PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

294 699

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. :[7]

C 07 D 491/12
C 07 D 487/16
C 07 D 405/14
A 61 K 31/495
A 01 N 43/38
A 61 P 33/10

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1997-2935**

(22) Přihlášeno: **15.03.1996**

(30) Právo přednosti: **20.03.1995 US 1995/406619**
11.03.1996 US 1996/606312

(40) Zveřejněno: **18.02.1998**
(Věstník č. 02/1998)

(47) Uděleno: **29.12.04**

(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **16.02.2005**
(Věstník č. 2/2005)

(86) PCT číslo: **PCT/US1996/003611**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1996/029073**

(73) Majitel patentu:
MERCK AND CO., INC., Rahway, NJ, US

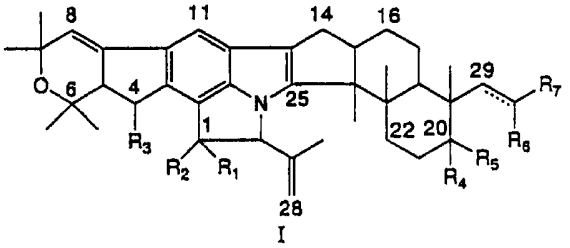
(72) Původce:
Meinke Peter T., Rahway, NJ, US
Shin Thomas, Rahway, NJ, US
Fisher Michael H., Rahway, NJ, US

(74) Zástupce:
JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Deriváty kyseliny nodulisporové a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

(57) Anotace:
Deriváty kyseliny nodulisporové obecného vzorce I, jsou antiparazitární látky, které je možno použít ve formě farmaceutického prostředku, k léčení infekcí parazity včetně hlístů u lidí i u jiných živočichů a také k potlačení parazitů u rostlin nebo v rostlinných produktech.



I

CZ 294699 B6

Deriváty kyseliny nodulisporové a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

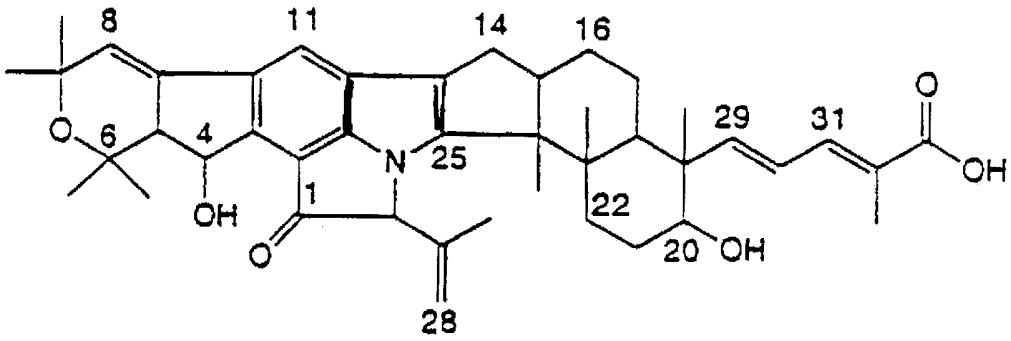
Oblast techniky

Vynález se týká derivátů kyseliny nodulisporové, které jsou akaricidními, antiparazitickými, insekticidními a anthelmintickými látkami. Vynález se týká také farmaceutického prostředku s obsahem těchto látek.

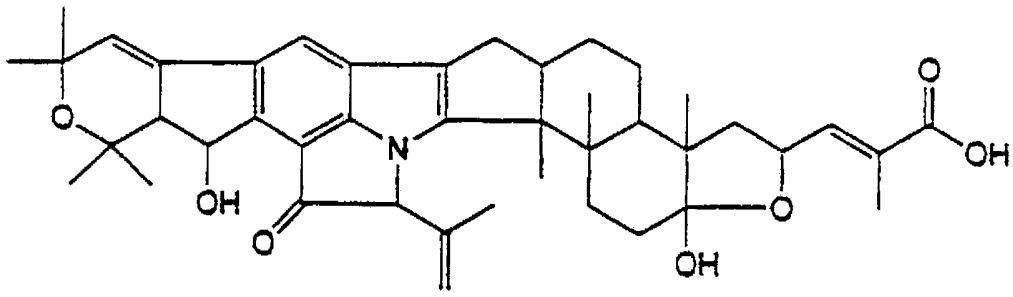
Dosavadní stav techniky

Kyselina nodulisporová a dvě příbuzné látky mají účinek proti parazitům i ektoparazitům. Tyto látky byly izolovány z kultury Nodulisporium sp. MF–5954, ATCC 74245. Uvedené látky mají následující strukturu:

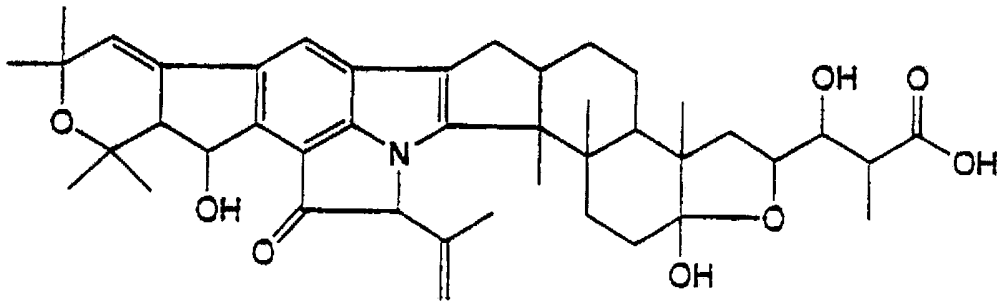
kyselina nodulisporová, sloučenina A



kyselina 29,30–dihydro–20,30–oxanodulisporová, sloučenina B



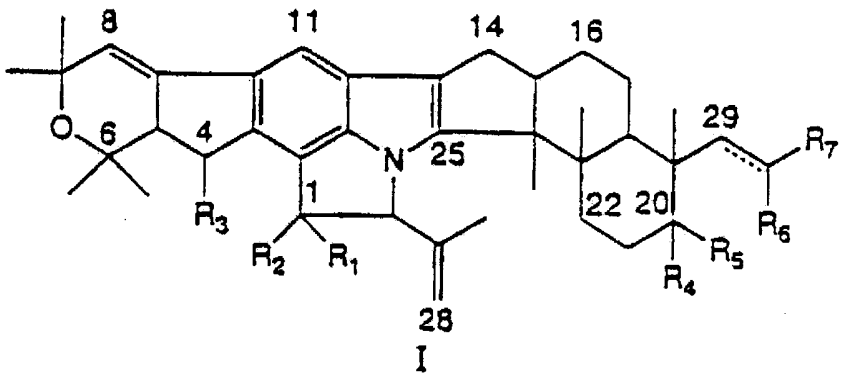
kyselina 31–hydroxy–20,30–oxa–29,30,31,32–tetrahydronodulisporová, sloučenina C



Podstata vynálezu

Nyní byla připravena skupina nových akaricidních antiparazitických, insekticidních a anthelmintických látek, příbuzných kyselině nodulisporové. Tyto látky je možno ve formě farmaceutického prostředku použít k potlačení infekcí parazity, včetně hlístů u lidí i u jiných živočichů a také u rostlin nebo rostlinných produktů.

Podstatu vynálezu tvoří deriváty kyseliny nodulisporové obecného vzorce I



I

kde

R_1 znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

3) alkenyl o 2 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkinyl o 2 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) cykloalkenyl o 5 až 8 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

přičemž substituenty na alkylových, alkenylových, alkinylových, cykloalkylových a cykloalkenylových skupinách jsou 1 až 3 zbytky, nezávisle volené ze skupiny

i) alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

ii) X–alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, kde X je atom kyslíku nebo $S(O)_m$,

iii) cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,

iv) hydroxyskupina,

v) atom halogenu,

vi) kyanoskupina,

vii) karboxyskupina,

viii) NY^1Y^2, kde Y^1 a Y^2 nezávisle znamenají vodík nebo alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

ix) alkanoylaminoskupina o 1 až 10 atomech uhlíku,

x) aroylaminoskupina s aroylovou částí, popřípadě substituovanou 1 až 3 zbytky ze skupiny R^f,

7) arylalkyl o 0 až 5 atomech uhlíku v alkylové části, v němž arylová část je popřípadě substituována 1 až 3 zbytky, nezávisle volenými ze skupin R^f,

8) perfluoralkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

9) 5– nebo 6–členný heterocyklický zbytek s 1 až 4 heteroatomy, nezávisle volenými ze skupiny kyslík, síra a dusík, popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, nezávisle volenými ze skupiny hydroxyskupina, oxoskupina, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku a atom halogenu,

R_2, R_3 a R_4 nezávisle znamenají OR^a, OCO_2R^b, $OC(O)NR^cR^d$ nebo

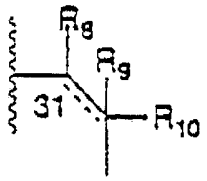
$R_1 + R_2$ znamená =O, $=NOR^a$ nebo $=N–NR^cR^d$,

R_4 a R_5 znamenají atomy vodíku nebo společně tvoří skupinu –O–,

R_7 znamená

1) CHO nebo

2) skupinu



R_8 znamená

1) vodík,

2) OR^a nebo

3) NR^cR^d,

R_9 znamená

1) vodík nebo

2) OR^a,

R_{10} znamená

1) CN,

2) $C(O)OR^b$,

3) $C(O)N(OR^b)R^c$,

4) $C(O)NR^cR^d$,

5) $NHC(O)OR^b$,

6) $NHC(O)NR^cR^d$,

7) CH_2R^a,

8) $CH_2OCO_2R^b$,

9) $CH_2OC(O)NR^cR^d$,

10) $C(O)NR^cNR^cR^d$, nebo

11) $C(O)NR^cSO_2R^b$,

--- znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

R^a znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

3) alkenyl o 3 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkinyl o 3 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) alkanoyl o 1 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) alkenoyl o 3 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

7) alkinoyl o 3 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

8) aroyl, popřípadě substituovaný,

9) aryl, popřípadě substituovaný,

10) cykloalkanoyl o 3 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

11) cykloalkenoyl o 5 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

12) alkylsulfonyl o 1 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

13) cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

14) cykloalkenyl o 5 až 8 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

přičemž substituenty na alkylové, alkenylové, alkinylové, alkanoylové, alkenylové, alkinoylové, aroylové, arylové, cykloalkanoylové, cykloalkenoylové, alkylsulfonylové, cykloalkylové a cykloalkenylové skupině mohou být 1 až 10 skupin, které se nezávisle volí ze skupiny hydroxyskupina, alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části, NR^gR^h, CO_2R^b, $CONR^bR^d$ a atom halogenu,

15) perfluoralkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

16) arylsulfonyl, popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, nezávisle volenými ze skupiny alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, perfluoralkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, nitroskupina, atom halogenu a kyanoskupina,

17) 5– nebo 6–heterocyklický zbytek, obsahující 1 až 4 heteroatomy ze skupiny kyslík, síra a dusík, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty, nezávisle volenými ze skupiny alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku, perfluoralkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, aminoskupina, $C(O)NR^cR^d$, kyanoskupina, CO_2R^b a atom halogenu,

R^b znamená

1) atom vodíku,

2) aryl, popřípadě substituovaný,

3) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkenyl o 3 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) alkinyl o 3 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) cykloalkyl o 3 až 15 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

7) cykloalkenyl o 5 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo

8) 5– až 10–členný, popřípadě substituovaný heterocyklický zbytek, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle volené ze skupiny kyslík, síra a dusík,

přičemž substituenty na arylové, alkylové, alkenylové, cykloalkylové, cykloalkenylové, heterocyklické nebo alkinylové skupině jsou 1 až 10 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny

i) hydroxyskupina,

ii) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

iii) oxoskupina,

iv) $SO_2NR^gR^h$,

v) arylalkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku v alkoxylové části,

vi) hydroxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

vii) alkoxyskupina o 1 až 12 atomech uhlíku,

viii) hydroxyalkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,

ix) aminoalkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,

x) kyanoskupina,

xi) merkaptoskupina,

xii) (alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku)–$S(O)_m$,

xiii) cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty, nezávisle volenými z R^e,

xiv) cykloalkenyl o 5 až 7 atomech uhlíku,

xv) atom halogenu,

xvi) alkanoyloxyskupina o 1 až 5 atomech uhlíku,

xvii) $C(O)NR^gR^h$,

xviii) CO_2R^i,

xix) formyl,

xx) $–NR^gR^h$,

xxi) 5– až 9–členný heterocyklický zbytek, nasycený nebo částečně nenasycený, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle volené ze skupiny kyslík, síra a dusík a zbytek je popřípadě substituovaný 1 až 5 skupinami, které se nezávisle volí z R^e,

xxii) popřípadě substituovaný aryl, kde substituentem je 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 5 substituentů, nezávisle volených z R^e,

xxiii) popřípadě substituovaná arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části, kde substituentem na arylové skupině je 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 5 substituentů, nezávisle volených z R^e a

xxiv) perfluoralkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

R^c a R^d se nezávisle volí ze skupin ve významu R^b nebo

tvoří společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, 3– až 10–členný kruh, obsahující 0 až 2 další heteroatomy ze skupiny O, $S(O)_m$, a N, přičemž skupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí z R^g, hydroxyskupiny, thioxoskupiny a oxo-skupiny,

R^e znamená

1) atom halogenu,

2) alkyl o 1 až 7 atomech uhlíku,

3) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) $-S(O)_mR^i$,

5) kyanoskupinu,

6) nitroskupinu,

7) $R^iO(CH_2)_v-$,

8) $R^iCO_2(CH_2)_v-$,

9) $R^iOCO(CH_2)_v-$,

10) popřípadě substituovaný aryl, kde substituentem mohou být 1 až 3 atomy halogenu, alkylové nebo alkoxylové skupiny vždy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo hydroxyskupiny,

11) $SO_2NR^gR^h$,

12) aminoskupinu,

R^f znamená

1) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

2) X–alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, kde X znamená atom kyslíku nebo $S(O)_n$,

3) alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku,

4) alkinyl o 2 až 4 atomech uhlíku,

5) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

6) NY^1Y^2, kde Y^1 a Y^2 nezávisle znamenají vodík nebo alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

7) hydroxyskupinu,

8) atom halogenu,

9) alkanoylaminoskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku,

R^g a R^h nezávisle znamenají

1) vodík,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou, aminoskupinou nebo CO_2R^i,

3) aryl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, 1,2–methyldioxyskupinou, alkoxyskupinou nebo alkylovou skupinou vždy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinou o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) arylalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, v němž arylová část je popřípadě substituována perfluoralkylovou skupinou o 1 až 3 atomech uhlíku nebo 1,2–methylendioxyskupinou,

5) alkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

6) alkanoyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

7) alkanoylalkyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkanoylové skupině a 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové skupině,

9) arylalkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkoxylové části,

10) aminokarbonyl,

11) alkylaminokarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části,

12) dialkylaminokarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v každé alkylové části, nebo

R^g a R^h tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány 3– až 7–členný kruh, obsahující 0 až 2 další heteroatomy ze skupiny O, $S(O)_m$ a N, a popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, nezávisle volenými ze skupin R^e a oxoskupiny,

R^i znamená

1) atom vodíku,

2) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

3) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

4) popřípadě substituovaný arylalkyl o 0 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, v němž se substituenty na arylové skupině v počtu 1 až 3 nezávisle volí z atomu halogenu, alkylové skupiny nebo alkoxyskupiny vždy o 1 až 6 atomech uhlíku a hydroxyskupiny,

m znamená 0 nebo 2 a

v znamená 0 nebo 2,

jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto kyselin, s výjimkou kyseliny nodulisporové, kyseliny 29,30–dihydro–20,30–oxanodulisporové a kyseliny 31–hydroxy–20,30–oxa–29,30,31,32–tetrahydronodulisporové, kde

aryl znamená fenyl, pyrrolyl, izoxazolyl, pyrazinyl, pyridinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, triazinyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, naftyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furo(2,3–b)pyridyl, 2,3–dihydrofuro-(2,3–b)pyridyl, benzoxazinyl, benzothiofenyl, chinolinyl, indolyl, 2,3–dihydrobenzofuranyl, benzopyranyl, 1,4–benzodioxanyl, indanyl, indenyl, fluorenyl, 1,2,3,4–tetrahydronaftalen, za předpokladu, že v případě, že R_1 a R_2 znamenají =O, R_3 znamená OH, R_7 znamená skupinu 2), R_{10} znamená $C(O)OR^b$ a R_5 a R_6 společně tvoří –O– nebo znamenají atomy vodíku, pak R^b má význam, odlišný od atomu vodíku.

V jednom z výhodných provedení tvoří podstatu vynálezu deriváty kyseliny nodulisporové obecného vzorce I, v němž

R_1 znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

3) alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkinyl o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) cykloalkenyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

přičemž substituenty na alkylové, alkenylové, alkinylové, cykloalkylové a cykloalkenylové skupině mohou být 1 až 3 substituenty, nezávisle volené ze skupiny

i) alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

ii) X–alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, kde X znamená O nebo $S(O)_m$,

iii) cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku,

iv) hydroxyskupina,

v) atom halogenu,

vi) kyanoskupina,

vii) karboxylová skupina,

viii) skupina NY^1Y^2, kde Y^1 a Y^2 nezávisle znamenají vodík nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

7) arylalkyl o 0 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, v němž arylová část je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty ze skupiny R^f,

8) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

9) 5– nebo 6–členný heterocyklický zbytek, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle volené z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny hydroxyskupina, oxoskupina, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku a atom halogenu,

R^8 znamená

1) atom vodíku,

2) OH,

3) NH_2,

R_9 znamená

1) atom vodíku nebo

2) OH,

R_{10} znamená

1) $C(O)OR^b$,

2) $C(O)N(OR^b)R^c$,

3) $C(O)NR^cR^d$,

4) $NHC(O)OR^b$,

5) $NHC(O)NR^cR^d$,

6) CH_2OR^a,

7) $CH_2OCO_2R^b$,

8) $CH_2OC(O)NR^cR^d$,

9) $C(O)NR^cNR^cR^d$, nebo

10) $C(O)NR^cSO_2R^b$,

R^a znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

3) alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkinyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) alkanoyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) alkenoyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

7) alkinoyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

8) aroyl, popřípadě substituovaný,

9) aryl, popřípadě substituovaný,

10) cykloalkanoyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

11) cykloalkenoyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

12) alkylsulfonyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

13) cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

14) cykloalkenyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

přičemž substituentem na alkylové, alkenylové, alkinylové, alkanoylové, alkenoylové, alkinoylové, aroylové, arylové, cykloalkanoylové, cykloalkenoylové, alkylsulfonylové, cykloalkylové a cykloalkenylové skupině může být 1 až 10 skupin, které se nezávisle volí ze skupiny hydroxyskupina, alkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části, NR^gR^h, CO_2R^b, $CONR^cR^d$ a atom halogenu,

15) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

16) arylsulfonyl, popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu a kyanoskupina,

17) 5– nebo 6–členný heterocyklický zbytek, obsahující 1 až 4 heteroatomy ze skupiny kyslík, síra a dusík a popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny alkyl nebo perfluoralkyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, aminoskupina, $C(O)NR^cR^d$, kyanoskupina, CO_2R^b, halogen nebo alkenyl o 2 až 3 atomech uhlíku,

R^b znamená

1) atom vodíku,

2) aryl, popřípadě substituovaný,

3) alkyl o 1 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkenyl o 3 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) alkinyl o 3 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) cykloalkyl o 5 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

7) cykloalkenyl o 5 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo

8) 5– až 10–členný heterocyklický zbytek, popřípadě substituovaný, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle volené ze skupiny kyslík, síra a dusík,

přičemž substituenty na arylové, alkylové, alkenylové, cykloalkylové, cykloalkenylové, heterocyklické nebo alkinylové skupiny je 1 až 10 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny

i) hydroxyskupina,

ii) alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

iii) oxoskupina,

iv) $SO_2NR^gR^h$,

v) arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,

vi) hydroxyalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

vii) alkoxyskupina o 1 až 7 atomech uhlíku,

viii) hydroxyalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

ix) aminoalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

x) kyanoskupina,

xi) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

xii) (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)–$S(O)_m$,

xiii) cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty, nezávisle volenými ze skupin R^e,

xiv) cykloalkenyl o 5 až 6 atomech uhlíku,

xv) atom halogenu,

xvi) alkanoyloxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

xvii) $C(O)NR^gR^h$,

xviii) CO_2R^i,

xix) případně substituovaná arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části, kde substituentem na arylové části je 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 5 skupin, nezávisle zvolených z R^e,

xx) $–NR^gR^h$,

xxi) 5– až 6–členný heterocyklický zbytek, nasycený nebo částečně nenasycený, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle zvolené ze skupiny kyslík, síra a dusík a popřípadě substituovaný 1 až 5 substituenty, které se nezávisle volí ze skupin R^e a

xxii) případně substituovaný aryl, kde substituentem je 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 5 skupin, nezávisle volených z R^e,

R^e znamená

1) atom halogenu,

2) alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

3) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) $–S(O)_mR^i$,

5) kyanoskupinu,

6) aminoskupinu,

7) $R^iO(CH_2)_v$–,

8) $R^iCO_2(CH_2)_v$–,

9) $R^iOCO(CH_2)_v$–,

10) případně substituovaný aryl, nesoucí 1 až 3 substituenty ze skupiny atom halogenu, alkyl nebo alkoxyskupina vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupina nebo

11) $SO_2NR^gR^h$,

R^f znamená

1) methyl,

2) X–alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku, kde X znamená O nebo $S(O)_m$.

3) atom halogenu,

4) acetylaminoskupinu,

5) trifluormethyl,

6) NY^1Y^2, kde Y^1 a Y^2 nezávisle znamenají vodík nebo methyl a

7) hydroxyskupinu,

R^gR^h nezávisle znamenají

1) vodík,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou, aminoskupinou nebo CO_2R^i,

3) popřípadě substituovaný aryl, kde substituentem je atom halogenu, 1,2–methylendioxyskupina, alkoxyskupina nebo alkyl vždy o 1 až 7 atomech uhlíku nebo perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) arylalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, v němž arylová část je popřípadě substituována perfluoralkylovou skupinou o 1 až 3 atomech uhlíku nebo 1,2–methylendioxyskupinou,

5) alkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkoxylové části,

6) alkanoyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

7) alkanoylalkyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkanoylové a 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části,

9) arylalkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkoxylové části,

10) aminokarbonyl,

11) alkylaminokarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části,

12) dialkylaminokarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v každé alkylové části nebo

R^g a R^h tvoří s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, 5– až 6–členný kruh, obsahující 0 až 2 další heteroatomy ze skupiny O, $S(O)_m$ a N a popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupin R^e a oxoskupiny,

R^i znamená

1) atom vodíku,

2) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

3) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

4) případně substituovaný arylalkyl o 0 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, kde arylová skupina je substituována 1 až 3 substituenty, nezávisle volenými ze skupiny atom halogenu, alkyl nebo alkoxyskupina vždy o 1 až 4 atomech uhlíku a hydroxyskupina, přičemž

aryl, a ostatní skupiny mají význam, uvedený ve vzorci I.

