H)⁺.

Příklad 26

Sloučenina vzorce (I); $\text{R}^1=\text{OH}$, $\text{R}^2=\text{H}$, V není přítomno,

R = 4-fenylbutyl

Prováděním postupů podle příkladu 1 s výjimkou záměny erythromycinu A za tam uvedený 6-methoxyerythromycin A a další zpracováváním produktu podle postupů příkladu 3, byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 27

Sloučenina vzorce (I); $\text{R}^1=\text{OCONH}_2$, $\text{R}^2=\text{H}$, V není přítomno,

R = 4-fenylbutyl

Prováděním postupů podle příkladu 1 s výjimkou záměny 6-O-karbamoylerythromycinu A (připraveného podle postupů, které popsal E.G. Brain v evropské patentové přihlášce EP 212169, publikované 1.dubna 1987) za tam uvedený 6-methoxyerythromycin A a dalším zpracováváním produktu podle postupů příkladu 3, byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 28

Sloučenina vzorce (I); $\text{R}^1=\text{OCONHCOCH}_3$, $\text{R}^2=\text{H}$, V není přítomno,

R = 4-fenylbutyl

Prováděním postupů podle příkladu 1 s výjimkou záměny 6-O-acetylkarbamoylerythromycinu A (připraveného podle postupů, které popsal E.G. Brain v evropské patentové přihlášce EP 212169, publikované 1. dubna 1987) za tam uvedený 6-methoxyerythromycin A a dalším zpracováváním produktu podle postupů příkladu 3, byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 29

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{OCONHSO}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$, V není přítomno,
R = 4-fenylbutyl

Provedením postupů podle příkladu 1 s výjimkou záměny 6-O-(N-methansulfonyl)karbamoylerythromycinu A (připraveného podle postupů, které popsal E.G. Brain v evropské patentové přihlášce EP 212169, publikované 1. dubna 1987) za tam uvedený 6-methoxyerythromycin A a dalším zpracováváním produktu podle postupů příkladu 3, byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 30

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{H}$, V není přítomno, R=fenyl

Provedením postupů podle příkladu 3 s výjimkou záměny anilinu za tam uvedený 4-fenylbutylamin, byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 31

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{OMe}$, $R^2 = \text{H}$, V není přítomno,

R=3-pyridyl

Provedením postupů podle příkladu 3 s výjimkou záměny 3-aminopyridinu za tam uvedený 4-fenylbutylamin, byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 32

Sloučenina vzorce (I); $R^1=OMe$, $R^2=H$, V je $-O-$, $R=H$

Provedením postupů podle příkladu 14a s výjimkou záměny hydroxylaminu za hydrazin v kroku 14a, byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 33

Sloučenina vzorce (I); $R^1=OMe$, $R^2=H$, V je $-O-$, $R=CH_3$

Provedením postupů podle příkladu 14a s výjimkou záměny methoxylaminu za hydrazin v kroku 14a, byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 34

Sloučenina vzorce (I); $R^1=OMe$, $R^2=H$, V je $-NH-$, $R=$ fenyl

Reakce sloučeniny popsané v příkladu 14a s benzoylchloridem v přítomnosti vhodné base jako triethylaminu nebo pyridinu, následovaná chromatografickou separací produktu a odstraněním 2'-chránicí skupiny, jak se popisuje v kroku 2e, poskytla titulní sloučeninu.

Příklad 35

Sloučenina vzorce (II); $R^1=OMe$, $R^2=H$, $A=$ benzyl, $B=D=E=H$

Provedením postupů podle příkladu 8 s výjimkou záměny 2-amino-3-fenyl-1-propanolu za tam uvedený ethyldiamin

vznikl intermediát (sloučenina II ze schematu 4, kde Y je OH a A je benzyl) a potom takto připravený intermediát byl podroben reakci s trifenylofosfinem, DEAD a DPPA za podmínek Mitsunobu-ovy reakce, aby se hydroxylová skupina za azidovou, poté byla azidová skupina redukována na aminoskupinu pomocí trifenylofosfinu a vody a potom byla aminosloučenina vařena pod zpětným chladičem s kyselinou octovou a vodou, aby se uzavřel kruh a byla získána titulní sloučenina.

Příklad 36

Sloučenina vzorce (II); $R^1=OMe$, $R^2=H$, $A=D=3,4\text{-pyrrolidinyl}$,
 $B=E=H$

Provedením postupů podle příkladu 8 s výjimkou záměny *cis*-3,4-diaminopyrrolidinu za tam uvedený ethylendiamin, byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 37

Sloučenina vzorce (III); $R^1=OMe$, $R^2=H$, $A=B=D=E=H$

Titulní sloučenina z příkladu 8 [sloučenina vzorce (II); $R^1=OMe$, $R^2=H$, $A=B=D=E=H$] byla podrobena reakci s H_2O_2 , aby se zoxidoval iminový dusík a intermediát byl zreagován s trifenylofosfinem a vodou pro redukci jakéhokoliv z vedlejších produktů (dimethylamin N-oxid na desosaminovém zbytku), aby se získala titulní sloučenina.

Příklad 38

Sloučenina vzorce (IV); $R^1=OMe$, $R^2=H$, $A=benzyl$, $B=D=E=H$, $R=H$

Titulní sloučenina z příkladu 35 byla podrobena reakci s kyanoborohydridem sodným při pH 4-5 za podobných podmínek jako jsou popsány u příkladu 19 a tak se získala titulní

sloučenina.

Příklad 39

Sloučenina vzorce (IV); $R^1=\text{OMe}$, $R^2=\text{H}$, $\text{A}=\text{D}=3,4\text{-pyrolidinyl}$,
 $\text{B}=\text{E}=\text{H}$, $\text{R}=\text{H}$

Titulní sloučenina z příkladu 36 byla podrobena reakci s kyanoborohydridem sodným při pH 4-5 za podobných podmínek jako jsou popsány u příkladu 19 a tak se získala titulní sloučenina.

Příklad 40

Sloučenina vzorce (IV); $R^1=\text{OMe}$, $R^2=\text{H}$, $\text{A}=\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$,
 $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

Titulní sloučenina z příkladu 19 byla podrobena reduktivní alkylaci s 3-fenylpropanalem a kyanoborohydridem sodným a tak se získala titulní sloučenina.

Příklad 41

Sloučenina vzorce (IV); $R^1=\text{OMe}$, $R^2=\text{H}$, $\text{A}=\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$,
 $\text{R}=2,4\text{-dinitrofenyl}$

Titulní sloučenina z příkladu 19 (kde $R^2=\text{acetyl}$) byla podrobena reakci s 2,4-dinitrofluorbenzenem následovanou odstraněním 2'-chránicí skupiny jak je popsáno v kroku 2e a tak se získala titulní sloučenina.

Příklad 42

Sloučenina vzorce (IV); $R^1=\text{OMe}$, $R^2=\text{H}$, $\text{A}=\text{B}=\text{D}=\text{E}=\text{H}$,
 $\text{R}=4\text{-chinolinyl}$

Titulní sloučenina z příkladu 19 (kde $R^2=\text{acetyl}$) byla

podrobena reakci s 4-bromchinolinem v přítomnosti vhodného katalyzátoru jako je CuBr, následovanou odstraněním 2'-chránicí skupiny jak je popsáno v kroku 2e a tak se získala titulní sloučenina.

Příklad 43

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V není přítomno,
 $R = 3-(4-H-4-oxo-1-chinolinyl)propyl$

Krok 43a.

N-[1-(3-aminopropyl)-1H-4-oxochinolin-1-yl]ftalimid

Směs 4-hydroxychinolinu (4,04 g, 27,9 mmol) a N-(3-brompropyl)ftalimidu (7,48 g, 27,9 mmol) byla suspendována v acetonu (140 ml) a byl přidán K_2CO_3 (20 g). Směs byla míchána při vaření pod zpětným chladičem pod dusíkem 51 hodin, potom ochlazená, pak zředěna CH_2Cl_2 a sfiltrována. Rozpouštědlo bylo odehnáno a zbytek byl krystalován z ethanolu (5,8 g). Chromatografická separace na silikagelu elucí 5% methanolu v chloroformu poskytla titulní sloučeninu (2,8 g), která byla přímo použita v dalším kroku.

Krok 43b.

1-(3-aminopropyl)-1H-4-oxochinolin

Sloučenina z kroku 43a byla rozpuštěna v ethanolu (80 ml), byla zahřívána pod zpětným chladičem v přítomnosti 0,5 ml hydrazinu po 16 hodin. Roztok byl ochlazen a zkoncentrován. Zbytek byl vzat do 80 ml ethanolu obsahujícího 1,5 ml koncentrované HCl a roztok byl 3 hodiny pod zětným chladičem. Směs byla sfiltrována a filtrační koláč byl extrahován methylenchloridem a 1N NaOH. Vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla promyta vodou a solankou, vysušena a

koncentrována. Bylo získáno 280 mg titulní sloučeniny.

Krok 43c.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =acetyl, W není přítomno,
 $R = 3-(4-H-4-oxo-1-chinolinyl)propyl$

Titulní sloučenina z příkladu 1 (330 mg, 0,479 mmol) a 1-(3-aminopropyl)-1H-4-oxochinolin z kroku 43b (330 mg, mmol) bylo rozpuštěno ve 4 ml 10 %-ního vodného acetonitrilu a reakční směs byla 40 hodin míchána. Roztok byl zředěn methylenchloridem a tento roztok byl promyt 5 %-ním vodným roztokem NaH_2PO_4 , vodou a solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl čistěn chromatografií na sloupci silikagelu eluováním roztokem 4 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1% NH_4OH .

Krok 43d.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W není přítomno,
 $R = (4-H-4-oxo-1-chinolinyl)propyl$

Sloučenina z kroku 43c byla rozpuštěna v 10 ml methanolu a roztok byl udržován 16 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odehnáno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 10 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH a tak byla získána titulní sloučenina (98 mg). B.t. 214,5-215,5 °C. MS m/z 782 $(M+H)^+$. Pro $C_{43}H_{63}N_3O_{10}$ vypočteno: C = 65,82 %, H = 8,70 %, N = 5,76 %, nalezeno: C= 65,97 %, H = 8,79 %, N = 5,64 %.

Příklady 44 - 66

Provedením postupů podle příkladu 11 s výjimkou záměny reagentu pro skupinu R^2 uvedeného níže v tabulce za

fenylethylamin z příkladu 11a, byly připraveny sloučeniny příkladů 44 - 66.

Tabulka 1
Příklady 44 - 66

Příklad číslo	Reagent pro skupinu R ²	Získaná sloučenina
44	2-(4-nitrofenyl)ethyl-amin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, V nepřítomno, R=2-(4-nitrofenyl)ethyl
45	2-(4-aminofenyl)ethyl-amin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, V nepřítomno, R=2-(4-aminofenyl)ethyl
46	3-ethoxypropylamin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, V nepřítomno, R=3-ethoxypropyl
47	isopropylamin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, V nepřítomno, R=isopropyl
48	2-(4-bromfenyl)ethyl-amin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, V nepřítomno, R=2-(4-bromfenyl)ethyl
49	2-(4-hydroxyfenyl)ethyl-amin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, V nepřítomno, R=2-(4-hydroxyfenyl)ethyl
50	2-(4-fluorfenyl)ethyl-amin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, V nepřítomno, R=2-(4-fluorfenyl)ethyl
51	2-(3-methoxyfenyl)ethyl-amin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, V nepřítomno, R=2-(3-methoxyfenyl)ethyl
52	3-vinyloxypropylamin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, V nepřítomno, R=3-vinyloxypropyl
53	2-(3-trifluormethyl-fenylethylamin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, V nepřítomno, R=2-(3-trifluormethyl)fenylethyl

Tabulka 1
Příklady 44 - 66 (pokračování)

Příklad číslo	Reagent pro skupinu R ²	Získaná sloučenina
54	2-thienylethylamin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, W nepřítomno, R=2-thienyl- ethyl
55	2-(3,4-dibenzyloxy- fenylethylamin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, W nepřítomno, R=2-(3,4-di- benzyloxyfenyl)ethyl
56	2-(4-methylfenyl)ethyl- amin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, W nepřítomno, R=2-(4-methyl- fenyl)ethyl
57	N-allylamin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, W nepřítomno, R=allyl
58	1,3-dihydroxypropylamin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, W nepřítomno, R=1,3-di- hydroxypropyl
59	1,3-dihydroxypropylamin (10- <i>epi</i>)	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, W nepřítomno, R=1,3-di- hydroxypropyl (10- <i>epi</i>)
60	3-hydroxypropylamin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, W nepřítomno, R=3-hydroxy- propyl
61	3-hydroxypropylamin (10- <i>epi</i>)	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, W nepřítomno, R=3-hydroxy- propyl (10- <i>epi</i>)
62	propylamin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, W nepřítomno, R=3-propyl
63	isobutylamin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, W nepřítomno, R=isobutyl
64	2-(benzoylamino)ethyl- amin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, W nepřítomno, R=2-(benzoyl- amino)ethyl

Tabulka 1
Příklady 44 - 66 (pokračování)

Příklad číslo	Reagent pro skupinu R ²	Získaná sloučenina
65	3-(benzoylamino)propyl-amin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, V nepřítomno, R=3-(benzoylamino)propyl
66	3-(acetylamino)propyl-amin	vzorec (I); R ¹ =methoxy, R ² =H, V nepřítomno, R=3-(acetylamino)propyl

Příklad 67

Sloučenina vzorce (I); R¹=methoxy, R²=H, V není přítomno,
R = H (10-*epi*)

Tato sloučenina byla izolována sloupcovou chromatografií ze směsi produktů, která vznikla v příkladu 18, v kroku b. MS m/z 597 (M + H)⁺.

Příklad 68

Sloučenina vzorce (I); R¹=methoxy, R²=H, V není přítomno,
R = 3-fenylpropyl (10-*epi*)

Tato sloučenina byla izolována sloupcovou chromatografií ze směsi produktů, která vznikla v příkladu 16, v kroku b. MS m/z 715 (M + H)⁺.

Příklad 69

Sloučenina vzorce (I); R¹=methoxy, R²=H, V není přítomno,
R = 3-(4-fenoxyfenyl)ethyl (10-*epi*)

Tato sloučenina byla izolována sloupcovou chromatografií

ze směsi produktů, která vznikla v příkladu 15, v kroku b. MS m/z 794 ($M + H$)⁺.

Příklad 70

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V není přítomno,
 $R = 3-(4\text{-chlorfenyl})\text{propyl}$

Ke vzorku titulní sloučeniny z příkladu 21 (225 mg, 0,368 mmol) rozpuštěnému v methanolu (4 ml) byl přidán 3-(4-chlorfenyl)propionaldehyd (400 mg, 2,4 mmol, připravený podle postupu, který publikoval T.Jeffery, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984:1287) a dostatečné množství kyseliny octové, až došlo ke změně indikátoru, jímž byla bromkresolová zeleň, z modré do žluté. K tomuto roztoku byl přidán kyanoborohydrid sodný (160 mg, 2,5 mmol) a směs byla asi 20 hodin míchána pod dusíkem za úpravy pH kyselinou octovou jak bylo potřeba. Reakce byla zakončena přidáním vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a pak byla směs extrahována methylenchloridem. Organická vrstva byla promyta vodným hydrogenuhličitanem sodným a vodou a poté vysušena nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odehnáno a zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 10 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,1 % NH_4OH . Tak byla získána titulní sloučenina (159 mg). MS m/z 764 ($M+H$)⁺.

Příklady 71 - 109

Postupem podle příkladu 70 s výjimkou toho, že 3-(4-chlorfenyl)propionaldehyd byl zaměněn za aldehydový reagent jak je uvedeno, byly připraveny sloučeniny z příkladů 71-109, jak ukazuje níže uvedená tabulka 2. Aldehydy v příkladech 71-81 byly připraveny z komerčně dostupných aryljodidů jako prekursorů a allylalkoholu via reakce

Hech-ova typu (T. Jeffrey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984:1287). Aldehydové reagenty pro příklady 82-109 byly komerčně dostupné.

Tabulka 2
Příklady 71 - 109

Příklad číslo	Aldehydový reagent	Získaná sloučenina
71	3-(3-chlorfenyl)propionaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=3-(3-chlorfenyl)propyl
72	3-(2-chlorfenyl)propionaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=3-(2-chlorfenyl)propyl
73	3-(2,4-dichlorfenyl)-propionaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=3-(2,4-dichlorfenyl)propyl
74	3-(4-hydroxyfenyl)-propionaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=3-(4-hydroxyfenyl)propyl
75	3-(3-hydroxyfenyl)-propionaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=3-(3-hydroxyfenyl)propyl
76	3-(2-hydroxyfenyl)-propionaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=3-(2-hydroxyfenyl)propyl
77	3-(4-methoxyfenyl)-propionaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=3-(4-methoxyfenyl)propyl
78	3-(4-nitrofenyl)-propionaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=3-(4-nitrofenyl)propyl
79	3-(3-nitrofenyl)-propionaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=3-(3-nitrofenyl)propyl

Tabulka 2
Příklady 71 - 109 (pokračování)

Příklad číslo	Aldehydový reagent	Získaná sloučenina
80	3-(2-nitrofenyl)-propionaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=3-(2-nitrofenyl)propyl
81	3-(4-acetylaminofenyl)-propionaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=3-(4-acetylaminofenyl)propyl
82	<i>trans</i> -cinnamaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R= <i>trans</i> -3-fenylprop-2-enyl
83	fenylacetaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=2-fenylethyl-
84	benzaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=fenylmethyl-
85	indol-3-karboxaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=(3-indolyl)methyl
86	4-methoxybenzaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=(4-methoxyfenyl)methyl
87	4-acetylaminobenzaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=4-acetylaminofenyl)propyl
88	4-chlorbenzaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=(4-chlorfenyl)methyl
89	4-(dimethylamino)benzaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=(4-dimethylaminofenyl)methyl
90	<i>trans</i> -4-nitrocinnamaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R= <i>trans</i> -3-(4-nitrofenyl)prop-2-enyl

Tabulka 2
Příklady 71 - 109 (pokračování)

Příklad číslo	Aldehydový reagent	Získaná sloučenina
91	4-nitrobenzaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=(4-nitrofenyl)- methyl
92	3,4-dihydroxybenzaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=(3,4-dihydroxy- fenyl)methyl
93	2,5-dihydroxybenzaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V nepřítomno, R=(2,5-dihyd- roxyfenyl)methyl
94	2-hydroxy-5-nitro- benzaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=(2-hydroxy-5- nitrofenyl)methyl
95	tereftaldikarboxaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=(4-hydroxy- methylfenyl)methyl
96	5-nitrofuranakroleind	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R= <i>trans</i> -3-(nitro- -2-furanyl)prop-2-enyl
97	ftaldikarboxaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je N, R=[-CH ₂ -(1,2-feny- len)-CH ₂ -
98	4-hydroxybenzaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=(4-hydroxy- fenyl)methyl
99	3-hydroxybenzaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=(4-hydroxy- fenyl)methyl
100	salicylaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=(2-hydroxy- fenyl)methyl
-101	trifluor-p-tolualdehyd-	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-, R=(4-trifluor- methylfenyl)methyl

Tabulka 2
Příklady 71 - 109 (pokračování)

Příklad číslo	Aldehydový reagent	Získaná sloučenina
102	4-kyanobenzaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W je -NH-, R=(4-kyanofenyl)- methyl
103	2-pyridinkarboxaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W je -NH-, R=(2-pyridyl)- methyl
104	3-pyridinkarboxaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W je -NH-, R=(3-pyridyl)- methyl
105	4-pyridinkarboxaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W je -NH-, R=(4-pyridyl)- methyl
106	2-hydroxy-1-naftaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W je -NH-, R=(2-hydroxy-1- naftyl)methyl
107	4-dimethylamino-1- naftaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W je -NH-, R=(4-dimethylami- no-1-naftyl)methyl
108	4-(methylthio)benz- aldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W je -NH-, R=[4-(methyl- thio)fenyl]methyl
109	4-fenoxybenzaldehyd	vzorec (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W je -NH-, R=(4-fenoxy- fenyl)methyl

Příklad 110

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, W je -NH-,
R=3-(fluorofenyl)propyl

Provedením postupů podle příkladu 22 s výjimkou záměny
4-fluorbenzaldehydu za chinolin-4-karboxaldehyd v kroku 22a

a zpracování produktu jako v příkladu 22, kroky b-d, byla připravena titulní sloučenina. Pro $C_{40}H_{62}FN_3O_9$ vypočteno: C = 64,23 %, H = 8,35 %, N = 5,62 %, nalezeno: C = 64,27 %, H = 8,60 %, N = 5,51 %.

Příklad 111

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-,
R=*trans*-3-(nitrofenyl)prop-2-enyl

Vzorek sloučeniny z příkladu kroku 90 [R=*trans*-3-(nitrofenyl)prop-2-enyl, 144 mg, 0,193 mmol) v 10 ml methanolu byl přidán k roztoku acetylchloridu (0,300 ml, 4,2 mmol) v methanolu (5 ml). Potom byl přidán zinkový prach (380 mg, 5,81 mmol) a roztok byl míchán 16 hodin. Byl přidán nasycený vodný roztok uhličitanu sodného a ethylacetát a směs byla míchána 15 minut. Organická vrstva byla oddělena, promyta, vysušena (Na_2SO_4) a zkoncentrována. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluováním roztokem 5 % methanolu v chloroformu obsahujícím 0,1 % hydroxidu amonného a tak byla získána titulní sloučenina (85 mg). MS m/z 732 (M+H)⁺. Pro $C_{40}H_{62}N_4O_9$ vypočteno: C = 63,66%, H = 8,44 %, N = 7,86 %, nalezeno: C= 63,62 %, H = 8,66 %, N = 7,68 %.

Příklad 112

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-,
R=(4-aminofenyl)methyl

Provedením postupu podle příkladu 111 s výjimkou záměny sloučeniny z příkladu 91 za výchozí materiál příkladu 111, byla připravena titulní sloučenina. Pro $C_{38}H_{60}N_4O_9$ vypočteno: C = 63,66 %, H = 8,44 %, N = 7,81 %, nalezeno: C = 63,62 %, H = 8,66 %, N = 7,66 %.