Další výhodné provedení představují deriváty obecného vzorce I, v nichž

R_1 znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

3) alkenyl o 2 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkinyl o 2 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

přičemž substituenty na alkylové, alkenylové a alkinylové skupině jsou 1 až 3 skupiny, nezávisle zvolené ze skupin

i) methyl,

ii) X–methyl, kde X je O nebo $S(O)_m$, a

iii) atom halogenu,

5) arylalkyl o 0 až 1 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž arylová část je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, nezávisle zvolenými z R^f,

6) trifluormethyl,

R^8 znamená

1) atom vodíku,

2) OH nebo

3) NH_2,

R_9 znamená

1) atom vodíku nebo

2) OH,

R_{10} znamená

1) $C(O)OR^b$,

2) $C(O)N(OR^b)R^c$,

3) $C(O)NR^cR^d$,

4) $NHC(O)OR^b$,

5) $NHC(O)NR^cR^d$,

6) CH_2OR^a,

7) $CH_2OCO_2R^b$,

8) $CH_2OC(O)NR^cR^d$,

9) $C(O)NR^cNR^d$, nebo

10) $C(O)NR^cSO_2R^b$,

R^a znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

3) alkenyl o 3 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkinyl o 3 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) alkanoyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) aroyl, popřípadě substituovaný,

7) cykloalkanoyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

8) cykloalkenoyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

9) alkylsulfonyl o 1 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

přičemž substituenty na alkylové, alkenylové, alkinylové, alkanoylové, aroylové, cykloalkanoylové, cykloalkenoylové a alkylsulfonylové skupině jsou 1 až 5 skupin, nezávisle volených z hydroxyskupiny, alkoxyskupiny o 1 až 2 atomech uhlíku, arylalkoxyskupiny o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části, NR^gR^h, CO_2R^b, $CONR^cR^d$ a atomu halogenu,

10) trifluormethyl,

11) arylsulfonyl, popřípadě substituovaný 1 až 3 skupinami, nezávisle volenými ze skupiny methyl, trifluormethyl a atom halogenu,

12) 5– nebo 6–členný heterocyklický zbytek, obsahující 1 až 4 heteroatomy ze skupiny kyslík, síra a dusík a popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty, nezávisle volenými ze skupiny methyl, trifluormethyl, $C(O)NR^cR^d$, CO_2R^b, a atom halogenu,

R^b znamená

1) atom vodíku,

2) aryl, popřípadě substituovaný,

3) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) alkinyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

7) cykloalkenyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo

8) případně substituovaný 5– až 6–členný heterocyklický zbytek, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle volené ze skupiny kyslík, síra a dusík,

přičemž substituenty na arylové, alkylové, alkenylové, cykloalkylové, cykloalkenylové, heterocyklické nebo alkinylové skupině je 1 až 10 substituentů, nezávisle volených ze skupiny

i) hydroxyskupina,

ii) alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

iii) oxoskupina,

iv) $SO_2NR^gR^h$,

v) arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,

vi) hydroxyalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

vii) alkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

viii) hydroxyalkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

ix) aminoalkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

x) kyanoskupina,

xi) (alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku)–$S(O)_m$,

xii) cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty, které se nezávisle volí z R^e,

xiii) cykloalkenyl o 5 až 6 atomech uhlíku,

xiv) atom halogenu,

xv) alkanoyloxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

xvi) $C(O)NR^gR^h$,

xvii) CO_2R^i,

xviii) $-NR^gR^h$,

xix) 5– až 6–členný heterocyklický zbytek, nasycený nebo částečně nenasycený, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle zvolené ze skupiny kyslík, síra a dusík a popřípadě substituovaný 1 až 5 skupinami, nezávisle volenými z R^e,

xx) případně substituovaný aryl, kde substituenty jsou 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 5 skupin, nezávisle zvolených z R^e,

xxi) případně substituovaná arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části, kde substituentem na arylové části je 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 5 skupin, nezávisle zvolených ze skupin R^e, a

xxii) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

R^e znamená

1) atom halogenu,

2) alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

3) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) $-S(O)_mR^i$,

5) kyanoskupinu,

6) $R^iO(CH_2)_v-$,

7) $R^iCO_2(CH_2)_v-$,

8) $R^iOCO(CH_2)_v-$,

9) případně substituovaný aryl, kde substituentem jsou 1 až 3 atomy halogenu, alkyl nebo alkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupina,

10) $SO_2NR^gR^h$ nebo

11) aminoskupina,

R^f znamená

1) methyl,

2) X–alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku, kde X znamená O nebo $S(O)_m$,

3) trifluormethyl,

4) NY^1Y^2, kde Y^1 a Y^2 nezávisle znamenají vodík nebo methyl,

5) hydroxyskupinu,

6) atom halogenu a

7) acetylaminoskupinu,

R^g a R^h nezávisle znamenají

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou, aminoskupinou nebo skupinou CO_2R^i,

3) aryl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, 1,2–methylendioxyskupinou, alkoxyskupinou nebo alkylovou skupinou vždy o 1 až 7 atomech uhlíku nebo perfluoralkylem o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) arylalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, popřípadě substituovaný na arylové části perfluoralkylovou skupinou o 1 až 3 atomech uhlíku nebo 1,2–methylendioxyskupinou,

5) alkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkoxylové části,

6) alkanoyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

7) alkanoylalkyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkanoylové a 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části,

9) arylalkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkoxylové části,

10) aminokarbonyl,

11) alkylaminokarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části,

12) dialkylaminokarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v každé alkylové části, nebo

R^g a R^h tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, 5– nebo 6–členný kruh, obsahující 0 až 2 další heteroatomy ze skupiny O, $S(O)_m$ a N a popřípadě substituovaný 1 až 3 skupinami, nezávisle zvolenými z R^e a oxoskupiny,

R^i znamená

1) atom vodíku,

2) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

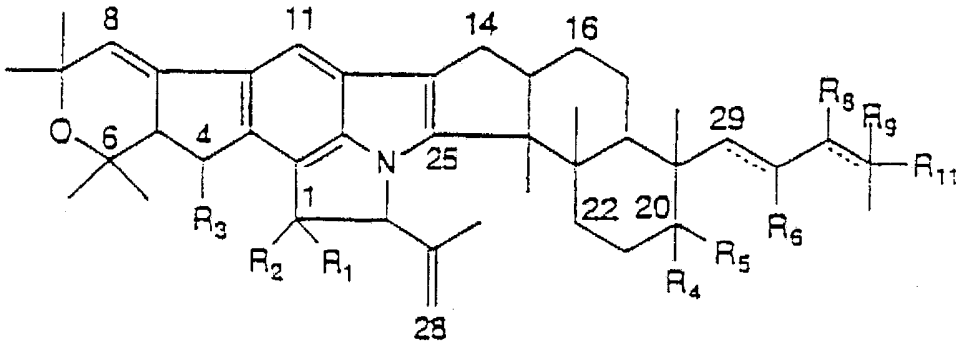
3) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

4) případně substituovaný arylalkyl o 0 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž arylová skupina je popřípadě substituována 1 až 3 skupinami, nezávisle zvolenými

z atomu halogenu, alkylové skupiny a alkoxyskupiny vždy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo hydroxyskupiny a

aryl, a ostatní symboly mají význam, uvedený ve vzorci I.

Vynález se týká také sloučenin obecného vzorce X



X

kde

R_1 až R_6, R_8 a R_9 mají význam, uvedený ve vzorci I,

R_{11} znamená

1) COCl,

2) CON_3 nebo

3) NCO.

Sloučeniny obecného vzorce X je možno použít jako meziprodukty při výrobě některých sloučenin obecného vzorce I ze sloučenin A, B a C.

Podstatu vynálezu tvoří také farmaceutický prostředek, který obsahuje jako svou účinnou složku derivát obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič. Tento prostředek může obsahovat ještě alespoň jednu další účinnou složku, například anthelmintickou látku prostředek proti hmyzu, agonisty ecdosynu a fipronil.

Uvedený prostředek je určen k léčení chorob, způsobených parazity u savců. Spolu s prostředkem je možno podávat ještě další účinné látky, například látky proti hlístům, látky, potlačující růst hmyzu, agonisty ecdosynu nebo fipronilu.

Alkylové skupiny a další skupiny, obsahující základ „alk“, například alkoxyskupiny, alkanoylové skupiny, alkenylové skupiny, alkinylové skupiny a podobně, jsou skupiny, které mají uhlíkové řetězce, lineární, rozvětvené nebo kombinované. Jako příklad alkylových skupin je možno uvést methyl, ethyl, propyl, izopropyl, butyl, sek–butyl, terc–butyl, pentyl, hexyl, heptyl a podobně. Alkenylové a alkinylové řetězce jsou takové řetězce, které obsahují alespoň jednu nenasycenou meziuhlíkovou vazbu.

Cykloalkylové skupiny mají uhlíkové kruhy, které neobsahují heteroatomy. Může jít o mono–, bi– a tricyklické nasycené uhlíkové kruhy a také o kruhy, kondenzované s benzenovým kruhem. Jako příklady cykloalkylových skupin je možno uvést cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl,

cyklohexyl, dekahydronaftalen, adamantan, indanyl, indenyl, fluorenyl, 1,2,3,4–tetrahydronaftalen a podobně. Cykloalkenylové skupiny mají uhlíkové kruhy, které neobsahují heteroatomy a mají alespoň jednu nearomatickou meziuhlíkovou dvojnou vazbu, může rovněž jít o mono–, bi– a tricyklické systémy, částečně nasycené, stejně jako kruhy, kondenzované s benzenový kruhem. Uvést je možno cyklohexenyl, indenyl a pod.

Atomem halogenu může být atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Aroyl znamená arylkarbonyl, v němž aryl má svrchu uvedený význam.

Jako příklady skupin NR^cR^d nebo NR^gR^h, tvořících kruh o 3 až 10 členech, obsahující 0 až 2 další heteroatomy ze skupiny O, $S(O)_m$ a N je možno uvést azeiridinový, azetidinový, pyrrolidinový, piperidinový, thiomorfolinový, morfolinový, piperazinový, oktahydroindolový, tetrahydroizochinolinový kruh a podobně.

Pod pojmem „popřípadě substituovaný“ jsou zahrnuty substituované i nesubstituované skupiny. Například aryl, popřípadě substituovaný by mohl znamenat pentafluorfenyl nebo pouze fenylový zbytek.

Některé ze svrchu uvedených symbolů se mohou ve svrchu uvedeném obecném vzorci vyskytovat více než jednou. V tomto případě jsou tyto výskyty na sobě vzájemně nezávislé. Například skupina OR^a na uhlíkovém atomu v poloze 4 může znamenat hydroxyskupinu a v poloze 20 O–acyl.

Popsané látky mohou obsahovat jeden nebo větší počet středů asymetrie a mohou tedy existovat jako diastereomery a optické izomery. Vynález zahrnuje veškeré diastereomery a jejich racemické i rozdělené směsi, enanciomerně čisté formy a všechny geometrické izomery. Mimoto zahrnuje vynález také všechny farmaceuticky přijatelné soli těchto látek. Pod tímto pojmem se rozumí soli, připravené z farmaceuticky přijatelných anorganických i organických bází. Soli, odvozené od anorganických bází zahrnují soli s hliníkem, amonné soli, soli vápenaté, soli mědi, soli železité, železnaté, lithné, hořečnaté, manganičité, manganaté, draselné, sodné, zinečnaté a podobně. Zvláště výhodné jsou soli amonné, vápenaté, hořečnaté, draselné a sodné. Soli, odvozené od farmaceuticky přijatelných organických netoxických bází zahrnují soli s primárními, sekundárními a terciárními aminy, se substituovanými aminy včetně těch, které se vyskytují v přírodě, cyklickými aminy a bazickými iontoměničovými pryskyřicemi, jako jsou arginin, betain, kofein, cholin, N,N–dibenzylethylendiamin, diethylamin, 2–diethylaminoethanol, 2–dimethylaminoethanol, 2–diethylaminoethanol, ethanolamin, ethylendiamin, N–ethylmorfolin, N–ethylpiperidin, glukamin, glukosamin, histidin, hydrabamin, izopropylamin, lysin, methylglukamin, morfolin, piperazin, piperidin, polyaminové pryskyřice, prokain, puriny, theobromin, triethylamin, trimethylamin, tripropylamin, tromethamin a podobně.

V případě, že sloučenina podle vynálezu má bazickou povahu, je možno připravit také soli s farmaceuticky přijatelnými netoxickými kyselinami, anorganickými i organickými. Jde například o kyselinu octovou, benzensulfonovou, benzoovou, kafrosulfonovou, citrónovou, ethansulfonovou, fumarovou, glukonovou, glutamovou, bromovodíkovou, chlorovodíkovou, izethionovou, mléčnou, maleinovou, jablečnou, mandlovou, methansulfonovou, slizovou, dusičnou, pamoovou, pantothenovou, fosforečnou, jantarovou, sírovou, vinnou, p–toluensulfonovou a podobně. Zvláště výhodné jsou kyselina citrónová, bromovodíková, chlorovodíková, maleinová, fosforečná, sírová a vinná.

Sloučeniny podle vynálezu jsou nazývány názvy, které jsou odvozeny od běžně užívaného názvu základní látky, kyseliny nodulisporové, sloučeniny A, pokud jde o polohy, jsou uvedeny v obecném vzorci I.

Sloučeniny podle vynálezu je možno připravit ze tří kyselin nodulisporových, sloučenin A, B a C. Tyto látky je pak možno získat z fermentační kultury Nodulisporium sp. MF–5954, ATCC 74245. Popis produkčního mikroorganizmu, způsob pěstování a také izolace a čištění všech tří kyselin nodulisporových byly popsány v US 5 399 582 z 21. března 1995 a nebudou proto dále podrobněji popisovány.

Svrchu uvedený strukturální vzorec je znázorněn s určitou stereochemií v některých polohách. Avšak v průběhu syntetických postupů pro výrobu těchto látek nebo při použití známých racemizačních nebo epimeračních postupů mohou tyto látky být směsí stereoizomeru. Zvláště v polohách na uhlíkových atomech v poloze 1, 4, 20, 26, 31 a 32 může jít o izomery alfa nebo beta, což znamená, že skupiny mohou být orientovány nad nebo pod rovinou molekuly. V těchto případech jsou konfigurace alfa i beta zahrnuty do rozsahu vynálezu, což platí i pro další polohy v molekule.

Sloučeniny vzorce I, v nichž allylová skupina v poloze 26 má epi–konfiguraci, je možno získat tak, že se na příslušný prekurzor působí bází, například hydroxidem, methoxidem, imidazolem, triethylaminem, hydridem draslíku, lithiumdiizopropylamidem a podobně v protickém nebo aprotickém rozpouštědle, jako je voda, methanol, ethanol, methylenchlorid, chloroform, tetrahydrofuran, dimethylformamid a podobně. Při provádění reakce při teplotě –78 °C až teplotě varu směsi pod zpětným chladičem je reakce ukončena v průběhu 15 minut až 12 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R_2 (a R_1 znamená atom vodíku), R_3, R_4 a R_8 nezávisle znamenají hydroxyskupiny, je možno převést působením příslušného alkoholu známým způsobem. Je například možno uvést alkohol do reakce za Mitsunobuových podmínek s karboxylovou kyselinou (kyselina mravenčí, propionová, 2–chloroctová, benzoová, p–nitrobenzoová a podobně), trisubstituovaným fosfinem (trifenylfosfin, tri–n–butylfosfin, tripropylfosfin a podobně) a dialkyldiazodikarboxylátem (diethyldiazodikarboxylát, dimethyldiazodikarboxylát, diizopropyldiazodikarboxylát a podobně) v aprotickém rozpouštědle, jako methylenchloridu, tetrahydrofuranu, chloroformu, benzenu a podobně. Mitsunobuova reakce je ukončena v době 1 až 24 hodin při teplotě 0 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Výsledné estery je možno hydrolyzovat působením hydroxidu, například hydroxidu amonného v protickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol, voda, směs tetrahydrofuranu a vody nebo dimethylformamidu a vody a podobně při teplotě 0 °C až teplotě varu směsi pod zpětným chladičem. Je také možno výsledný ester hydrolyzovat působením Lewisovy kyseliny, například chloridu hořečnatého, chloridu hlinitého, titaniumtetraizopropoxidu a podobně, v protickém rozpouštědle, jako methanolu, ethanolu, izopropanolu a podobně, reakce je ukončena v průběhu 1 až 24 hodin při teplotě 0 °C až teplotě varu roztoku pod zpětným chladičem.

V průběhu některých reakcí, které budou dále popsány, může být zapotřebí chránit skupiny v symbolech R_2, R_3, R_4, R_8, R_9 a R_{10}. V případě, že uvedené polohy jsou chráněny, je možno provádět reakce v ostatních polohách bez ovlivnění zbytku molekuly. Po uskutečnění popsaných reakcí je pak možno ochrannou skupinu nebo ochranné skupiny odstranit a izolovat nechráněný produkt. V uvedených polohách se užívají takové ochranné skupiny, které je možno snadno syntetizovat, nejsou podstatným způsobem ovlivněny reakcí na jiných polohách a je možno je odstranit bez významného ovlivnění dalších funkčních skupin v molekule. Jednou z výhodných ochranných skupin je trisubstituovaná silylová skupina, s výhodou jde o trialkylsilylovou skupinu nebo dialkylarylsilylovou skupinu s nižšími alkylovými skupinami. Jako zvláště výhodné příklady je možno uvést trimethylsilyl, triethylsilyl, triizopropylsilyl, terc–butyldimethylsilyl a dimethylfenylsilyl.

Chráněnou sloučeninu je možno připravit reakcí s příslušně substituovaným silyltrifluormethansulfonátem nebo silylhalogenidem, s výhodou silylchloridem. Reakce se provádí v aprotickém rozpouštědle, například methylenchloridu, benzenu, toluenu, ethylacetátu, izopropylacetátu, tetrahydrofuranu, dimethylformamidu a podobně. Aby bylo možno omezit vedlejší reakce, přidává se do reakční směsi báze, která reaguje s kyselinou, uvolněnou v průběhu reakce. Výhodnou bází

jsou aminy, například imidazol, pyridin, triethylamin nebo diizopropylethylamin a podobně. Báze se přidává v množství, které je ekvimolární k množství uvolněného halogenovodíku, obvykle se však užije několik ekvivalentů aminu. Reakce se míchá při teplotě 0 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem, reakce je ukončena v průběhu 1 až 24 hodin.

Silylovou skupinu je možno odstranit působením směsi bezvodého pyridinu a fluorovodíku v tetrahydrofuranu nebo působením dimethylsulfoxidu nebo tetraalkylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu. Reakce je ukončena v průběhu 1 až 24 hodin při teplotě 0 až 50 °C. Silylovou skupinu je také možno odstranit tak, že se silylovaná sloučenina míchá v nižším protickém rozpouštědle, jako methanolu, ethanolu, izopropanolu a podobně, v přítomnosti kyseliny jako katalyzátoru, s výhodou se užije monohydrát kyseliny sulfonové, jako kyseliny p–toluensulfonové nebo benzensulfonové, karboxylová kyselina, jako kyselina octová, propionová, monochloroctová, dichloroctová, trichloroctová a podobně. Reakce je ukončena v průběhu 1 až 24 hodin při teplotě 0 až 50 °C.

Ochranné skupiny, které je možno použít při výrobě sloučeniny podle vynálezu, jsou popsány v běžných učebnicích, například v Greene a Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis, 1991, John Wiley and Sons, Inc.

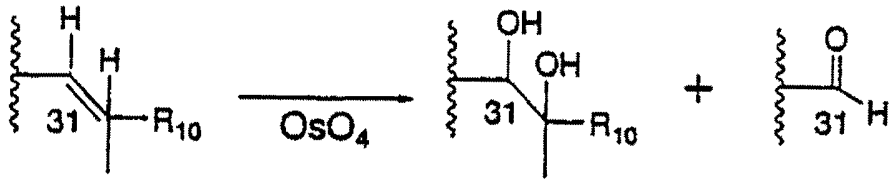
Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_1 a R_2 společně tvoří oximovou skupinu $=NOR^a$, je možno připravit tak, že se zpracuje příslušný oxoanalog působením H_2NOR^a za vzniku odpovídajícího oximu. Tvorbu oximu je možno uskutečnit známým způsobem, například při použití H_2NOR^a ve volné formě nebo ve formě O–chráněného hydroxylaminu, jako O–trialkylsilylhydroxylaminu v protickém rozpouštědle, jako methanolu, ethanolu, izopropanolu a podobně nebo v aprotickém rozpouštědle, jako methylenchloridu, chloroformu, ethylacetátu, izopropylacetátu, tetrahydrofuranu, dimethylformamidu, benzenu, toluenu a podobně podle podmínek. Reakce může být katalyzována přidáním sulfonové kyseliny, karboxylové kyseliny nebo Lewisovy kyseliny, například monohydrátu kyseliny benzensulfonové, monohydrátu kyseliny p–toluensulfonové, kyseliny octové, chloridu zinečnatého a podobně.

Podobně sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_1 a R_2 společně tvoří skupinu $=NNR^cR^d$ je možno připravit tak, že se na příslušný oxoanalog působí sloučeninou $H_2NNR^cR^d$ za vzniku odpovídajících hydrazonů při použití podmínek, které jsou analogické podmínkám, popsaným pro tvorbu oximu.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž jeden nebo oba symboly ---- znamenají jednoduchou vazbu, je možno připravit z odpovídajících sloučenin, v nichž uvedený symbol znamená dvojnou vazbu použitím běžné hydrogenace. Dvojnou vazbu je možno hydrogenovat při použití kterékoliv z běžných hydrogenačních katalyzátorů na bázi ušlechtilých kovů, jako jsou Wilkinsonův katalyzátor, Pearlmanův katalyzátor, 1 až 25% palladium na aktivním uhlí, 1 až 25% platina na aktivním uhlí a podobně. Reakce se obvykle provádí v neredukovatelném protickém nebo aprotickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol, izopropanol, tetrahydrofuran, ethylacetát, izopropylacetát, benzen, toluen, dimethylformamid a podobně. Zdrojem vodíku může být plynný vodík pod tlakem 0,1 až 5 MPa nebo zdroj vodíku, jako mravenčan amonný, cyklohexan, cyklohexadien a podobně. Redukci je možno uskutečnit také při použití dithionitu nebo hydrogenuhličitanu sodného v přítomnosti katalyzátoru pro přenos fáze, zvláště tetraalkylamoniové sloučeniny a podobně. Reakci je možno uskutečnit při teplotě 0 až 100 °C a je ukončena v průběhu 5 minut až 24 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_8 a R_9 znamenají hydroxylové skupiny, je možno připravit podle následujícího schématu I.

SCHÉMA I



(II) (III) (IV)

Postupuje se tak, že se na sloučeninu obecného vzorce II působí oxidem osmičelým za známých podmínek za vzniku diolu vzorce III. Za téže reakce vzniká také aldehyd vzorce IV. Oxid osmičelý je možno použít ve stechiometrickém množství nebo jako katalyzátor v přítomnosti oxidačního činidla, například morfolin–N–oxidu, trimethylamin–N–oxidu, peroxidu vodíku, terc–butylhydroperoxidu a podobně. Dihydroxylační reakci je možno uskutečnit v různých rozpouštědlech nebo ve směsích rozpouštědel. Může jít o protická i aprotická rozpouštědla, jako jsou voda, methanol, ethanol, terc–butanol, ether, tetrahydrofuran, benzen, pyridin, aceton, a podobně. Reakce se provádí při teplotě –78 až 80 °C a je ukončena v průběhu 5 minut až 24 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_8 znamená skupinu NR^cR^d a R_9 znamená atom vodíku je možno připravit tak, že se příslušný prekurzor s nenasycenou vazbou v poloze 31, 32 zpracovává působením HNR^cR^d nebo hydrochloridu této sloučeniny v příslušném protickém nebo aprotickém rozpouštědle, jako methanolu, ethanolu, benzenu, toluenu, dimethylformamidu, dioxanu, vodě a podobně. Reakci je možno usnadnit přidáním báze, jako pyridinu, triethylaminu, uhličitanu sodného a podobně nebo Lewisovy kyseliny, jako chloridu zinečnatého nebo hořečnatého a podobně. Reakce je ukončena v průběhu 1 až 24 hodin při teplotě 0 °C až teplotě varu roztoku pod zpětným chladičem.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_2 znamená hydroxylovou skupinu a R_1 znamená atom vodíku, je možno připravit z odpovídajícího ketonu tak, že se na příslušný oxoanalog působí běžnými redukčními činidly, jako jsou hydroborát sodný nebo lithný, lithiumaluminiumhydrid, tri–sek–butylhydroborát draselný, diizobutylaluminiumhydrid, diboran, oxazaborolidiny a alkylboranы, achirální i chirální. Reakce se provádějí běžným způsobem v neredukovatelných rozpouštědlech, jako methanolu, ethanolu, diethyletheru, tetrahydrofuranu, hexanu, pentanu, methylenchloridu a podobně. Reakce je ukončena za 5 minut až 24 hodin při teplotě –78 až 60 °C. Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R_2 znamená hydroxyskupinu, R_1 znamená atom vodíku a R_{10} znamená CH_2OH, je možno připravit reakcí příslušné karboxylové kyseliny nebo esterového analogu, v němž R_{10} je například CO_2H nebo CO_2R^a s reaktivnějším redukčním činidlem, jako lithiumaluminiumhydridem, hydroborátem lithným a podobně. Sloučeniny obecného vzorce I v němž R_2 a R_1 společně tvoří oxoskupinu a R_{10} znamená CH_2OH, je možno připravit reakcí příslušné karboxylové kyseliny, například takové, v níž R_{10} znamená CO_2H, s méně reaktivním redukčním činidlem, jako diboranem a podobně.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R_2 znamená hydroxyskupinu a R_1 má význam, odlišný od atomu vodíku, je možno připravit z odpovídajícího ketonu tak, že se na příslušný oxoanalog působí Grignardovým reakčním činidlem R_1MgBr nebo činidlem R_1Li. Reakce se provádějí známým způsobem, s výhodou v aprotickém rozpouštědle, jako diethyletheru, tetrahydrofuranu, hexanech nebo pentanech. Reakce je ukončena v průběhu 5 minut až 24 hodin při teplotě v rozmezí –78 až 60 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I v němž R_{10} znamená skupinu $C(O)N(OR^b)R^c$ nebo $C(O)NR^cR^d$ je možno připravit z odpovídající karboxylové kyseliny při použití známých reakčních činidel pro

tvorbu amidu. Reakce se provádí při použití alespoň jednoho ekvivalentu nukleofilního aminu $NH(OR^b)R^c$ nebo HNR^cR^d, je však možno užít s výhodou 10 až 100 ekvivalentů nukleofilního aminu. Z činidel pro tvorbu amidu je možno použít například dicyklohexylkarbodiimid, 1–(3–dimethylaminopropyl)–3–ethylkarbodiimidhydrochloridu, (EDC.HCl), diizopropylkarbodiimid, benzotriazol–1–yloxy–tris–(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfát (BOP), bis(2–oxo–3–oxazolidinyl)fosfininchlorid (BOP–C1), benzotriazol–1–yl–oxy–trispyrrolidinofosfoniumhexafluorfosfát (PyBOP), chlor–tris–pyrrolidinofosfoniumhexafluorfosfát (pyCloP), brom–trispyrrolidinofosfoniumhexafluorfosfát (PyBroP), difenylfosforylazid (DPPA), 2–(1H–benzotriazol–1–yl)–1,1,3,3–tetramethyluroniumhexafluorfosfát (HBTU), O–benzotriazol–1–yl–N,N,N′,N′–bis(pentamethylen)uroniumhexafluorfosfát a 2–chlor–1–methylpyridiniumjodid. Reakci pro tvorbu amidu je popřípadě možno usnadnit přidáním N–hydroxybenzotriazolu nebo N–hydroxy–7–azabenzotriazolu. Amidační reakci je obvykle možno uskutečnit při použití nejméně jednoho ekvivalentu aminu, jako triethylaminu, diizopropylaminu, pyridinu, N,N–dimethylaminopyridinu a podobně, i když je možno použít několik ekvivalentů aminu. Karboxylovou skupinu je možno pro tvorbu amidové vazby aktivovat přes chlorid kyseliny nebo směsný anhydrid za použití známých podmínek. Reakci pro tvorbu amidu je možno uskutečnit v aprotickém rozpouštědle, jako methylenchloridu, tetrahydrofuranu, diethyletheru, dimethylformamidu, N–methylpyrrolidinu a podobně, při teplotě –20 až 60 °C je reakce ukončena v průběhu 15 minut až 24 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_{10} znamená kyanoskupinu je možno připravit tak, že se na příslušný karboxamid působí dehydratačními činidly známým způsobem, je možno užít například p–toluensulfonylchlorid, methansulfonylchlorid, acetylchlorid, thionylchlorid, oxychlorid fosforečný nebo chlorid katecholboritý v aprotickém rozpouštědle, jako methylenchloridu, chloroformu, tetrahydrofuranu, benzenu, toluenu a podobně. Reakce je ukončena v průběhu 15 minut až 24 hodin při teplotách v rozmezí –78 °C až teplotě varu roztoku pod zpětným chladičem.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_{10} znamená skupinu $C(O)OR^b$, je možno získat z odpovídající karboxylové kyseliny při použití známých reakčních činidel pro tvorbu esteru. Esterifikační reakci je možno uskutečnit při použití nejméně jednoho ekvivalentu alkoholu vzorce HOR^b, lze užít 10 až 100 ekvivalentů alkoholu. Esterifikaci je také možno uskutečnit při užití alkoholu jako rozpouštědla. Z činidel pro tvorbu esteru lze užít například cyklohexylkarbodiimid, 1–(3–dimethylaminopropyl)–3–ethylkarbodiimidhydrochloridu, (EDC.HCl), diizopropylkarbodiimid, benzotriazol–1–yloxy–tris–(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfát (BOP), bis(2–oxo–3–oxazolidinyl)fosfininchlorid (BOP–C1), benzotriazol–1–yl–oxy–trispyrrolidinofosfoniumhexafluorfosfát (PyBOP), chlor–tris–pyrrolidinofosfoniumhexafluorfosfát (PyCloP), brom–trispyrrolidinofosfoniumhexafluorfosfát (PyBroP), difenylfosforylazid (DPPA), 2–(1H–benzotriazol–1–yl)–1,1,3,3–tetramethyluroniumhexafluorfosfát (HBTU), O–benzotriazol–1–yl–N,N,N′,N′–bis(pentamethylen)uroniumhexafluorfosfát a 2–chlor–1–methylpyridiniumjodid. Reakci pro tvorbu esteru je možno usnadnit případným přidáním N–hydroxybenzotriazolu, N–hydroxy–7–azabenzotriazolu, 4–(N,N–dimethylamino)pyridinu nebo 4–pyrrolidinopyridinu. Reakce se obvykle provádí v přítomnosti nejméně jednoho ekvivalentu aminu, jako triethylaminu, diizopropylethylaminu, pyridinu a podobně, i když je možno použít několik ekvivalentů aminu. Karboxylovou skupinu je možno aktivovat pro tvorbu esterové vazby přes odpovídající chlorid kyseliny nebo její směsný anhydrid při použití známých podmínek. Reakci pro tvorbu esteru je možno uskutečnit v aprotickém rozpouštědle, například methylenchloridu, tetrahydrofuranu, diethyletheru, dimethylformamidu, N–methylpyrrolidinu a podobně při teplotách v rozmezí –20 až 60 °C a je ukončena v průběhu 15 minut až 24 hodin.

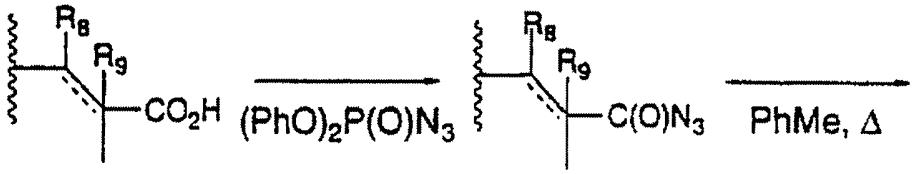
Sloučeniny obecného vzorce I, v němž nejméně jeden ze symbolů R_2, R_3, R_4, R_8 a R_9 znamená skupinu OR^a, OCO_2R^b nebo $OC(O)NR^cR^d$ a/nebo v nichž R_{10} znamená skupinu CH_2OR^a, $CH_2OCO_2R^b$ nebo $CH_2OC(O)NR^cR^d$ je možno připravit při použití známých postupů pro acylaci, sulfonylaci a alkylaci alkoholů. Acylaci je možno uskutečnit při použití příslušných reakčních činidel, jako jsou anhydridy kyselin, chloridy kyselin, chlormravenčany, karbamoylchloridy, izokyanáty a aminy při použití známých postupů. Sulfonylaci je možno uskutečnit působením

sulfonylchloridů nebo anhydridů kyseliny sulfonové. Acylační a sulfonylační reakce je možno provádět v aprotických rozpouštědlech, jako methylenchloridu, chloroformu, pyridinu, benzenu, toluenu a podobně. Tyto reakce jsou ukončeny v průběhu 15 minut až 24 hodin při teplotách –20 až 80 °C. Stupeň acylace, sulfonylace a alkylace bude záviset na použitém množství reakčního činidla. Například při použití jednoho ekvivalentu acylačního činidla a jednoho ekvivalentu kyseliny nodulisporové vede k získání směsi produktů, 4– a 20–acylované nodulisporové kyseliny. Tuto směs je možno rozdělit na jednotlivé produkty běžnými postupy, například chromatografií.

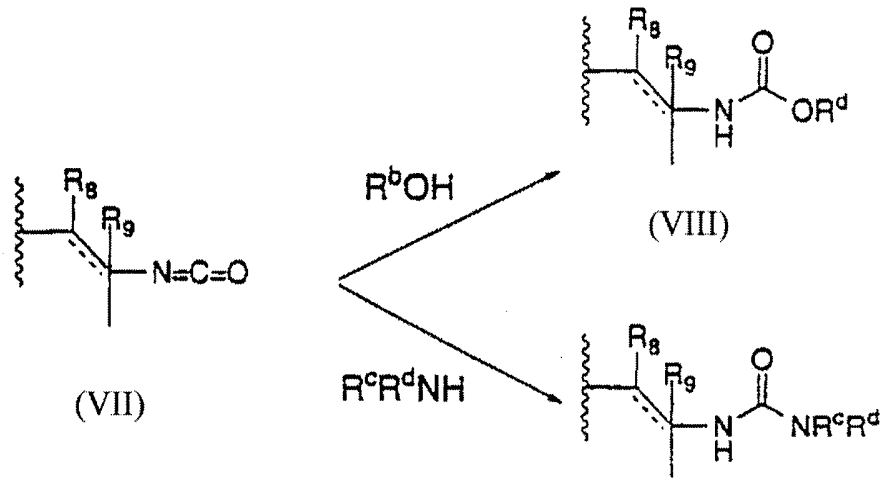
Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž nejméně jeden ze symbolů R_2, R_3, R_4, R_8 a R_9 znamená OR^a a/nebo v nichž R_{10} znamená CH_2OR^a, je možno připravit známými postupy pro alkylaci alkoholů. Tuto alkylaci je možno uskutečnit při použití známých činidel, jako halogenidů IR^a, BrR^a, ClR^a, diazosloučenin N_2R^a, trichloracetimidátů $R^aOC(NH)CCl_3$, sulfátů R^aOSO_2Me, $R^aOSO_2CF_3$ a podobně. Alkylační reakce je možno usnadnit přidáním kyseliny, báze nebo Lewisovy kyseliny podle potřeby. Reakce je možno uskutečnit v aprotických rozpouštědlech, například v methylenchloridu, chloroformu, tetrahydrofuranu, benzenu, toluenu, dimethylformamidu, N–methylpyrrolidinu, dimethylsulfoxidu, amidu kyseliny hexamethylfosforečné, při teplotě 0 °C až teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem je reakce ukončena v průběhu 15 minut až 48 hodin.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_{10} znamená skupinu $NHC(O)OR^b$ nebo $C(O)NR^cR^d$ je možno připravit z odpovídajících karboxylových kyselin přes odpovídající acylazid vzorce VI a izokyanát vzorce VII podle následujícího reakčního schématu II.

SCHÉMA II



(V) (VI)



(VII) (VIII) (IX)

Ve schématu II mají použité obecné symboly stejný význam jako v obecném vzorci I. Postupuje se tak, že se na karboxylovou kyselinu vzorce V působí difenylfosforylazidem za vzniku acylazidu vzorce VI. Tato látka se pak zahřívá v aprotickém rozpouštědle, jako benzenu, toluenu, dimethylformamidu a podobně, čímž dojde k přeskupení za vzniku izokyanátu vzorce VII. Tuto látku je možno uvést do reakce v aprotickém rozpouštědle, jako benzenu, toluenu, methylenchloridu, 1,2–chlorethylenu, dimethylformamidu a podobně s alkoholem R^bOH, například methanolem, ethanolem, benzylalkoholem, 2–trimethylsilylethanolem, 2,2,2–trichlorethanolem, methylglykolátem, fenolem a podobně za vzniku karbamátu vzorce VIII. Je možno použít adici jednoho nebo většího počtu ekvivalentů aminů, jako triethylaminu, diizopropylethylaminu, pyridinu a podobně k urychlení tvorby karbamátu. Reakce se provádí při teplotě 0 až 100 °C a je ukončena v průběhu 15 minut až 24 hodin.

Sloučeniny vzorce IX je možno připravit reakcí sloučenin vzorce VII s příslušným aminem HNR^cR^d v aprotickém rozpouštědle, jako methylenchloridu, tetrahydrofuranu, dimethylformamidu, dimethylsulfoxidu, benzenu, toluenu a podobně. Reakci je možno uskutečnit při teplotě 0 až 100 °C a je ukončena v průběhu 15 minut až 24 hodin.

Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné proti endoparazitům i ektoparazitům, zvláště hlístům, hmyzu a roztočům, napadajícím člověka, živočichy i rostliny a je proto možno je použít ve zdravotnictví, při chovu domácích zvířat, v zemědělství a k hubení škůdců v domácnosti i obchodních prostorách.

Skupina onemocnění, označovaná jako helminthiázy je způsobena infekcí živočišného hostitele parazitickými hlísty. Helminthiáza je závažným ekonomickým problémem u hospodářských zvířat, jako vepřů, ovcí, koní, skotu, koz, psů, koček, ryb, buvolů, velbloudů, lam, sobů, avšak také u laboratorních zvířat, kožešinových zvířat, zvířat, chovaných v zoologických zahradách a u různých exotických zvířat a drůbeže. Z hlístů je velmi rozšířená skupina nematodů, která může napadat různé čeledi živočichů. Nejběžnější rody nematodů, infikujících živočichy jsou Trichostrongylus, Haemonchus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Ascaris, Bunostomum, Oesophagostomum, Chabertia, Trichuris, Strongylus, Trichonema, Dictyocaulus, Capillaria, Habronema, Druschia, Heterakis, Toxocara, Ascaridia, Oxyuris, Ancylostoma, Uncinaria, Toxascaris a Parascaris. Některé z těchto hlístů, jako Nematodirus, Cooperia a Oesophagostomum napadají primárně střevní systém, zatímco další z těchto hlístů, jako Haemonchus a Ostertagia napadají převážně žaludek a ještě další, jako Dictyocaulus je možno nalézt v plicích. Další hlísty je možno nacházet i v jiných orgánech a tkáních, například srdci a v krevních cévách, v podkožních tkáních, lymfatické tkáně a podobně. Parazitární infekce, označované jako helminthiázy vedou k anemii, nedostatečné výživě, slabosti, ztrátě na hmotnosti, k závažnému poškození stěn zažívací soustavy a dalších tkání a orgánů a bez léčení mohou vést ke smrti infikovaného hostitele. Sloučeniny podle vynálezu jsou proti těmto parazitům účinné a mimoto jsou účinné také proti Dirofilaria u psů a koček, Nematospiroides, Syphacia, Aspiculuris u hlodavců, proti ektoparazitům typu členovců u různých živočichů i ptáků, jako jsou klíšťata, roztoči, například zákožka svrabová, blechy, různé druhy much a dalšího bodavého hmyzu u domácích zvířat a u drůbeže, jako jsou Tenophalides, Ixodes, Psoroptes a Hemotobia, u ovcí také Lucilia sp., dále jsou účinné proti bodavému hmyzu s migrujícímu larvami z čeledi diptera, například Hypoderma sp. u skotu, Gastrophilus u koní a Cuterebra sp. u hlodavců a také proti různým druhům obtížného hmyzu včetně much, sajících krev.

Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné také proti parazitům, infikující člověka. Nejběžnějšími rody parazitů zažívací soustavy člověka jsou Ancylostoma, Necator, Ascaris, Strongyloides, Trichinella, Capillaria, Trichuris a Enterobius. Dalšími důležitými rody parazitů, které je možno nalézt v krevním oběhu a dalších tkáních a orgánech mimo zažívací soustavu jsou filárie, jako Wuchereria, Brugia, Onchocerca, Loa, Dracunnculus a také extraintestinální stadia střevních hlístů Strongyloides a Trichinella. Sloučeniny podle vynálezu je také možno použít proti parazitům typu členovců u člověka, proti bodavému hmyzu a dalším dvoukřídlým škůdcům, obtěžujícím člověka.

Uvedené látky jsou účinné také proti škůdcům, které se vyskytují v domácnosti, jako jsou šváb, Blatella sp., mol šatní, Tineola sp., další typy molů, Attagenus sp., moucha domácí Musca domestica, blechy, roztoči, žijící v domácím prachu, termiti a mravenci.

Sloučeniny podle vynálezu je možno použít také proti hmyzím škůdcům, žijící ve skladovaném obilí, jako Tribolium sp., Tenebrio sp., a proti škůdcům hospodářských rostlin, jako jsou mšice, Acyrthiosiphon sp. a také proti migrujícím typům orthopher, jako je saranče a některá nezralá stádia hmyzu, žijícího na rostlinách. Sloučeniny jsou také použitelné jako nematocidní látky proti nematodům, žijícím v půdě a proti rostlinným parazitům, jako Melidogyne sp., kteří mohou způsobit velké škody v zemědělství. Sloučeniny je také možno použít k ošetření javorových porostů, infikovaných mravenci. Sloučeniny se rozstřikují jako návnady v infikované oblasti a mravenci je přenášejí do mraveniště. Kromě přímého, avšak pomalého toxického účinku na mravence dochází ke sterilizaci královny a tím k účinné likvidaci mraveniště.

Sloučeniny podle vynálezu je možno použít ve formě prostředků, v nichž je účinná složka homogenně promísena s jednou nebo větším počtem inertních složek a popřípadě s další účinnou složkou. Může jít o jakýkoliv prostředek, vhodný pro podání člověku a živočichům nebo pro aplikaci na rostliny nebo jiné plochy v přírodě i v uzavřených prostorách. V případě aplikace člověku nebo živočichům k potlačení endoparazitů nebo ektoparazitů je možno použít prostředky pro perorální podání, v pevné nebo kapalné formě, dále prostředky pro parenterální podání, implantáty nebo injekce. Pro místní podání může jít o koupele, spreje, prášky, poprašky, přípravky, určené k potírání nebo postřiku, šampony a podobně. Pro aplikaci na zemědělské plochy může jít o kapalné spreje, poprašky, prášky nebo návnady. Mimoto může být použito forem, jimiž se „prokousávají“ některé formy obtížných škůdců, obvykle se živících živočišnými výkaly. Sloučeniny je také možno upravit tak, aby byly vylučovány živočišnými výkaly a tak hubily tyto typy škůdců.

Pro perorální podání je možno sloučeniny zpracovat na prostředky s obsahem jednotlivé dávky, jako kapsle nebo tablety. Může však také jít o kapalné přípravky, určené jako anthelmintika u savců. Jde o roztoky, suspenze nebo disperze účinné látky, obvykle ve vodě, tyto formy obsahují obvykle ještě suspenzní činidlo, například bentonit a smáčedlo nebo jiné podobné pomocné látky. Obvykle tyto formy obsahují také protipěnivé činidlo. Obsah účinné látky je obvykle 0,001 až 0,5, s výhodou 0,01 až 0,1 % hmotnostních. Kapsle a tablety obsahují účinnou látku ve směsi s nosičem, například škrobem, mastkem, stearanem hořečnatým nebo hydrogenfosforečnanem vápenatým.