Příklad 113

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-,
 R =3-(4-aminofenyl)propyl

Provedením postupu podle příkladu 111 s výjimkou záměny sloučeniny z příkladu 78 za výchozí materiál příkladu 111, byla připravena titulní sloučenina. Pro $C_{40}H_{64}N_4O_9$ vypočteno: C = 64,49 %, H = 8,66 %, N = 7,52 %, nalezeno: C = 64,35 %, H = 8,86 %, N = 7,31 %.

Příklad 114

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-,
 R =3-(3-aminofenyl)propyl

Provedením postupu podle příkladu 111 s výjimkou záměny sloučeniny z příkladu 79 za výchozí materiál příkladu 111, byla připravena titulní sloučenina. Pro $C_{40}H_{64}N_4O_9$ vypočteno: C = 64,49 %, H = 8,66 %, N = 7,52 %, nalezeno: C = 64,57 %, H = 8,87 %, N = 7,31 %.

Příklad 115

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-,
 R =3-(2-aminofenyl)propyl

Provedením postupu podle příkladu 111 s výjimkou záměny sloučeniny z příkladu 80 za výchozí materiál příkladu 111, byla připravena titulní sloučenina. Pro $C_{40}H_{64}N_4O_9$ vypočteno: C = 61,99 %, H = 8,06 %, N = 7,23 %, nalezeno: C = 62,25 %, H = 7,87 %, N = 7,08 %.

Příklad 116

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-,

$R = \text{trans-3-(4-acetylamino)phenylprop-2-enyl}$

Vzorek sloučeniny z příkladu 111 byl podroben reakci s acetylchloridem v nethylenchloridu při 0 °C po dobu 3 hodin a tak byla připravena titulní sloučenina. Pro $C_{42}H_{64}N_4O_{10}$ vypočteno: C = 64,26 % H = 8,22 %, N = 7,14 %, nalezeno: C = 64,21 %, H = 8,36 %, N = 6,93 %.

Příklad 117

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$, V je -NH-,
 $R = \text{trans-3-[4-(4-nitrobenzoylamino)phenyl]prop-2-enyl}$.

Vzorek sloučeniny z příkladu 111 byl podroben reakci s 4-nitrobenzoylchloridem v nethylenchloridu při 0 °C po dobu 3 hodin a tak byla připravena titulní sloučenina. Pro $C_{47}H_{65}N_5O_{12}$ vypočteno: C = 63,23 % H = 7,34 %, N = 7,85 %, nalezeno: C = 63,35 %, H = 7,59 %, N = 7,60 %.

Příklad 118

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$, V je -NH-,
 $R = 3\text{-(2-benztriazolyl)propyl}$

Krok 118a.

1-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]benztriazol a
 2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]benztriazol

Benztriazol (2,02 g, 16,97 mmol) byl přidán k suspensi NaH (1 g, 20 mmol) v suchém DMF (25 ml) při 0°C. K této směsi byl po dávkách přidáván 2-(2-bromethyl)-1,3-dioxolan, směs byla ohřáta na teplotu místnosti a 16 hodin míchána. Byla přidána solanka a směs byla extrahována etherem. Etherový extrakt byl promyt solankou, vysušen (Na_2SO_4) a zkoncentrován. Zbytek byl vyčištěn chromatografií na sloupci

18.01.99

silikagelu eluováním s roztokem 25 % ethylacetátu v hexanu. Byly získány dva isomerní produkty. MS m/z 220 (M+H)⁺.

Krok 118b.

3-(2-benztriazolyl)propionaldehyd

Isomer 2-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]benztriazolu z kroku 118a (550 mg) byl rozpuštěn v acetonu (25 ml) a bylo přidáno 10 ml 2N HCl. Směs byla 23 hodin zahřívána na 40-50 °C a pak zředěna methylenchloridem. Roztok byl promyt solankou, poté vysušen a zkoncentrován tak, že vznikla titulní sloučenina. MS m/z 176 (M+H)⁺.

Krok 118c.

Sloučenina vzorce (I); R¹=methoxy, R²=H, V je -NH-,
R=3-(2-benztriazolyl)propyl

Provedením postupu podle příkladu 70 s výjimkou záměny 3-(4-chlorfenyl)propionaldehydu tam uvedeného za aldehyd z kroku 118b byla připravena titulní sloučenina. MS m/z 771 (M+H)⁺.

Příklad 119

Sloučenina vzorce (I); R¹=methoxy, R²=H, V je -NH-,
R=3-(2-benztriazolyl)propyl

Krok 119a.

3-(1-benztriazolyl)propionaldehyd

Isomer 2-[1-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]benztriazolu z kroku 118a (630 mg) byl rozpuštěn v acetonu (25 ml) a bylo přidáno 10 ml 2N HCl. Směs byla 23 hodin zahřívána na 40-50 °C a pak zředěna methylenchloridem. Roztok byl promyt

solankou, poté vysušen a zkoncentrován tak, že vznikla titulní sloučenina. MS m/z 176 ($M+H$)⁺.

Krok 119c.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-,
 $R=3-(1\text{-benztriazolyl})\text{propyl}$

Provedením postupu podle příkladu 70 s výjimkou záměny 3-(4-chlorfenyl)propionaldehydu tam uvedeného za aldehyd z kroku 119a byla připravena titulní sloučenina. Pro $C_{40}H_{62}N_6O_9$ vypočteno: C = 62,32 %, H = 8,11 %, N = 10,90 %, nalezeno: C = 62,27 %, H = 8,21 %, N = 10,61 %.

Příklad 120

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-,
 $R=3-(4\text{-fenylimidazolyl})\text{propyl}$

Krok 120a.

1-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-4-fenylimidazol

Provedením postupu podle příkladu 118 krok a, s výjimkou záměny 4-fenylimidazolu (2,01 g, 13,96 mmol) za benztriazol tam uvedený byla připravena titulní sloučenina (2,15 g). MS m/z 245 ($M+H$)⁺.

Krok 120b.

3-(4-fenylimidazolyl)propionaldehyd

Provedením postupu podle příkladu 118 krok b, s výjimkou záměny sloučeniny z kroku 120a za sloučeninu uvedenou v kroku 118a, byla připravena titulní sloučenina. MS m/z 201 ($M+H$)⁺.

Krok 120c.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-,
 R =3-(4-fenylimidazolyl)propyl

Provedením postupu podle příkladu 70 s výjimkou záměny 3-(4-chlorfenyl)propionaldehydu tam uvedeného za aldehyd z kroku 120b byla připravena titulní sloučenina. Pro $C_{43}H_{65}N_5O_9$ vypočteno: C = 64,88 %, H = 8,23 %, N = 8,80 %, nalezeno: C = 65,04 %, H = 8,35 %, N = 8,60 %.

Příklad 121

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V nepřítomno
 R =3-(1-anhydro-1-kladinosyl)propyl

Krok 121a.

1-O-methylkladinosa

K roztoku kladinosy (5,0 g) v methanolu (200 ml) byl přidán acetylchlorid (3 ml) a směs byla 3 hodiny míchána. Reakce byla zastavena 5 %-ním vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom byla směs extrahována methylenchloridem. Organická vrstva byla vysušena (Na_2SO_4) a zkoncentrována tak, že poskytla titulní sloučeninu.

Krok 121b.

1-O-methyl-4-O-acetylkladinosa

Ke vzorku 1-O-methylkladinosy (2,85 g, 15 mmol) v methylenchloridu (75 ml) ochlazenému na 0°C byla přidána acetanhydrid (1,6 ml, 16,9 mmol), triethylamin (4,2 ml, 30,1 mmol) a DMAP (100 mg, 0,82 mmol) a směs byla 19 hodin míchána při teplotě místnosti. Reakce byla zastavena nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom byla směs extrahována methylenchloridem. Organická vrstva byla promyta

vodou a solankou, potom vysušena (Na_2SO_4) a zkoncentrována. Zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním směsí 25 % ethylacetátu v hexanu. Bylo získáno 3,28 g titulní sloučeniny.

Krok 121c.

1-allyl-1-anhydro-4-O-acetylkladinosa

K roztoku 1-O-methyl-4-acetylkladinosy (2,68 g, 11,6 mmol) a allyltrimethylsilanu (5,50 ml, Aldrich) v methylenchloridu proplachovaném dusíkem při -16°C byl během 8 minut přidán botrifluorid-etherát (4,26 ml). Směs byla 2 hodiny míchána při -15°C a 2 hodiny při -5°C a pak byla reakce byla zastavena nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Směs byla extrahována methylenchloridem, organická vrstva byla promyta vodou a solankou, potom vysušena (Na_2SO_4) a zkoncentrována. Zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním směsí 20 % ethylacetátu v hexanu. Bylo získáno 1,17 g titulní sloučeniny.

Krok 121d.

3-(1-dehydroxykladinosyl)propanol

K roztoku 1-allyl-1-anhydro-4-O-acetylkladinosy (465 mg, 1,92 mmol) v suchém THF byl přidán 9-BBN (265 mg, 2,17 mmol) a směs byla 16 hodin vařena pod zpětným chladičem. Byla přidána další dávka 9-BBN (54 mg) a v zahřívání bylo 2 hodiny pokračováno. Směs byla ochlazená na teplotu místnosti a za chlazení ledovou lázní byl přidán 15 %-ní roztok NaOH (0,7 ml) a 30 %-ní H_2O_2 . Směs byla extrahována etherem, organická vrstva byla promyta vodou a solankou, potom vysušena (Na_2SO_4) a zkoncentrována (0,53). Zbytek byl 4 hodiny míchán

v methanolu se 450 mg uhličitanu draselného. Byl přidán methylenchlorid a byly odděleny vrstvy. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou, potom vysušena (Na_2SO_4) a zkoncentrována. Zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním ethylacetátem. Bylo získáno 196 mg titulní sloučeniny. MS m/z 219 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Krok 121e.

3-(1-anhydro-1-kladinosyl)propionaldehyd

K roztoku 3-(1-anhydro-1-kladinosyl)propanolu (190 mg, 0,872 mmol) v methylenchloridu (3 ml) byl přidán vodný 0,5 M KBr (0,18 ml) a 2,2,6,6-tetrametylpiperidin-N-oxid (3 mg) a směs byla ochlazená na 0°C. Byl přidán vodný 0,35 M NaOCl (3,0 ml) pufrovaný hydrogenuhličitanem sodným a směs byla 45 minut rychle míchána. Byl přidán vodný hydrogenuhličitan sodný a směs byla extrahována methylenchloridem. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou, potom vysušena (Na_2SO_4) a zkoncentrována. Zbytek byl chromatografován na sloupci silikagelu eluováním 1:1 směsí ethylacetát/hexan. Bylo získáno 96 mg titulní sloučeniny. MS m/z 234 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Krok 121f.

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-,
 R =3-(1-anhydro-1-kladinosyl)propyl

Provedením postupu podle příkladu 70 s výjimkou záměny 3-(4-chlorfenyl)propionaldehydu tam uvedeného za 3-(1-anhydro-1-kladinosyl)propionaldehyd z kroku 121e byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 122

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V je -NH-,

R=3-fenylpropyl (10-*epi*)

Tato sloučenina byla připravena jako v příkladu 14 s tou výjimkou, že byl použit 10-*epi* isomer. MS m/z 730 (M+H)⁺.

Příklad 123

Sloučenina vzorce (I); R¹=methoxy, R²=H, V je -NH-,
R=isopropyl

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako v příkladu 14b a 14c, při použití sloučeniny, která byla produktem z kroku 14a a nahrazením acetonu (Aldrich) za 3-fenylpropanal, záměnou toluenu z kroku 14b za refluxující aceton a použitím MeOH/AcOH jako rozpouštědla pro redukční krok 14c. MS m/z 654 (M+H)⁺.

Příklad 124

Sloučenina vzorce (I); R¹=methoxy, R²=H, V je -NH-,
R=1,3-difenyl-2-propyl

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako v příkladu 14b a 14c, při použití sloučeniny, která byla produktem z kroku 14a a nahrazením 1,3-difenylacetonu (Aldrich) za 3-fenylpropanal, záměnou toluenu z kroku 14b za refluxující methanol a použitím MeOH/AcOH jako rozpouštědla pro redukční krok 14c. MS m/z 806 (M+H)⁺.

Příklad 125

Sloučenina vzorce (I); R¹=methoxy, R²=H, V je -NH-,
R=3-pentyl

Tato sloučenina byla připravena podobným způsobem jako v příkladu 14b a 14c, při použití sloučeniny, která byla

produktem z kroku 14a a náhradou 3-pentanonu (Aldrich) za 3-fenylpropanal, záměnou toluenu z kroku 14b za refluxující methanol a použitím MeOH/AcOH jako rozpouštědla pro redukční krok 14c. MS m/z 682 (M+H)⁺.

Příklad 126

Sloučenina vzorce (I); R¹=methoxy, R²=H, V nepřítomno,
R=2-(benzoylamino)ethyl

Sloučenina byla připravena z titulní sloučeniny příkladu 1 a N-benzoylethylendiaminu podle postupu v příkladu 3. MS m/z 744 (M+H)⁺.

Příklad 127

Sloučenina vzorce (I); R¹=methoxy, R²=H, V nepřítomno,
R=2-[(methoxybenzoyl)amino]ethyl

Sloučenina byla připravena z titulní sloučeniny příkladu 1 a N-(4-methoxybenzoyl)ethyldiaminu podle postupu v příkladu 3. MS m/z 774 (M+H)⁺.

Příklad 128

Sloučenina vzorce (I); R¹=methoxy, R²=H, V nepřítomno,
R=4-hydroxybutyl

Sloučenina byla připravena z titulní sloučeniny příkladu 1 a 4-amino-1-butanolu podle postupu v příkladu 3. MS m/z 669 (M+H)⁺.

18.01.99

Příklad 129

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V nepřítomno,
 $R=2$ -(piperidinyl)ethyl

Sloučenina byla připravena z titulní sloučeniny příkladu 1 a 1-(2-aminoethyl)piperidinu podle postupu v příkladu 3. MS m/z 708 $(M+H)^+$.

Příklad 130

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V nepřítomno,
 $R=3$ -[(4-methylbenzoyl)amino]propyl

Sloučenina byla připravena z titulní sloučeniny příkladu 1 a N-(4-methylbenzoyl)propylendiaminu podle postupu v příkladu 3. MS m/z 772 $(M+H)^+$.

Příklad 131

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V nepřítomno,
 $R=3$ -[(4-chlorbenzoyl)amino]propyl

Sloučenina byla připravena z titulní sloučeniny příkladu 1 a N-(4-chlorbenzoyl)propylendiaminu podle postupu v příkladu 3. MS m/z 792 $(M+H)^+$.

Příklad 132

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V nepřítomno,
 $R=2$ -(pyrrolidinyl)ethyl

Sloučenina byla připravena z titulní sloučeniny příkladu 1 a 1-(2-aminoethyl)pyrrolidinu podle postupu v příkladu 3. MS m/z 694 $(M+H)^+$.

Příklad 133

Sloučenina vzorce (I); R^1 =methoxy, R^2 =H, V nepřítomno,
R=2-methoxyethyl

Sloučenina byla připravena z titulní sloučeniny
příkladu 1 a 2-ethoxyethylaminu podle postupu v příkladu 3.

MS m/z 655 $(M+H)^+$.

Tabulka 1

NMR DATA PRO ATOMY C1 - C15 U MOLEKULY ERYTROMYCINU

Chemický posun

ERYTHRO- NOLID Číslo atomu	Příklad 2		Příklad 3		Příklad 4		Příklad 5		Příklad 6		Příklad 7		Příklad 8	
	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR
1	169,6		169,2		169,3		171,5		169,2		169,3		169,9	
2	128,0		123,7		123,6		125,0		123,6		123,6		122,6	
2 Me	13,1	1,95	12,9		12,9		12,0	1,97	12,9		12,8		12,5	1,90
3	143,8	6,41	146,1	1,91	146,3	6,75	144,1	6,39	146,1	1,91	146,3	6,75	147,3	6,72
4	35,8	2,90	37,3	2,78	37,3	2,78	37,1	2,87	37,2	2,78	37,3	2,79	37,1	2,81
4 Me	16,8	1,23	17,1	1,34	17,1	1,34	17,8	1,23	17,0	1,35	17,0	1,34	17,0	1,31
5	85,1	3,50	83,2	3,67	83,3	3,67	83,8	3,66	83,2	3,65	83,2	3,67	83,5	3,65
6	34,8	1,97	79,0		79,0		78,8		79,0		79,0		79,3	
6 Me	18,5	1,06	20,2	1,32	20,2	1,35	20,8	1,29	20,2	1,32	20,2	1,35	19,9	1,37
O Me			48,8	2,84	49,1	2,94	50,2	3,13	48,8	2,96	49,0	2,91	48,6	3,00
7	36,3	1,53; 1,01	40,0	1,68; 1,53	40,0	1,70; 1,55	41,9	2,17; 1,40	40,1	1,69; 1,54	40,0	1,69; 1,55	39,5	1,61; 1,37
8	43,4	2,53	44,7	2,66	44,7	2,69	41,2	2,77	44,7	2,68	44,7	2,68	42,6	2,80
8 Me	15,3	1,11	18,1	1,15	18,1	1,16	19,9	1,01	18,1	1,17	18,1	1,17	18,6	1,07
9	214,7		215,4		215,3		214,1		215,4		215,4		181,2	
10	42,9	2,90	40,1	3,00	40,1	3,02	46,5	3,04	40,1	3,02	40,1	3,02	37,1	2,67
10 Me	10,6	1,01	14,1	1,02	14,1	1,05	10,5	1,17	14,1	1,04	14,1	1,04	11,9	1,20
11	59,8	3,56	60,6	3,32	61,1	3,37	61,7	3,21	61	3,35	61,0	3,35	61,1	3,30
12	82,2		83,0		83,1		84,3		83,0		83,2		82,3	
12 Me	14,6	1,44	14,5	1,47	14,5	1,49	16,5	1,63	14,6	1,49	14,5	1,49	13,6	1,51
13	77,6	4,94	77,7	4,71	77,6	4,74	78,2	4,97	77,7	4,71	77,5	4,73	78,7	4,68
14	21,4	1,93; 1,63	21,9	1,95; 1,58	21,9	1,95; 1,6	21,6	1,86; 1,61	22,0	1,96; 1,60	21,9	1,93; 1,60	21,8	1,93; 1,61
15	10,4	0,95	10,7	0,98	10,6	0,98	10,3	0,90	10,7	1,00	10,6	0,97	10,6	1,01

Tabulka 1

NMR DATA PRO ATOMY C1 - C15 U MOLEKULY ERYTHROMYCINU

Chemický posun

ERYTHRO- NOLID Číslo atomu	Příklad 9		Příklad 10		Příklad 11		Příklad 12		Příklad 13		Příklad 14		Příklad 15	
	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR
1	169,3		169,2		169,3		169,4		168,8		169,1		169,3	
2	123,4		123,7		123,6		123,5		123,8		123,9		123,8	
2 Me	12,9	1,90	12,9		13,0	1,93	12,9	1,92	13,0	1,87	13,0	1,94	13,0	1,94
3	146,3	6,75	146,1		146,2	6,78	146,5	6,76	145,6	6,70	145,9	6,79	146,2	6,78
4	37,3	2,78	37,3		37,3	2,77	37,4	2,79	37,1	2,74	37,2	2,79	37,4	2,81
4 Me	17,0	1,33	17,1		17,1	1,36	17,1	1,35	17,0	1,33	17,0	1,37	17,1	1,36
5	83,1	3,65	83,0		83,2	3,69	83,2	3,69	82,9	3,58	83,1	3,70	83,3	3,69
6	78,9		78,9		79,0		79,1		78,6		78,9		79,2	
6 Me	20,2	1,32	20,3		20,3	1,37	20,2	1,37	20,2	1,26	20,4	1,32	20,4	1,37
O Me	49,1	2,90	48,6		49,2	2,90	49,1	2,88	48,2	2,28	49,0	2,83	49,2	2,91
7	40,1	1,69; 1,55	40,1	1,67; 1,55	40,1	1,73; 1,57	40,0	1,71; 1,56	40,3	1,67; 1,53	40,0	1,71; 1,61	40,1	1,73; 1,60
8	44,7	2,67	44,8	2,65	44,8	2,71	44,7	2,71	45,0	2,66	44,3	2,71	44,8	2,71
8 Me	18,1	1,16	18,2	1,15	18,2	1,19	18,2	1,19	18,3	1,17	18,2	1,18	18,2	1,19
9	215,4		215,7		215,6		215,8		215,3		217,2		215,6	
10	40,1	3,02	40,0	3,01	40,2	3,06	40,1	3,04	40,3	3,1	40,7	3,08	40,2	3,06
10 Me	14,2	1,05	14,2	1,03	14,3	1,07	14,3	1,06	14,4	1,11	14,5	1,07	14,2	1,07
11	61,4	3,40	60,8	3,32	61,1	3,41	61,2	3,35	61,1	3,42	57,9	3,49	61,2	3,41
12	83,1		83,3		83,0		83,2		83,1		81,5		83,1	
12 Me	14,6	1,49	14,5	1,48	14,7	1,51	14,6	1,49	15,0	1,54	14,7	1,50	14,7	1,51
13	77,7	4,75	77,6	4,71	77,9	4,71	77,7	4,66	77,9	4,77	77,8	4,76	77,9	4,72
14	22,0	1,95; 1,6	22,0	1,93; 1,59	22,0	1,93; 1,62	21,9	1,92; 1,58	22,4	1,99; 1,62	21,8	1,95; 1,58	22,1	1,94; 1,60
15	10,8	0,99	10,8	0,99	10,7	0,99	10,7	0,98	11,0	1,03	10,6	0,99	10,7	0,99