V případě, že je žádoucí sloučeniny podávat v pevné lékové formě s obsahem jednotlivé dávky, užijí se obvykle kapsle nebo tablety s obsahem požadovaného množství účinné složky. Tyto prostředky se připravují tak, že se homogenně promísí účinná složka s jemně rozptýleným ředidlem, plnivem, dezintegračním činidlem a/nebo pojivem, například škrobem, laktózou, mastkem, stearanem hořečnatým, rostlinnou gumou a podobně. Hmotnost a obsah účinné látky se mohou v širokém rozmezí měnit v závislosti na různých faktorech, jako je typ hostitele, typ a závažnost infekce a hmotnost hostitele.

V případě, že účinná složka má být podávána ve formě živočišného krmiva, může být dispergována v krmivu nebo je možno podávat tuto látku ve formě pelet, které se rozpustí v kapalině a ta se pak přidá k hotovému krmivu nebo se podá odděleně. Může také jít o prostředek, určený ke žvýkání. Sloučeniny podle vynálezu je možno podávat také parenterálně do bachoru, nitrosvalově, nitrožilně, intratracheálně nebo podkožně tak, že se účinná látka rozpustí nebo disperguje v kapalném nosiči. Pro parenterální podání je nosným prostředím s výhodou rostlinný olej, jako arašídový olej, olej z bavlníkových semen a podobně. Jako nosné prostředí je možno užít také organické látky, například solketal, glycerolformal, propylenglykol a podobně, popřípadě ve směsi s vodou. Účinnou složku je možno rozpustit nebo uvést do suspenze obvykle v koncentraci 0,0005 až 5 % hmotnostních.

Prostředky podle vynálezu je možno užít k léčení a/nebo prevenci chorob, způsobených parazity, například typu arthropodů, jako jsou klíšťata, blechy, roztoči a podobně u domácích zvířat a drůbeže. Jak již bylo uvedeno, jsou tyto účinné látky použitelné také proti hlístům. Optimální množství bude záviset na zvolené sloučenině, na léčením živočichu a na typu a závažnosti parazitního onemocnění. Dobrých výsledků je obvykle možno dosáhnout při perorálním podání účinných látek v množství 0,001 až 500 mg/kg hmotnosti, celkovou dávku je možno podat najednou nebo rozděleně v průběhu poměrně krátkého časového období, například 1 až 5 dnů. Při použití uvedených látek je možno dosáhnout u živočichů dobrých výsledků zejména při podání 0,025 až 100 mg/kg v jediné dávce. K opakovanému podání je možno se uchýlit při reinfekci opět v závislosti na čeledi parazitů. Opakované dávky mohou být podány jednou za den nebo za týden, jednou za dva týdny nebo jednou za měsíc nebo je možno tyto typy podání kombinovat podle potřeby.

V případě, že se uvedené účinné látky podávají jako složka krmiva nebo v roztoku nebo suspenzi v pitné vodě, je možno je zpracovat na prostředky, v nichž je účinná složka homogenně dispergována v inertním nosiči nebo ředidle. Inertní nosič je nosič, který nereaguje s účinnou látkou a který je možno bezpečně podávat živočichům. S výhodou jde o nosič, který je nebo může být složkou krmiva.

Vhodným prostředkem je například předběžná krmivová směs nebo přídatné krmivo, v němž je účinná složka přítomna v poměrně velkém množství a které je vhodné pro přímé podání živočichům nebo pro přidání ke krmivu přímo nebo po předběžném ředění nebo mísení. Typickým nosičem nebo ředidlem pro tento účel mohou být lihovarské výpalky, kukuřičná mouka, citrusová mouka, různé zbytky po fermentaci, mleté ulity škeblí, pšeničné otruby, melasa, mouka z kukuřičných palic, mleté odpady při zpracování fazolí nebo sóji, mletý vápenec a podobně. Účinná látka se homogenně disperguje v nosiči různými způsoby, jako je drcení, mísení, mletí nebo míchání pomocí bubnu. Zvláště vhodné jsou prostředky, které obsahují 0,005 až 2,0 % hmotnostních účinné látky a jsou určeny jako předběžné krmivo. Doplňkové krmivo, které se podává jako doplněk přímo živočichům může obsahovat 0,0002 až 0,3 % hmotnostních účinné látky.

Tyto doplňky se přidávají ke krmivu tak, aby bylo dosaženo takové konečné koncentrace účinné látky, při níž je možno dosáhnout potlačení parazitů. Tato koncentrace se bude měnit v závislosti na svrchu uvedených faktorech a také na použité látce, obvykle však jde o koncentraci 0,00001 až 0,002 % hmotnostních ve výsledném krmivu.

Při použití sloučenin podle vynálezu k uvedeným účelům je možno užít jednotlivé látky jako takové, směs těchto látek nebo je možno účinné látky podle vynálezu použít ve směsi s jinými účinnými látkami, které nemají příbuznou strukturu.

Sloučeniny podle vynálezu je možno použít také k hubení zemědělských škůdců na rostoucích rostlinách i po sklizni. V tomto případě se užívá běžných metod a prostředků, jako jsou postřiky, poprašky, emulze podobně.

Sloučeniny podle vynálezu je také možno podávat spolu s dalšími anthelmintickými látkami. Jde například o sloučeniny ze skupiny avermectinu a milbemycinu, jako jsou ivermectin, avermectin, abamectin, enamctin, eprinamectin, doramectin, fulladectin, moxidectin, Interceptor a nemadectin. Z dalších anthelmintických látek je možno uvést benzimidazolové deriváty, jako thiabenzdazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, elbendazol, cyklobendazol, febantel, thiophanát a podobně. Dalšími anthelmintickými látkami jsou také imidazothiazolové deriváty a tetrahydropyrimidiny, jako tetramisol, levamisol, butamisol, pyrantel, pamoát, aoxantel a morantel.

Sloučeniny podle vynálezu je také možno podávat spolu s fipronilem.

Sloučeniny podle vynálezu je rovněž možno podávat společně s regulátory růstu hmyzu, jako jsou například lufenuron a podobné látky.

Sloučeniny podle vynálezu lze podávat také spolu s agonisty ecdysonu, například s tebufenozidem a podobně, tyto látky způsobují předčasnou přeměnu a mimoto zástavu přijímání potravy.

Společně podávané sloučeniny se podávají způsobem, obvyklým pro tyto látky a v běžně užívaných dávkách.

Podstatu vynálezu tvoří také farmaceutické prostředky, které obsahují sloučeniny podle vynálezu v kombinaci s anthelmintickou látkou, fipronilem, regulátorem růstu hmyzu nebo agonistou ecdysonu.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení a rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Methylnodulisporát

K 5,4 mg kyseliny nodulisporové v 5 ml methanolu se při teplotě místnosti přidá 0,5 ml 10% roztoku trimethylsilyldiazomethanu v hexanech. Po 15 minutách se přidají 3 kapky ledové kyseliny octové, roztok se zředí benzenem, zmrazí a lyofilizuje. Čistý methylester se získá po čištění HPLC v reverzní fázi při použití směsi methanolu a vody v poměru 85 : 15 jako elučního činidla. Produkt byl charakterizován ^{1}H–NMR a hmotovou spektrometrií.

Příklad 2

Methyl–29,30–dihydro–20,30–oxanodulisporát

K 0,8 mg sloučeniny B v 1 ml methanolu se při teplotě místnosti přidá 0,2 ml 1M roztoku trimethylsilyldiazomethanu v hexanech. Po 5 minutách se přidá ještě 0,1 ml ledové kyseliny octové, roztok se míchá ještě 3 minuty a pak se přidají 2 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, po přidání počne roztok pěnit. Pak se roztok extrahuje ethylacetátem, vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí pomocí HPLC v reverzní fázi při použití směsi vody a methanolu 15 : 85 jako elučního činidla.

Struktura čištěného produktu byla potvrzena ^{1}H–NMR.

Příklad 3

Methyl–31–hydroxy–20,30–oxa–29,30,31,32–tetrahydronodulisporát

K 1 mg sloučeniny C v 1 ml methanolu se při teplotě místnosti přidá 0,2 ml 1M roztoku trimethylsilyldiazomethanu v hexanech. Po 5 minutách se přidá 0,1 ml ledové kyseliny octové, roztok se míchá ještě 3 minuty a pak se přidají 2 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného, čímž dojde k pěnění roztoku. Roztok se extrahuje ethylacetátem, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Surová látka se čistí pomocí HPLC v reverzní fázi při použití směsi vody

a methanolu 17,5 : 82,5 jako elučního činidla, struktura čištěného produktu byla potvrzena ^{1}H–NMR.

Příklad 4

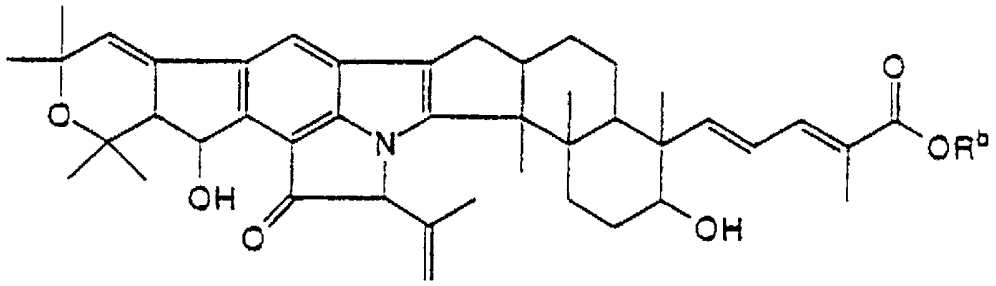
Ethylnodulisporát

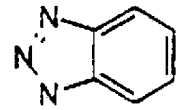
K roztoku 20 mg kyseliny nodulisporové ve 2 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti přidá 0,11 ml ethanolu, 0,008 ml diizopropylethylaminu, 1 mg N,N–dimethylaminopyridinu, DMAP, a pak 13 mg BOP. Po 50 hodinách při teplotě místnosti se roztok vlije do směsi nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nasyceného roztoku chloridu sodného 1 : 1 a pak se extrahuje methylenchloridem. Organické vrstvy se vysuší síranem sodným, pevný podíl se odfiltruje a roztok se odpaří za sníženého tlaku. Čistý produkt se získá preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu (vrstva s tloušťkou 1000 mikrometrů) při použití směsi acetonu a hexanu 1 : 3 jako elučního činidla. 15 mg čistého produktu bylo ověřeno protonovou NMR a hmotovou spektrometrií (m/z: 708,4 (M+1)).

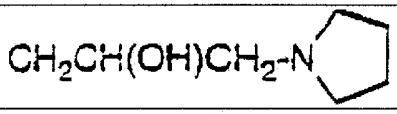
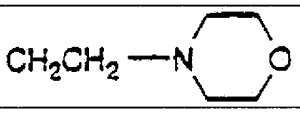
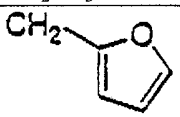
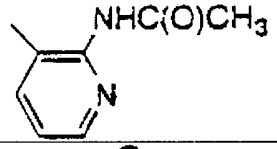
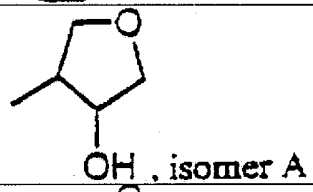
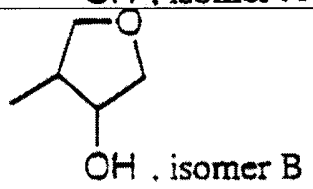
Byl opakován obecný postup podle příkladu 4 při použití alkoholů, uvedených v následující tabulce 1 za získání odpovídajících derivátů kyseliny nodulisporové. Struktura těchto látek byla ověřena protonovou NMR a/nebo hmotovou spektrometrií (m/z znamená(M+1), není-li výslovně uvedeno jinak).

Tabulka 1

Esterové deriváty kyseliny nodulisporové



př.	m/z	Alkohol	R^b
5	797,6	N–Hydroxybenzotriazol	
6	724,4	2–Hydroxyethanol	CH_2CH_2OH
7	807,5	2–(Diizopropylamino)ethanol	$CH_2CH_2N(CH(CH_3)_2)_2$
8	738,4	3–Hydroxypropanol	$CH_2CH_2CH_2OH$
9	752,3	4–Hydroxybutanol	$CH_2CH_2CH_2CH_2OH$
10	767,0	5–Hydroxypentanol	$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$
11	751,5	2–Dimethylaminoethanol	$CH_2CH_2N(CH_3)_2$
12	837,7	3–Diizopropylamino–2–hydroxy-propanol	$CH_2CH(OH)CH_2N(CH(CH_3)_2)_2$
13	768,9	2–(2–Hydroxyethoxy)ethanol	$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$
14	815,4	4–Nitrobenzyl alkohol	$CH_2Ph(4–NO_2)$
15	815,4	3–Nitrobenzyl alkohol	$CH_2Ph(3–NO_2)$

16	807,7	2–Hydroxy–3–(1–pyrrolidinyl)-propanol	
17	793,7	4–(2–Hydroxyethyl)morfolin	
18	762,4	2,2,2–Trifluoroethanol	CH_2CF_3
19		2–(Hydroxymethyl)furan	
20	764,5	5–Hydroxypentan–2–on	$CH_2CH_2CH_2C(=O)CH_3$
21		3–Fenylpropanol	$CH_2CH_2CH_2Ph$
22	764,3	3,3–Dimethylbutanol	$CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_3$
23		2–(N–Acetylamino)–3–hydroxy-pyridin	
24	766,7	3,4–Dihydroxytetrahydrofuran, Izomer A	
25	766,6	3,4–Dihydroxytetrahydrofuran, Izomer B	
26	831,5	1,1,1,3,3,3–hexafluoroizopropanol	$CH(CF_3)_2$
27		2–(Trifluoromethyl)benzylalkohol	$CH_2Ph(2–CF_3)$

Příklad 28

Obecný způsob výroby dalších esterových derivátů sloučenin A, B a C

K roztoku 20 mg sloučenin A, B nebo C ve 2 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti přidá 110 mg alkoholu, vybraného z tabulky 2, 0,008 ml diizopropylethylaminu a 1 mg DMAP a pak ještě 12 mg reakčního činidla BOP. Po době 1 hodina až 3 dny při teplotě místnosti se roztok vlije do směsi nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nasyceného roztoku chloridu sodného 1 : 1 a extrahuje se methylenchloridem. Organické vrstvy se spojí, popřípadě vysuší síranem sodným a případný pevný podíl se odfiltruje. Roztok se odpaří za sníženého tlaku. Čistý produkt je možno získat rychlou chromatografií nebo preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi. Strukturu čištěného produktu je možno ověřit pomocí protonové NMR a/nebo pomocí hmotové spektrometrie.

Tabulka 2

Alkoholy pro výrobu dalších esterových derivátů sloučenin A, B a C

3–(methylthio)propanol, 1H,1H–pentafluorpropanol, 2–pentin–1–ol, 3–pentin–1–ol, 4–pentin–1–ol, propanol, 2–hydroxyethanol, methylglykolát, kyselina glykolová, 4–(methoxy)benzylalkohol, 3–(dimethylamino)propanol, 3–(4–morfolinyl)propanol, 2–(hydroxymethyl)pyridin, 1–(2–hydroxyethyl)piperazin, 2–hydroxy–3–fenylpropanol, 2–(hydroxyethoxy)ethanol, 4–(2–hydroxyethyl)-morfolin, 1–(2–hydroxyethyl)piperidin, 3–(hydroxymethyl)pyridin, 1–(hydroxymethyl)pyrimidin, 3–hydroxypropanol, 4–hydroxybutanol, 1–(2–hydroxyethyl)–4–methylpiperazin, 2–(2–hydroxyethyl)pyridin, 1–(3–hydroxypropyl)–2–pyrrolidinon, 1–(2–hydroxyethyl)pyrrolidin, 1–(3–hydroxypropyl)imidazol, 2–hydroxybutanol, 4–(hydroxymethyl)pyridin, 2–hydroxypyrazin, hydroxyacetonitril, 6–hydroxyhexanol, 4–(3–hydroxypropyl)morfolin, 2–hydroxypropanol, 2–hydroxypentanol, 1–hydroxy–1–(hydroxymethyl)cyklopentan, 2–(methylthio)ethanol, 3–hydroxy–1,2,4–triazin, 2–amino–3–hydroxypyridin, 2–(ethylthio)ethanol, glykolamid, 2–hydroxy–2–(hydroxymethyl)propanol, trans–2–hydroxycyklohexanol, 2–hydroxy–4–methylfenol, 2–(hydroxymethyl)pyridin, 1–hydroxymethyl–1–cyklohexanol, 2–hydroxyhexanol, 2–hydroxy–1–methoxypropan, 2–(hydroxymethyl)imidazol, 3–hydroxymethylpyrazol, trans–4–hydroxycyklohexanol, N–acetyl–4–hydroxybutylamin, hydroxycyklopentan, 2–(methylsulfonyl)ethanol, 2–(methylsulfinyl)ethanol, 4–(2–hydroxyethyl)fenol, 2–(2–hydroxyethyl)fenol, 2–hydroxy–3–methylbutanol, 3–(N–acetylamino)propanol, 3–(diethylamino)propanol, 3–(dimethylamino)propanol, allylalkohol, 2–(dimethylamino)ethanol, glycerol, 2–methoxyethanol 2–(N–acetylamino)ethanol, D–(hydroxymethyl)pyrrolidin, 3–hydroxypyrrolidin, 2–(hydroxyethyl)benzen, 2–hydroxyethyl–1–methylpyrrolidin, 2–hydroxy–2–methylpropanol, cyklopropanol, cyklohexanol, 3–hydroxypropanol, 3–ethoxypropanol, propargylalkohol, ethylglykolát, 2–fluorethanol, 3–(dodecyloxy)propanol, 4–hydroxybutanol, 5–hydroxypentanol, 2–(dimethylamino)ethanol, 2–(2–hydroxyethoxy)-ethanol, 1–(2–hydroxyethyl)imidazolon, 2–(2–hydroxyethoxy)ethylamin, izopropanol, 2,2,2–trifluorethanol, 4–nitrobenzylalkohol, 3–nitrobenzylalkohol, 2–methoxyethanol, 4–(hydroxyethyl)fenol, 4–(3–hydroxypropyl)–1–sulfonamidobenzen, D,L–2–(hydroxymethyl)tetrahydrofuran, methyllaktát, kyselina 5–hydroxyhexanová jako methylester, 3–methoxypropanol, 3–hydroxypiperidin, pentanol, 4–hydroxyheptan, 4–(2–hydroxyethyl)–1,2–dimethoxybenzen, 4–hydroxymethyl–1,2–methylendioxybenzen, 4–(trifluormethyl)benzylalkohol, 4–(methylthio)-fenol, 2–(hydroxymethyl)furan, 5–hydroxypentan–2–on, 2–hydroxy–3–methylbutanová kyselina jako methylester, ethylester kyseliny 2–hydroxy–3–fenylpropanové, 1–(hydroxymethyl)naftalen, 3–fenylpropanol, 3,3–dimethylbutanol, 3–(2–hydroxyethyl)fluorbenzen, 4–hydroxy–1–karboethoxypiperidin, (R)–2–(hydroxymethyl)tetrahydrofuran, (S)–2–(hydroxymethyl)tetrahydrofuran, (S)–2–hydroxy–3–methylbutanol, (R)–2–hydroxy–3–methylbutanol, (S)–2–hydroxypropanol–3,4–dihydroxytetrahydrofuran, 1,1,1,3,3,3–hexafluorizopropanol, 2–fluorbenzylalkohol, terc–butanol, 2–hydroxy–1–fenylethanol, izobutanol, 4–(2–hydroxyethyl)fluorbenzen, 3–(hydroxymethyl)toluen, 2–chlorbenzylalkohol, 2,4–dichlorbenzylalkohol, *sek*–butanol, R–2–hydroxypropanol, butanol, 4–chlorbenzylalkohol, 2–ethoxyethanol, 2–(2–hydroxyethyl)chlorbenzen, 2–(N–methyl–N–fenylamino)ethanol, 3–(trifluormethyl)benzylalkohol, 2–(trifluormethyl)benzylalkohol, 2–(hydroxyethyl)tetrahydrofuran, 4–fenylbutanol, nonylalkohol, 2,6–difluorbenzylalkohol, 2–(hydroxymethyl)thiofen, 2–(hydroxyethyl)–1–methylpyrrol, 2–hydroxy–3–methylbutan, 4–hydroxymethyl–1,2–dichlorbenzen, 3–(methylamino)propanol, 1,4–difluorbenzylalkohol, (2–hydroxymethyl)furan.

Příklad 29

N–methylnodulisporamid a 26–epi–N–methylnodulisporamid

K 1 mg kyseliny nodulisporové v 1 ml dimethylformamidu se při teplotě místnosti přidá 2 mg $HCl.H_2NMe$, 2 mg N–hydroxybenzotriazolu a 10 mikrolitrů diizopropylethylaminu se 2 mg EDC.HCl. Po 30 minutách se reakce zastaví přidáním methanolu a jedné kapky ledové kyseliny octové. Roztok se zředí nasyceným roztokem chloridu sodného, extrahuje se ethylacetátem, vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Produkt se částečně čistí preparativní TLC na silikagelové desce 1 x 0,5 mm při použití směsi ethylacetátu, acetonu a methanolu 6 : 3 : 1. Výsledný N–methylnodulisporamid a 26–epi–N–methylnodurisporamid se čistí až do homogenity pomocí HPLC v reverzní fázi při použití gradientu acetonitrilu a vody 25 : 75 až 100 : 0 v průběhu 60 minut. Struktura čištěných produktů byla ověřena při použití ^{1}H–NMR a hmotové spektrometrie.

Příklad 30

N–(n–propyl)nodulisporamid

K 0,5 mg kyseliny nodulisporové v 1 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti přidají dvě kapky diizopropylethylaminu, 5 mg $H_2NCH_2CH_2CH_3$, 3 mg N–hydroxybenzotriazolu a 3 mg PyBOP. Po 30 minutách při teplotě místnosti se k reakční směsi přidají 2 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného, směs se extrahuje ethylacetátem, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Surový produkt se částečně čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi amoniaku, methanolu a chloroformu 0,5 : 5 : 95 jako elučního činidla s následným čištěním pomocí HPLC v reverzní fázi s použitím směsi vody a methanolu 20 : 80 jako elučního činidla. Struktura produktu byla ověřena pomocí ^{1}H–NMR.

Příklad 31

4–morfolinylnodulisporamid

K 1,5 mg kyseliny nodulisporové v 1 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti přidá jedna kapka diizopropylethylaminu, 1 kapka morfolinu a 2 mg N–hydroxybenzotriazolu. Pak se přidají ještě 2 mg PyBOP. Po jedné hodině při teplotě místnosti se roztok zfiltruje přes vrstvu silikagelu 5 cm v pipetě bez dalšího zpracování při použití ethylacetátu jako elučního činidla. Výsledný produkt se odpaří za sníženého tlaku. Čistý produkt byl získán pomocí HPLC v reverzní fázi při použití směsi vody a methanolu 20 : 80 jako elučního činidla. Struktura produktu byla ověřena ^{1}H–NMR.

Příklad 32

N–(2–hydroxyethyl)nodulisporamid

K 0,5 mg kyseliny nodulisporové v 1 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti přidají dvě kapky diizopropylethylaminu, 5 mg $H_2NCH_2CH_2OH$, 3 mg N–hydroxybenzotriazolu a 3 mg PyBOP. Po 30 minutách se ke směsi přidají 2 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného, směs se extrahuje ethylacetátem, vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí HPLC v reverzní fázi při použití směsi vody a methanolu 20 : 80 jako elučního činidla, struktura produktu byla ověřena ^{1}H–NMR a hmotovou spektrometrií.

Příklad 33

N–(1–methoxykarbonyl–2–hydroxyethyl)nodulisporamid

K 1,5 mg kyseliny nodulisporové v 1 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti přidají dvě kapky diizopropylethylaminu, 5 mg $HCl.H_2NCH(CH_2OH)CO_2Me$, 3 mg N–hydroxybenzothiazolu a 3 mg PyBOP. Po 30 minutách se ke směsi přidají 2 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného, směs se extrahuje ethylacetátem, vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Čistý produkt se získá HPLC v reverzní fázi při použití směsi vody a methanolu 20 : 80 jako elučního činidla, struktura produktu se ověří ^{1}H–NMR.

Příklad 34

Nodulisporamid a 31–amino–31,32–dihydronodulisporamid

K 1,5 mg kyseliny nodulisporové v 1 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti přidá jedna kapek diizopropylethylaminu, jedna kapka NH_4OH a 2 mg N–hydroxybenzotriazolu. Pak se přidají ještě 3 mg PyBOP a roztok se 15 minut míchá. Pak se ke směsi přidají 2 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného, roztok se extrahuje ethylacetátem, vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Čistý produkt se získá po preparativní chromatografii na tenké vrstvě silikagelu 1 x 0,5 mm, při použití směsi methanolu a chloroformu 1 : 9 jako elučního činidla. Struktura nosulisporamidu byla potvrzena ^{1}H–NMR a hmotovou spektrometrií. Mimoto byl při této reakci získán ještě 31–amino–31,32–dihydronodulisporamid.

Příklad 35

N–(methoxykarbonylmethyl)nodulisporamid

K 1,5 mg kyseliny nodulisporové v 1 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti přidá jedna kapka diizopropylethylaminu, 2 mg N–hydroxybenzotriazolu a 2 mg $HCl.H_2NCH_2CO_2Me$. K roztoku se přidají ještě 2 mg PyBOP. Po 30 minutách se k reakční směsi přidají ještě 2 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného, směs se extrahuje ethylacetátem, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Čistý produkt se získá pomocí HPLC v reverzní fázi při použití směsi vody a methanolu 17,5 : 82,5 jako elučního činidla. Struktura produktu byla ověřena ^{1}H–NMR a hmotovou spektrometrií.

Příklad 36

N,N–tetramethylennodulisporamid

Ke 125 mg kyseliny nodulisporové v 10 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá 0,18 ml diizopropylethylaminu, 0,15 ml pyrrolidinu a pak ještě 108 mg PyBOP. Po 5 minutách se roztok zahřeje na teplotu místnosti. Po 1,5 hodinách se roztok vlije do 25 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného, směs se extrahuje methylenchloridem, vysuší se síranem sodným, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Čistý N,N–tetramethylennodulisporamid se získá pomocí čištění HPLC v reverzní fázi při použití směsi acetonitrilu a vody 50 : 50 izokraticky celkem 10 minut a pak při použití gradientu acetonitrilu a vody až 75 : 25 v průběhu 30 minut. Struktura 26 mg získaného čistého produktu byla ověřena ^{1}H–NMR a hmotovou spektrometrií.

Příklad 37

N–ethyl–29,30–dihydro–20,30–oxanodulisporamid

K 1 mg sloučeniny B v 1 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti přidá jedna kapka diizopropylethylaminu, jedna kapka $CH_3CH_3NH_2$, 3 mg N–hydroxybenzotriazolu a 3 mg PyBOP. Po 15 minutách se k reakční směsi přidají 2 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného, směs se extrahuje ethylacetátem, vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí HPLC v reverzní fázi při použití směsi vody a methanolu 15 : 85 jako elučního činidla, čištěný produkt se charakterizuje pomocí ^{1}H–NMR.

Příklad 38

N–(2–hydroxyethyl)–29,30–dihydro–20,30–oxanodulisporamid

K 0,7 mg sloučeniny B v 1 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti přidá jedna kapka diizopropylethylaminu, jedna kapka $HOCH_2CH_2NH_2$, 3 mg N–hydroxybenzotriazolu a 3 mg PyBOP. Po 15 minutách se k reakci přidají 2 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného, směs se extrahuje ethylacetátem, vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí HPLC v reverzní fázi při použití směsi vody a methanolu nejprve 20 : 80 a pak 15 : 85 jako elučního činidla, struktura čištěného produktu se ověří ^{1}H–NMR.

Příklad 39

N–(2–hydroxyethyl)–31–hydroxy–20,30–oxa–29,30,31,32–tetrahydronodulisporamid

K 1 mg sloučeniny C v 1 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti přidá jedna kapka diizopropylethylaminu, jedna kapka $HOCH_2CH_2NH_2$, 3 mg N–hydroxybenzotriazolu a 3 mg PyBOP. Po 15 minutách se ke směsi přidají 2 ml nasyceného hydrogenuhličitanu sodného, směs se extrahuje ethylacetátem, vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí HPLC v reverzní fázi při použití směsi vody a methanolu nejprve 20 : 80 jako elučního činidla, struktura produktu byla ověřena ^{1}H–NMR.

Příklad 40

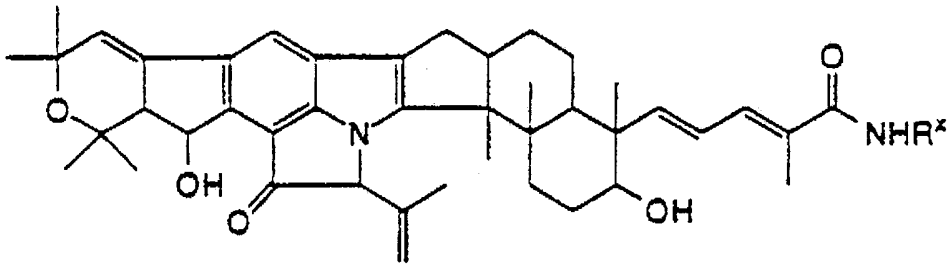
N–terc–butylnodulisporamid

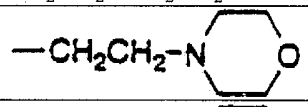
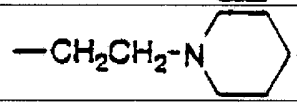
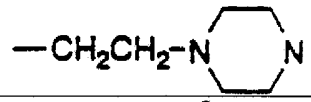
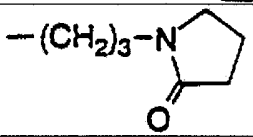
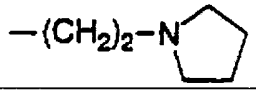
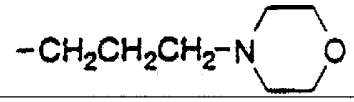
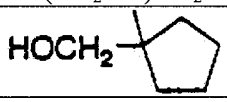
K roztoku 30 mg kyseliny nodulisporové ve 3 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá 0,03 ml triethylaminu a 12 mg N–hydroxybenzotriazolu a pak ještě 28 mg reakční složky BOP. Roztok se 10 minut míchá a pak se k němu přidá 0,05 ml terc–butylaminu. Pak se roztok míchá přes noc při teplotě 4 °C, načež se vlije do směsi nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nasyceného roztoku chloridu sodného 1 : 1, směs se extrahuje methylenchloridem, organické vrstvy se spojí a vysuší síranem sodným. Pevný podíl se odfiltruje a roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Odparek se částečně čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu (plotna s tloušťkou 1000 mikrometrů) při použití směsi acetonu a hexanu 1 : 2 jako elučního činidla. Další čištění je možno uskutečnit pomocí HPLC při použití směsi acetonitrilu a vody 6 : 4 po dobu 15 minut a pak v průběhu 45 minut při použití lineárního gradientu acetonitrilu a vody až 7 : 3, čímž se získá 17 mg čistého produktu, jehož struktura byla ověřena protonovou NMR a hmotovým spektrem (m/z: 735,7 (M+1)).

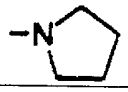
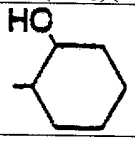
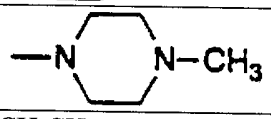
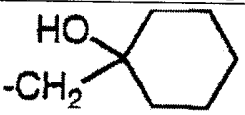
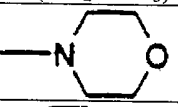
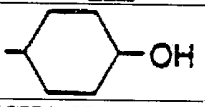
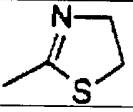
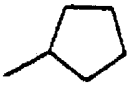
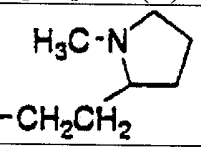
Opakuje se obecný postup, uvedený v příkladu 40 při použití příslušných aminů, uvedených v následující tabulce 3 za získání odpovídajících monosubstituovaných nodulisporamidových sloučenin. Tyto sloučeniny byly charakterizovány protonovým NMR a/nebo hmotovou spektrometrií (pokud není uvedeno jinak, m/z je pro M+1).

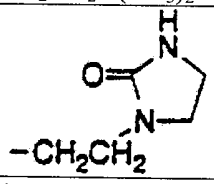
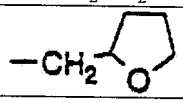
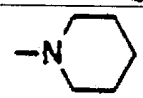
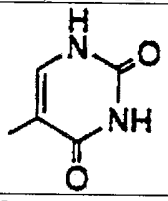
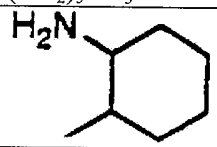
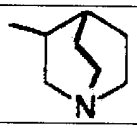
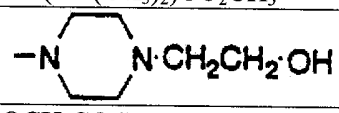
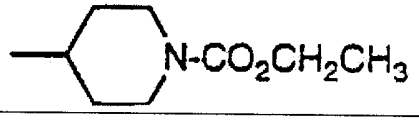
Tabulka 3

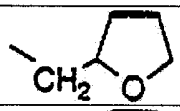
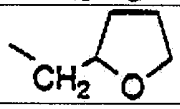
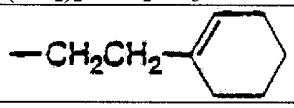
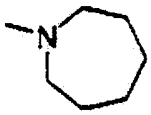
Monosubstituované alifatické nodulisporamidové deriváty



př.	m/z	Aminy	R^x
41	796,5	Aminoacetaldehyd diethylacetal	$CH_2CH(OCH_2CH_3)_2$
42	767,6	(2–Hydroxyethoxy)ethylamin	$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$
43	792,5	4–(2–Aminoethyl)morfolin	
44	790,4	1–(2–Aminoethyl)piperidin	
45	807,5	6–Amino–2–methylheptan–2–ol	$CH(CH_3)(CH_2)_3C(CH_3)_2OH$
46	737,5	3–Aminopropanol	$(CH_2)_3OH$
47	751,5	4–Aminobutanol	$(CH_2)_4OH$
48	765,6	5–Aminopentanol	$(CH_2)_5OH$
49	791,5	1–(2–Aminoethyl)piperazin	
50	804,6	1–(3–Aminopropyl)–2–pyrrolidinon	
51	776,4	1–(2–Aminoethyl)pyrrolidin	
52	751,4	2–Aminobutanol	$CH(CH_2OH)CH_2CH_3$
53	750,5	terc–Butylhydrazin	$NHC(CH_3)_3$
54	718,3	Aminoacetonitril	CH_2CN
55	779,6	6–Aminohexanol	$(CH_2)_6OH$
56	806,8	4–(3–Aminopropyl)morfolin	
57	737,4	3–Aminopropan–2–ol	$CH_2CH(OH)CH_3$
58	765,4	2–Aminopentanol	$CH(CH_2OH)CH_2CH_2CH_3$
59	777,7	1–Amino–1–cyklopentanmethanol	

60		2–(Methylthio)ethylamin	$CH_2CH_2SCH_3$
61	765,4	2–(Ethylthio)ethylamin	$CH_2CH_2SCH_2CH_3$
62	748,4	Glycinamid	CH_2CONH_2
63	748,4	1–Aminopyrrolidin	
64		2–Amino–2–(hydroxymethyl)propanol	$CH(CH_3)(CH_2OH)_2$
65	777,6	trans–2–Aminocyklohexanol	
66	777,6	1–Amino–4–methyl–piperazin	
67	766,5	2–(2–Aminoethylamino)ethanol	$CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$
68	791,4	1–Aminomethylcyklohexan–1–ol	
69	779,4	2–Aminohexanol	$CH(CH_2OH)(CH_2)_3CH_3$
70	751,5	2–Amino–1–methoxypropan	$CH(CH_2OCH_3)CH_3$
71	764,4	4–Aminomorfolin	
72	777,6	trans–4–Aminocyklohexan–1–ol	
73	739,4	2–Aminoethanthiol	$(CH_2)_2SH$
74	750,5	4–Aminobutylamin	$(CH_2)_4NH_2$
75	764,4	2–Amino–4,5–dihydrothiazol	
76	747,5	Aminocyklopentan	
77		2–(Methylsulfonyl)ethylamin	$CH_2CH_2SO_2CH_3$
78		2–(Methylsulfinyl)ethylamin	$CH_2CH_2S(O)CH_3$
79	765,4	2–Amino–3–methylbutanol	$CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$
80	736,5	3–Aminopropylamin	$(CH_2)_3NH_2$
81	792,5	3–(Diethylamino)propylamin	$(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$
82	764,5	3–(Dimethylmino)propylamin	$(CH_2)_3N(CH_3)_2$
83	723,5	O–Ethylhydroxylamin	OCH_2CH_3
84	753,5	3–Amino–2–hydroxypropanol	$CH_2CH(OH)CH_2OH$
85	709,4	O–Methylhydroxylamin	OCH_3
86	737,4	2–Methoxyethylamin	$CH_2CH_2OCH_3$
87	764,4	N–Acetylethylenediamin	$CH_2CH_2NHC(O)CH_3$
88	790,6	2–Aminoethyl–1–methylpyrrolidin	
89	751,5	2–Amino–2–methylpropanol	$C(CH_3)_2CH_2OH$
90	719,4	Cyklopropylamin	$c–C_3H_5$
91	760,5	Cyklohexylamin	$c–C_6H_{11}$
92	765,5	3–Ethoxypropylamin	$(CH_2)_3OCH_2CH_3$
93	719,5	Allylamin	$CH_2CH{=}CH_2$

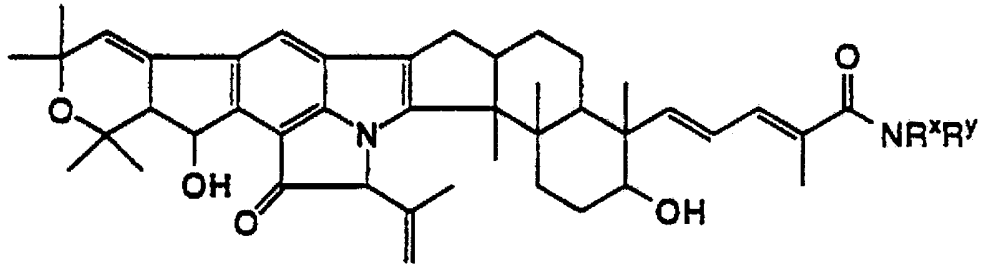
94	789,5	2–Amino–2–(hydroxymethyl)butanol	$C(CH_2CH_3)(CH_2OH)_2$
95	717,5	Propargylamin	$CH_2C{\equiv}CH$
96	765,5	Glycin ethyl ester	$CH_2CO_2CH_2CH_3$
97	725,7	2–Fluoroethylamin	CH_2CH_2F
98	905,5	3–(Dodecyloxy)propylamin	$(CH_2)_3O(CH_2)_{11}CH_3$
99	751,0	2–(Dimethylamino)ethylamin	$CH_2CH_2N(CH_3)_2$
100	791,4	1–(2–Aminoethyl)imidazolon	
101	766,4	2–(2–Aminoethoxy)ethylamin	$CH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$
102		2,2,2–Trifluoroethylamin	CH_2CF_3
103	780,5	Ethyl hydrazinacetát	$NHCH_2CO_2CH_2CH_3$
104	763,5	D,L–2–(Aminomethyl)tetrahydrofuran	
105		1–Aminopiperidin	
106	765,6	D–Alanin methyl ester	$CH(CH_3)CO_2CH_3$
107	777,5	4–Amino–4–methyl–pentan–2–on	$C(CH_3)_2CH_2C(O)CH_3$
108	837,6	Diethyl 2–aminomalonat	$CH(CO_2CH_2CH_3)_2$
109		5–Aminouracil	
110	707,6	Ethylamin	CH_2CH_3
111	807,8	Norleucin methyl ester	$CH(CH_2CH_2CH_3)CO_2CH_3$
112	751,7	3–Methoxypropylamin	$CH_2CH_2CH_2OCH_3$
113	745,5	1,1–Dimethylpropargylamin	$C(CH_3)_2C{\equiv}CH$
114	749,7	Pentylamin	$(CH_2)_4CH_3$
115	777,9	4–Aminoheptan	$CH(CH_2CH_2CH_3)_2$
116	763,8	Hexylamin	$(CH_2)_5CH_3$
117	776,8	cis–1,2–Diaminocyklohexan	
118	788,9	3–Aminochinuklidin	
119	751,7	beta–Alanin	$CH_2CH_2CO_2H$
120	793,5	L–Valin methyl ester	$CH(CH(CH_3)_2)CO_2CH_3$
121		1–Amino–4–(2–Hydroxyethyl)-piperazin	
122	753,4	kys. aminoxyoctová	OCH_2CO_2H
123	834,5	4–Amino–1–karboethoxypiperidin	

124	763,5	(R)–2–(Aminomethyl)tetrahydrofuran	
125	763,6	(S)–2–(Aminomethyl)tetrahydrofuran	
126	765,6	L–Valinol	$CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$
127	765,7	D–Valinol	$CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$
128	737,7	L–Alaninol	$CH(CH_3)CH_2OH$
129	721,6	D–Alaninol	$CH(CH_3)CH_2OH$
130	721,7	Izopropylamin	$CH(CH_3)_2$
131	735,7	terc–butylamin	$C(CH_3)_3$
132	735,7	izo–Butylamin	$(CH_2)CH(CH_3)_2$
133	735,7	sek–Butylamin	$CH(CH_3)CH_2CH_3$
134	737,6	(R)–3–Aminopropan–2–ol	$CH_2CH(CH_3)OH$
135	735,6	n–Butylamin	$(CH_2)_3CH_3$
136	751,7	2–Ethoxyethylamin	$(CH_2)_2OCH_2CH_3$
137	787,7	2–Aminoethylcyklohexen	
138	813,7	1–Aminoadamantan	1–adamantyl
139	805,7	n–Nonylamin	$(CH_2)_8CH_3$
140	749,8	2–Amino–3–methylbutan	$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$
141	750,6	3–(Methylamino)propylamin	$(CH_2)_3NHCH_3$
142	778,7	2–(Diethylamino)ethylamin	$(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$
143	776,7	1–Amino–homopiperidin	

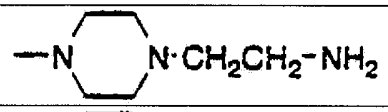
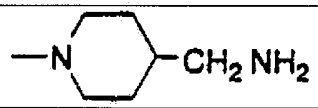
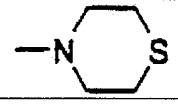
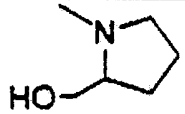
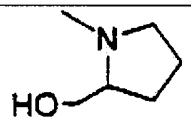
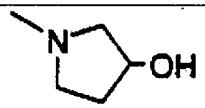
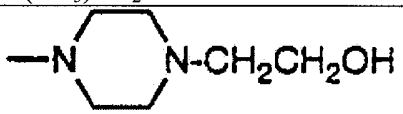
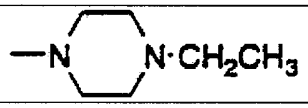
Opakuje se obecný způsob z příkladu 40 při použití aminů z následující tabulky 4 za vzniku odpovídajících nodulisporamidových sloučenin. Struktura těchto látek byla ověřena protonovou NMR a/nebo hmotovou spektrometrií (není-li uvedeno jinak, m/z je pro M+1).