Tabulka 1

NMR DATA PRO ATOMY C1 - C15 U MOLEKULY ERYTROMYCINU

Chemický posun

ERYTHRO- NOLID Číslo atomu	Příklad 16		Příklad 18		Příklad 19		Příklad 20		Příklad 21		Příklad 22		Příklad 23	
	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR
1	169,3		170,0		170,9		171,9		169,6		169,3		168,9	
2	123,7	1,92	122,1		127,8	1,93	124,1	1,97	122,8		124,1		123,2	
2 Me	12,9	6,75	12,5		12,7	6,71	11,7	6,35	12,5	1,90	13,1	1,94	12,8	1,88
3	146,2	2,81	147,1	6,62	145,2	2,91	144,5	6,35	146,6	6,70	146,0	6,79	146,7	6,81
4	37,3	1,35	36,9	2,81	36,9	1,25	36,8	2,89	37,2	2,80	37,3	2,79	36,6	2,74
4 Me	17,1	3,66	16,9	1,29	19,9	3,81	17,4	1,24	16,8	1,32	17,2	1,37	16,6	1,31
5	83,3		83,8	3,57	86,0		83,8	3,65	83,1	3,65	83,2	3,69	82,6	3,71
6	79,1		78,7		80,7		78,6		78,8		79,0		78,6	
6 Me	20,3	1,34	19,8	1,32	20,8	1,25	21,2	3,15	19,9	2,94	20,4	1,30	20,1	1,24
O Me	48,9	2,81	48,8	2,86	51,1	3,24	50,4	1,32	48,8	1,35	49,1	2,75	48,6	2,80
7	40,1	1,70; 1,55	40,5	1,73; 1,47	35,2	1,85; 1,04	42,6	2,22; 1,40	40,1	1,75; 1,52	40,1	1,68; 1,59	39,4	1,67; 1,00
8	44,7	2,69	44,2	2,62	35,2	1,79	41,0	2,73	44,3	2,72	44,5	2,71	44,6	2,55
8 Me	18,2	1,17	17,5	1,15	20,9	94,0	19,9	1,00	17,7	1,18	18,3	1,20	17,6	1,16
9	215,4		217,5		72,1		215,1		216,9		217,4		215,3	
10	40,2	3,02	38,3	2,83	33,6	2,34	45,6	3,53	40,3	3,02	40,8	3,09	39,3	3,09
10 Me	14,1	1,05	13,6	1,13	19,3	1,79	10,4	1,13	14,0	1,08	14,6	1,09	13,7	0,94
11	61,0	3,35	58,4	3,41	60,9	0,98	63,7	3,23	63,0	3,29	57,9	3,48	60,1	3,31
12	83,1		84,5		82,8	3,67	83,9		81,8		81,7		82,9	
12 Me	14,6	1,50	14,1	1,49	13,2		16,9	1,69	14,0	1,48	14,7	1,51	14,1	1,49
13	77,8	4,75	79,1	4,78	76,2	1,40; 4,93	78,3	4,94	77,8	4,77	77,8	4,76	76,8	4,60
14	22,0	1,97; 1,62	22,1	1,92; 1,61	21	1,89; 1,58	21	1,85; 1,64	21,6	1,94; 1,59	21,9	1,94; 0,60	21,6	1,76; 1,59
15	10,7	1,00	10,7	1,02	10,5	0,94	10,4	0,96	10,5	0,99	10,7	0,97	10,7	0,88

Tabulka 1

NMR DATA PRO ATOMY C1 - C15 U MOLEKULY ERYTHROMYCINU

Chemický posun

ERYTHRO- NOLID Číslo atomu	Příklad 24			Příklad 43			Příklad 44			Příklad 45			Příklad 46			Příklad 47			Příklad 48		
	¹³ C NMR	¹ H NMR		¹³ C NMR	¹ H NMR		¹³ C NMR	¹ H NMR		¹³ C NMR	¹ H NMR		¹³ C NMR	¹ H NMR		¹³ C NMR	¹ H NMR		¹³ C NMR	¹ H NMR	
1	169,4			169,5			169,4			169,3			169,4			169,6			169,3		
2	123,6			123,0			123,6			123,8			123,7			123,3			123,8		
2 Me	12,9	1,91		12,9	1,90		12,9	1,93		13	1,93		12,9	1,91		12,7	1,89		13,0	1,93	
3	146,4	6,76		146,6	6,73		146,4	6,76		146,1	6,78		146,2	6,75		146,3	6,70		146,2	6,76	
4	37,3	2,79		37,4	2,77		37,4	2,81		37,3	2,79		37,3	2,78		37,2	2,77		37,4	2,8	
4 Me	17,1	1,34		17,1	1,34		17,1	1,36		17,1	1,35		17,1	1,33		17,0	1,31		17,2	1,35	
5	83,3	3,68		83,2	3,63		83,2	3,69		83,3	3,69		83,3	3,67		82,9	3,67		83,3	3,68	
6	79,1			79,2			79,2			79,1			79,0			79,0			79,2		
6 Me	20,3	1,35		20,2	2,66		20,3	1,37		20,3	1,36		20,3	1,33		20,1	1,34		20,3	1,36	
O Me	49,1	2,94		48,9	1,27		49,1	2,88		49,2	2,9		49,1	2,93		48,7	2,91		49,2	2,87	
7	40,0	1,71; 1,55		40,1	1,70; 1,55		40,1	1,73; 1,57		40,1	1,71; 1,57		40,1	1,67; 1,54		39,9	1,69; 1,49		40,1	1,69; 1,58	
8	44,7	2,68		44,8	2,64		44,8	2,72		44,7	2,7		44,7	2,66		44,9	2,64		44,8	2,7	
8 Me	18,1	1,16		18,1	1,16		18,2	1,20		18,2	1,18		18,2	1,16		18,0	1,13		18,2	1,19	
9	215,5			215,7			216,0			215,4			215,4			215,9			215,7		
10	40,1	3,02		40,1	3,04		40,1	3,06		40,3	3,04		40,2	2,99		39,6	2,92		40,3	3,04	
10 Me	14,1	1,05		14,1	1,04		14,3	1,07		14,2	1,05		14,1	1,02		14,4	1,10		14,2	1,06	
11	61,2	3,35		61,0	3,32		61,3	3,37		61,2	3,41		61	3,32		62,4	3,17		61,2	3,37	
12	83,3			83,4			83,3			83			83,1			83,0			83,1		
12 Me	14,5	1,49		14,6	1,51		14,6	1,50		14,7	1,49		14,6	1,47		14,0	1,42		14,7	1,5	
13	77,5	4,73		77,6	4,72		77,8	4,66		78,0	4,69		77,7	4,71		77,6	4,69		77,9	4,67	
14	21,9	1,93; 1,59		22,0	1,97; 1,63		22,0	1,93; 1,58		22,1	1,93; 1,59		22,0	1,91; 1,58		21,7	1,92; 1,55		22,0	1,93; 1,58	
15	10,7	0,97		10,8	1,00		10,7	0,98		10,7	0,99		10,8	0,97		10,8	0,97		10,7	0,98	

Tabulka 1

NMR DATA PRO ATOMY C1 - C15 U MOLEKULY ERYTHROMYCINU

Chemický posun

ERYTHRO- NOLID Číslo atomu	Příklad 49		Příklad 50		Příklad 51		Příklad 52		Příklad 53		Příklad 54		Příklad 55	
	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR
1	169,4		169,3		169,4		169,4		169,3		169,3		169,3	
2	123,7		123,8		123,7		123,7		123,6		123,6		123,7	
2 Me	13,0	1,91	13,0	1,92	12,9	1,91	12,9	1,92	12,9	1,92	12,9	1,92	13,0	1,93
3	146,2	6,76	146,2	6,77	146,2	6,75	146,2	6,75	146,4	6,76	146,3	6,76	146,2	6,77
4	37,3	2,80	37,3	2,80	37,3	2,78	37,3	2,78	37,4	2,79	37,3	2,79	37,4	2,8
4 Me	17,1	1,34	17,1	1,35	17,2	1,33	17,2	1,33	17,1	1,34	17,1	1,34	17,1	1,36
5	83,1	3,69	83,3	3,69	83,2	3,68	83,2	3,68	83,8	3,68	83,3	3,68	83,8	3,68
6	79,1		79,2		79,1		79,1		79,2		79,1		79,1	
6 Me	20,3	1,34	20,3	1,36	20,3	1,34	20,3	1,34	20,2	1,36	20,3	1,36	20,3	1,37
O Me	49,2	2,88	49,2	2,88	49,1	2,92	49,1	2,92	49,1	2,87	49,2	2,91	49,2	2,86
7	40,1	1,69; 1,56	40,1	1,70; 1,57	40,1	1,68; 1,53	40,1	1,68; 1,53	40	1,71; 1,56	40,2	1,71; 1,55	40,1	1,72; 1,58
8	44,8	2,69	44,8	2,70	44,7	2,66	44,7	2,66	44,7	2,71	44,7	2,7	44,8	2,71
8 Me	18,2	1,17	18,2	1,18	18,2	1,16	18,2	1,16	18,2	1,18	18,2	1,17	18,2	1,19
9	215,8		215,6		215,4		215,4		215,7		215,5		215,5	
10	40,3	3,04	40,2	3,05	40,3	3,00	40,2	3,00	40,2	3,04	40,2	3,03	40,2	3,05
10 Me	14,2	1,04	14,2	1,05	14,1	1,03	14,1	1,03	14,2	1,07	14,2	1,06	14,2	1,07
11	61,2	3,40	61,2	3,39	61,2	3,32	61,1	3,32	61,4	3,37	61,3	3,38	61,2	3,40
12	83,2		83,1		83,3		83,3		83,2		83,2		83,1	
12 Me	14,7	1,49	14,7	1,49	14,6	1,48	14,6	1,48	14,6	1,50	14,6	1,49	14,7	1,50
13	77,9	4,69	77,9	4,67	77,7	4,71	77,7	4,71	77,8	4,69	77,9	4,67	77,9	4,70
14	22,0	1,91; 1,58	22,0	2,30; 1,57	22,0	1,93; 1,59	22,0	1,93; 1,59	22,0	1,93; 1,59	22,0	1,92; 1,58	22,0	1,94; 1,60
15	10,7	0,97	10,7	0,97	10,7	0,97	10,7	0,97	10,6	0,98	10,7	0,98	10,7	0,99

Tabulka 1

NMR DATA PRO ATOMY C1 - C15 U MOLEKULY ERYTHROMYCINU

Chemický posun

ERYTHRO- NOLID Číslo atomu	Příklad 56		Příklad 67		Příklad 68		Příklad 69		Příklad 70		Příklad 71		Příklad 72	
	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR
1	169,3		171,9		168,4c		168,3c		169,2		169,3		169,3	
2	123,8		124,1		126,0		126,7		124,0		124,1		124,0	
2 Me	13,0	1,93	11,7		12,7		12,7	1,79	13,0	1,95	13,1	1,94	13,1	1,94
3	146,1	6,78	144,3		145,5		145,7	6,40	145,9	6,79	146,0	6,79	146,1	6,80
4	37,3	2,80	36,7		36,3		36,3	2,67	37,2	2,79	37,4	2,79	37,4	2,79
4 Me	17,1	1,35	17,3		17,9		17,9	1,19	17,0	1,38	17,1	1,38	17,2	1,37
5	83,3	3,69	83,6		84,8		84,9	3,73	83,0	3,70	83,2	3,71	83,3	3,71
6	79,1		78,9		80,6		80,6		78,9		79,1		79,1	
6 Me	20,3	1,36	21,2		20,1		20,1	1,28	20,4	1,32	20,5	1,33	20,5	1,33
OMe	49,2	2,90	50,0		49,6		49,6	3,18	49,0	2,78	49,2	2,83	49,2	2,88
7	40,1	1,71; 1,58	42,7		34,5		34,5	1,79; 1,39	40,1	1,72; 1,60	40,1	1,71; 1,60	40,2	1,72; 1,60
8	44,7	2,70	41,0		39,1		39,1	2,79	44,4	2,71	44,4	2,71	44,4	2,72
8 Me	18,2	1,18	19,8		19,6		19,7	1,21	18,2	1,19	18,3	1,19	18,4	1,19
9	215,5		215,3		213		212,8		217,3		217,3		217,3	
10	40,3	3,05	51,6		43,2		43,1	2,89	40,6	3,08	40,8	3,08	40,9	3,09
10 Me	14,2	1,05	10,4		9,2		9,20	1,32	14,5	1,07	14,6	1,07	14,6	1,08
11	61,1	3,41	58,4		63,5		63,6	4,09	57,9	3,47	58,0	3,47	58,1	3,49
12	83,0		86,9		83,8		83,9		81,6		81,7		81,7	
12 Me	14,7	1,49	16,7		24,3		24,0	1,53	14,7	1,50	14,8	1,50	14,8	1,51
13	77,9	4,69	78,4		75,9		75,9	4,78	77,7	4,74	77,9	4,75	77,9	4,76
14	22,1	1,93; 1,58	21,3		23,9		23,9	1,92; 1,79	21,8	1,95; 1,59	21,9	1,95; 1,58	21,9	1,95; 1,60
15	10,7	0,98	10,5		11,4		11,3	0,94	10,7	0,99	10,7	0,99	10,7	0,99

145

150199

NMR DATA PRO ATOMY C1 - C15 U MOLEKULY ERYTHROMYCINU

Chemický posun

	Příklad 73		Příklad 74		Příklad 75		Příklad 76		Příklad 77		Příklad 78		Příklad 79	
ERYTHRO- NOLID Číslo atomu	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR
2	168,8		169,3		170,1		169,4		169,2		169,2		169,3	
2 Me	123,7	1,94	124,0		123,8		123,9		124,0		124,0		124,1	
3	12,7	6,79	13,1	1,94	13,1	1,94	13,1	1,93	13,1	1,94	13,0	1,91	13,1	1,93
4	145,6	2,78	146,2	2,79	146,5	2,78	146,3	2,78	146,0	2,79	146,0	2,77	146,1	2,78
4 Me	36,9	1,36	37,3	1,37	37,3	1,38	37,4	1,31	37,3	1,37	37,3	1,35	37,4	1,31
5	16,7	3,53	17,1	3,70	17,0	3,60	17,1	3,70	17,1	3,70	17,0	3,68	17,2	3,70
6	82,8		83,1		83,1		83,1		83,2		83,0		83,3	
6 Me	78,6	1,33	79,0	1,32	78,9	1,28	79,0	1,30	79,0	1,32	79,0	1,30	79,1	1,32
O Me	20,1	2,84	20,5	2,84	20,4	2,66	20,4	2,80	20,5	2,82	20,4	2,77	20,5	2,84
7	48,8	1,79; 1,61	49,2	1,70; 1,57	49,0	1,69; 1,57	49,3	1,87; 1,71	49,1	1,71; 1,59	49,0	1,70; 1,57	49,2	1,72; 1,61
8	39,7	2,71	40,1	2,71	40,2	2,69	40,1	2,70	40,1	2,71	40,1	2,77	40,1	2,71
8 Me	44,0	1,20	44,4	1,18	44,4	1,16	44,6	1,17	44,4	1,19	44,5	1,21	44,5	1,17
9	17,9		18,3		18,3		18,4		18,3		18,2		18,4	
10	216,9	3,08	217,4	3,07	217,4	3,07	217,2	3,09	217,3	3,07	217,5	3,07	217,4	3,11
10 Me	40,4	1,07	40,8	1,07	40,7	1,07	40,5	1,07	40,8	1,07	40,6	1,05	40,8	1,07
11	14,2	3,47	14,6	3,48	14,6	3,46	14,7	3,46	14,6	3,43	14,5	3,43	14,6	3,46
12	57,6		58,0		58,3		57,4		58,0		57,8		58,0	
12 Me	81,2	1,49	81,7	1,50	81,3	1,51	82,0	1,51	81,6	1,50	81,7	1,48	81,7	1,50
13	14,4	4,43	14,8	4,75	14,9	4,75	14,8	4,75	14,8	4,75	14,6	4,70	14,7	4,72
14	77,4	1,93; 1,58	77,9	1,94; 1,58	78,5	1,95; 1,60	77,9	1,95; 1,59	77,9	1,94; 1,58	77,7	1,91; 1,57	77,8	1,94; 1,59
15	21,5	0,98	21,9	0,99	22,0	1,02	21,9	0,99	21,9	0,99	21,8	0,95	21,9	0,98
	10,3		10,7		10,9		10,8		10,7		10,7		10,7	

Tabulka 1
NMR DATA PRO ATOMY C1 - C15 U MOLEKULY ERYTHROMYCINU
Chemický posun

ERYTHRO- NOLID Číslo atomu	Příklad 80		Příklad 81		Příklad 82		Příklad 83		Příklad 84		Příklad 85		Příklad 86	
	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR
1	169,2		169,3		169,4		169,2		169,3		169,4		169,4	
2	123,9		124,0		123,8		123,8		124,2		124,4		124,2	
2 Me	13,1	1,93	13,1	1,94	13,1	1,95	13,0	1,93	13,1	1,96	13,0	1,95	13,1	1,96
3	146,2	6,79	146,1	6,79	146,2	6,83	146,1	6,79	146,0	6,84	146,1	6,83	146,0	6,84
4	37,4	2,78	37,4	2,79	37,4	2,82	37,2	2,79	37,4	2,82	37,4	2,82	37,4	2,82
4 Me	17,1	1,37	17,1	1,37	17,1	1,38	17,0	1,36	17,2	1,38	17,2	1,37	17,2	1,39
5	83,3	3,72	83,3	3,71	83,3	3,73	83,2	3,68	83,4	3,74	83,6	3,72	83,4	3,74
6	79,0		79,1		79,0		78,9		79,2		79,2		79,2	
6 Me	20,5	1,34	20,5	1,33	20,5	1,37	20,4	1,31	20,8	1,37	20,9	1,34	20,8	1,37
O Me	49,3	2,90	49,2	2,86	49,5	3,02	49,1	2,79	49,6	2,99	49,5	2,93	49,6	3,00
7	40,2	1,71; 1,59	40,1	1,72; 1,64	40,1	1,73; 1,61	40,0	1,71; 1,59	40,1	1,74; 1,66	40,0	1,72; 1,66	40,1	1,74; 1,67
8	44,5	2,72	44,4	2,75	44,4	2,74	44,2	2,72	44,3	2,77	44,0	2,77	44,3	2,77
8 Me	18,3	1,18	18,3	1,18	18,4	1,20	18,2	1,19	18,4	1,20	18,4	1,20	18,4	1,20
9	217,4		217,2		217,5		217,1		217,2		217,0		217,2	
10	40,7	3,08	40,8	3,08	40,8	3,09	40,8	3,08	41,1	3,11	41,3	3,10	41,1	3,10
10 Me	14,7	1,09	14,5	1,07	14,8	1,08	14,4	1,09	14,4	1,09	14,3	1,10	14,4	1,08
11	57,9	3,49	58,1	3,48	57,8	3,51	58,4	3,53	58,6	3,61	59,0	3,68	58,5	3,60
12	81,7		81,7		81,8		81,6		81,6		81,7		81,6	
12 Me	14,8	1,50	14,8	1,50	14,8	1,47	14,7	1,51	14,9	1,49	14,9	1,51	14,9	1,48
13	77,8	4,74	77,9	4,74	78,6	4,78	77,8	4,82	77,3	4,68	78,2	4,74	78,3	4,63
14	21,9	1,91; 1,57	21,9	1,83; 1,51	21,8	1,77; 1,48	21,8	1,97; 1,60	21,9	1,85; 1,53	21,9	1,92; 1,59	21,9	1,85; 1,53
15	10,7	0,97	10,7	0,98	10,4	0,74	10,7	1,01	10,7	0,92	10,7	0,97	10,7	0,93

Tabulka 1
NMR DATA PRO ATOMY C1 - C15 U MOLEKULY ERYTROMYCINU
Chemický posun

	Příklad 87			Příklad 88			Příklad 89			Příklad 90			Příklad 91			Příklad 92			Příklad 93		
	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	
ERYTHRO-	169,3		169,4		169,3		169,3		169,5		169,5		169,5		169,5		169,5		169,5		
NOLID	124,0		124,0		124,2		124,2		123,8		124,0		124,0		124,0		124,0		123,9		
Číslo	13,1	1,95	13,1	1,96	13,1	1,96	13,1	1,96	13	1,96	13,1	1,97	13,1	1,96	13,1	1,96	13,1	1,96	13,2	1,97	
atomu	146,1	6,83	146,2	6,84	145,9	6,85	145,9	6,85	146,3	6,84	146,3	6,84	146,4	6,84	146,4	6,86	146,4	6,86	146,4	6,86	
1	37,4	2,81	37,4	2,82	37,4	2,82	37,4	2,82	37,4	2,82	37,4	2,82	37,4	2,82	37,4	2,82	37,4	2,82	37,4	2,82	
2	17,1	1,38	17,1	1,38	17,2	1,38	17,2	1,38	17,1	1,38	17,1	1,39	17,1	1,39	17,1	1,39	17,1	1,39	17,1	1,41	
3	83,2	3,74	83,2	3,74	83,4	3,74	83,4	3,74	83,2	3,74	83,2	3,75	83,2	3,75	83,2	3,75	83,0	3,75	82,9	3,75	
4	79,1		79,2		79,2		79,2		79,1		79,1		79,2		79,1		79,1		79,2		
5	20,7	1,37	20,7	1,36	20,8	1,37	20,8	1,37	20,5	1,37	20,5	1,38	20,6	1,38	20,7	1,36	20,5	1,36	20,5	1,38	
6	49,6	2,98	49,5	2,98	49,6	3,00	49,6	3,00	49,5	3,02	49,5	3,00	49,6	3,00	49,7	2,98	49,7	2,98	49,8	3,04	
7	40,1	1,73; 1,64	40,1	1,74; 1,64	40,1	1,74; 1,66	40,1	1,74; 1,66	40	1,74; 1,61	40,0	1,75; 1,63	40,2	1,74; 1,63	40,2	1,74; 1,63	40,5	1,74; 1,63	40,5	1,76; 1,65	
8	44,3	2,77	44,4	2,76	44,1	2,77	44,1	2,77	44,4	2,75	44,5	2,76	44,4	2,76	44,4	2,76	44,4	2,76	44,6	2,73	
8 Me	18,4	1,20	18,4	1,20	18,5	1,20	18,5	1,20	18,3	1,21	18,4	1,22	18,4	1,20	18,4	1,20	18,4	1,20	18,5	1,21	
9	217,3		217,5		217,0		217,0		217,6		217,6		217,7		217,7		217,4		217,7		
10	41,0	3,10	40,9	3,11	40,7	3,10	40,7	3,10	40,6	3,10	40,8	3,13	40,8	3,11	40,8	3,11	40,5	3,11	40,5	3,07	
10 Me	14,6	1,08	14,6	1,08	14,4	1,08	14,4	1,08	14,7	1,08	14,6	1,09	14,7	1,06	14,7	1,06	14,9	1,06	14,9	1,07	
11	58,4	3,60	58,2	3,57	58,7	3,62	58,7	3,62	57,5	3,49	58,0	3,54	58,5	3,60	58,5	3,60	57,9	3,60	57,9	3,54	
12	81,7		81,6		81,6		81,6		81,8		81,7		81,7		81,7		81,8		82,0		
12 Me	14,9	1,49	14,8	1,48	15,0	1,49	15,0	1,49	14,7	1,47	14,7	1,48	15,0	1,48	15,0	1,48	14,9	1,48	14,9	1,47	
13	78,1	4,71	78,2	4,62	78,4	4,71	78,4	4,71	78,3	4,71	78,3	4,58	78,6	4,61	78,6	4,61	78,9	4,61	78,9	4,50	
14	21,9	1,84; 1,54	21,8	1,83; 1,53	22,0	1,85; 1,53	22,0	1,85; 1,53	21,7	1,74; 1,46	21,7	1,79; 1,51	22,0	1,80; 1,51	22,0	1,80; 1,51	22,1	1,80; 1,51	22,1	1,76; 1,47	
15	10,7	0,94	10,6	0,91	10,7	0,94	10,7	0,94	10,5	0,70	10,7	0,88	10,7	0,91	10,7	0,91	10,7	0,91	10,7	0,90	

NMR DATA PRO ATOMY C1 - C15 U MOLEKULY ERYTROMYCINU

Chemický posun

	Příklad 94		Příklad 95		Příklad 96		Příklad 97		Příklad 98		Příklad 99		Příklad 100	
ERYTHRO- NOLID Číslo atomu	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR
1	169,3		169,3		169,5		170,2		169,5		169,6		169,3	
2	123,5		124,1		124,0		124,8		124,0		124,1		123,5	
2 Me	13,0	1,97	13,1	1,95	13,1	1,95	12,6	1,94	13,1	1,96	13,1	1,98	13,0	1,96
3	146,7	6,85	146,0	6,84	146,3	6,82	146,5	6,77	146,1	6,84	146,3	6,89	146,4	6,84
4	37,3	2,82	37,4	2,82	37,3	2,81	37,4	2,84	37,3	2,82	37,4	2,83	37,3	2,82
4 Me	17,0	1,39	17,1	1,38	17,2	1,38	17,4	1,27	17,1	1,38	17,1	1,40	17,0	1,38
5	83,1	3,75	83,3	3,74	83,3	3,73	84,8	3,64	83,2	3,75	83,1	3,71	83,1	3,74
6	79,1		79,1		79,1		79,8		79,1		79,2		79,0	
6 Me	20,3	1,37	20,7	1,36	20,5	1,36	21,1	1,24	20,7	1,36	20,7	1,37	20,3	1,38
O Me	49,6	3,08	49,5	2,97	49,5	2,98	48,9	2,88	49,6	3,00	49,7	3,00	49,5	3,05
7	40,2	1,76; 1,60	40,1	1,73; 1,65	40,0	1,73; 1,61	39,0	1,60; 1,56	40,3	1,73; 1,63	40,2	1,73; 1,66	40,2	1,77; 1,62
8	44,4	2,74	44,3	2,76	44,4	2,74	42,2	2,78	44,3	2,75	44,5	2,78	44,5	2,73
8 Me	18,1	1,20	18,4	1,20	18,3	1,20	18,2	1,08	18,4	1,16	18,5	1,20	18,2	1,20
9	218,3		217,3		217,6		213,8		217,4		217,3		217,7	
10	40,5	3,12	41,0	3,09	40,7	3,10	42,0	2,86	41,0	3,05	40,9	3,13	40,5	3,07
10 Me	14,5	1,06	14,5	1,08	14,6	1,08	12,3	1,20	14,5	1,07	14,6	1,06	14,7	1,07
11	58,6	3,45	58,8	3,55	58,0	3,47	55,9	3,66	58,4	3,60	58,4	3,61	58,5	3,54
12	82,8		81,6		81,9		83,4		81,8		81,5		82,3	
12 Me	14,6	1,53	14,9	1,48	14,7	1,49	14,4	1,50	14,9	1,54	15,0	1,47	14,7	1,51
13	77,6	4,75	78,3	4,62	78,1	4,72	77,9	4,92	78,3	4,70	78,9	4,56	78,1	4,72
14	21,7	1,88; 1,58	21,9	1,84; 1,53	21,7	1,86; 1,53	21,5	1,95; 1,67	21,9	1,81	22,1	1,75; 1,48	21,8	1,87; 1,54
15	10,5	0,95	10,7	0,93	10,7	0,88	10,6	1,03	10,7	0,95	10,7	0,88	10,6	0,95

Tabulka 1

NMR DATA PRO ATOMY C1 - C15 U MOLEKULY ERYTROMYCINU
Chemický posun

ERYTHRO- NOLID Číslo atomu	Příklad 101		Příklad 102		Příklad 103		Příklad 104		Příklad 105		Příklad 106		Příklad 107	
	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR
1	169,4		169,5		168,9		169,3		169,5		169,3		169,4	
2	124,1		124,1		124,0		124,0		124,1		123,7		124,3	
2 Me	13,1	1,96	13,0	1,95	13,1	1,95	13,0	1,96	13,1	1,95	13,1	1,97	13,1	1,97
3	146,2	6,84	146,3	3,84	145,6	6,85	146,2	6,83	146,3	6,83	146,4	6,84	146,0	6,86
4	37,4	2,81	37,4	2,82	37,2	2,81	37,3	2,81	37,5	2,81	37,3	2,82	37,4	2,83
4 Me	17,2	1,39	17,2	1,37	17,0	1,38	17,1	1,38	17,2	1,38	17,1	1,39	17,2	1,37
5	83,3	3,74	83,3	3,75	83,1	3,74	83,1	3,73	83,3	3,75	83,5	3,72	83,5	3,76
6	79,3		79,3		78,8		79,1		79,3		79,1		79,2	
6 Me	20,7	1,37	20,6	1,37	20,5	1,34	20,6	1,38	20,7	1,35	20,4	1,38	20,8	1,37
O Me	49,6	2,99	49,5	2,98	49,5	2,98	49,5	3,00	49,6	2,97	49,4	3,04	49,6	2,98
7	40,1	1,72; 1,65	40,0	1,74; 1,63	40,2	1,76; 1,65	40,0	1,75; 1,63	40,1	1,74; 1,62	40,3	1,77; 1,65	40,1	1,71; 1,68
8	44,4	2,75	44,5	2,72	44,4	2,73	44,3	2,72	44,5	2,75	44,5	2,74	44,1	2,77
8 Me	18,4	1,22	18,4	1,21	18,3	1,21	18,3	1,21	18,4	1,21	18,2	1,20	18,5	1,19
9	217,5		217,6		217,3		217,5		217,6		217,7		217,0	
10	41,0	3,09	40,9	3,10	40,8	3,11	40,8	3,11	40,9	3,11	40,7	3,11	41,3	3,11
10 Me	14,5	1,09	14,5	1,07	14,5	1,10	14,4	1,09	14,5	1,09	14,5	1,13	14,4	1,09
11	58,3	3,57	58,1	3,53	58,5	3,65	58,3	3,57	58,2	3,57	60,3	3,67	59,3	3,74
12	81,7		81,7		81,7		81,7		81,8		82,7		81,8	
12 Me	14,8	1,48	14,8	1,47	14,8	1,49	14,7	1,49	14,8	1,48	14,8	1,55	15,0	1,52
13	78,2	4,57	78,1	4,55	78,0	4,63	77,9	4,68	78,1	4,58	78,0	4,82	78,3	4,90
14	21,8	1,80; 1,50	21,7	1,79; 1,49	21,9	1,84; 1,53	21,7	1,87; 1,57	21,8	1,79; 1,50	21,9	1,94; 1,61	22,0	1,96; 1,61
15	10,6	0,88	10,6	0,89	10,7	0,93	10,6	0,96	10,6	0,90	10,6	0,97	10,7	1,01

199189

Tabulka 1
NMR DATA PRO ATOMY C1 - C15 U MOLEKULY ERYTHROMYCINU
Chemický posun

ERYTHRO- NOLID Číslo atomu	Příklad 108		Příklad 109		Příklad 110		Příklad 111		Příklad 112		Příklad 113		Příklad 114	
	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR
1	169,3		169,3		169,3		169,4		169,3		169,1		169,5	
2	124,1		124,1		124,1		123,9		124,1		123,9		124,0	
2 Me	13,1	1,96	13,1	1,94	13,1	1,94	13,0	1,92	13,1	1,96	13,0	1,92	13,1	1,94
3	146,0	6,84	146,0	6,79	146,0	6,79	146,1	6,79	145,9	6,84	145,9	6,79	146,0	6,79
4	37,4	2,82	37,3	2,81	37,4	2,80	37,4	2,78	37,4	2,82	37,2	2,78	37,3	2,78
4 Me	17,1	1,38	17,0	1,37	17,1	1,38	17,2	1,34	17,1	1,38	17,0	1,36	17,1	1,36
5	83,3	3,74	83,2	3,73	83,2	3,70	83,4	3,70	83,3	3,74	83,1	3,62	83,3	3,70
6	79,1		79,1		79,1		79,1		79,1		78,9		79,0	
6 Me	20,7	1,36	20,6	1,36	20,5	1,32	20,6	1,36	20,7	1,37	20,4	1,31	20,5	1,32
O Me	49,5	2,99	49,5	2,98	49,1	2,80	49,5	2,97	49,6	2,99	49,0	2,83	49,2	2,83
7	40,0	1,73; 1,65	40,0	1,74; 1,64	40,1	1,71; 1,60	40,0	1,69; 1,58	40,1	1,73; 1,66	40,0	1,77; 1,63	40,1	1,81; 1,68
8	44,3	2,75	44,3	2,75	44,7	2,72	44,3	2,70	44,2	2,76	44,3	2,70	44,4	2,69
8 Me	18,4	1,20	18,3	1,19	18,3	1,19	18,4	1,16	18,4	1,20	18,2	1,17	18,3	1,18
9	217,3		217,3		217,3		217,3		217,2		217,2		217,2	
10	41,0	3,10	40,9	3,11	40,8	3,08	40,9	3,05	41,1	3,09	40,7	3,06	40,9	3,06
10 Me	14,5	1,07	14,4	1,07	14,6	1,07	14,7	1,03	14,5	1,08	14,5	1,05	14,6	1,07
11	58,4	3,59	58,3	3,60	58,1	3,47	58,0	3,47	58,5	3,60	57,9	3,47	58,1	3,49
12	81,6		81,5		81,6		81,7		81,5		81,5		81,6	
12 Me	14,9	1,48	14,8	1,48	14,8	1,50	14,8	1,47	14,9	1,48	14,7	1,48	14,8	1,50
13	78,2	4,65	78,1	4,68	77,9	4,74	78,6	4,75	78,3	4,70	77,8	4,74	78,0	4,76
14	21,9	1,84; 1,51	21,8	1,84; 1,53	21,9	1,94; 1,59	21,8	1,74; 1,44	21,9	1,81; 1,54	21,8	1,93; 1,58	21,9	1,95; 1,58
15	10,6	0,92	10,6	0,91	10,7	0,99	10,4	0,73	10,7	0,94	10,6	0,98	10,7	0,99

Tabulka 1

NMR DATA PRO ATOMY C1 - C15 U MOLEKULY ERYTROMYCINU

Chemický posun

ERYTHRO- NOLID Číslo atomu	Příklad 115		Příklad 116		Příklad 117		Příklad 118		Příklad 119		Příklad 120		Příklad 121	
	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR
1	169,1		169,4		169,4		169,2		169,2		169,3		169,3	
2	123,8		123,8		123,7		124,1		123,9		123,8		123,8	
2 Me	13,0	1,93	13,0	1,95	13,0	1,95	13,1	1,91	13,0	1,92	13,0	1,81	13,0	1,93
3	146,1	6,79	146,2	6,82	146,3	6,82	146,1	6,77	146,3	6,77	146,3	6,71	146,2	6,79
4	37,2	2,91	37,4	2,81	37,4	2,80	37,3	2,76	37,4	2,77	37,3	2,71	37,3	2,80
4 Me	17,0	1,37	17,1	1,37	17,1	1,37	17,2	1,36	17,1	1,35	17,0	1,29	17,1	1,37
5	83,0	3,71	83,3	3,73	83,3	3,73	83,2	3,68	83,2	3,70	83,1	3,62	83,2	3,71
6	78,9		79,0		79,1		79,1		79,1		78,9		79,2	
6 Me	20,3	1,32	20,5	1,36	20,5	1,36	20,5	1,28	20,4	1,30	20,3	1,21	20,5	1,34
O Me	49,1	2,86	49,6	3,01	49,6	3,02	49,2	2,78	49,3	2,83	49,1	2,70	49,1	2,92
7	40,0	1,61; 1,54	40,1	1,72; 1,61	40,1	1,73; 1,60	40,1	1,67; 1,56	40,1	1,71; 1,54	40,0	1,65; 1,49	40,1	1,72; 1,58
8	44,4	2,73	44,4	2,74	44,5	2,73	44,4	2,70	44,5	2,70	44,4	2,65	44,3	2,72
8 Me	18,2	1,19	18,4	1,20	18,4	1,20	18,3	1,16	18,3	1,18	18,2	1,13	18,4	1,19
9	217,3		217,5		217,5		217,2		217,4		217,5		217,2	
10	40,5	3,10	40,7	3,09	40,6	3,05	40,8	3,08	40,6	3,10	40,5	3,03	40,9	3,07
10 Me	14,6	1,09	14,8	1,07	14,7	0,93	14,5	1,08	14,6	1,08	14,6	1,02	14,6	1,07
11	57,5	3,48	57,8	3,50	57,7	3,48	58,2	3,46	57,7	3,45	57,6	3,33	58,3	3,49
12	81,6		81,9		82,2		81,7		81,8		81,8		81,6	
12 Me	14,6	1,50	14,8	1,47	14,7	1,41	14,8	1,51	14,7	1,51	14,6	1,41	14,8	1,50
13	77,6	4,77	78,5	4,78	78,3	4,76	77,8	4,77	77,6	4,72	77,5	4,68	78,2	4,75
14	21,7	1,92; 1,57	21,8	1,73; 1,46	21,7	1,62; 1,43	21,9	1,97; 1,60	21,8	1,93; 1,60	21,7	1,90; 1,54	21,8	1,74; 1,59
15	10,6	0,98	10,5	0,74	10,5	0,78	10,7	1,01	10,7	0,96	10,7	0,98	10,7	0,99

Tabulka 1.
NMR DATA PRO ATOMY C1 - C15 U MOLEKULY ERYTHROMYCINU
Chemický posun

ERYTHRO- NOLID Číslo atomu	Příklad 122		Příklad 123		Příklad 124		Příklad 125	
	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR	¹³ C NMR	¹ H NMR
1	171,7		169,2		169,3		169,2	
2	124,3		124,2		124,8		124,6	
2 Me	11,8	1,98	13,1	1,93	13,2	1,97	13,4	1,96
3	144,4	6,36	145,9	6,79	145,6	6,85	145,5	6,84
4	36,8	2,90	37,3	2,78	37,3	2,8	37,3	2,8
4 Me	17,5	1,24	17,1	1,37	17,3	1,39	17,1	1,41
5	83,8	3,64	83,1	3,72	83,5	3,72	82,9	3,76
6	78,6		79		79,2		79	
6 Me	21,4	3,09	20,8	1,32	20,8	1,23	20,6	1,33
OMe	50,1	1,31	49	2,87	49,3	2,72	49,3	2,88
7	42,1	2,23; 1,39	40,1	1,71; 1,60	40	1,71; 1,63	40,3	1,75; 1,67
8	41,0	2,71	44,6	2,71	44,2	2,66	44,8	2,72
8 Me	19,8	1,00	18,3	1,18	18,4	1,18	18,5	1,2
9	214,9		217,1		216,3		217,2	
10	46,0	3,40	40,7	3,09	41,4	3,06	40,7	3,12
10 Me	10,5	1,12	14,6	1,05	14,3	1,07	14,8	1,08
11	62,7	3,25	58,2	3,48	60,1 c	3,61	58,3	3,51
12	83,9		81,5		81,6		81,4	
12 Me	16,9	1,67	14,8	1,49	15,2	1,52	15	1,51
13	78,0	4,94	78,1	4,77	78,2	4,84	78,1	4,76
14	20,9	1,86; 1,65	22	1,95; 1,57	22,1	1,92; 1,60	22,1	1,96; 1,59
15	10,4	0,87	10,8	0,98	10,8	0,97	10,9	1,00

Biologická data

Příklad 44

Analýzy antibakteriální aktivity *in vitro*

Representativní sloučeniny podle předkládaného vynálezu byly analyzovány na antibakteriální aktivitu *in vitro* následovně: bylo připraveno dvanáct Petri-ho misek obsahujících postupná vodná ředění testované sloučeniny s 10 ml sterilizovaného "Brain Heart Infusion" (BHI) agarů (Difco 0418-01-5). Každá miska byla naočkováána 1:100 (nebo 1:10 pro pomalu roztoucí kmeny jako *Micrococcus* a *Streptococcus*) ředěními až do 32 různých mikroorganismů, při použití Steers-ova replikačního bloku. Inoculované misky byly při 35-37°C 20 až 24 hodin inkubovány. Kromě toho byla na začátku a konci každého testu připravena a inkubována kontrolní miska s BHI agarem, která žádnou testovanou sloučeninu neobsahovala.

Jako další kontrola, právě tak jako pro zajištění srovnání testů mezi sebou, byla také připravena a inkubována další miska obsahující sloučeninu se známým profilem citlivosti na organismy, které jsou testovány a náleží do téže třídy antibiotik jako testované sloučeniny. Pro tento účel byl použit Erythromycin A.

Po inkubaci byla každá miska vizuálně posouzena. Minimální koncentrace inhibice (MIC) byla definována jako nejnižší koncentrace léčiva, které nevykázalo růst, lehký zákal nebo řídce izolované kolonie na očkovaném místě ve srovnání s kontrolou růstu. Výsledky těchto analýz s vybranými sloučeninami, uvedené níže v Tabulce 2, ukazují antibakteriální účinnost sloučenin podle vynálezu.

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

MIKROORGANISMUS	Sloučenina z příkladu						
	Erythr. A [standard]	2	3	4	5	6	7
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	12,5	0,39	0,39	6,2	6,2	0,78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	25	0,39	0,39	-	-	-
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	25	50	50	>100	>100	50
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	12,5	0,39	0,39	12,5	0,78	0,78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	3,1	0,2	0,39	25	1,56	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	-	0,2	0,78	-	-	-
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	25	50	50	>100	>100	25
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	-	0,39	0,39	12,5	1,56	0,78
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	3,1	0,2	0,1	6,2	0,2	0,1
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	0,2	-	-	0,1	0,1	0,01
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	0,2	0,1	0,05	0,78	0,2	0,02
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	<=0.0005	0,02	0,01	-	-	-
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	25	12,5	25	50	>100	-
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3,1	0,39	0,39	0,39	3,1	0,39	12,5
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	6,2	0,2	0,1	3,1	0,78	0,39
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	6,2	0,39	0,78	-	-	0,2
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	>100	>100	>100	>100	>100	-
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	>100	0,78	0,2	-	-	>100
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	25	100	-	-	-
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	25	0,78	1,56	6,2	3,1	6,2
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	6,2	0,78	-	6,2	3,1	0,78

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

MIKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	Sloučenina z příkladu				
		8	9	10	11	13
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	0,78	1,56	0,39	0,39	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	0,78	-	-	0,1	0,78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	12,5	50	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	0,39	1,56	0,39	0,39	0,78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	0,2	1,56	0,2	0,2	0,78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	0,78	1,56	0,2	0,2	0,78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	12,5	50	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	0,78	1,56	0,39	0,1	0,78
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	0,1	0,05	0,05	<0,005	0,2
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	0,02	0,02	0,02	<0,005	0,05
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	0,1	0,05	0,02	0,01	0,2
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	0,02	0,05	0,39	<0,005	0,2
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	100	3,1	25	100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3,1	0,2	0,2	0,2	0,01	0,2
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	0,1	0,1	0,1	0,01	0,2
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	0,39	0,78	0,39	0,1	0,78
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	>100	100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	0,02	1,56	3,1	0,2	0,78
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	100	>100	100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	25	100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	12,5	12,5	0,78	0,39	3,1
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	0,39	0,78	0,78	0,39	0,39

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

MIKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	14	15	16	18	19	20
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	0,1	3,1	3,1	1,56	12,5	50
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	0,1	3,1	3,1	0,78	6,2	50
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	50	25	50	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	0,1	3,1	3,1	1,56	25	50
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	0,1	3,1	3,1	1,56	12,5	50
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	0,1	3,1	3,1	1,56	25	50
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	50	12,5	50	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	0,1	3,1	3,1	1,56	25	100
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	0,02	0,78	1,56	0,2	3,1	12,5
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	0,005	0,39	0,2	0,05	0,39	3,1
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	0,005	0,39	0,78	0,05	0,78	12,5
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	0,005	0,78	0,78	0,05	0,78	6,2
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	25	6,2	25	>100	>100	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3,1	0,2	1,56	0,78	0,2	1,56	12,5
MICROCOCOCUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	0,01	0,39	0,78	0,39	1,56	12,5
MICROCOCOCUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	0,02	3,1	1,56	0,78	6,2	50
ESCHERICHIA COLI JUHIL	50	50	>100	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	0,01	>100	12,5	0,78	25	>100
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	25	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	0,39	3,1	12,5	25	>100	>100
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	0,1	1,56	6,2	0,78	12,5	>100