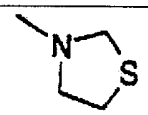
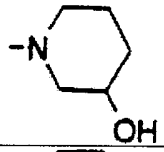
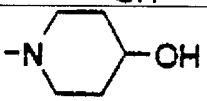
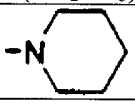
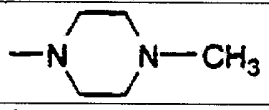
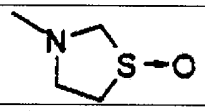
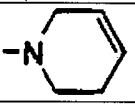
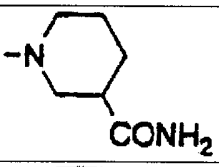
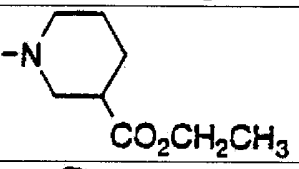
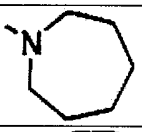
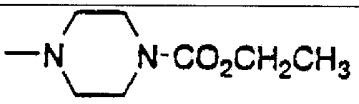
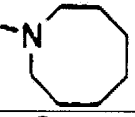
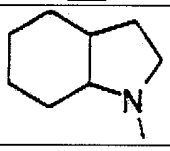
Tabulka 4

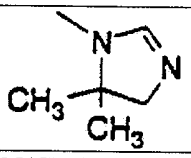
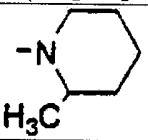
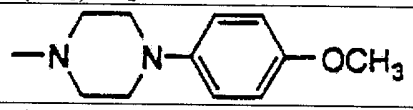
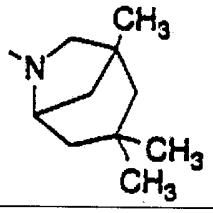
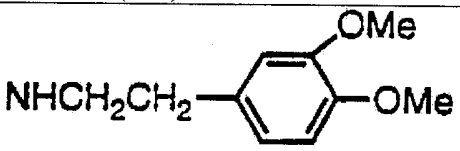
Nodulisporamidové deriváty

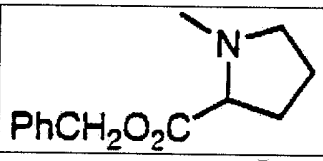
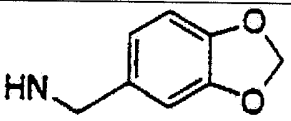
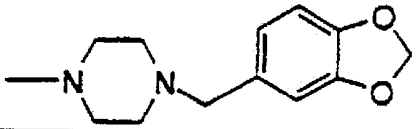
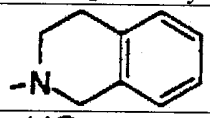
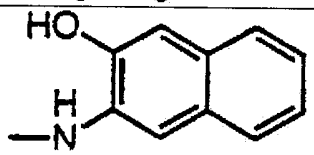
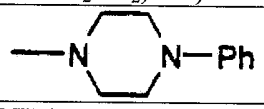
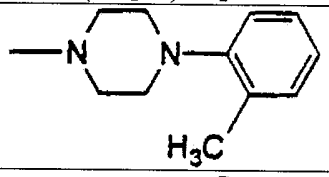
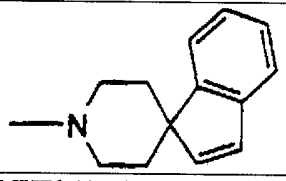


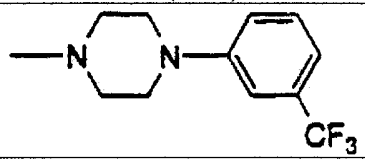
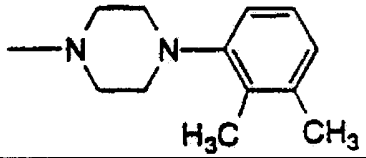
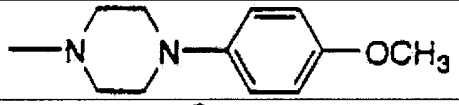
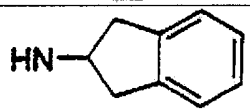
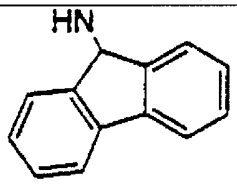
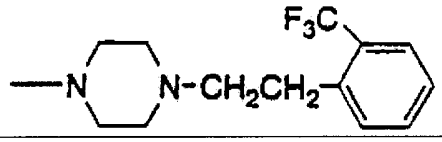
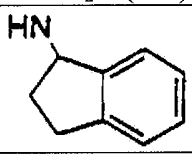
5

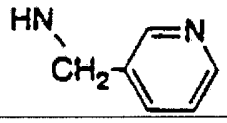
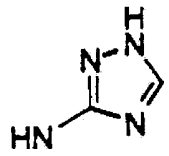
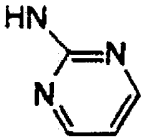
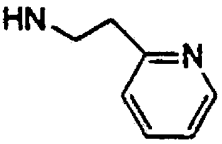
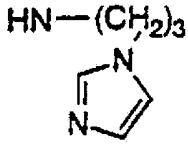
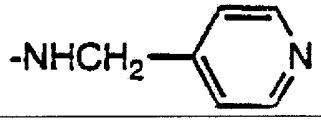
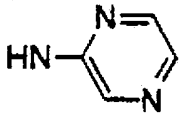
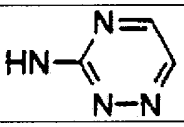
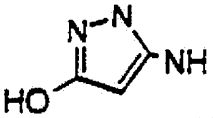
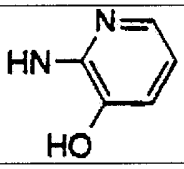
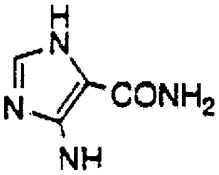
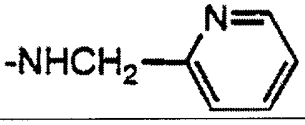
př.	m/z	Amin	NR^xR^y
144	791,5	1–(2–Aminoethyl)piperazin	
145	776,6	4–Aminomethylpiperidin	
146	765,4	Thiomorfolin	
147	759,4	Diallylamin	$N(CH_2CH=CH_2)_2$
148	737,4	2–(Methylamino)ethanol	$N(CH_3)CH_2CH_2OH$
149	795,4	Diizopropanolamin	$N(CH_2CH(CH_3)OH)_2$
150	763,5	L–2–(Hydroxymethyl)pyrrolidin	
151	763,5	D–2–(Hydroxymethyl)pyrrolidin	
152	749,5	3–Hydroxypyrrolidin	
153	732,7	Methylaminoacetonitril	$N(CH_3)CH_2C{\equiv}N$
154		4–(2–hydroxyethyl)piperazin	
155	777,7	4–Ethylpiperazin	
156	721,5	N–Ethylmethylamin	$N(CH_3)CH_2CH_3$
157	735,6	N–(Methyl)izopropylamin	$N(CH_3)CH(CH_3)_2$
158	735,5	N–Methylpropylamin	$N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$
159	749,5	N–Methylbutylamin	$N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$
160	765,7	N–Ethyl–2–methoxyethylamin	$N(CH_2CH_3)CH_2CH_2OCH_3$
161	751,7	N–Methyl–2–methoxyethylamin	$N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$
162	749,7	N–Ethylpropylamin	$N(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$

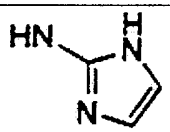
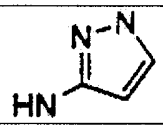
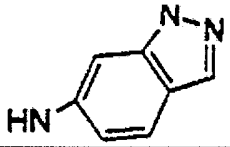
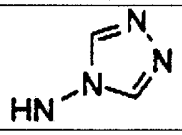
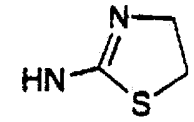
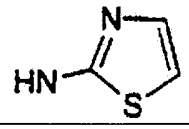
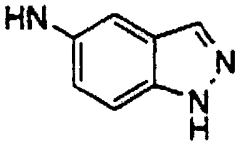
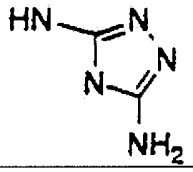
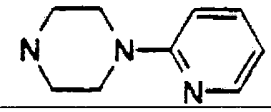
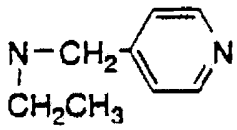
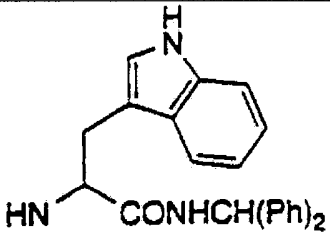
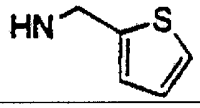
163	751,5	Tetrahydrothiazol	
164	767,8	Diethanolamin	$N(CH_2CH_2OH)_2$
165	763,8	3–Hydroxypiperidin	
166	763,9	4–Hydroxypiperidin	
167	749,6	N–(Ethyl)izopropylamin	$N(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$
168	747,8	Piperidin	
169	735,8	Diethylamin	$N(CH_2CH_3)_2$
170	762,7	4–Methylpiperazin	
171	767,6	Tetrahydrothiazole–S–oxid	
172	791,7	Dibutylamin	$N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$
173	745,7	1,2,3,6–Tetrahydropyridin	
174	790,8	3–(Karboxamido)piperidin	
175	819,6	3–(Karboethoxy)piperidin	
176	761,6	Hexamethyleneimin	
177	820,7	1–(Karboethoxy)piperazin	
178	819,7	Dipentylamin	$N(CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$
179	775,6	Heptamethyleneimin	
180	787,6	Oktahydroindol	

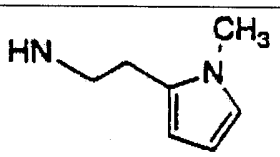
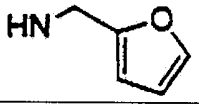
181	760,5	4,5–Dihydro–5,5–dimethylimidazol	
182	707,5	Dimethylamin	$N(CH_3)_2$
183	763,7	Dipropylamin	$N(CH_2CH_2CH_3)_2$
184	761,7	2–Methylpiperidin	
185	779,5	2–(Butylamino)ethanol	$N((CH_2)_2CH_3)CH_2CH_2OH$
186	731,7	Methylpropargylamin	$N(CH_3)CH_2C{\equiv}CH$
187	854,7	1–(4–Methoxyfenyl)piperazin	
188	931,9	Dinonylamin	$N((CH_2)_8CH_3)_2$
189	903,8	Dioktylamin	$N((CH_2)_7CH_3)_2$
190	815,7	4,6,6–Trimethyl–2–aza[3.2.1]bicyklo-oktan	
191	750,7	N,N′–Dimethylethylendiamin	$N(CH_3)(CH_2)_2NHCH_3$
192	750,6	3–(Methylamino)propylamin	$N(CH_3)(CH_2)_3NH_2$
193	813,7	L–2–Amino–3–fenylpropanol	$NHCH(CH_2OH)CH_2Ph$
194	785,6	2–Amino–4–methylfenyl	$NHPh(2–OH, 4–CH_3)$
195		4–Aminobenzylamin	$NHCH_2Ph(4–NH_2)$
196	789,4	4–Chloranilin	$NHPh(4–Cl)$
197	799,5	4–(2–Hydroxyethyl)anilin	$NHPh(4–CH_2CH_2OH)$
198	799,5	2–(2–Hydroxyethyl)anilin	$NHPh(4–CH_2CH_2OH)$
199	783,4	2–Fenylethylamin	$NHCH_2CH_2Ph$
200	785,4	2–(Hydroxymethyl)anilin	$NHPh(2–CH_2OH)$
201	798,8	3–(Dimethylamino)anilin	$NHPh(3–N(CH_3)_2$
202	835,1	4–(Sulfonylamido)anilin	$NHPh(4–SO_2NH_2)$
203		Fenylhydrazin	NHNHPh
204	798,4	2–Karboxamidoanilin	$NHPh(2–CONH_2)$
205	799,8	4–(Aminoethyl)fenol	$NHCH_2CH_2Ph(4–OH)$
206	884,5	4–(3–Aminopropyl)–1–sulfonamido-benzen	$NHCH_2CH_2Ph(4–SO_2NH_2)$
207	770,5	2–Aminoanilin	$NHPh(2–NH_2)$
208	883,7	L–Leucin benzyl ester	$NHCH(CH_2CH(CH_3)_2)CO_2CH_2Ph$
209	888,5	4–(terc–butyl)benzylsulfonamid	$NHSO_2CH_2Ph(4–C(CH_3)_3)$
210	833,6	Benzylsulfonamid	$NHSO_2CH_2Ph$
211	788,7	2–Fluorofenylhydrazin	NHNHPh(2–F)
212	843,8	4–(2–Aminoethyl)–1,2–dimethoxy-benzen	

213	867,5	L–Prolin benzyl ester	
214	813,8	4–Aminomethyl–1,2–methylene-dioxybenzen	
215	837,5	4–(Trifluoromethyl)benzylamin	$NHCH_2Ph(4–CF_3)$
216	882,6	1–((3,4–methylenedioxy)benzyl)-piperazin	
217	862,7	3–(Benzyloxy)anilin	$NHPh(4–OCH_2Ph)$
218	801,4	4–(Methylthio)anilin	$NHPh(4–SCH_3)$
219	855,5	L–Fenylalanin ethyl ester	$NHCH(CH_2Ph)CO_2CH_2CH_3$
220	841,4	D–Fenylalanin methyl ester	$NHCH(CH_2Ph)CO_2CH_3$
221	799,4	4–(Methoxy)benzylamin	$NHCH_2Ph(4–OCH_3)$
222	819,5	1–(Aminomethyl)naftalen	$NHCH_2$–1–naftyl
223	792,4	1,2,3,4–Tetrahydroizochinolin	
224	821,8	3–Amino–2–hydroxynaftalen	
225	801,7	3–(2–Aminoethyl)fluorbenzen	$NHCH_2CH_2)3–F)Ph$
226	823,7	4–Fenylpiperazin	
227	814,7	D–Fenylalaninol	$NHCH(CH_2Ph)CH_2OH$
228	838,6	1–(o–Tolyl)piperazin	
229	847,6	Spiro(1H–inden–1,4′–piperidin	
230	773,6	4–Fluoranilin	$NHPh(4–F)$
231	787,5	2–Fluorbenzylamin	$NHCH_2Ph(2–F)$
232	799,7	2–Amino–1–fenylethanol	$NHCH_2CH(Ph)OH$
234	801,8	4–(2–Aminoethyl)–1–fluorobenzen	$NHCH_2CH_2Ph(4–F)$
235	829,5	4–(2–Amino–2–methylpropyl)–1–fluorbenzen	$NHC(CH_3)_2CH_2Ph(3–F)$
236	791,7	3,4–Difluoroanilin	$NHPh(3,4–diF)$
237	783,7	3–(Aminomethyl)toluen	$NHCH_2Ph(3–CH_3)$
238	784,5	3–Methylfenylhydrazin	$NHNH(3–CH_3)Ph$
239	803,5	2–Chlorobenzylamin	$NHCH_2Ph(2–Cl)$
240	838,8	2,4–Dichlorbenzylamin	$NHCH_2Ph(2,4–diCl)$
241	782,7	4–Methylfenylhydrazin	$NHNHPh(4–CH_3)$

242	803,8	4–Chlorbenzylamin	$NHCH_2Ph(4–Cl)$
243	797,7	3–Fenylpropylamin	$NH(CH_2)_3Ph$
244	817,6	4–(2–Aminoethyl)–1–chlorbenzen	$NHCH_2CH_2Ph(4–Cl)$
245	893,8	1–(m–Trifluormethyl)piperazin	
246	852,6	1–(2,3–Dimethylfenyl)piperazin	
247	812,7	N–Methyl–N–fenylethylendiamin	$NHCH_2CH_2N(CH_3)Ph$
248	837,6	3–(Trifluormethyl)benzylamin	$NHCH_2Ph(3–CF_3)$
249	837,7	2–(Trifluormethyl)benzylamin	$NHCH_2Ph(2–CF_3)$
250		1–(4–Methoxyfenyl)piperazin	
251	795,7	2–Aminoindan	
252	843,6	9–Aminofluoren	
253	811,7	4–Fenylbutylamin	$NH(CH_2)_4Ph$
254	827,8	(R,R)–2–Methylamino–3–fenylbutan	$N(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)Ph$
255	827,8	(S,S)–2–Methylamino–3–fenylbutan	$N(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)Ph$
256	825,9	Benzylbutylamin	$N(CH_2Ph)(CH_2)_3CH_3$
257	785,6	O–Benzylhydroxylamin	$NHOCH_2Ph$
258	805,5	2,6–Difluorbenzylamin	$NCH_2Ph(2,6–diF)$
259	920,9	1–(2–(o–Trifluoromethyl)fenyl)-ethyl)piperazin	
260	797,7	(S)–N,alfa–Dimethylbenzylamin	$N(CH_3)CH(CH_3)Ph$
261	783,7	(S)–alfa–Methylbenzylamin	$NHCH(CH_3)Ph$
262	797,6	Methyl benzyl amin	$N(CH_3)CH_2Ph$
263		4–Aminomethyl–1,2–dichlorbenzen	$NHCH_2Ph(3,4–diCl)$
264	783,7	(R)–alfa–Methylbenzylamin	$N(CH_3)CH(CH_3)Ph$
265	873,8	1–Benzylamino–2–fenylethan	$N(CH_2Ph)CH_2CH_2Ph$
266	784,6	Benzylhydrazin	$NHNHCH_2Ph$
267	805,7	2,4–Difluorbenzylamin	$NHCH_2Ph(2,4–diF)$
268	838,8	2,5–Dichlorfenylhydrazin	$NHNHPh(2,5–diCl)$
269	787,7	3–Fluorbenzylamin	$NHCH_2Ph(3–F)$
270	795,5	1–Aminoindan	
271	859,8	1,2–Difenylethylamin	$NHCH(Ph)CH_2Ph$
272	801,8	3,4–Dihydroxybenzylamin	$NHCH_2Ph(3,4–diOH)$

273	829,7	2,4–Dimethoxybenzylamin	$NHCH_2Ph(3,4\text{–}diOCH_3)$
274	783,8	N–Benzylmethylamin	$N(CH_3)CH_2Ph$
275	797,7	N–Benzylethylamin	$N(CH_2CH_3)CH_2Ph$
276		(R)–N,alfa–Dimethylbenzylamin	$N(CH_3)CH(CH_3)Ph$
277	770,5	3–(Aminomethyl)pyridin	
278	745,9	3–Amino–1,2,4–triazol	
279	757,4	2–Aminopyrimidin	
280	784,6	2–(2–Aminoethyl)pyridin	
281	787,5	1–(3–Aminopropyl)imidazol	
282	770,6	4–(Aminomethyl)pyridin	
283	757,4	2–Aminopyrazin	
284		3–Amino–1,2,4–triazin	
285		5–Amino–3–hydroxypyrazol	
286		2–Amino–3–hydroxypyridin	
287		4–Amino–5–karboxamidoimidazol	
288	770,4	2–(Aminomethyl)pyridin	

289	751,5 M+Li	2–Aminoimidazol	
290	745,4	3–Aminopyrazol	
291	795,2	6–Aminobenzopyrazol	
292	797,5	4–Amino–1,2,4–triazol	
293		2–Amino–4,5–dihydrothiazol	
294	762,4	2–Aminothiazol	
295	795,4	5–Aminobenzopyrazol	
296	761,6	3,5–Diamino–1,2,4–triazol	
297	825,7	1–(2–Pyridyl)piperazin	
298	798,7	4–(Ethylaminomethyl)pyridin	
299	1032,7	L–Tryptofan–1,1–difenylmethylamid	
300		2–(Aminomethyl)thiofen	

301		2–(2–Aminoethyl)–1–methylpyrrol	
302	759,5	2–(Aminomethyl)furan	

Příklad 303

Obecný postup pro přípravu dalších amidových derivátů kyseliny nodulisporové

K roztoku 30 mg kyseliny nodulisporové a 3 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá 0,03 ml triethylaminu a 12 mg N–hydroxybenzotriazolu a pak ještě 28 mg reakčního činidla BOP. Roztok se 10 minut míchá a pak se přidá 50 mg některého z aminů, dále uvedených v tabulce 5. Roztok se míchá přes noc při teplotě 4 °C a pak se vlije do směsi nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nasyceného roztoku chloridu sodného 1 : 1, extrahuje se methylenchloridem a organické vrstvy se spojí a vysuší síranem sodným. Pevný podíl se odfiltruje a roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Čistý produkt je možno získat rychlou chromatografií nebo preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi. Čištěný produkt je možno analyzovat pomocí protonového NMR a hmotovou spektrometrií.

Tabulka 5

Aminy pro přípravu dalších derivátů typu nodulisporamidu

N–methyl–2,2,2–trifluorethylamin, 2,2,3,3–pentafluorpropylamin, N–methyl–2,2,3,3,3–pentafluorpropylamin, 1,1,1,3,3,3–hexafluorizopropylamin, 2–difluor–3–methoxy–1–methylpropylamin, N–methyl–1,1,1,3,3,3–hexafluorizopropylamin, 1,1,1–trifluormethylpropylamin, 2–(3,3,3–trifluormethyl)propylamin, N–methyl–1,1,1,3,3,3–hexafluorizopropylamin, di–(2,2,2–trifluorethyl)amin, N–(2–methoxyethyl)–2,2,2–trifluorethylamin, 2–methoxy–1–methylethylamin, 3–methoxy–1–methylpropylamin, 2–methoxy–1–methylethylamin, N–methyl–2–methoxy–1–benzylethylamin, 1–methoxymethyl–3–methylbutylamin, methylsulfonamid, izopropylsulfonamid, ethylsulfonamid, benzylsulfonamid, sek–butylsulfonamid, N–methylethylsulfonamid, N–1,1–trimethylpropargylamin, N–ethyl–1,1–dimethylpropargylamin, N–1–dimethylpropargylamin, 1–methylpropargylamin, 1–trifluormethylpropargylamin, N–1,1–trimethylpropargylamin, N–ethyl–1,1–dimethylpropargylamin, N–1–dimethylpropargylamin, N–1,1–trimethylpropargylamin, 1–methylpropargylamin, 1–trifluormethylpropargylamin, N–ethylpropargylamin, N–(2–methoxyethyl)propargylamin, 1–amino–2–pentin, 1–amino–3–pentin, 1–amino–4–pentin, 1–methylamino–2–pentin, 1–methylamino–3–pentin, 1–methylamino–4–pentin, 1–ethylamino–4–pentin, 1–trifluormethylamino–2–pentin, 1–trifluormethylamino–3–pentin, 1–trifluormethylamino–4–pentin, N–(2–methoxyethyl)–2–amino–1,1–dimethyl–2–butin, 1–amino–2–butin, 1–amino–3–butin, N–methylamino–2–butin, N–methylamino–3–butin, 1–ethylamino–3–butin, 2–(aminomethyl)dioxan, 2–(2–aminoethyl)dioxan, 2–(3–aminopropyl)dioxan, 2–(2–aminopropyl)–dioxan, 2–(methylaminomethyl)dioxan, 2–(1–aminoethyl)dioxan, 2–aminomethyl–2H–tetrahydropyran, 2–(2–aminoethyl)–2H–tetrahydropyran, 2–(3–aminopropyl)–2H–tetrahydropyran, 2–(2–aminopropyl)–2H–tetrahydropyran, 2–(2–aminoethyl)–5–ethyl–2H–tetrahydropyran, 2–methylaminomethyl–2H–tetrahydropyran, 2–(1–aminoethyl)–2H–tetrahydropyran, 2–(2–aminopropyl)tetrahydrofuran, 2–aminomethyl–5–ethyltetrahydrofuran, 2–methylaminomethyltetrahydrofuran, 2–(ethylaminomethyl)tetrahydrofuran, 2–(1–aminoethyl)tetrahydrofuran, 4–(methoxymethyl)benzylamin, 4–(2–methoxyethyl)benzylamin, 4–(ethoxymethyl)benzylamin, 4–(aceto-

xyoxymethyl)benzylamin, 3–(dimethylaminomethyl)benzylamin, 4–(sulfonamidomethyl)benzylamin, 2–chlor–6–fluorbenzylamin, 3–chlor–4–fluorbenzylamin, 2–chlor–4–fluorbenzylamin, 3,5–difluorbenzylamin, 2,4–difluorbenzylamin, pentafluorbenzylamin, 4–methoxy–2,3,5,6–tetrafluorbenzylamin, 4–(methyl)benzylamin, benzylamin, 4–(ethyl)benzylamin, 4–(ethoxy)benzylamin, 4–(izopropyl)benzylamin, 4–(izobutyl)benzylamin, 4–(izopropoxy)benzylamin, 4–(izobutoxy)benzylamin, 4–(allyl)benzylamin, 4–(allyloxy)benzylamin, 4–(3,3,1,1–tetrafluorallyloxy)benzylamin, 4–(trifluormethoxy)benzylamin, 4–(2,2,2–trifluorethoxy)benzylamin, 3,4–ethylendioxybenzylamin, 4–methoxymethyl–2–chlorfenethylamin, 4–(2–methoxyethyl)fenethylamin, 4–(ethoxymethyl)fenethylamin, 4–(acetoxymethyl)fenethylamin, 3–(dimethylaminomethyl)fenethylamin, 1–fenyl–2,2,2–trifluorethylamin, 4–(trifluormethoxy)anilin, 4–methoxyanilin, 4–ethoxyanilin, 3–chlor–4–fluoranilin, 4–chlor–2–fluoranilin, 4–(acetoxy)anilin, 4–(butoxy)anilin, 3–chloranilin, 4–(methylthio)anilin, 5–(aminomethyl)benzofuran, 5–(methylaminomethyl)benzofuran, 4–(1–aminoethyl)benzofuran, 5–(2–aminoethyl)benzofuran, 5–aminomethyl–2,3–dihydrobenzofuran, 5–methylaminomethyl–2,3–dihydrobenzofuran, 4,1–aminoethyl–2,3–dihydrobenzofuran, 5,2–aminoethyl–2,3–dihydrobenzofuran, 5–aminomethyl–2H–tetrahydrobenzopyran, 5–methylaminomethyl–2H–tetrahydrobenzopyran, 4,1–aminoethyl–2H–tetrahydrobenzofuran, 5–(2–aminoethyl)–2H–tetrahydrobenzopyran, 2–aminomethyl–2H–tetrahydrobenzopyran, 5–methylaminomethyl–2H–tetrahydrobenzopyran, 4–(1–aminoethyl)–2H–tetrahydrobenzopyran, 5–(2–aminoethyl)–2H–tetrahydrobenzopyran, 5–aminomethylbenzo–1,4–dioxan, 5–methylaminomethylbenzo–1,4–dioxan, 4–(1–aminoethyl)benzo–1,4–dioxan, 5–(2–aminoethyl)benzo–1,4–dioxan, 5–aminomethylbenzo–1,4–dioxan, 5–methylaminomethylbenzo–1,4–dioxan, 4–(1–aminoethyl)benzo–1,4–dioxan, 5–(2–aminoethyl)benzo–1,4–dioxan, 3–amino–5–methoxythiofen, 2–amino–5–chlorthiofen, 2–(2–aminoethyl)thiofen, 2–(3–aminopropyl)thiofen, 3–(3–aminopropyl)thiofen, 3–(2–methylaminoethyl)thiofen, 2–chlor–3–(2–aminoethyl)thiofen, 2–aminoethyl–4–methoxythiofen, 2–amino–3–ethylthiofen, 2–(methylaminomethyl)thiofen, 3–(aminomethyl)thiofen, 2–(2–aminoethyl)–4–methoxythiofen, 1–(aminomethyl)tetrazol, 1–(1–aminoethyl)tetrazol, 1–(3–aminopropyl)tetrazol, 5–amino–3–methylizoxazol, 3–aminopyridin, 4–aminomethylthiazol, 2–(2–aminoethyl)pyrazin, 2–(1–aminoethyl)–imidazol, 2–(aminomethyl)izoxazol, 3–(2–aminoethyl)pyrazol, 2–(aminomethyl)–1,3,4–thiadiazol.

Příklad 304

Obecný postup pro přípravu amidových derivátů sloučenin B a C

K roztoku 30 mg sloučeniny B nebo C ve 3 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá 0,03 ml triethylaminu a 12 mg N–hydroxybenzotriazolu a pak ještě 28 mg reakčního činidla BOP. Roztok se 10 minut míchá a pak se přidá 50 mg některého z aminů, dále uvedených v tabulce 6. Směs se míchá přes noc při teplotě 4 °C a pak ještě 2 hodiny při teplotě místnosti. Pak se směs vlije do směsi nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nasyceného roztoku chloridu sodného 1 : 1. Roztok se extrahuje methylenchloridem, organické vrstvy se spojí a vysuší síranem sodným. Pevný podíl se odfiltruje a roztok se odpaří za sníženého tlaku. Čistý produkt je možno získat rychlou chromatografií, preparativní chromatografií na tenké vrstvě nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi. Strukturu produktů je možno prověřit s použitím protonového NMR a/nebo pomocí hmotové spektrometrie.

Tabulka 6

Amidy pro výrobu derivátů sloučenin B a C

2–(2–hydroxyethoxy)ethylamin, 4–(2–aminoethyl)morfolin, 1–(2–aminoethyl)piperidin, 6–amino–2–methylheptan–2–ol, 3–(aminomethyl)pyridin, 3–aminopropanol, 4–aminobutanol, 5–aminopentanol, 2–(2–aminoethyl)piperidin, 1–(3–aminopropyl)–2–pyrrolidinon, 1–(2–amino-

ethyl)pyrrolidin, 2–aminobutanol, 4–(aminomethyl)pyridin, 2–aminopyrazin, terc–butylhydrazin, 6–aminohexanol, 4–(3–aminopropyl)morfolin, 3–aminopropan–2–ol, 2–aminopentanol, 1–amino–1–hydroxymethylcyklopentan, 2–(mythylthio)ethylamin, 2–(ethylthio)ethylamin, thiomorfolin, 4–amino–5–karboxamidoimidazol, 1–aminopyrrolidin, 2–amino–2–hydroxymethylpropanol, trans–2–aminocyklohexan–1–ol, 4–aminobenzylamin, 2–(aminomethyl)pyridin, 1–aminomethylcyklohexan–1–ol, 2–amino–1–methoxypropan, 2–aminoimidazol, 4–aminomorfolin, trans–4–aminocyklohexan–1–ol, 4–amino–1,2,4–triazol, 2–amino–4,5–dihydrothiazol, 2–(methansulfonyl)ethylamin, 2–(methansulfinyl)ethylamin, 4–(2–hydroxyethyl)anilin, 2–(2–hydroxyethyl)anilin, 2–amino–3–methylbutanol, diallylamin, 2–(methylamino)ethanol, O–ethylhydroxylamin, 3–amino–2–hydroxypropanol, O–methylhydroxylamin, L–(hydroxymethyl)pyrrolidin, 2–methoxyethylamin, N–acetylethylendiamin, D–(hydroxymethyl)pyrrolidin, 3–hydroxypyrrolidin, 2–(aminoethyl)benzen, 2–amino–2–methylpropanol, cyklohexylamin, 3–ethoxypropylamin, allylamin, 2–amino–2–hydroxymethylbutanol, propargylamin, 2–fluorethylamin, 3–(dimethylamino)anilin, 2–dimethylaminoethanol, 4–(2–hydroxyethyl)piperazin, 4–ethylpiperazin, N–ethylmethylamin, N–(methyl)izopropylamin, 2,2,2–trifluorethylamin, N–methylpropylamin, N–methylbutylamin, N–ethyl–2–methoxyethylamin, 4–(aminoethyl)fenol, N–methyl–2–methoxyethylamin, N–ethylpropylamin, D,L–2–(aminomethyl)tetrahydrofuran, 1–aminopiperidin, methylester–D–alaninu, 3,5–diamino–1,2,4–triazol, benzylsulfonamid, 4–amino–4–methylpentan–2–on, 5–aminouracil, ethylamin, methylesternorleucinu, 3–methoxypropylamin, 3–hydroxypiperidin, 4–hydroxypiperidin, 1,1–dimethylpropargylamin, N–(ethyl)izopropylamin, pentylamin, piperidin, 2–fluorfenylhydrazin, hexylamin, diethylamin, 4–(2–aminoethyl)–1,2–dimethoxybenzen, 1–(2–pyridyl)piperazin, 4–methylpiperazin, 4–(2–hydroxyethyl)morfolin, 4–aminomethyl–1,2–methylendioxabenzen, 1–((3,4–methylendioxy)benzyl)piperazin, 4–(ethylaminomethyl)pyridin, methylester L–valinu, methylester D–fenylalaninu, 4–(methoxy)benzylamin, 1–amino–4–(2–hydroxyethyl)piperazin, 1,2,3,6–tetrahydropyridin, 3–(2–aminoethyl)fluorbenzen, 1–fenylpiperazin, 4–amino–1–karbethoxypiperidin, 1–(karbethoxy)piperazin, (R)–2–(aminomethyl)tetrahydrofuran, (S)–2–(aminomethyl)tetrahydrofuran, L–valinol, D–valinol, L–alaninol, D–fenylalaninol, 3,4–dihydroxytetrahydrofuran, D–alaninol, 2–fluorbenzylamin, 4–fluoranilin, izopropylamin, terc–butylamin, izobutylamin, 4–(2–aminoethyl)fluorbenzen, 4,5–dihydro–5,5–dimethylimidazol, *sek*–butylamin, dimethylamin, (R)–3–aminopropan–2–ol, di–n–propylamin, n–butylamin, 2–methylpiperidin, 4–chlorbenzylamin, 3–fenylpropylamin, 2–ethoxyethylamin, methylpropargylamin, 2–(trifluormethyl)benzylamin, 4–fenylbutylamin, O–benzylhydroxylamin, 2,6–difluorbenzylamin, 2–(aminomethyl)thiofen, 2–(2–aminoethyl)–1–methylpyrrol, 2–(aminomethyl)thiofen, 2–(2–aminoethyl)–1–methylpyrrol, (S)–N–alfa–dimethylbenzylamin–2–amino–3–methylbutan, (S)–alfa–methylbenzylamin, 1–methylamino–2–fenylethan, 3,4–dichlorbenzylamin, 1,4–difluorbenzylamin, 2–(aminomethyl)furan, 3–fluorbenzylamin, 2,4–dimethoxybenzylamin, N–benzylmethylamin, N–ethylbenzylamin, N–methyl–2,2,2–trifluorethylamin, 2,2,3,3,3–pentafluorpropylamin, N–methyl–2,2,3,3,3–pentafluorpropylamin, 1,1,1,3,3,3–hexafluorizopropylamin, 1,2–difluor–3–methoxy–1–methylpropylamin, N–methyl–1,1,1,3,3,3–hexafluorizopropylamin, 1,1,1–trifluormethylpropylamin, 2–(3,3,3–trifluormethyl)propylamin, N–methyl–1,1,1,3,3,3–hexafluorizopropylamin, N–methyl–1,1,1,3,3,3–hexafluorizopropylamin, di–(2,2,2–trifluorethyl)amin, N–(2–methoxyethyl)–2,2,2–trifluorethylamin, 2–methoxy–1–methylethylamin, 3–methoxy–1–methylpropylamin, 2–methoxy–1–methylethylamin, N–methyl–2–methoxy–1–benzylethylamin, 1–methoxymethyl–3–methylbutylamin, methylsulfonamid, izopropylsulfonamid, ethylsulfonamid, benzylsulfonamid, sek–butylsulfonamid, N–methylethylsulfonamid, N–1,1–trimethylpropargylamin, N–ethyl–1,1–dimethylpropargylamin, N–1–dimethylpropargylamin, 1–methylpropargylamin, 1–trifluormethylpropargylamin, N–1,1–trimethylpropargylamin, N–ethyl–1,1–dimethylpropargylamin, N–1–dimethylpropargylamin, N–1,1–trimethylpropargylamin, 1–methylpropargylamin, 1–trifluormethylpropargylamin, N–ethylpropargylamin, N–(2–methoxyethyl)propargylamin, 1–amino–2–pentin, 1–amino–3–pentin, 1–amino–4–pentin, 1–methylamino–2–pentin, 1–methylamino–3–pentin, 1–methylamino–4–pentin, 1–ethylamino–4–pentin, 1–trifluormethylamino–2–pentin, 1–trifluormethylamino–3–pentin, 1–trifluormethylamino–4–pentin, N–(2–methoxyethyl)–2–amino–1,1–dimethyl–2–butin, 1–amino–2–butin, 1–amino–3–butin, N–methylamino–2–butin, N–methylamino–3–butin, 1–ethylamino–3–butin, 2–(aminomethyl)dioxan, 2–(2–aminoethyl)–

dioxan, 2–(3–aminopropyl)dioxan, 2–(2–aminopropyl)dioxan, 2–(methylaminomethyl)dioxan, 2–(1–aminoethyl)dioxan, 2–aminomethyl–2H–tetrahydropyran, 2–(2–aminoethyl)–2H–tetrahydropyran, 2–(3–aminopropyl)–2H–tetrahydropyran, 2–(2–aminopropyl)–2H–tetrahydropyran, 2–(2–aminoethyl)–5–ethyl–2H–tetrahydropyran, 2–methylaminomethyl–2H–tetrahydropyran, 2–(1–aminoethyl)–2H–tetrahydropyran, 2–(2–aminopropyl)tetrahydrofuran, 2–aminomethyl–5–ethyltetrahydrofuran, 2–methylaminomethyltetrahydrofuran, 2–(ethylaminomethyl)tetrahydrofuran, 2–(1–aminoethyl)tetrahydrofuran, 4–(methoxymethyl)benzylamin, 4–(2–methoxyethyl)benzylamin, 4–(ethoxymethyl)benzylamin, 4–(acetoxyoxymethyl)benzylamin, 3–(dimethylaminomethyl)benzylamin, 4–(sulfonamidomethyl)benzylamin, 2–chlor–6–fluorbenzylamin, 3–chlor–4–fluorbenzylamin, 2–chlor–4–fluorbenzylamin, 3,5–difluorbenzylamin, 2,4–difluorbenzylamin, pentafluorbenzylamin, 4–methoxy–2,3,5,6–tetrafluorbenzylamin, 4–(methyl)benzylamin, benzylamin, 4–(ethyl)benzylamin, 4–(ethoxy)benzylamin, 4–(izopropyl)benzylamin, 4–(izobutyl)benzylamin, 4–(izopropoxy)benzylamin, 4–(izobutoxy)benzylamin, 4–(allyl)benzylamin, 4–(allyloxy)benzylamin, 4–(3,3,1,1–tetrafluorallyloxy)benzylamin, 4–(trifluormethoxy)benzylamin, 4–(2,2,2–trifluorethoxy)benzylamin, 3,4–ethylendioxybenzylamin, 4–methoxymethyl–2–chlorfenethylamin, 4–(2–methoxyethyl)fenethylamin, 4–(ethoxymethyl)fenethylamin, 4–(acetoxymethyl)-fenethylamin, 3–(dimethylaminomethyl)fenethylamin, 1–fenyl–2,2,2–trifluorethylamin, 4–(trifluormethoxy)anilin, 4–methoxyanilin, 4–ethoxyanilin, 3–chlor–4–fluoranilin, 4–chlor–2–fluoranilin, 4–(acetoxy)anilin, 4–(butoxy)anilin, 3–chloranilin, 4–(methylthio)anilin, 5–(aminomethyl)benzofuran, 5–(methylaminomethyl)benzofuran, 4–(1–aminoethyl)benzofuran, 5–(2–aminoethyl)benzofuran, 5–aminomethyl–2,3–dihydrobenzofuran, 5–methylaminomethyl–2,3–dihydrobenzofuran, 4.1–aminoethyl–2,3–dihydrobenzofuran, 5,2–aminoethyl–2,3–dihydrobenzofuran, 5–aminomethyl–2H–tetrahydrobenzopyran, 5–methylaminomethyl–2H–tetrahydrobenzopyran, 4,1–aminoethyl–2H–tetrahydrobenzofuran, 5–(2–aminoethyl)–2H–tetrahydrobenzopyran, 2–aminomethyl–2H–tetrahydrobenzopyran, 5–methylaminomethyl–2H–tetrahydrobenzopyran, 4–(1–aminoethyl)–2H–tetrahydrobenzopyran, 5–(2–aminoethyl)–2H–tetrahydrobenzopyran, 5–aminomethylbenzo–1,4–dioxan, 5–methylaminomethylbenzo–1,4–dioxan, 4–(1–aminoethyl)benzo–1,4–dioxan, 5–(2–aminoethyl)benzo–1,4–dioxan, 5–aminomethylbenzo–1,4–dioxan, 5–methylaminomethylbenzo–1,4–dioxan, 4–(1–aminoethyl)benzo–1,4–dioxan, 5–(2–aminoethyl)benzo–1,4–dioxan, 3–amino–5–methoxythiofen, 2–amino–5–chlorthiofen, 2–(2–aminoethyl)thiofen, 2–(3–aminopropyl)thiofen, 3–(3–aminopropyl)thiofen, 3–(2–methylaminoethyl)thiofen, 2–chlor–3–(2–aminoethyl)thiofen, 2–aminoethyl–4–methoxythiofen, 2–amino–3–ethylthiofen, 2–(methylaminomethyl)thiofen, 3–(aminomethyl)thiofen, 2–(2–aminoethyl)–4–methoxythiofen, 1–(aminomethyl)tetrazol, 1–(1–aminoethyl)tetrazol, 1–(3–aminopropyl)tetrazol, 5–amino–3–methylizoxazol, 3–aminopyridin, 4–aminomethylthiazol, 2–(2–aminoethyl)pyrazin, 2–(1–aminoethyl)imidazol, 2–(aminomethyl)-izoxazol, 3–(2–aminoethyl)pyrazol, 2–(aminomethyl)–1,3,4–thiadiazol.

Příklad 305

Methyl–29,30,31,32–tetrahydronodulisporát

K 1,3 mg methylnodulisporátu ve 2 ml směsi benzenu a vody 1 : 1 se při teplotě místnosti přidá jedna kapka prostředku Adogen® 464 (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin), 10 mg hydrogenuhličitanu sodného a 10 mg $Na_2S_2O_4$. Roztok se zahřívá 10 minut na 80 °C. Pak se reakční směs zchladí na teplotu místnosti, extrahuje se ethylacetátem, extrakt se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Čištěný produkt se získá preparativní chromatografií na vrstvě silikagelu (1 x 0,5 mm) při použití směsi ethylacetátu a hexanů jako elučního činidla v poměru 6:4. Čištěný produkt se analyzuje pomocí ^{1}H–NMR.

Příklad 306

N–(2–tetrahydrofuranylmethyl)–29,30,31,32–tetrahydronodulisporamid

Ke 40 mg N–(2–tetrahydrofuranylmethyl)nodulisporamidu ve 2 ml methanolu se při teplotě místnosti přidá 20 mg 10% paladia na aktivním uhlí. Užije se přetlak 0,1 MPa, který se udržuje 2 hodiny. Pak se katalyzátor odfiltruje přes vrstvu celitu při použití methanolu jako elučního činidla, roztok se odpaří za sníženého tlaku, preparativní chromatografií na tenké vrstvě silikagelu (dvě desky 1000 mikrometrů). Produkt byl analyzován pomocí NMR a hmotovou spektrometrií (m/z: 767 (M+1)).

Příklad 307

N–ethyl–N–methyl–29,30,31,32–tetrahydronodulisporamid

Ke 23 mg N–ethyl–N–methyl–nodulisporamidu ve 2 ml methanolu se při teplotě místnosti přidá 40 mg 10% paladia na aktivním uhlí. Směs se 3 hodiny udržuje pod tlakem vodíku 0,1 MPa. Pak se katalyzátor odfiltruje přes vrstvu celitu při použití methanolu jako elučního činidla, roztok se odpaří za sníženého tlaku a po chromatografii pod středním tlakem při použití směsi methanolu a vody 93 : 7 jako elučního činidla se získá 9,5 mg redukovaného produktu. Tento produkt se analyzuje protonovým NMR a hmotovou spektrometrií (m/z: 723 (M+1)).

Příklad 308

Obecný postup pro přípravu derivátů kyseliny 29,30,31,32–tetrahydronodulisporové

50 mg nodulisporamidu nebo analogického esteru, připraveného z aminů, uvedených v tabulce 6 nebo alkoholů z tabulky 2 se rozpustí ve 4 ml methanolu při teplotě místnosti. Směs se hydrogenuje v přítomnosti 10% paladia na aktivním uhlí a při tlaku vodíku 0,1 MPa po dobu 15 minut až 24 hodin. Pak se katalyzátor odfiltruje přes vrstvu celitu při použití methanolu jako elučního činidla. Roztok se odpaří za sníženého tlaku a produkt se čistí na silikagelu rychlou chromatografií, preparativní chromatografií na tenké vrstvě nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi za získání odpovídajícího 29,30,31,32–tetrahydroderivátu.

Je také možno postupovat tak, že se 50 mg kyseliny nodulisporové rozpustí ve 4 ml methanolu při teplotě místnosti, přidá se 1 až 50 mg 10% palladia na aktivním uhlí a směs se hydrogenuje 15 minut až 24 hodin při tlaku vodíku 0,1 MPa. Katalyzátor se odfiltruje přes vrstvu celitu při použití methanolu jako elučního činidla. Roztok se odpaří za sníženého tlaku a odparek se čistí na silikagelu rychlou chromatografií, chromatografií na tenké vrstvě nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi, čímž se získá odpovídající kyselina 29,30,31,32–tetrahydronodulisporová. Takto získaný derivát je možno nechat reagovat s aminy, uvedenými v tabulce 6 nebo s alkoholy z tabulky 2 za vzniku požadovaného 29,30,31,32–tetrahydroamidu a jeho odpovídajících esterových derivátů.

Příklad 309

Kyselina 29,30–dihydronodulisporová

K 1 mg kyseliny nodulisporové v 1 ml dichlormethanu se přidá 1,6 mg Wilkonsonova katalyzátoru. Směs se míchá 18 hodin nebo přes noc při tlaku vodíku 0,1 MPa. Produkt se izoluje pomocí HPLC v reverzní fázi při použití sloupce Magnum 9–ODS při použití gradientu v rozmezí 85 : 15

methanolu a vody až 100% methanol. Čištěný produkt se získá odpařením rozpouštědla a je možno jej analyzovat ^{1}H–NMR.