757

18.01.99

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

MIKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	21	Sloučenina 22	z příkladu 23	24	43	44
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	1,56	0,2	0,2	0,39	1,56	0,1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	1,56	0,1	0,39	0,39	-	0,1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	25	>100	>100	50
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	1,56	0,39	0,78	0,39	3,1	0,2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	1,56	-	0,78	0,39	0,78	0,1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	1,56	-	0,78	0,39	1,56	0,05
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	12,5	>100	>100	50
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	1,56	0,1	0,78	0,78	1,56	0,2
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	0,39	0,05	0,02	0,1	0,2	0,05
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	0,1	0,05	0,02	0,1	0,02	0,01
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	0,39	0,05	0,02	0,1	0,1	0,05
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	0,1	0,05	0,01	0,2	0,05	0,02
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	100	3,1	>100	>100	25
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIJ 2548	3,1	0,39	0,2	0,39	0,2	0,39	0,1
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	0,2	0,05	0,05	0,1	0,05	0,05
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	0,78	0,2	0,1	0,2	0,39	0,1
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	1,56	0,39	0,78	12,5	0,39	0,2
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	100	>100	0,78	1,56	25	0,2
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	0,78	>100	0,39	0,1	1,56	0,1

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

MIKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	51	Sloučenina z příkladu			55	56
			52	53	54		
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	0,39	3,1	0,39	0,39	>100	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	0,39	3,1	0,78	0,39	>100	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	1 0 0	>100	25	50	>100	25
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	0,39	3,1	0,78	0,78	>100	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	0,39	3,1	0,78	0,39	>100	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	0,39	3,1	0,78	0,78	>100	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS I775	>100	1 0 0	>100	25	50	>100	25
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	0,39	3,1	0,78	0,39	>100	0,39
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	0,1	0,39	0,2	0,1	>100	0,2
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	0,005	0,05	0,05	0,01	12,5	0,005
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	0,01	0,1	0,05	0,05	-	0,05
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	0,01	0,1	0,05	0,05	6,2	0,05
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	25	>100	6,2	25	-	12,5
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3,1	0,39	0,39	0,78	0,2	-	0,39
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	0,02	0,39	0,2	0,1	6,2	0,05
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	0,2	0,78	0,78	0,2	25	0,2
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	1,56	0,56	6,2	0,78	>100	1,56
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	0,78	12,5	1,56	0,78	12,5	0,78
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	0,39	0,78	0,78	0,2	12,5	0,78

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

MIKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	Sloučenina z příkladu			
		57	58	59	60
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	12,5	>100	>100	12,5
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	6,2	>100	>100	12,5
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	12,5	>100	>100	12,5
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	6,2	>100	>100	12,5
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	12,5	>100	>100	12,5
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	-	>100	>100	12,5
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	1,56	100	>100	1,56
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	0,39	50	>100	0,39
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	0,78	50	>100	0,78
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	0,39	100	>100	0,78
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	>100	>100	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3,1	0,78	100	>100	1,56
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	1,56	100	>100	3,1
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	6,2	>100	>100	12,5
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	6,2	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	>100	>100	12,5
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	>100	>100	>100	>100
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	3,1	100	>100	6,2
					3,1

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

MIKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	63	64	Sloučenina z příkladu	65	66	67	68
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	25	3,1	25	25	25	25	25
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	25	3,1	12,5	25	25	>100	25
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	25	6,2	25	25	25	25	25
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	25	3,1	12,5	25	25	25	25
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	25	3,1	12,5	25	25	25	25
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	12,5	3,1	12,5	25	25	25	25
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	3,1	1,56	0,39	3,1	3,1	12,5	3,1
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	0,78	0,2	0,39	0,39	0,39	1,56	0,78
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	0,78	0,78	0,39	1,56	1,56	3,1	3,1
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	1,56	0,1	0,39	1,56	1,56	12,5	1,56
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	25
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3,1	1,56	3,1	1,56	3,1	3,1	6,2	6,2
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	3,1	0,78	1,56	3,1	3,1	12,5	3,1
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	25	3,1	3,1	6,2	6,2	12,5	6,2
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	25	6,2	3,1	3,1	3,1	12,5	50
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	>100	25	25	>100	>100	>100	25
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	3,1	3,1	3,1	50	50	6,2	12,5

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

MIKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	Sloučenina z příkladu				
		69	70	71	72	73
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	25	0,1	0,39	0,2	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	25	0,05	0,39	0,2	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	12,5	25	50	50	25
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	50	0,1	0,39	0,2	0,2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	6,2	0,1	0,39	0,39	0,2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	50	0,1	0,39	0,39	0,2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	12,5	25	50	50	25
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	12,5	0,05	0,39	0,2	0,78
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	3,1	0,01	0,1	0,05	0,2
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	0,78	0,01	0,02	0,02	0,1
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	0,78	0,02	0,05	0,05	0,1
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	1,56	0,02	0,05	0,005	0,1
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	6,2	12,5	12,5	25	12,5
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3,1	3,1	0,02	0,39	0,2	0,78
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	3,1	0,02	0,1	0,05	0,1
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	6,2	0,05	0,2	0,39	0,1
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	>100	50	>100	-	0,78
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	>100	0,05	1,56	-	>100
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	100	>100	1,56	3,1
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	3,1	0,39	1,56	0,78	1,56
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	3,1	0,05	0,39	0,78	0,78

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

MIKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	75	Sloučenina z příkladu 76	77	78	79	80
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,01
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	0,1	0,2	0,39	0,1	0,2	0,1
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	0,01	0,01	0,1	0,05	0,05	0,01
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	0,005	0,005	0,05	0,02	0,01	0,005
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	0,01	0,005	0,05	0,02	0,005	0,01
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	0,01	0,005	0,05	0,01	0,005	0,005
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	>100	100	50	50	50
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3,1	0,1	0,2	0,39	0,39	0,2	0,1
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	0,01	0,01	0,1	0,05	0,01	0,005
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	0,1	0,2	0,39	0,1	0,1	0,1
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	100	>100	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	0,1	0,78	0,78	0,78	1,56	0,2
ESCHERICHIA COLI DC-2	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	6,2	3,1	0,39	0,39	1,56
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	0,01	0,01	0,39	0,1	0,05	0,05

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

MIKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	Sloučenina z příkladu				
		81	82	83	84	85
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	0,39	0,39	0,78	0,39	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	0,39	0,1	0,78	0,2	0,2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	0,39	0,1	1,56	0,39	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC 10649M	0,39	0,39	0,39	1,56	0,2	0,2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	0,39	0,1	1,56	0,39	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	50	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	0,39	0,1	1,56	0,2	0,39
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	0,2	0,05	0,2	0,05	0,1
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	0,05	0,005	0,02	0,01	0,05
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	0,05	0,01	0,02	0,01	0,05
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	6,2	50	100	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3,1	0,78	0,1	0,2	0,2	0,39
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	0,05	0,01	0,2	0,05	0,1
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	0,39	0,1	0,2	0,2	0,39
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	-	25	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	0,78	0,02	0,39	0,2	0,39
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	50	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	25	0,2	12,5	0,78	3,1
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	3,1	0,1	0,2	0,2	0,2

Tabulka 2

MIKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	87	Sloučenina z příkladu	88	89	90	91	92
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	0,78	0,2	0,2	0,2	0,2	0,05	0,78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	0,78	0,2	0,2	0,2	0,2	0,05	0,78
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	100	>100	100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	0,78	0,2	0,2	0,39	0,2	0,1	1,56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	0,78	0,2	0,2	0,39	0,2	0,05	1,56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	0,78	0,2	0,2	0,39	0,2	0,05	1,56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	100	>100	100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	0,78	0,2	0,2	0,39	0,2	0,05	0,78
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	0,39	0,05	0,05	0,1	0,2	0,005	0,2
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	0,05	0,01	0,01	0,02	0,05	0,005	0,1
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	0,1	0,005	0,005	0,05	0,05	0,005	0,1
STREPTOCOCCUS PYOGENES BES61	0,02	0,1	0,005	0,005	0,02	0,05	0,005	0,1
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	>100	25	>100	50	>100	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3,1	0,78	0,2	0,2	0,78	0,39	0,05	0,78
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	0,1	0,02	0,02	0,2	0,05	0,005	0,2
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	0,39	0,2	0,2	0,39	0,39	0,02	0,78
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	100	>100	>100	-	100	12,5	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	0,39	0,39	0,39	0,78	0,78	0,05	0,39
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	>100	>100	>100	>100	12,5	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	25	0,39	0,39	6,2	0,78	0,1	100
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	3,1	0,2	0,2	0,78	0,05	0,005	3,1

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

MIKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	Sloučenina z příkladu			
		93	94	95	96
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	3,1	0,1	0,2	0,02
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	3,1	-	0,2	0,01
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	>100	100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	3,1	0,1	0,2	0,02
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	3,1	0,1	0,2	0,02
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	3,1	0,1	0,2	0,02
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	3,1	0,1	0,2	0,01
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	0,39	0,05	0,02	0,005
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	0,05	0,01	0,01	0,005
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	0,1	0,01	0,01	0,005
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	0,1	0,01	0,01	0,005
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	>100	>100	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3,1	0,78	0,2	0,2	0,02
MICROCOCCCUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	0,2	0,01	0,1	0,005
MICROCOCCCUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	6,2	0,1	0,2	0,02
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	3,1	0,39	0,2	0,78
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH-442	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	50	0,78	100	1,56
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	0,78	0,1	0,1	0,005

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

MİKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	99	Sloučenina z příkladu			103	104
			100	101	102		
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	0,2	0,2	0,78	0,05	0,39	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS AS177	3,1	0,1	0,2	0,78	0,02	0,39	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	0,2	0,2	0,78	0,1	0,39	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	0,2	0,2	0,78	0,1	0,39	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	0,2	0,2	0,78	0,39	0,39	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	100	50	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	0,2	0,2	0,78	0,39	0,39	0,39
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	0,01	0,05	0,39	0,1	0,02	0,1
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	-	0,005	-	0,02	0,01	0,01
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	-	0,02	-	0,05	0,02	0,02
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	0,01	0,02	0,05	0,05	0,05	0,02
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	100	25	12,5	>100	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3,1	0,1	0,1	0,39	0,39	0,39	0,39
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	0,01	0,05	0,39	0,1	0,05	0,05
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	0,2	0,39	0,78	0,2	0,2	0,2
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	100	>100	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	0,1	0,39	3,1	1,56	0,39	0,2
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	25	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	3,1	1,56	1,56	1,56	3,1	12,5
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	0,05	0,2	0,39	0,39	0,2	0,2

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

MIKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	Sloučenina z příkladu			
		105	106	107	108
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	0,39	0,2	3,1	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	0,2	-	3,1	-
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	100	100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	0,39	0,2	3,1	0,2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	0,39	0,2	3,1	0,2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	0,39	0,2	3,1	0,39
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	100	100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	0,39	0,2	3,1	0,39
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	0,1	0,1	0,78	0,1
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	-	0,01	0,1	0,01
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	-	0,02	0,2	0,01
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	0,05	0,005	0,1	0,01
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	25	25	50
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3,1	0,2	0,2	0,78	0,39
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	0,05	0,02	0,39	0,02
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	0,39	0,1	0,78	0,2
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	0,1	1,56	6,2	0,39
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	6,2	0,39	12,5	0,78
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	0,05	0,39	12,5	0,39

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

MIKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	Sloučenina z příkladu				
		111	112	113	114	116
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	0,2	0,78	0,39	0,2	0,2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	0,2	0,78	-	0,2	0,2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	0,2	0,78	0,39	0,2	0,2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	0,2	0,78	0,39	0,2	0,2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	0,2	0,78	0,39	0,2	0,2
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	0,2	0,78	0,39	0,2	0,2
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	0,005	0,005	0,02	0,01	0,005
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	0,02	0,1	0,02	0,02	0,05
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	0,02	0,02	0,02	0,005	0,05
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	100	>100	>100	>100	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3,1	0,39	0,39	0,39	0,39	0,39
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	0,05	0,1	0,1	0,05	0,05
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	0,2	0,39	0,39	0,2	0,2
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	>100	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	0,78	0,39	0,78	0,39	0,39
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	6,2	25	12,5	3,1	12,5
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	0,1	0,78	0,39	0,1	0,39

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

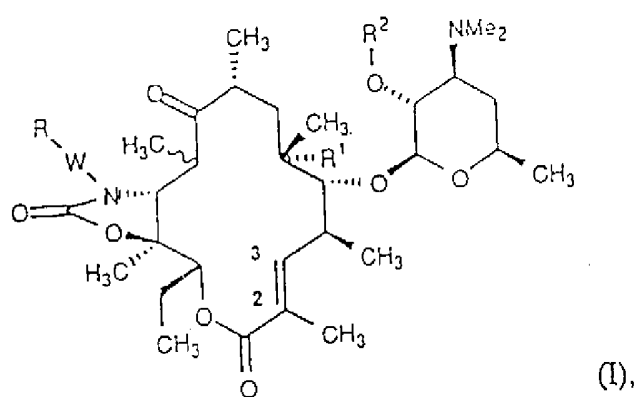
MIKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	Sloučenina z příkladu				
		117	118	119	120	121
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	0,78	0,2	0,2	0,2	12,5
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	0,78	0,2	0,1	-	12,5
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	0,78	0,39	0,2	0,2	12,5
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	1,56	0,2	0,1	0,2	12,5
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	1,56	0,2	0,1	0,2	12,5
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	0,78	0,39	0,2	0,1	12,5
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	0,78	0,05	0,05	0,05	1,56
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	0,05	0,005	0,01	0,005	0,2
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	0,2	0,02	0,01	0,005	0,78
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	0,2	0,005	0,01	0,01	0,78
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	>100	>100	>100	>100
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 2548	3,1	1,56	0,2	0,39	0,39	1,56
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	0,1	0,02	0,02	0,01	1,56
MICROCOCCUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	0,39	0,1	0,1	0,2	3,1
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	>100	>100	>100	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	6,2	0,78	0,2	0,2	6,2
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	>100	>100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	>100	>100	>100	>100
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	12,5	1,56	6,2	1,56	6,2
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	1,56	0,1	0,1	0,2	3,1

Tabulka 2
ANTIBAKTERIÁLNÍ AKTIVITA (MIC) VYBRANÝCH SLOUČENIN

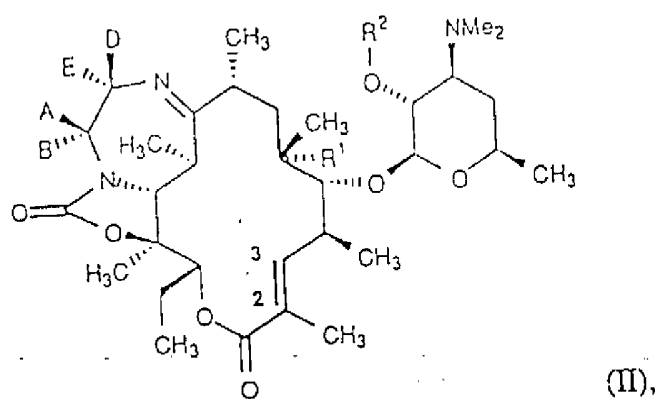
MIKROORGANISMUS	Erythr. A [standard]	Sloučenina z příkladu	
		123	124
STAPHYLOCOCCUS AUREUS ATCC 6538P	0,2	12,5	1,56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A5177	3,1	12,5	1,56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS A-5278	>100	>100	12,5
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 642A	0,39	12,5	1,5
STAPHYLOCOCCUS AUREUS NCTC10649M	0,39	12,5	1,5
STAPHYLOCOCCUS AUREUS CMX 553	0,39	12,5	1,56
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 1775	>100	>100	12
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS 3519	0,2	12,5	1,56
ENTEROCOCCUS FAECIUM ATCC 8043	0,1	0,78	0,39
STREPTOCOCCUS BOVIS A-5169	0,01	0,2	0,1
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE CMX 508	0,02	0,2	0,1
STREPTOCOCCUS PYOGENES EES61	0,02	0,2	0,1
STREPTOCOCCUS PYOGENES 930	>100	>100	6,2
STREPTOCOCCUS PYOGENES PIU 254R	3,1	1,56	1,56
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 9341	0,02	3,1	0,39
MICROCOCCLUS LUTEUS ATCC 4698	0,39	6,2	0,78
ESCHERICHIA COLI JUHL	50	>100	>100
ESCHERICHIA COLI SS	0,39	3,1	6,2
ESCHERICHIA COLI DC-2	100	>100	>100
CANDIDA ALBICANS CCH 442	>100	>100	25
MYCOBACTERIUM SMEGMATIS ATCC 114	1,56	>100	1,56
N. ASTEROIDES ATCC 9970	0,1	0,78	1,56

PATENTOVÉ NÁROKY

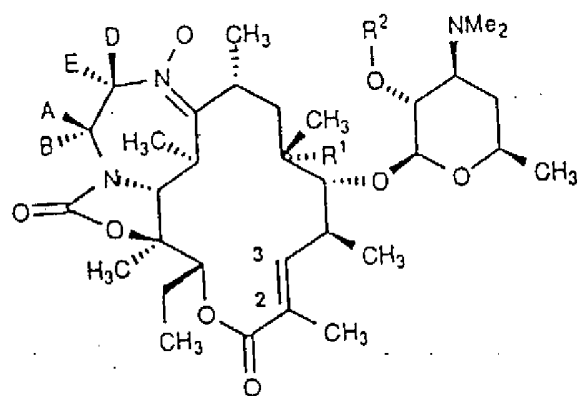
1. Sloučenina, nebo její farmaceuticky vyhovující sůl či ester, vybraná ze skupiny zahrnující sloučeniny vzorce I, II, III a IV



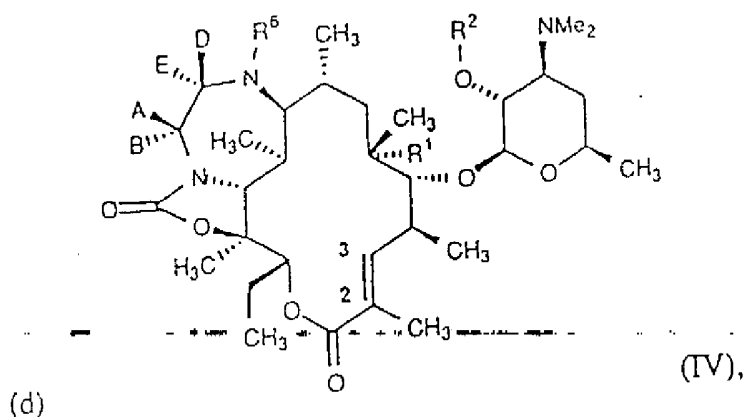
(a)



(b)



(c)



kde

R^1 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C_1-C_{12} ;
- (d) O-CO-alkyl C_1-C_6 ;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ;

R^2 je vodík nebo hydroxyl chránící skupina;

R^6 je vodík nebo alkyl C_1-C_6 ;

R je volzvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) alkyl C_1-C_6 případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny obsahující:
 - (I) aryl;
 - (II) substituovaný aryl;
 - (III) heteroaryl;
 - (IV) substituovaný heteroaryl;
 - (V) hydroxyl;
 - (VI) alkoxy C_1-C_6 ;
 - (VII) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem C_1-C_6 , nebo R^3 a R^4 spolu s dusíkovým

atomem jsou navzájem spojeny a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh, který, pokud je pěti až sedmičlenný, může případně obsahovat heterofunkci tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl C₁-C₆)-, -N(aryl)-, -N(aryllalkyl C₁-C₆)-, -N(substitutovaný aryllalkyl C₁-C₆)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryllalkyl C₁-C₆)-, -N(substitutovaný heteroaryllalkyl C₁-C₆), -S- nebo -S(O)_n, kde n je 1 nebo 2;

(VIII) -CH₂-M-R⁵,

kde M je zvoleno ze skupiny obsahující:

- (aa) -C(O)-NH-;
- (bb) -NH-C(O)-;
- (cc) -NH-;
- (dd) -N=;
- (ee) -N(CH₃)-;
- (ff) -O-;
- (gg) -S(O)_n-, kde n je 0, 1 či 2;
- (hh) -CO-O-;
- (ii) -O-CO-;
- (jj) -CO-; a

R⁵ je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

(aaa) alkyl C₁-C₆, případně substitutovaný substituentem zvoleným ze skupiny obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substitutovaný aryl;
- (III) heteroaryl; a
- (IV) substitutovaný heteroaryl;

(bbb) aryl;

- (ccc) substituovaný aryl;
- (ddd) heteroaryl;
- (eee) substituovaný heteroaryl;

a

(fff) heterocykloalkyl; a

- (c) cykloalkyl C_3-C_7 ;
- (d) aryl;
- (e) substituovaný aryl;
- (f) heteroaryl;
- (g) substituovaný heteroaryl;

V není přítomno nebo je zvoleno ze skupiny obsahující
 $-O-$, $-NH-CO-$, $-N=CH-$, $-NH-$ a $-N(\text{alkyl } C_1-C_6)-$;

A, B, D a E jsou nezávisle zvoleny ze skupiny obsahující:

- (a) vodík;
- (b) alkyl C_1-C_6 , případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl;
- (IV) substituovaný heteroaryl;
- (V) heterocykloalkyl
- (VI) hydroxyl;
- (VII) alkoxy C_1-C_6 ;
- (VIII) halogen zahrnující Br, Cl, F nebo I;

a

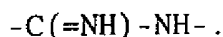
- (IX) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem C_1-C_6 , nebo R^3 a R^4 spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh obsahující případně heterofunkci tvořenou $-O-$, $-NH-$, $-N(\text{alkyl } C_1-C_6)-$;

$C_1-C_6)-$, $-N(\text{arylalkyl } C_1-C_6)-$,
 $-N(\text{substituovaný arylalkyl } C_1-C_6)-$,
 $-N(\text{heteroarylalkyl } C_1-C_6)-$,
 $-N(\text{substituovaný heteroarylalkyl } C_1-C_6)-$,
 $-S-$ nebo $-S(O)_n$, kde n je 1
 nebo 2;

- (c) cykloalkyl C_3-C_7 ;
- (d) aryl;
- (e) substituovaný aryl;
- (f) heteroaryl;
- (g) substituovaný heteroaryl;
- (h) heterocykloalkyl;
- (i) skupinu vybranou z volby (b) substituovanou dále $-M-R^5$, kde M a R^5 jsou jak je definováno svrchu; anebo

jakýkoliv pár substituentů tvořených z AB, AD, AE, BD, BE nebo DE brány spolu s atomem nebo atomy, ke kterým jsou připojeny tak, aby vytvořily tři až sedmičlenný kruh obsahující případně heterofunkci tvořenou z:

$-O-$,
 $-NH-$,
 $-N(\text{alkyl } C_1-C_6)-$,
 $-N(\text{arylalkyl } C_1-C_6)-$,
 $-N(\text{substituovaný arylalkyl } C_1-C_6)-$,
 $-N(\text{heteroarylalkyl } C_1-C_6)-$,
 $-N(\text{substituovaný heteroarylalkyl } C_1-C_6)-$,
 $-S-$ nebo $-S(O)_n$, kde n je 1 nebo 2;
 $-C(O)-NH-$;
 $-C(O)-NR^5-$, kde R^5 je jak je definováno shora;
 $-NH-C(O)-$;
 $-NR^5-C(O)-$, kde R^5 je jak je definováno shora; a



2. Sloučenina podle nároku 1, mající vzorec (I).

3. Sloučenina podle nároku 2, kde V není přítomno nebo je -NH-.

4. Sloučenina podle nároku 1, mající vzorec (II).

5. Sloučenina podle nároku 1, mající vzorec (III).

6. Sloučenina podle nároku 1, mající vzorec (IV).

7. Sloučenina podle nároku 1, nebo její farmaceuticky vyhovující sůl či ester, kterou představuje:

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = H$, $R^2 = H$; V není přítomno; R = 4-fenylbutyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno; R = 4-fenylbutyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno; R = 3-fenoxypropyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno; R = 2-[(fenylmethyl)amino]ethyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno; R = 3-(N-methyl-N-fenylamino)propyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno; R = 3-(4-chlorfenoxy)propyl;

Sloučenina vzorce (II); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; A = B = C = D = H;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno; R = 3-(1-chinolinyl)oxy)propyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = H$; V není přítomno; R = 4-(4-chlorofenyl)-3(Z)-butenyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 2-fenylethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 2-(3,4-dichlorofenyl)ethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = fenylmethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-; R = 3-fenylpropyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 3-(4-fenoxyfenyl)ethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 3-fenylpropyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 2,2-difenylethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = H;

Sloučenina vzorce (IV); R^1 = methoxy, R^2 = H; A = B = C = D = H; R = H;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-; R = H; C-10 methyl je *epi*-isomer;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-; R = H; C-10 methyl je přírodní isomer;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-; R = (4-chinolinyl)propyl; C10 methyl je přírodní isomer;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 3-(2-naftyloxy)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 3-(3-pyridyloxy)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 3-(2-pyridyloxy)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = OH, R^2 = H; V není přítomno; R = 4-fenylbutyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = OCONH_2 , R^2 = H; V není

přítomno; R = 4-fenylbutyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{OCONHCOCH}_3$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno; R = 4-fenylbutyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{OCONHSO}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno; R = 4-fenylbutyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno; R = fenyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno; R = 3-pyridyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -O-; R = H;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -O-; R = CH_3 ;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V je -NHCO-; R = fenyl;

Sloučenina vzorce (II); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; A = benzyl; B,D,E = H;

Sloučenina vzorce (II); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; A,D = 3,4-pyrrolidiny; B,E = H;

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

Sloučenina vzorce (IV); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; A = benzyl; B,D,E = H; R = H;

Sloučenina vzorce (IV); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; A,D = 3,4-pyrrolidiny; B,E = H; R = H;

Sloučenina vzorce (IV); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; A,B,D,E = H; R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$;

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

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

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není přítomno; R = (4H-4-oxo-1-chinolinyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); $R^1 = \text{methoxy}$, $R^2 = \text{H}$; V není

přítomno; R = 2-(4-nitrofenyl)ethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 2-(4-aminofenyl)ethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 3-ethoxypropyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = isopropyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 2-(4-bromfenyl)ethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 2-(4-hydroxyfenyl)ethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 2-(4-fluorfenyl)ethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 2-(3-methoxyfenyl)ethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 2-vinyloxypropyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 2-(3-trifluormethyl)fenylethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 2-thienylethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 2-(3,4-dibenzýloxyfenyl)ethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 2-(4-methylfenyl)ethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = allyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 1,3-dihydroxypropyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 1,3-dihydroxypropyl (10 *epi*);

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 3-hydroxypropyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 3-hydroxypropyl (10 *epi*);

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = isobutyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 2-(benzoylamino)ethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 3-(benzoylamino)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 3-(acetylamino)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = H (10 *epi*);

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 3-fenylpropyl (10 *epi*);

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V není přítomno; R = 3-(4-fenoxyfenyl)ethyl (10 *epi*);

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-; R = 3-(4-chlorfenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-; R = 3-(3-chlorfenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-; R = 3-(2-chlorfenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-; R = 3-(2,4-dichlorfenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-; R = 3-(4-hydroxyfenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-; R = 3-(3-hydroxyfenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-; R = 3-(2-hydroxyfenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(4-methoxyfenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(4-nitrofenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(3-nitrofenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(2-nitrofenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-[(4-acetylamino)fenyl]propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = *trans*-3-fenylprop-2-enyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 2-fenylethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = fenylmethyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (3-indolyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (4-methoxyfenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (4-acetylaminofenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (4-chlorfenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (4-dimethylaminofenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = *trans*-3-(4-nitrofenyl)prop-2-enyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (4-nitrofenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (3,4-dihydroxyfenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (2,5-dihydroxyfenyl)methyl;

- Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = (2-hydroxy-5-nitrofenyl)methyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = (4-hydroxymethylfenyl)methyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = *trans*-3-(5-nitro-2-furanyl)prop-2-enyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = (4-hydroxyfenyl)methyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = (3-hydroxyfenyl)methyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = (2-hydroxyfenyl)methyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = (4-trifluormethylfenyl)methyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = (4-kyanofenyl)methyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = (2-pyridyl)methyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = (3-pyridyl)methyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = (4-pyridyl)methyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = (2-hydroxy-1-naftyl)methyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = (4-dimethylamin-1-naftyl)methyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = [(4-methylthio)fenyl)methyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = (4-fenoxyfenyl)methyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;
 R = 3-(4-fluorfenyl)propyl;
 Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = *trans*-3-(4-nitrofenyl)prop-2-enyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = (4-aminofenyl)methyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(4-aminofenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(3-aminofenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(2-aminofenyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = *trans*-3-(4-acetylaminofenyl)prop-2-enyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = *trans*-3-[4-(4-nitrobenzoylamino)fenyl]prop-2-enyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(2-benztriazolyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(1-benztriazolyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(4-fenylimidazolyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-(1-anhydro-1-kladinosyl)propyl;

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-fenylpropyl (10-*epi*);

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = isopropyl;

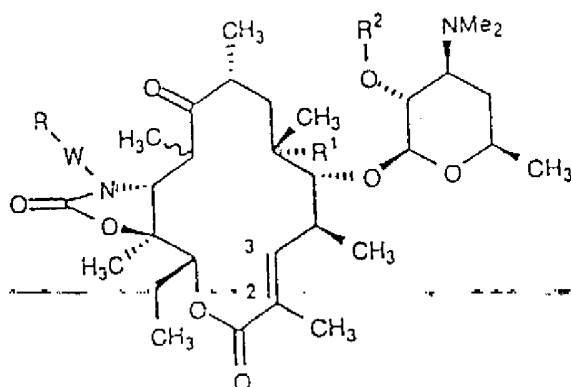
Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 1,3-difenyl-2-propyl; nebo

Sloučenina vzorce (I); R^1 = methoxy, R^2 = H; V je -NH-;

R = 3-pentyl;

8. Způsob přípravy sloučeniny vzorce I:



, (I).

kde

R^1 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) hydroxyskupinu;
- (c) 0-alkyl C_1-C_{12} ;
- (d) 0-CO-alkyl C_1-C_6 ;
- (e) 0-CO-NH₂;
- (f) 0-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a
- (g) 0-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ;

R^2 je vodík nebo hydroxyl chránící skupina;

R je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) alkyl C_1-C_6 případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny obsahující:
 - (I) aryl;
 - (II) substituovaný aryl;
 - (III) heteroaryl;
 - (IV) substituovaný heteroaryl;
 - (V) hydroxyl;
 - (VI) alkoxy C_1-C_6 ;
 - (VII) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem C_1-C_6 , nebo R^3 a R^4 spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny

a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh, případně obsahující heterofunkci tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl C₁-C₆)-, -N(aryllalkyl C₁-C₆)-, -N(substituovaný aryllalkyl C₁-C₆)-, -N(heteroaryllalkyl C₁-C₆)-, -N(substituovaný heteroaryllalkyl C₁-C₆), -S- nebo -S(O)_n, kde n je 1 nebo 2;

(VIII) -CH₂-M-R⁵,

kde M je zvoleno ze skupiny obsahující:

- (aa) -C(O)-NH-;
- (bb) -NH-C(O)-;
- (cc) -NH-;
- (dd) -N=;
- (ee) -N(CH₃)-;
- (ff) -O-;
- (gg) -S(O)_n-, kde n je 0, 1 či 2;
- (hh) -CO-O-;
- (ii) -O-CO-;
- (jj) -CO-; a

R⁵ je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

(aaa) alkyl C₁-C₆, případně substituovaný substituentem zvoleným ze skupiny obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl; a
- (IV) substituovaný heteroaryl;

(bbb) aryl;

(ccc) substituovaný aryl;

(ddd) heteroaryl;

(eee) substituovaný heteroaryl;

a

(fff) heterocykloalkyl; a

(c) cykloalkyl C_3-C_7 ;

(d) aryl;

(e) substituovaný aryl;

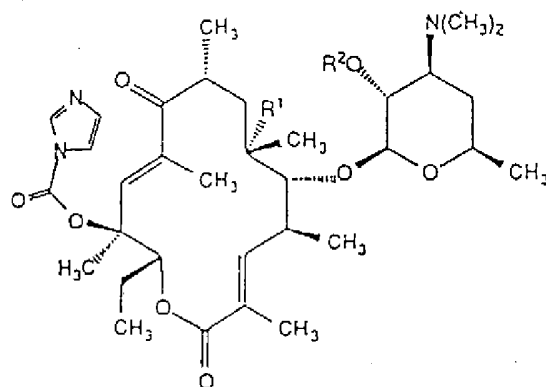
(f) heteroaryl;

(g) substituovaný heteroaryl; a

V není přítomno;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje

(a) reakci sloučeniny vzorce:

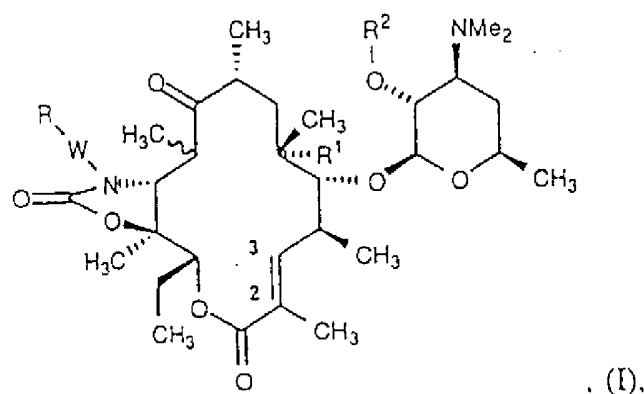


kde R^1 je zvoleno ze skupiny, která je tvořena vodíkem, chráněnou hydroxyskupinou, O-CO-alkyl C_1-C_6 , O-alkyl C_1-C_{12} , O-CO-NH₂, O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} a O-CO-NH-SO₂-CO-alkyl C_1-C_{12} , a R^2 je chránicí skupina pro skupinu hydroxylovou, s primárním aminem RNH₂, kde R je jak je shora definováno, ve vhodném organickém rozpouštědle při teplotě místnosti až do bodu varu po asi 4 až 48 hodin, extrahování, případné odstranění chránicí skupiny a izolování požadované sloučeniny.

10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R je vodík, alkyl C_1-C_6 , cykloalkyl C_3-C_7 ,

aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl a rozpouštědlo se volí ze skupiny, kterou tvoří methylenchlorid, tetrahydrofuran, N-methylpyrrolidinon, diethylether, bis-methoxymethylether, dimethylformamid, acetonitril, aceton a jejich směsi s vodou.

11. Způsob přípravy sloučeniny vzorce I:



kde

R¹ je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C₁-C₁₂;
- (d) O-CO-alkyl C₁-C₆;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C₁-C₁₂; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C₁-C₁₂;

R² je vodík nebo hydroxyl chránící skupina;

R je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) alkyl C₁-C₆ případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny obsahující:

(I) aryl;

- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl;
- (IV) substituovaný heteroaryl;
- (V) hydroxyl;
- (VI) alkoxy C_1-C_6 ;
- (VII) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem C_1-C_6 , nebo R^3 a R^4 spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh, který, pokud je pěti až sedmičlenný, může případně obsahovat heterofunkci tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl C_1-C_6)-, -N(aryl)-, -N(arylalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný arylalkyl C_1-C_6)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroarylalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný heteroarylalkyl C_1-C_6), -S- nebo $-S(O)_n$, kde n je 1 nebo 2;

(VIII) $-CH_2-M-R^5$,

kde M je zvoleno ze skupiny obsahující:

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

R^5 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

- (aaa) alkyl C_1-C_6 , případně sub-

stituovaný substituentem voleným
ze skupiny obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl; a
- (IV) substituovaný hete-
roaryl;

- (bbb) aryl;
- (ccc) substituovaný aryl;
- (ddd) heteroaryl;
- (eee) substituovaný heteroaryl;

a

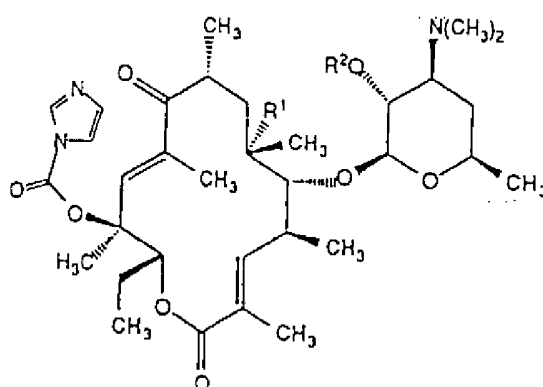
- (fff) heterocykloalkyl; a

- (c) cykloalkyl C_3-C_7 ;
- (d) aryl;
- (e) substituovaný aryl;
- (f) heteroaryl;
- (g) substituovaný heteroaryl; a

W je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří $-NHCO-$, $-N=CH-$,
 $-NH-$ a $N(C_1-C_6 \text{ alkyl})-$;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje

(a) reakci sloučeniny vzorce:



kde R^1 je zvoleno ze skupiny, která je tvořena vodíkem,

chráněnou hydroxyskupinou, O-CO-alkyl C_1-C_6 , O-alkyl C_1-C_{12} , O-CO-NH₂, O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} nebo O-CO-NH-SO₂-CO-alkyl C_1-C_{12} , a R² je chránicí skupina pro skupinu hydroxylovou, s činidlem voleným ze skupiny tvořené hydrazinem, substituovaným hydrazinem, hydroxylaminem a O-substituovaným hydroxylaminem ve vhodném organickém rozpouštědle při teplotě místnosti do bodu varu zhruba po 4 až zhruba 48 hodin, aby se získala žádaná sloučenina a dále

(b) zahrnuje případnou acylaci sloučeniny vzorce (I), získané ve kroku (a), kde W je -NH-, R je H, acylačním činidlem, aby se získala sloučenina vzorce (I), kde W je -NH-CO-;

(c) zahrnuje případnou kondensaci sloučeniny vzorce (I), získané ve kroku (a), kde W je -NH- a R je H, s aldehydem, aby se získala sloučenina vzorce (I), kde W je -N=CH-;

(d) zahrnuje případnou redukci sloučeniny vzorce (I), získané ve kroku (c), kde W je -N=CH-, aby se získala sloučenina vzorce (I), kde W je -NH-;

(e) zahrnuje extrakci, případné odstranění chránicí skupiny a izolaci požadované sloučeniny.

12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se při něm používá rozpouštědlo, které se volí ze skupiny, kterou tvoří methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, terc. butylalkohol, methylenchlorid, tetrahydrofuran, N-methylpyrrolidinon, diethylether, bis-methoxymethylether, dimethylformamid, aceton, vodný acetonitril, vodný DMF a vodný aceton.

13. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že produktem je sloučenina vzorce (I), kde W je -NH- a R je H a hydrazinovým činidlem je hydrazin.

14. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že produktem je sloučenina vzorce (I), kde V je -N(alkyl C₁-C₆), hydrazinovým činidlem je substituovaný hydrazin RR⁴NNH₂, kde R je jak je definováno pro vzorec (I) a R⁴ je alkyl C₁-C₆.

15. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že produktem je sloučenina vzorce (I), kde V je -NH-CO-, hydrazinovým činidlem je hydrazin a produkt získaný v kroku (a) mající vzorec (I), kde V je -NH- a R je H, se zreaguje s R-acyl acylačním činidlem, kde R je jak je definováno pro vzorec (I).

16. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se acylační činidlo volí ze skupiny, kterou tvoří chlorid kyseliny, fluorid kyseliny, anhydrid kyseliny, karboxylová kyselina v přítomnosti karbonyldiimidazolu a karboxylová kyselina v přítomnosti hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu.

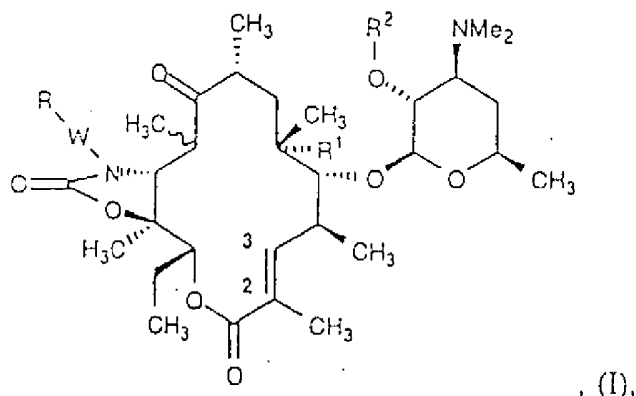
17. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že produktem je sloučenina vzorce (I), kde V je -N=CH-, je hydrazinovým činidlem hydrazin a produkt získaný v kroku (a) mající vzorec (I), kde V je -NH- a R je H, se zreaguje s aldehydem majícím vzorec R-CHO, v němž R je jak definováno pro vzorec (I).

18. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že produktem je sloučenina vzorce (I), kde V je -NH- a R není H, je hydrazinovým činidlem hydrazin a produkt získaný v kroku (a) mající vzorec (I), kde V je -NH- a R je H, se zreaguje s aldehydem majícím vzorec R-CHO, v němž R je jak definováno pro vzorec (I) a produkt získaný

v kroku (c) mající vzorec (I), kde W je $-N=CH-$, se nechá reagovat s redukčním činidlem.

19. Způsob podle nároku 18, vyznačující se tím, že redukční činidlo je voleno ze skupiny, kterou tvoří kyanoborohydrid sodný, borohydrid sodný, triacetoxyborohydrid sodný, komplex boran-tetrahydrofuran a komplex boran-piperidin.

20. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (I):



kde

R^1 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C_1-C_{12} ;
- (d) O-CO-alkyl C_1-C_6 ;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ;

R^2 je vodík nebo hydroxyl chránící skupina;

R je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) alkyl C_1-C_6 případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny

obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl;
- (IV) substituovaný heteroaryl;
- (V) hydroxyl;
- (VI) alkoxy C_1-C_6 ;
- (VII) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem C_1-C_6 , nebo R^3 a R^4 spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh, který, pokud je pěti až sedmičlenný, může případně obsahovat heterofunkci tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl C_1-C_6)-, -N(aryl)-, -N(arylalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný arylalkyl C_1-C_6)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroarylalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný heteroarylalkyl C_1-C_6)-, -S- nebo $-S(O)_n$, kde n je 1 nebo 2;
- (VIII) $-CH_2-M-R^5$,

kde M je zvoleno ze skupiny obsahující:

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

The chemical structure shows a complex molecule with a central ring system. On the left, there is a pyridine ring attached to a carbonyl group, which is further connected to a methoxy group. The central ring system includes a carbonyl group, a methoxy group, and a dimethylamino group. The structure is highly substituted with various functional groups and stereocenters.

kde R^1 je zvoleno ze skupiny, která je tvořena vodíkem, chráněnou hydroxyskupinou, O-alkyl C_1-C_{12} , O-CO-alkyl C_1-C_6 , O-CO-NH₂, O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} nebo O-CO-NH-SO₂-CO-alkyl C_1-C_{12} , a R^2 je chránicí skupina pro skupinu hydroxylovou, s hydroxylaminovým činidlem voleným ze skupiny tvořené nesubstituovaným hydroxylaminem a O-alkyl C_1-C_6 substituovaným hydroxylaminem ve vhodném organickém rozpouštědle při teplotě místnosti do bodu varu zhruba po 4 až zhruba 48 hodin, aby se získala žádaná sloučenina, a dále

(b) případně zahrnuje reakci produktu získaného v kroku (a) vzorce (I), kde V je -O- a R je H, s basí a příslušným elektrofilem vzorce R-L, u něhož je R zvoleno ze skupiny, kterou tvoří alkyl C_1-C_6 , cykloalkyl C_3-C_7 , aryl, substituovaný aryl, heteroaryl a substituovaná heteroarylová skupina, při čemž tyto pojmy jsou definovány jak je shora uvedeno pro sloučeniny vzorce (I) a L je vhodná odstupující skupina, za vzniku požadované sloučeniny vzorce (I), kde V je -O- a R je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří alkyl C_1-C_6 , cykloalkyl C_3-C_7 , aryl, substituovaný aryl, heteroaryl a substituovaná heteroarylová skupina, a

(c) zahrnuje dále extrahování, případné odstranění chránicí skupiny a izolování požadované sloučeniny.

21. Způsob podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m , že rozpouštědlo se volí ze skupiny, kterou tvoří methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, terc. butylalkohol, methylenchlorid, tetrahydrofuran, N-methylpyrrolidinon, diethylether, bis-methoxymethylether, dimethylformamid, aceton, vodný acetonitril, vodný DMF a vodný aceton.

22. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že produktem je sloučenina vzorce (I), kde

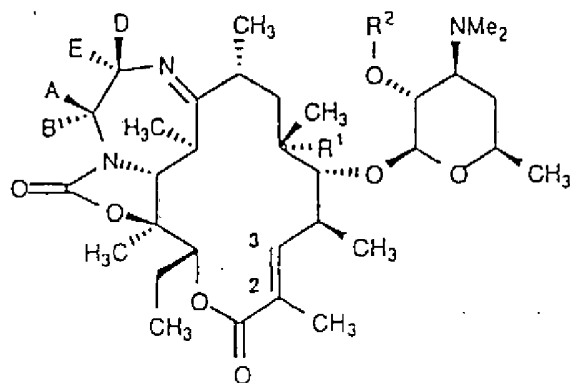
V je -O- a R je H a hydroxylaminovým činidlem je nesubstituovaný hydroxylamin.

23. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že produktem je sloučenina vzorce (I), kde V je -O- a R je O-alkyl C_1-C_6 a hydroxylaminovým činidlem je alkylovaný hydroxylamin s O-alkyl C_1-C_6 .

24. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že konečným produktem je sloučenina vzorce (I), kde V je -O- a R je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří alkyl C_1-C_6 , cykloalkyl C_3-C_7 , aryl, substituovaný aryl, heteroaryl a substituovaná heteroarylová skupina a produkt, získaný v kroku (a), který má vzorec (I), v němž $W = O$ a R je H, se zreaguje s vhodnou basí a elektrofilém o vzorci R-L, ve kterém R je jak je definováno shora a L je vhodná odstupující skupina.

25. Způsob podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se base volí ze skupiny, kterou tvoří hydrid sodný, hydrid draselný, hydrid lithný, lithiumdiethylamid, butyllithium a L je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří halogenid, methansulfonyl a p-toluensulfonyl.

26. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (II):



, (II),

kde

R^1 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C_1-C_{12} ;
- (d) O-CO-alkyl C_1-C_6 ;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ;

R^2 je vodík nebo hydroxyl chránící skupina;

A, B, D a E jsou nezávisle zvoleny ze skupiny, která obsahuje:

- (a) vodík;
- (b) alkyl C_1-C_6 případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny obsahující:
 - (I) aryl;
 - (II) substituovaný aryl;
 - (III) heteroaryl;
 - (IV) substituovaný heteroaryl;
 - (V) heterocykloalkyl
 - (VI) hydroxyl;
 - (VII) alkoxy C_1-C_6 ;
 - (VIII) halogen tvořený Br, Cl, F nebo I; a
 - (IX) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem C_1-C_6 , nebo R^3 a R^4 spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh, který, pokud je pěti až sedmičlenný, může případně obsahovat heterofunkci tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl C_1-C_6)-, -N(aryl)-, -N(arylalkyl

C_1-C_6)-, -N(substituovaný arylalkyl C_1-C_6)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroarylalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný heteroarylalkyl C_1-C_6)-, -S- nebo $-S(O)_n$, kde n je 1 nebo 2;

- (c) cykloalkyl C_3-C_7 ;
- (d) aryl;
- (e) substituovaný aryl;
- (f) heteroaryl;
- (g) substituovaný heteroaryl;
- (h) heterocykloalkyl; a
- (i) skupinu vybranou z volby (b) dále substituovanou $-M-R^5$, kde M je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří:
 - (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 či 2;
 - (gg) $-C(=NH)-NH$;
 - (hh) $-CO-O-$;
 - (ii) $-O-CO-$;
 - (jj) $-CO-$; a

R^5 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

- (aaa) alkyl C_1-C_6 , případně substituovaný substituentem voleným ze skupiny obsahující:
 - (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

jakoukoliv dvojici tvořenou AB, AD, AE, BD nebo DE branou spolu s atomem nebo atomy, ke kterým jsou připojeny tak, aby vytvořily tři až sedmičlenný kruh obsahující případně heterofunkci tvořenou z:

-O-,

-NH-,

-N(alkyl C_1-C_6)-,

-N(arylalkyl C_1-C_6)-,

-N(substituovaný arylalkyl C_1-C_6)-,

-N(heteroarylalkyl C_1-C_6)-,

-N(substituovaný heteroarylalkyl C_1-C_6)-,

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

-C(O)-NH-;

-C(O)-NR⁵-, kde R⁵ je jak je definováno shora;

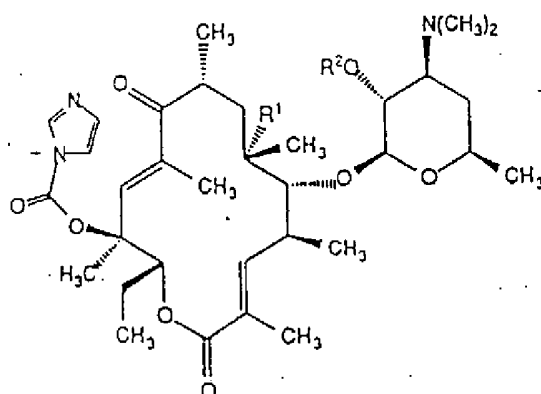
-NH-C(O)-;

-NR⁵-C(O)-, kde R⁵ je jak je definováno shora; a

-C(=NH)-NH-;

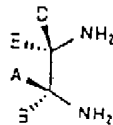
v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

(a) reakci sloučeniny vzorce:

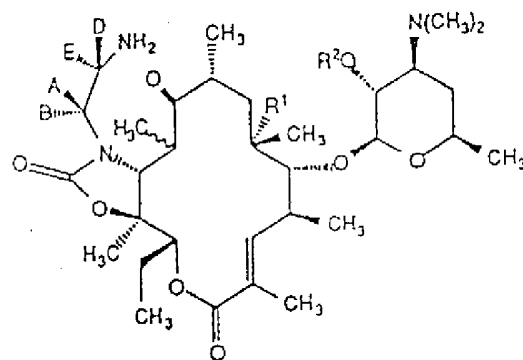


kde R¹ je zvoleno ze skupiny, která je tvořena vodíkem,

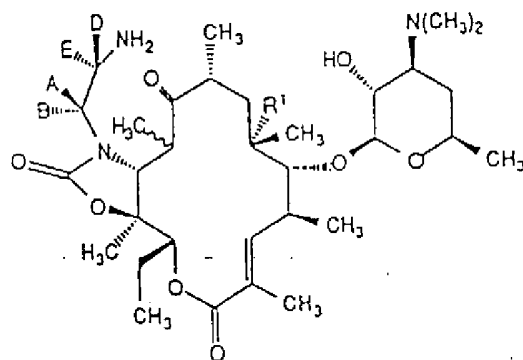
chráněnou hydroxyskupinou, O-alkyl C_1-C_{12} , O-CO-alkyl C_1-C_6 , O-CO-NH₂, O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} nebo O-CO-NH-SO₂-CO-alkyl C_1-C_{12} , a R² je chránicí skupina pro skupinu hydroxylovou, se sloučeninou vzorce:



kde A, B, D a E jsou jak je definováno pro sloučeniny vzorce (I) shora, ve vhodném rozpouštědle při teplotě místnosti až do bodu varu po dobu kolem 4 do kolem 48 hodin, aby vznikla bicyklická intermediální sloučenina, která má vzorec:



(b) odstranění chránicí skupiny z řečené intermediální sloučeniny, aby vznikl druhý intermediát, který má vzorec:

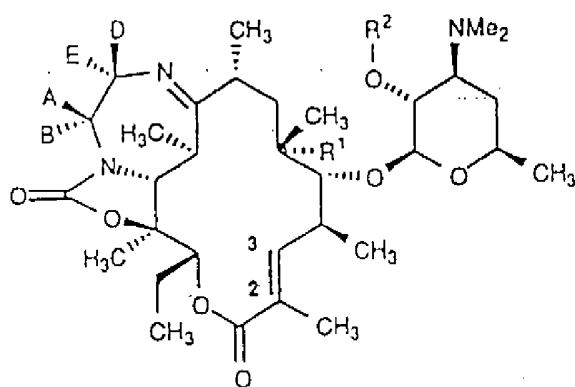


(c) cyklisaci řečené druhé intermediární sloučeniny pomocí zředěné koncentrace silné kyseliny ve vhodném organickém rozpouštědle po dobu od kolem 4 hodin do kolem 10 dní při teplotě okolí až do teploty varu. rozpouštědla, aby vznikla požadovaná sloučenina; a

(d) extrahování, případně odstraňování chránicích skupin a izolaci požadované sloučeniny.

27. Způsob podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se v kroku (a) používá rozpouštědlo, které se volí ze skupiny, kterou tvoří methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, terc. butylalkohol, methylenchlorid, tetrahydrofuran, N-methylpyrrolidinon, diethylether, bis-methoxymethylether, dimethylformamid, aceton, vodný acetonitril, vodný DMF a vodný aceton; a v kroku (c) se rozpouštědlo volí ze skupiny, kterou tvoří methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, isobutylalkohol a terc. butylalkohol.

28. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (II):



kde

R¹ je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) hydroxyskupinu;

- (c) O-alkyl C_1-C_{12} ;
- (d) O-CO-alkyl C_1-C_6 ;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ;

R^2 je vodík nebo hydroxyl chránící skupina;

A, B, D a E js nezávisle zvoleny ze skupiny, která obsahuje:

- (a) vodík;
- (b) alkyl C_1-C_6 případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl;
- (IV) substituovaný heteroaryl;
- (V) heterocykloalkyl
- (VI) hydroxyl;
- (VII) alkoxy C_1-C_6 ;
- (VIII) halogen tvořený Br, Cl, F nebo I; a
- (IX) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem C_1-C_6 , nebo R^3 a R^4 spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh, který, pokud je pět až sedmičlenný, může případně obsahovat heterofunkci tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl C_1-C_6)-, -N(aryl)-, -N(arylalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný arylalkyl C_1-C_6)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroarylalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný heteroarylalkyl C_1-C_6), -S-

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

- (c) cykloalkyl C_3-C_7 ;
- (d) aryl;
- (e) substituovaný aryl;
- (f) heteroaryl;
- (g) substituovaný heteroaryl;
- (h) heterocykloalkyl; a
- (i) skupinu vybranou z volby (b) dále substituovanou $-M-R^5$, kde M je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří:
 - (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 či 2;
 - (gg) $-C(=NH)-NH$;
 - (hh) $-CO-O-$;
 - (ii) $-O-CO-$;
 - (jj) $-CO-$; a

R^5 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

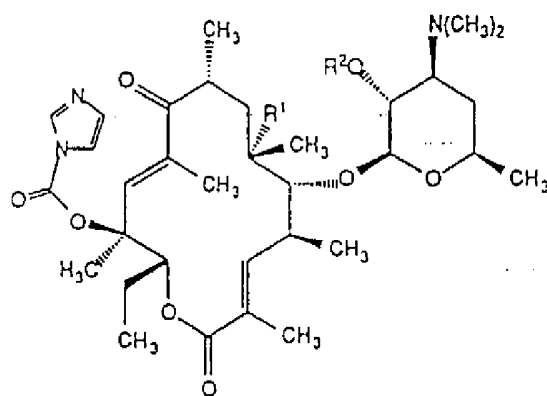
- (aaa) alkyl C_1-C_6 , případně substituovaný substituentem zvoleným ze skupiny obsahující:
 - (I) aryl;
 - (II) substituovaný aryl;
 - (III) heteroaryl; a
 - (IV) substituovaný heteroaryl;
- (bbb) aryl;
- (ccc) substituovaný aryl;
- (ddd) heteroaryl;
- (eee) substituovaný heteroaryl; a
- (fff) heterocykloalkyl; nebo

jakoukoliv dvojici tvořenou AB, AD, AE, BD nebo DE branou spolu s atomem nebo atomy, ke kterým jsou připojeny tak, aby vytvořily tři až sedmičlenný kruh obsahující případně heterofunkci tvořenou z:

- O-,
- NH-,
- N(alkyl C_1-C_6)-,
- N(arylalkyl C_1-C_6)-,
- N(substituovaný arylalkyl C_1-C_6)-,
- N(heteroarylalkyl C_1-C_6)-,
- N(substituovaný heteroarylalkyl C_1-C_6)-,
- S- nebo $-S(O)_n-$, kde n je 1 nebo 2;
- C(O)-NH-;
- C(O)-NR⁵-, kde R⁵ je jak je definováno shora;
- NH-C(O)-;
- NR⁵-C(O)-, kde R⁵ je jak je definováno shora; a
- C(=NH)-NH-;

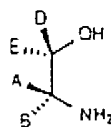
v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

(a) reakci sloučeniny vzorce:

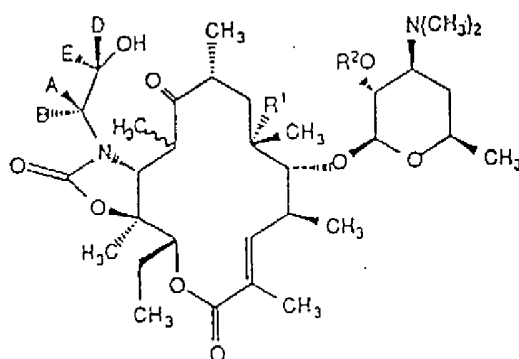


kde R¹ je zvoleno ze skupiny, která je tvořena vodíkem, chráněnou hydroxyskupinou, O-alkyl C_1-C_{12} , O-CO-alkyl C_1-C_6 , O-CO-NH₂, O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} nebo O-CO-NH-SO₂-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a R² je chránicí skupina pro skupinu hydroxylovou, se

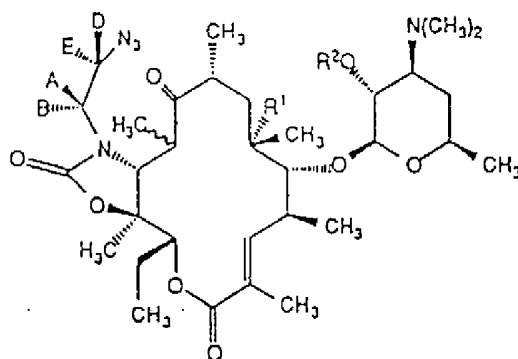
sloučeninou vzorce:



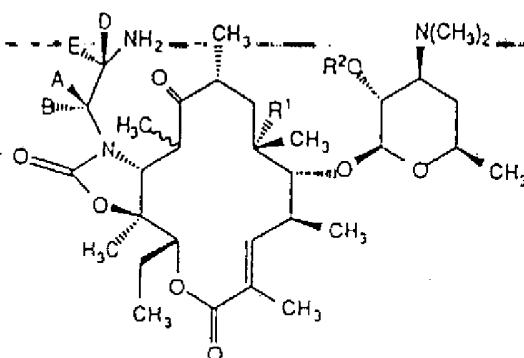
kde A, B, D a E jsou jak je definováno shora, ve vhodném rozpouštědle při 0 až 70 °C po dobu kolem 4 do kolem 48 hodin, aby vznikla bicyklická intermediální sloučenina, která má vzorec:



(b) reakci bicyklické intermediální sloučeniny z kroku (a) s trifenylfosfinem a difenyfosforylazid-diethylazodikarboxylátem v tetrahydrofuranu za podmínek Mitsunobu-ovy reakce, aby se připravila druhá intermediální azidová sloučenina vzorce:



(c) redukci druhé intermediární azidové sloučeniny, aby se připravila třetí intermediární sloučenina mající vzorec:



(d) cyklisaci řečené třetí intermediární sloučeniny pomocí zředěné koncentrace silné kyseliny při teplotě okolí až do teploty varu po dobu od kolem 4 hodin do kolem 10 dní v rozpouštědle vodného alkoholu, aby vznikla požadovaná sloučenina; a

(e) extrakci, případně odstranění chránicí skupiny a izolaci požadované sloučeniny.

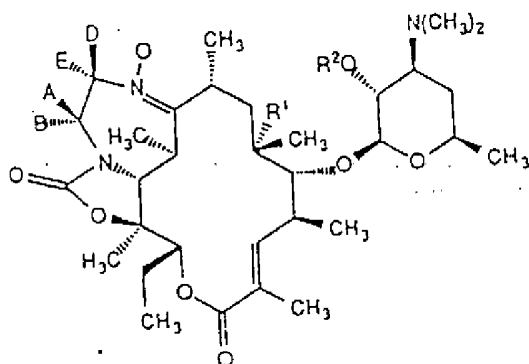
29. Způsob podle nároku 28, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se v kroku (a) rozpouštědlo volí ze skupiny, kterou tvoří methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, terc. butylalkohol, methylenchlorid, tetrahydrofuran, N-methylpyrrolidinon, diethylether, bis-methoxymethylether, dimethylformamid, aceton, vodný acetonitril, vodný DMF a vodný aceton; v kroku (c) se redukční činidlo volí ze skupiny, kterou tvoří trifenylylfosfin-voda, vodík a katalyzátor, borohydrid sodný a dialkylaluminiumhydrid; a v kroku (d) se rozpouštědlo volí ze skupiny, kterou tvoří methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, isobutylalkohol a terc. butylalkohol.

30. Způsob podle nároku 28, v y z n a č u j í c í s e t í m , že krok (b) tam uvedený je nahrazen dvěma kroky, skládajícími se:

(b') z reakce hydroxylové skupiny bicyklické intermediární sloučeniny se sulfonačním činidlem vybraným ze skupiny, kterou tvoří sulfonylchlorid, anhydrid alkansulfonové kyseliny, anhydrid arensulfonové kyseliny a anhydrid trifluormethansulfonové kyseliny, v aprotickém rozpouštědle při -78°C až do teploty místnosti, aby se získala intermediární sloučenina, u níž byla hydroxylová skupina zaměněna za skupinu esteru kyseliny sulfonové; a

(b'') z reakce esteru sulfonové kyseliny z kroku (b') s azidem alkalického kovu v aprotickém rozpouštědle od kolem 0°C do kolem 100°C , aby se získala druhá azidová intermediární sloučenina.

31. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (III):



(III).

kde

A, B, D a E jsou nezávisle zvoleny ze skupiny obsahující:

(a) vodík;

(b) alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$ případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny obsahující:

- (I) aryl;
- (II) substituovaný aryl;
- (III) heteroaryl;
- (IV) substituovaný heteroaryl;
- (V) heterocykloalkyl
- (VI) hydroxyl;
- (VII) alkoxy C_1-C_6 ;
- (VIII) halogen zahrnující Br, Cl, F nebo I;

a

- (IX) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem C_1-C_6 , nebo R^3 a R^4 spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh, který, je-li pěti- až sedmičlenný, může případně obsahovat heterofunkci tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl C_1-C_6)-, -N(aryl)-, -N(arylalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný arylalkyl C_1-C_6)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroarylalkyl C_1-C_6)-, -N(substituovaný heteroarylalkyl C_1-C_6), -S- nebo $-S(O)_n$, kde n je 1 nebo 2;

- (c) cykloalkyl C_3-C_7 ;
- (d) aryl;
- (e) substituovaný aryl;
- (f) heteroaryl;
- (g) substituovaný heteroaryl;
- (h) heterocykloalkyl; a
- (i) skupinu vybranou z volby (b) substituovanou dále $-M-R^5$, kde M je vybráno ze skupiny obsahující

- (aa) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$;
- (bb) $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$;
- (cc) $-\text{NH}-$;
- (dd) $-\text{N}(\text{CH}_3)-$;
- (ee) $-\text{O}-$;
- (ff) $-\text{S}(\text{O})_n-$, kde n je 0, 1 či 2; a
- (gg) $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}$; a

R^5 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

(aaa) alkyl C_1-C_6 , případně substituovaný substituětem zvoleným ze skupiny obsahující:

- (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

jakoukoliv dvojici tvořenou AB, AD, AE, BD nebo DE branou spolu s atomem nebo atomy, ke kterým jsou připojeny tak, aby vytvořily tři až sedmičlenný kruh obsahující případně heterofunkci tvořenou z:

- $-\text{O}-$,
- $-\text{NH}-$,
- $-\text{N}(\text{alkyl } \text{C}_1-\text{C}_6)-$,
- $-\text{N}(\text{arylalkyl } \text{C}_1-\text{C}_6)-$,
- $-\text{N}(\text{substituovaný arylalkyl } \text{C}_1-\text{C}_6)-$,
- $-\text{N}(\text{heteroarylalkyl } \text{C}_1-\text{C}_6)-$,
- $-\text{N}(\text{substituovaný heteroarylalkyl } \text{C}_1-\text{C}_6)-$,
- $-\text{S}-$ nebo $-\text{S}(\text{O})_n-$, kde n je 1 nebo 2;
- $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$;
- $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^5-$, kde R^5 je jak je definováno shora;

-NH-C(O)-;

-NR⁵-C(O)-, kde R⁵ je jak je definováno shora; a

-C(=NH)-NH-;

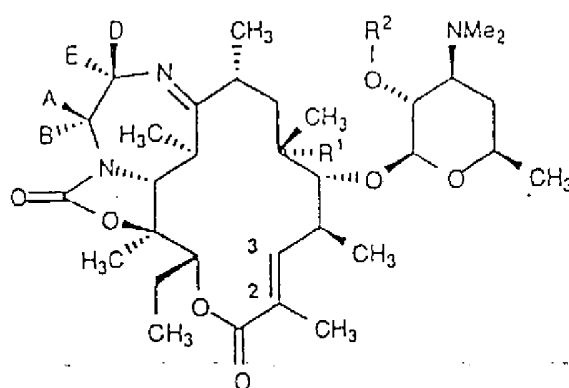
R¹ je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C₁-C₁₂;
- (d) O-CO-alkyl C₁-C₆;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C₁-C₁₂; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C₁-C₁₂; a

R² je vodík nebo hydroxyl chránicí skupina;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

- (a) reakci sloučeniny vzorce (II):

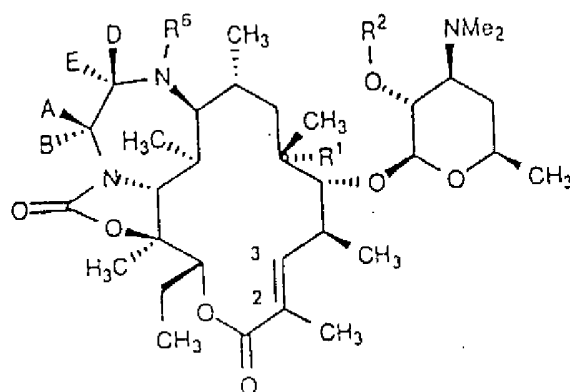


kde R¹ je jako nahoře nebo hydroxyl chránicí skupinou a R², A, B, D a E jsou jak je definováno svrchu, s vhodným oxidačním činidlem pro oxidaci iminového dusíku na nitron a dusíkového atomu v desosaminové části na N-oxid, aby se získal N-oxidovaný intermediát; a

(b) působení redukčním činidlem na N-oxidovaný intermediát pro redukci desosaminového N-oxidu a extrakci, případně odstranění chránicí skupiny a izolaci požadované sloučeniny.

32. Způsob podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se oxidační činidlo v kroku (a) vybírá ze skupiny tvořené peroxidem vodíku a peroxykarboxylovou kyselinou a redukční činidlo v kroku (b) se volí ze skupiny sestávající z trifenyfosfinu a vodíku za přítomnosti katalyzátoru.

33. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (IV):



(IV).

kde

A, B, D a E jsou nezávisle voleny ze skupiny obsahující:

(a) vodík;

(b) alkyl C₁-C₆ případně substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny obsahující:

(I) aryl;

(II) substituovaný aryl;

(III) heteroaryl;

(IV) substituovaný heteroaryl;

(V) heterocykloalkyl

(VI) hydroxyl;

(VII) alkoxy C₁-C₆;

(VIII) halogen zahrnující Br, Cl, F nebo I;

a

(IX) NR^3R^4 , kde R^3 a R^4 jsou nezávisle zvoleny mezi vodíkem a alkylem $\text{C}_1\text{-C}_6$, nebo R^3 a R^4 spolu s dusíkovým atomem jsou navzájem spojeny a vytvářejí tří- až sedmičlenný kruh, který, je-li pěti- až sedmičlenný, může případně obsahovat heterofunkci tvořenou -O-, -NH-, -N(alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$)-, -N(aryl)-, -N(aryllalkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$)-, -N(substituovaný aryllalkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$)-, -N(heteroaryl)-, -N(heteroaryllalkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$)-, -N(substituovaný heteroaryllalkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$), -S- nebo $-\text{S}(\text{O})_n$, kde n je 1 nebo 2;

- (c) cykloalkyl $\text{C}_3\text{-C}_7$;
- (d) aryl;
- (e) substituovaný aryl;
- (f) heteroaryl;
- (g) substituovaný heteroaryl;
- (h) heterocykloalkyl; a
- (i) skupina vybraná z volby (b) substituovaná dále $-\text{M-R}^5$, kde M je vybráno ze skupiny obsahující
 - (aa) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$;
 - (bb) $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$;
 - (cc) $-\text{NH}-$;
 - (dd) $-\text{N}(\text{CH}_3)-$;
 - (ee) $-\text{O}-$;
 - (ff) $-\text{S}(\text{O})_n-$, kde n je 0, 1 či 2; a
 - (gg) $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}$; a

R^5 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

- (aaa) alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$, případně substituovaný substituentem zvoleným ze skupiny obsahující:

- (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

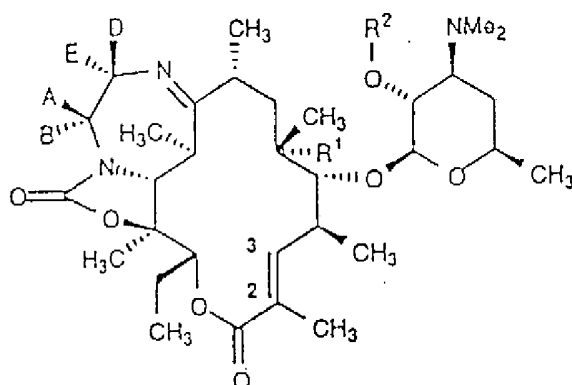
jakoukoliv dvojici tvořenou AB, AD, AE, BD nebo DE branou spolu s atomem nebo atomy, ke kterým jsou připojeny tak, aby vytvořily tři až sedmičlenný kruh obsahující případně heterofunkci tvořenou z:

- O-,
- NH-,
- N(alkyl C_1-C_6)-,
- N(arylalkyl C_1-C_6)-,
- N(substituovaný arylalkyl C_1-C_6)-,
- N(heteroarylalkyl C_1-C_6)-,
- N(substituovaný heteroarylalkyl C_1-C_6)-,
- S- nebo $-S(O)_n-$, kde n je 1 nebo 2;
- C(O)-NH-;
- C(O)-NR⁵-, kde R⁵ je jak je definováno shora;
- NH-C(O)-;
- NR⁵-C(O)-, kde R⁵ je jak je definováno shora; a
- C(=NH)-NH-;

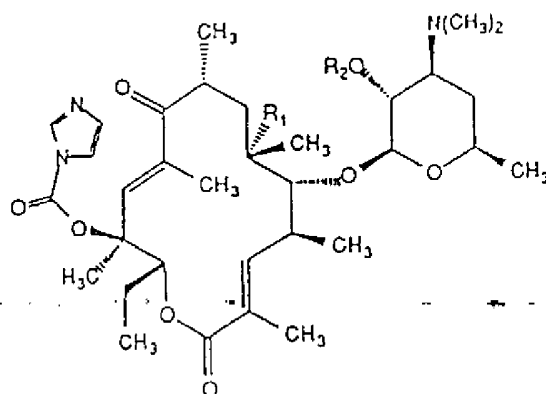
R¹ je zvoleno ze skupiny, která obsahuje

- (a) vodík;
- (b) hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C_1-C_{12} ;
- (d) O-CO-alkyl C_1-C_6 ;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a

(a) reakci sloučeniny vzorce:



35. Sloučenina, která má vzorec:



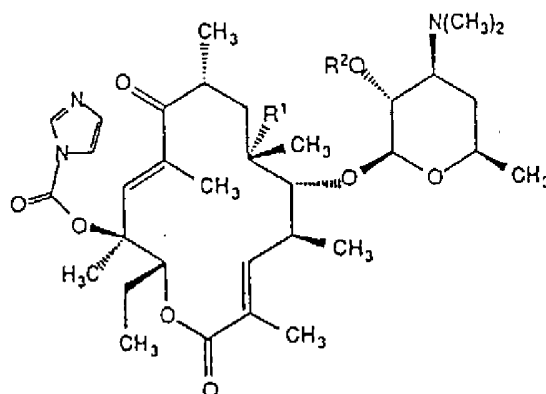
kde

R^1 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje vodík, chráněnou hydroxyskupinu, O-alkyl C_1-C_{12} , O-CO-alkyl C_1-C_6 , O-CO-NH₂, O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} a O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ; a R^2 je vodík nebo hydroxyl chránící skupina.

36. Sloučenina podle nároku 34, kde R^1 je O-alkyl C_1-C_{12} .

37. Sloučenina podle nároku 35, kde R^1 je methoxyskupina.

38. Způsob přípravy sloučeniny vzorce:

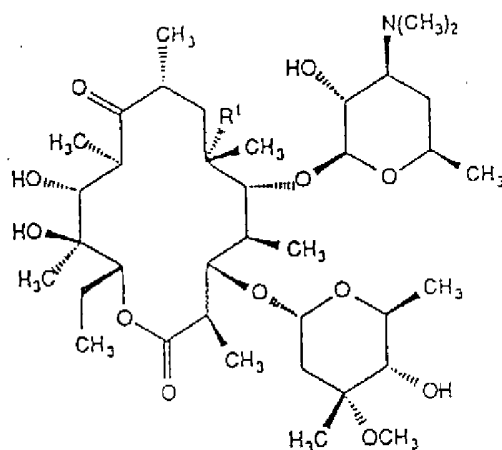


kde R^1 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

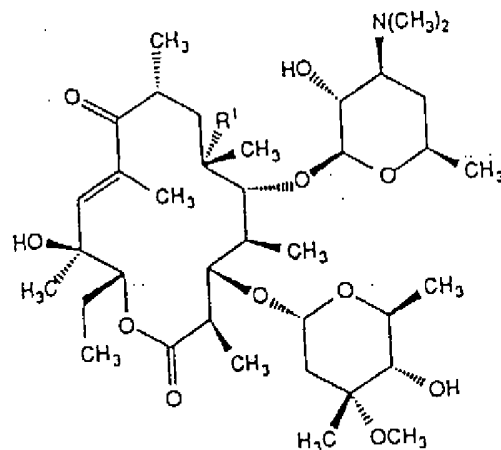
- (a) vodík;
- (b) chráněnou hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C_1-C_{12} ;
- (d) O-CO-alkyl C_1-C_6 ;
- (e) O-CO-NH₂;
- (f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a
- (g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ; a

R^2 je vodík nebo hydroxyl chránicí skupina;
v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

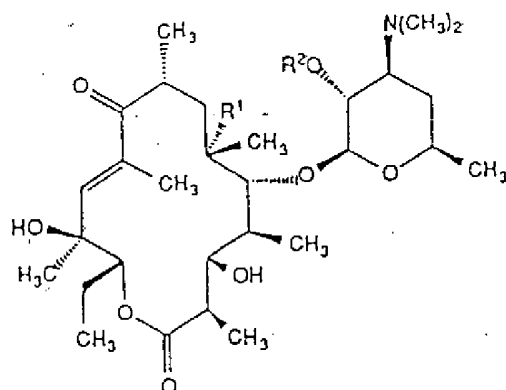
- (a) reakci erythromycinu A, který má vzorec:



kde R^1 je jak definováno nahoře, s dehydratačními činidly zahrnujícími organický uhličitán v přítomnosti base v aprotickém rozpouštědle při bodu varu za vzniku intermediární sloučeniny vzorce:

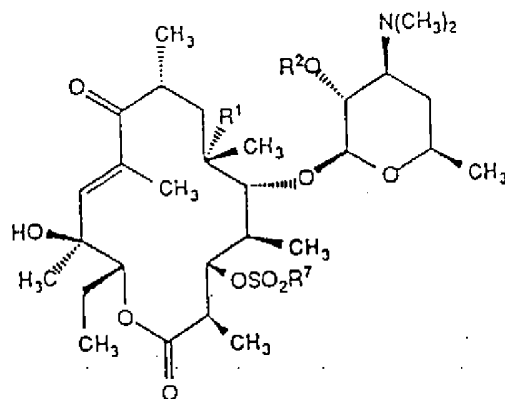


(b) hydrolytické odstranění kladinosového zbytku z intermediární sloučeniny z kroku (a) působením silné kyseliny ve zředěné koncentraci, ve vodném alkoholu, při teplotě okolí po dobu kolem 0,5 až kolem 24 hodin, extrakci a případnou izolaci sloučeniny vzorce:



(c) reakci sloučeniny z kroku (b) s vhodným chránicím činidlem pro hydroxyskupinu v aprotickém rozpouštědle a extraktivní izolaci sloučeniny, kde R^2 je chránicí skupina pro hydroxyl;

(d) působení sulfonačního činidla na roztok sloučeniny z kroku (c) při od cca 0 °C do okolní teploty po dobu kolem 1 hodiny do kolem 24 hodin a extraktivní izolaci sloučeniny vzorce:



kde R^7 je alkyl nebo aryl;

(e) dehydrataci sloučeniny z kroku (d) hydridovou basí v přítomnosti karbonyldiimidazolu v aprotickém rozpouštědle při teplotě od asi $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu od kolem 0,5 hodiny do kolem 10 dní a extrakci, případné odstranění chránicí skupiny a izolaci požadované sloučeniny.

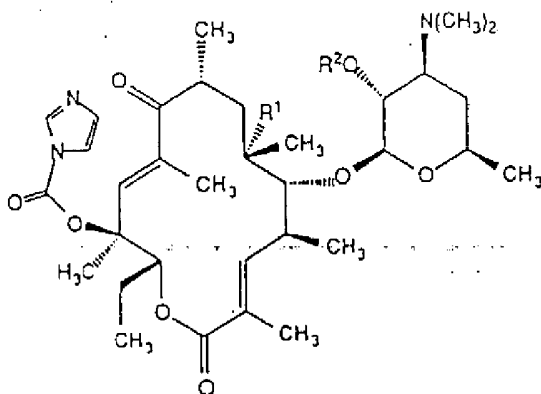
39. Způsob podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dehydratačními činidly v kroku (a) jsou organické uhličitany, které se volí ze skupiny tvořené ethylenkarbonátem, propylenkarbonátem, trimethylenkarbonátem, dipropyl karbonátem, dibenzyl karbonátem, isobutylkarbonátem, dimethyl karbonátem a diethyl karbonátem, v přítomnosti base volené ze skupiny, do níž patří triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin, 2,6-dimethylpyridin, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en, N-methylmorfolin, N-methylpyrrolidin, N-methylpiperidin, uhličitan sodný, uhličitan draselný a hydrogenuhličitan sodný; v kroku (b) se alkohol volí ze skupiny, do níž patří methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, isobutylalkohol a terc. butylalkohol a kyselina se volí ze skupiny, kterou tvoří kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dichloroctová a kyselina trichloroctová; v kroku (c) se hydroxyl chránicí činidlo volí ze skupiny, kterou tvoří acetylchlorid, acetanhydrid, anhydrid kyseliny benzoové, chlormravenčan benzylnatý, trimethylsilyl chlorid a triethylsilyl chlorid, aprotické rozpouštědlo se volí ze skupiny tvořené methylenchloridem, chloroformem, dimethylformamidem, tetrahydrofuranem, N-methylpyrrolidinonem a jejich směsemi; v kroku (d) se sulfonylační činidlo volí ze skupiny sestávající z anhydridu kyseliny methansulfonové, methansulfonylchloridu, ethansulfonylchloridu a p-toluensulfonylchloridu a base se volí ze skupiny, která je definována

v kroku (a) nahoře; v kroku (e) se hydridová base vybírá ze skupiny, do níž patří hydrid sodný, hydrid draselný, a hydrid lithný v aprotickém rozpouštědle jak je definováno pro krok (c).

40. Způsob podle nároku 38, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^1 je H a kroky (d) a (e) se nahradí jedním stupněm (d'), který tvoří:

(d') reakce sloučeniny z kroku (c) s hexamethyldisilazanem sodným při asi $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ v inertní atmosféře, následovaná přidáváním karbonyldiimidazolu při asi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do kolem teploty okolí po asi 15 minut až asi 6 hodin a extrahování, případně odstranění chránicí skupiny a izolování požadované sloučeniny.

41. Způsob přípravy sloučeniny vzorce:



kde

R^1 je zvoleno ze skupiny, která obsahuje:

- (a) vodík;
- (b) chráněnou hydroxyskupinu;
- (c) O-alkyl C_1-C_{12} ;
- (d) O-CO-alkyl C_1-C_6 ;
- (e) O-CO-NH₂;

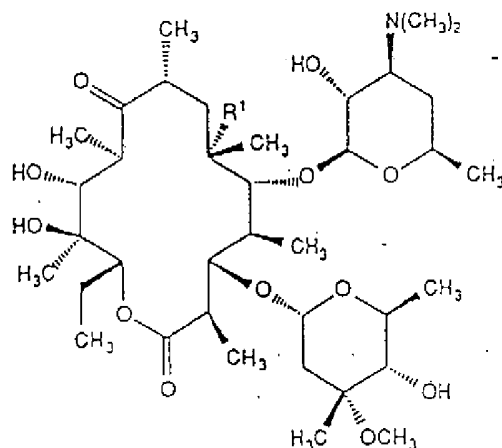
(f) O-CO-NH-CO-alkyl C_1-C_{12} ; a

(g) O-CO-NH-SO₂-alkyl C_1-C_{12} ; a

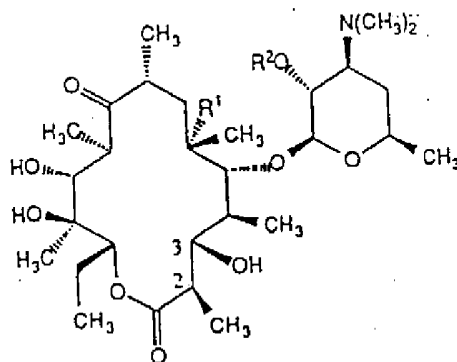
R^2 je vodík nebo hydroxyl chránicí skupina;

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

(a) hydrolytické odstranění kládinosového zbytku
z molekuly erythromycinu A vzorce:



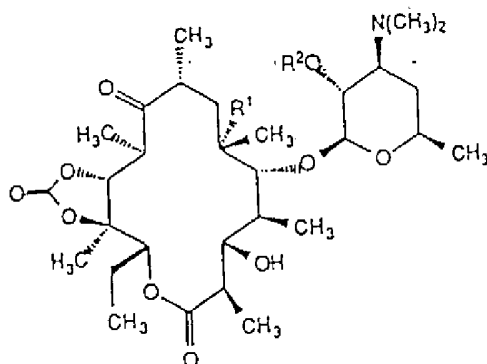
v němž R^1 je jak je popsáno svrchu, reakcí ve vodně alkoholické suspenzi se silnou kyselinou ve zředěné koncentraci při teplotě okolí po dobu 0,5 až 24 hodin, extrahování a případné izolování intermediární sloučeniny o vzorci:



(b) případné působení vhodného činidla pro chránění

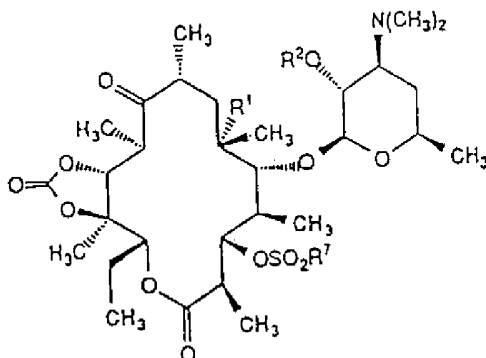
hydroxyskupiny na první intermediát a extrakční izolaci druhého intermediátu, který má vzorec sloučeniny z kroku (a), v němž R^2 je chránící skupina pro hydroxyl;

(c) reakci druhého intermediátu s přebytkem karbonylačního činidla a zpracování vodného roztoku pro izolaci třetího intermediátu, který má vzorec:



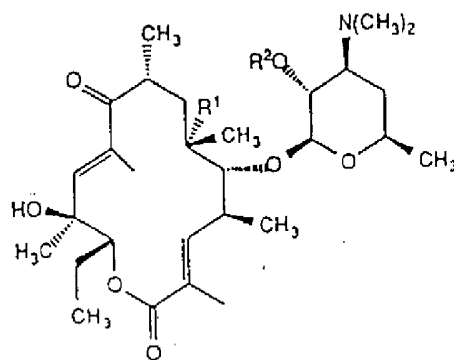
v němž R^1 nemůže být vodík, ale jinak je jak je svrchu definováno;

(d) působení sulfonylačního činidla na třetí intermediát od zhruba 0 °C do okolní teploty po dobu asi 1 hodiny až asi 24 hodin, extraktivní izolaci čtvrté intermediární sloučeniny, jejíž vzorec je:



v němž R^7 je alkyl nebo aryl;

(e) působení silné base na čtvrtou intermediární sloučeninu, extrahování a případnou izolaci pro získání páté intermediární sloučeniny se vzorcem:



(f) reakci pátého intermediátu s hydridovou basí a karbonyldiimidazolem v aprotickém rozpouštědle při teplotě od kolem $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do kolem $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu kolem 0,5 hodiny do kolem 10 dní a extrahování, případně odstranění chránicí skupiny a izolování požadované sloučeniny.

42. Způsob podle nároku 41, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se v kroku (a) alkohol volí ze skupiny, do níž patří methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, isobutylalkohol a terc. butylalkohol a kyselina se volí ze skupiny, kterou tvoří kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dichloroctová a kyselina trichloroctová; v kroku (b) se hydroxyl chránicí činidlo volí ze skupiny, kterou tvoří acetylchlorid, acetanhydrid, anhydrid kyseliny benzoové, chlormravenčan benzylnatý, trimethylsilyl chlorid a triethylsilyl chlorid, a aprotické rozpouštědlo se volí ze skupiny tvořené methylenchloridem, chloroformem, dimethylformamidem, tetrahydrofuranem, N-methylpyrrolidinonem a jejich směsami; v kroku (c) se karbonylační činidlo volí ze skupiny, kterou tvoří fosgen,

difosgen a trifosgen; v kroku (d) se sulfonylační činidlo volí ze skupiny sestávající z anhydridu kyseliny methansulfonové, methansulfonylchloridu, ethansulfonylchloridu a p-toluensulfonylchloridu; v kroku (e) se base volí ze skupiny, do níž patří triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin, 2,6-dimethylpyridin, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en, N-methylmorfolin, N-methylpyrrolidin, N-methylpiperidin, uhličitán sodný, uhličitán draselný a hydrogenuhlíčitán sodný; v kroku (f) se hydridová base vybírá ze skupiny, do níž patří hydrid sodný, hydrid draselný a hydrid lithný.

43. Způsob podle nároku 41, v y z n a č u j í c í s e t í m , že v kroku (b) je chránicí skupinou pro hydroxyl anhydrid kyseliny benzoové a R^2 je benzoyl a kroky (c), (d) a (e) jsou nahrazeny jedním krokem (c') spočívajícím na:

(c') působení hexamethyldisilazanu sodného na sloučeninu z kroku (b) při přibližně $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ v inertní atmosféře, následovaném přidáváním karbonyldiimidazolu při zhruba $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do okolní teploty po asi 15 minut až asi 6 hodin a extrahování, případně odstranění chránicí skupiny a izolování požadované sloučeniny.

44. Farmaceutická kompozice pro ošetřování bakteriálních infekcí, 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 s farmaceuticky přijatelným nosičem.

45. Způsob ošetřování bakteriálních infekcí, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se savci, který takové ošetření potřebuje, podává farmaceutická kompozice obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny podle

nároku 1.