Příklad 311

Obecný postup pro přípravu derivátů kyseliny 29,30–dihydronodulisporové

K roztoku 30 mg kyseliny 29,30–dihydronodulisporové ve 3 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá 0,03 ml triethylaminu a 12 mg N–hydroxybenzotriazolu a pak ještě 28 mg reakčního činidla BOP. Roztok se 10 minut míchá a pak se přidá 50 mg aminu nebo alkoholu z tabulky 6. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě 4 °C a pak ještě 2 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se pak vlije do směsi nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nasyceného roztoku chloridu sodného 1 : 1. Směs se extrahuje methylenchloridem, organické extrakty se spojí a vysuší síranem sodným. Pevný podíl se odfiltruje a roztok se odpaří za sníženého tlaku. Čistý produkt je možno získat po čištění rychlou chromatografií, preparativní tlc nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi. Produkt je možno analyzovat protonovým NMR nebo hmotovou spektrometrií.

Příklad 312

Obecný postup pro přípravu derivátů 31,32–dihydrosloučeniny B

50 mg esteru nebo amidu, připraveného ze sloučeniny B a aminu z tabulky 6 nebo alkoholu z tabulky 2 ve 4 ml methanolu se při teplotě místnosti podrobí hydrogenaci dvojné vazby v poloze 31,32 při použití 10% paladia na aktivním uhlí při tlaku vodíku 0,1 MPa po dobu 15 minut až 24 hodin. Katalyzátor se odfiltruje přes vrstvu celitu při použití methanolu jako elučního činidla. Roztok se odpaří za sníženého tlaku a odparek se čistí na silikagelu rychlou chromatografií, preparativní tlc nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi, čímž se získá požadovaný derivát 31,32–dihydrosloučeniny B.

Je také možno postupovat tak, že se 50 mg sloučeniny B rozpustí v methanolu při teplotě místnosti, přidá se 1 až 50 mg 10% paladia na aktivním uhlí a směs se hydrogenuje 15 minut až 24 hodin při tlaku vodíku 0,1 MPa. Katalyzátor se odfiltruje přes vrstvu celitu při použití methanolu jako elučního činidla. Roztok se odpaří za sníženého tlaku a odparek se čistí na silikagelu rychlou chromatografií, preparativní tlc nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi, čímž se získá požadovaná odpovídající sloučenina B jako dihydroderivát. Tento dihydroderivát sloučeniny B je možno nechat reagovat s aminy z tabulky 6 a alkoholy z tabulky 2, čímž je možno připravit požadované amidy a estery 31,32–dihydrosloučeniny B.

Příklad 313

Nodulisporylazid

K 1 mg kyseliny nodulisporové v 0,2 ml chloroformu se přidá 50 mikrolitrů triethylamimu a 20 mikrolitrů difenylfosforylazidu. Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se čistí na silikagelu preparativní tlc při použití jedné desky s tloušťkou 0,5 mm a směsi ethylacetátu a hexanů 1 : 1. Získá se 0,8 mg čistého produktu podle výsledku analýzy ^{1}H–NMR a hmotové spektrometrie.

Příklad 314

29,30–dihydro–20,30–oxanodulisporylazid

K 1 mg kyseliny 29,30–dihydro–20,30–oxanodulisporové ve směsi 0,2 ml chloroformu a 0,05 ml triethylaminu se přidá ještě 0,02 ml difenylfosforylazidu. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a pak se čistí na silikagelu rychlou chromatografií nebo preparativní tlc. Získaný produkt je možno analyzovat protonovým NMR a hmotovou spektrometrií.

Příklad 315

29,30–dihydro–20,30–oxa–32–deskarboxy–32–izokyanátnodulisporová kyselina

20 mg 29,30–dihydro–20,30–oxanodulisporylazidu v 8 ml toluenu se 2 hodiny zahřívá na 90 °C. Rozpouštědlo se odpaří a získaný produkt je možno analyzovat protonovým NMR a hmotovou spektrometrií.

Příklad 316

Kyselina 32–deskarboxy–32–izokyanátnodulisporová

Roztok 54 mg nodulisporylazidu v toluenu se 2 hodiny zahřívá na 90 °C. Rozpouštědlo se pak odpaří a výsledný izokyanát se získá v kvantitativním výtěžku. Produkt je možno analyzovat pomocí ^{1}H–NMR a hmotové spektrometrie.

Příklad 317

Kyselina 32–deskarboxy–32–(1–karbomethoxyamino)nodulisporová

K 1,3 mg izokyanátu z příkladu 313 v 1 ml methanolu se přidá 20 mikrolitrů triethylaminu. Reakční směs se 45 minut zahřívá na 75 °C a výsledný karbamát se v množství 0,7 mg izoluje preparativní tlc na desce s tloušťkou 0,5 mm silikagelu, produkt je možno charakterizovat pomocí ^{1}H–NMR a hmotové spektrometrie.

Příklad 318

Kyselina 32–deskarboxy–32–(1–(3–benzyl)močovina)nodulisporová

K 1 mg izokyanátu z příkladu 313 v 0,2 ml toluenu se přidá 40 mikrolitrů benzylaminu. Směs se míchá 20 minut při teplotě 20 °C a 0,2 mg vzniklého derivátu močoviny se pak izoluje preparativní tlc (jednak deska silikagelu 0,5 mm, směs hexanu a ethylacetátu 1 : 3) a produkt je pak možno analyzovat pomocí ^{1}H–NMR nebo hmotovým spektrem MS.

Opakuje se obecný postup z příkladu 318, přičemž se použijí příslušné aminy. Tímto způsobem je možno získat deriváty močoviny, uvedené v následující tabulce 7.

Tabulka 7

32–deskarboxy–32–/močovino/–deriváty kyseliny nodulisporové

příklad	močovina
319	NHC(O)–morfolinyl
320	$NHC(O)NHCH_2Ph(4–OMe)$
321	$NHC(O)NHCH(Me)_2$
322	$NHC(O)NH(CH_2)_5NH_2$
323	$NHC(O)NHCH_2CH_2OH$
333	$NHC(O)NHCH_2CH_2CH_2NMe_2$
334	$NHC(O)NHCH_2CH_2CH_2$–1–morfolinyl
335	$NHC(O)NHCH_2$–(2–pyridyl)
336	$NHC(O)NHCH_2CH_2$–piperazinyl

Příklad 337

Obecný postup pro syntézu 32–deskarboxy–32–močovinových nebo 32–deskarboxy–32–karbamátových derivátů kyseliny nodulisporové

K 1 mg izokyanátu z příkladu 313 v 0,2 ml toluenu se přidá 40 mg aminu z tabulky 6 nebo alkoholu z tabulky 2. Směs se míchá 20 minut až 24 hodin při teplotě 20 °C. Čistou močovinu nebo karbamát je možno izolovat rychlou chromatografií, preparativní plc nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi. Čištěné produkty je možno charakterizovat pomocí protonového NMR a MS.

Příklad 338

Kyselina 29,30–dihydro–20,30–oxa–32–deskarboxy–32–izokyanátnodulisporová

Roztok 54 mg 29,30–dihydro–20,30–oxa–nodulisporylazidu v toluenu se 2 hodiny zahřívá na 90 °C. Rozpouštědlo se odpaří a výsledný izokyanát je možno charakterizovat při použití ^1H–NMR a MS.

Příklad 339

Obecný postup pro přípravu 29,30–dihydro–20,30–oxa–32–deskarboxy–32–močovinových nebo 29,30–dihydro–20,30–oxa–32–deskarboxy–32–karbamátových derivátů kyseliny nodulisporové

K 1 mg kyseliny 29,30–dihydro–20,30–oxa–32–deskarboxy–32–izokyanátnodulisporové v 0,2 ml toluenu se přidá 40 mg aminu z tabulky 6 nebo alkoholu z tabulky 2. Směs se míchá 20 minut až 24 hodin při 20 °C. Čistý derivát močoviny nebo karbamátu je možno izolovat rychlou chromatografií, preparativní tlc nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi. Čištěné produkty je možno charakterizovat pomocí protonového NMR nebo hmotovou spektrometrií.

Příklad 340

31–hydroxy–20,30–oxa–29,30,31,32–tetrahydronodulisporylazid

K 1 mg kyseliny 31–hydroxy–20,30–oxa–29,30,31,32–tetrahydronodulisporové v 0,2 ml chloroformu se přidá 0,05 ml triethylaminu a pak ještě 0,02 ml difenylfosforylazidu. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a pak se produkt čistí rychlou chromatografií nebo preparativní tlc na silikagelu. Získaný produkt je možno charakterizovat protonovým NMR a MS.

Příklad 341

Kyselina 31–hydroxy–20,30–oxa–29,30,31,32–tetrahydro–32–deskarboxy–32–izokyanátnodulisporová

Roztok 54 mg 31–hydroxy–20,30–oxa–29,30,31,32–tetrahydronodulisporylazidu v toluenu se 2 hodiny zahřívá na 90 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří a výsledný izokyanát se popřípadě charakterizuje pomocí ^{1}H–NMR a MS.

Příklad 342

Obecný postup pro syntézy 31–hydroxy–20,30–oxa–32–deskarboxy–32–(močovino)–29,30,31,-32–tetrahydroderivátů nebo 31–hydroxy–20,30–oxa–32–deskarboxy–32–(karbamát)–29,30,31,-32–tetrahydroderivátů kyseliny nodulisporové

K 1 mg kyseliny 31–hydroxy–20,30–oxa–29,30,31,32–tetrahydro–32–deskarboxy–32–izokyanátnodulisporové v 0,2 ml toluenu se přidá 40 mg aminu z tabulky 6 nebo alkoholu z tabulky 2. Směs se míchá 20 minut až 24 hodin při teplotě 20 °C. Čistý derivát močoviny nebo karbamát je možno izolovat rychlou chromatografií, preparativní tlc nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi. Čištěné produkty je možno charakterizovat pomocí protonového NMR a MS.

Příklad 343

Kyselina 1–hydroxynodulisporová

K 2,8 mg kyseliny nodulisporové v 0,8 ml THF se při teplotě 0 °C pod argonem přidá 100 mikrolitrů 2,0 M roztoku hydroborátu lithného v THF. Pak se reakce zastaví přidáním 400 mikrolitrů 2 N HCl po 5 minutách při 0 °C a produkty se extrahují ethylacetátem. Extrakty se vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Odparek se čistí preparativní tlc na silikagelové desce s tloušťkou 0,5 mm při použití směsi dichlormethanu, methanolu a kyseliny octové 95 : 5 : 0,5, čímž se získá 0,8 mg izomeru A a 0,6 mg izomeru B, sloučeniny byly charakterizovány svým protonovým NMR a MS.

Příklad 344

Methylester kyseliny 1–hydroxynodulisporové

K 0,5 mg methylnodulisporátu v 1 ml methanolu se při 0 °C přidá 1 mg hydroborátu sodného. Po 10 minutách při teplotě 0 °C se roztok čistí pomocí HPLC v reverzní fázi při použití gradientu směsi vody a ethanolu 30 : 70 až 15 : 85 v průběhu 25 minut, čímž se bez dalšího zpracování získá čistý produkt, který byl charakterizován pomocí ^{1}H–NMR.

Příklad 345

N–ethyl–N–methyl–1–hydroxynodulisporamid

Ke 30 mg N–ethyl–N–methylnodulisporamidu ve 2 ml tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá 1 ml 1,0M roztoku diizobutylaluminiumhydridu v hexanech. Po 3 dnech stání při teplotě místnosti se k reakci přidá kyselina octová, roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří do sucha. Odparek se čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi acetonu a hexanů 1 : 1 jako elučního činidla. Čištěný produkt byl charakterizován protonovým NMR a MS, m/z: 723 (M+1)).

Příklad 346

1–hydroxysloučenina B nebo C

K 5 mg sloučeniny B nebo C ve 2 ml methanolu se pod argonem při teplotě 0 °C přidá 5 mg hydroborátu sodného. Po 10 minutách při 0 °C se produkty extrahují methylenchloridem. Extrakty se spojí, vysuší se síranem sodným a roztok se odpaří ve vakuu. Pevný odparek je možno čistit rychlou chromatografií, preparativní tlc nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi, čímž se získá 1–hydroxysloučenina B nebo C jako směs stereoizomeru. Produkty je možno charakterizovat protonovým NMR a hmotovou spektrometrií.

Příklad 347

Obecný postup pro syntézu 1–hydroxyamidu a esterových derivátů sloučenin A, B a C

K roztoku 30 mg 1–hydroxysloučeniny A, B nebo C ve 3 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá 0,03 ml triethylaminu a 12 mg N–hydroxybenzotriazolu a pak ještě 28 mg reakčního činidla BOP. Roztok se míchá 10 minut a pak se přidá 50 mg aminu z tabulky 6 nebo alkoholu z tabulky 2. Směs se míchá přes noc při teplotě 4 °C a pak 2 hodiny při teplotě místnosti. Pak se reakční směs vlije do směsi nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nasyceného roztoku chloridu sodného 1 : 1. Roztok se extrahuje methylenchloridem a organické vrstvy se vysuší síranem sodným. Pevný podíl se odfiltruje a roztok se odpaří za sníženého tlaku. Čistý produkt je možno připravit čištěním rychlou chromatografií, preparativní plc nebo chromatografií v reverzní fázi. Produkty je možno charakterizovat protonovým NMR a/nebo MS.

Příklad 348

Kyselina 1–hydroxy–1–methylnodulisporová

K 0,5 ml 1,4 M roztoku methylmagneziumbromidu ve směsi THF a toluenu se při teplotě 0 °C přidá 1 mg kyseliny nodulisporové v roztoku v 0,6 ml THF. Po 10 minutách se k reakci přidá 2N roztok kyseliny chlorovodíkové a směs se extrahuje ethylacetátem. Preparativní chromatografií na desce 0,5 mm silikagelu se při použití směsi dichlormethanu, methanolu a kyseliny octové 95 : 5 : 0,5 získá 0,8 mg produktu, který byl charakterizován svým ^{1}H–NMR.

Příklad 349

Methylester kyseliny 1–hydroxy–1–methylnodulisporové

K 1,2 mg methylnodulisporátu v 1 ml THF se pod argonem při teplotě –78 °C přidá 0,5 ml 1,4 M roztoku methylmagneziumbromidu ve směsi THF a toluenu. Směs se 15 minut míchá a pak se přidá vodný roztok chloridu amonného. Směs se extrahuje ethylacetátem. Preparativní tlc na desce 0,5 mm silikagelu se při použití směsi hexanu a ethylacetátu 2:3 získá 1 mg produktu, který byl charakterizován svým ^{1}H–NMR.

Příklad 350

1–hydroxy–1–alkyl– nebo 1–hydroxy–1–arylderiváty sloučenin A, B nebo C

K 0,5 ml roztoku 1,0 M Grignardova reakčního činidla z tabulky 8 ve směsi THF a toluenu 1 : 1 se při teplotě 0 °C přidá roztok 1 mg sloučeniny A, B nebo C v 0,6 ml THF. Po 10 minutách při teplotě 0 °C se k reakční směsi přidá 2 N roztok HCl a směs se extrahuje methylenchloridem. Organické vrstvy se spojí, vysuší se síranem sodným, zfiltrují a odpaří za sníženého tlaku. Čistý produkt je možno získat rychlou chromatografií, preparativní tlc nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi. Čištěné produkty je možno charakterizovat protonovým NMR nebo hmotovou spektrometrií.

Tabulka 8

Grignardova reakční činidla

Methylmagneziumbromid
ethylmagneziumchlorid
izopropylmagneziumbromid
fenylmagneziumjodid
benzylmagneziumbromid
allylmagneziumbromid
propargylmagneziumbromid
magneziumbromidacetylid.

Příklad 351

Kyselina 1–hydroxy–32–deskarboxy–32–hydroxymethylnodulisporová

K 1,2 mg methylnodulisporátu v 1,2 ml tetrahydrofuranu se při teplotě –78 °C přidá 20 mikrolitrů 1M lithiumaluminiumhydridu v tetrahydrofuranu. Žluté zbarvení rychle vymizí. Po 10 minutách se k reakční směsi při teplotě –78 °C po kapkách přidá nasycený roztok síranu sodného k ukončení reakce. Směs se extrahuje ethylacetátem, extrakt se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Čistý produkt se získá preparativní tlc na desce 0,25 mm silikagelu při použití směsi ethylacetátu a hexanu 85 : 15 jako elučního činidla. Čištěný produkt byl charakterizován svým ^{1}H–NMR.

Příklad 352

Kyselina 31,32–dihydro–31,32–dihydroxynodulisporová a odpovídající aldehyd (sloučenina IV)

Ke 3 mg kyseliny nodulisporové se přidá 1 ml methanolu a 100 mikrolitrů 0,04M roztoku oxidu osmičelého v terc–butanolu, stabilizovaného 1 % terc–butylhydroperoxidu. Po 50 minutách při teplotě místnosti se přidá ještě roztok 400 mg siřičitanu sodného ve 2 ml vody a pak se směs ještě 20 minut míchá. Pak se směs extrahuje ethylacetátem a surové produkty se čistí preparativní tlc na desce 0,5 mm silikagelu při použití směsi dichlormethanu, methanolu a kyseliny octové 95 : 5 : 0,5, čímž se získá 1 mg izomeru A a 0,6 mg izomeru B výsledného produktu a mimoto 0,5 mg aldehydu, odvozeného od kyseliny nodulisporové (sloučenina IV), všechny tyto produkty byly charakterizovány pomocí ^{1}H–NMR.

Příklad 353

Obecný postup pro přípravu esterových a amidových derivátů kyseliny 31,32–dihydro–31,32–dihydroxynodulisporové

K roztoku 30 mg kyseliny 31,32–dihydro–31,32–dihydroxynodulisporové ve 3 ml methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá 0,03 ml triethylaminu a 12 mg N–hydroxybenzotriazolu a pak ještě 28 mg reakčního činidla BOP. Roztok se míchá 10 minut a pak se přidá 50 mg aminu z tabulky 6 nebo alkoholu z tabulky 2. Pak se roztok míchá přes noc při teplotě 4 °C, načež se vlije do směsi nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nasyceného roztoku chloridu sodného 1 : 1, extrahuje se methylenchloridem a organické extrakty se spojí a vysuší síranem sodným. Pevný podíl se odfiltruje a roztok se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Čistý produkt je možno získat rychlou chromatografií nebo preparativní tlc na silikagelu nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi. Čištěný produkt je možno charakterizovat protonovým NMR a hmotovou spektrometrií.

Příklad 354

Kyselina 4,20–bis–O–acetylnodulisporová

K 1,2 mg kyseliny nodulisporové se přidá 300 mikrolitrů anhydridu kyseliny octové a 100 mikrolitrů pyridinu. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na 65 °C a pak se přebytek rozpouštědla odpaří ve vakuu. Pevný odparek se čistí preparativní tlc na silikagelu při použití směsi dichlormethanu a methanolu 95 : 5, čímž se získá 1,2 mg bis–acetátu, který se charakterizuje pomocí ^{1}H–NMR.

Příklad 355

N–ethyl–N–methyl–20–dimethylaminokarbonyloxynodulisporamid

Ke 30 mg N–ethyl–N–methyl–nodulisporamidu ve 3 ml methylenchloridu se při teplotě 4 °C přidá 60 mg karbonyldiimidazolu. Po 3 dnech při teplotě 4 °C se přidá 1 ml 25% dimethylaminu ve vodě a roztok se míchá ještě 4 dny. Pak se roztok vlije do nasyceného roztoku chloridu sodného, směs se extrahuje methylenchloridem, extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří do sucha. Produkt se částečně čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi acetonu a hexanů 4 : 6 jako elučního činidla. Dalším čištěním při použití kapalinové chromatografie ze středního tlaku a směsi methanolu a vody 92 : 8 jako elučního činidla se získá 18 mg čistého produktu. Čištěný produkt byl charakterizován svým protonovým NMR a MS, m/z: 792 (M+1).

Příklad 356

N–ethyl–N–methyl–1–desoxo–1–methoxyiminonodulisporamid

K roztoku 30 mg N–ethyl–N–methylnodulisporamidu a 30 mg methoxylaminhydrochloridu ve 4 ml ethanolu se přidá 0,1 ml pyridinu. Roztok se vaří 2 dny pod zpětným chladičem, pak se zchladí na teplotu místnosti a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se zředí methylenchloridem, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří do sucha. Odparek se čistí preparativní tlc na silikagelu (dvě desky 100 mikrometrů) při použití směsi methanolu a methylenchloridu 1 : 9 jako elučního činidla. Získá se 26 mg čištěných produktů jako směs methoximů E a Z, produkty byly charakterizovány svým protonovým NMR a MS, m/z: 732 (M + 1 – $1H_2O$).

Příklad 357

N–ethyl–N–methyl–1–desoxo–1–oximinonodulisporamid

K roztoku 20 mg N–ethyl–N–methylnodulisporamidu a 20 mg hydroxylaminhydrochloridu ve 2 ml ethanolu se při teplotě místnosti přidá 0,02 ml pyridinu. Roztok se vaří 15 hodin pod zpětným chladičem, pak se chladí na teplotu místnosti a zředí methylenchloridem. Pak se roztok promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří do sucha. Odparek se čistí preparativní tlc na silikagelu (dvě desky 1000 mikrometrů) při použití směsi methanolu a methylenchloridu 1 : 9 jako elučního činidla, čímž se získá 17 g požadovaného produktu jako směs izomerů E a Z–oximu. Čištěné produkty byly charakterizovány protonovým NMR a MS, m/z: 718 (M+1 – $1H_2O$).

Příklad 358

Obecný postup pro přípravu 1–oximinoderivátů sloučenin A, B a C

K roztoku 20 mg sloučeniny A, B nebo C a 20 mg hydroxylaminového derivátu z tabulky 9 ve 2 ml ethanolu se při teplotě místnosti přidá 0,02 ml pyridinu. Roztok se vaří 15 minut až 24 hodin pod zpětným chladičem, pak se zchladí na teplotu místnosti a zředí se methylenchloridem. Roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Čistý produkt je možno získat rychlou chromatografií nebo preparativní tlc na silikagelu nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi jako směs izomerů E a Z–oximu. Čištěné produkty je možno charakterizovat protonovým NMR a hmotovou spektrometrií.

Místo sloučenin A, B a C je při provádění svrchu uvedeného postupu možno použít amidové a esterové deriváty těchto látek, připravené při použití aminů z tabulky 6 a alkoholu z tabulky 2.

Tabulka 9

Oximy jako reakční činidla

Hydroxylamin
O–methylhydroxylamin
O–ethylhydroxylamin
O–benzylhydroxylamin
O–terc–butylhydroxylamin
O–(pentafluorbenzyl)hydroxylamin

O–allylhydroxylamin
O–fenylhydroxylamin
O–izobutylhydroxylamin
O–(2–chlor–6–fluorbenzyl)hydroxylamin
O–(4–methoxybenzyl)hydroxylamin.

Příklad 359

Obecný postup pro přípravu hydrazinylových derivátů sloučenin A, B a C

K roztoku 20 mg sloučeniny A, B a C a 20 mg hydrazinu z následující tabulky 10 ve 2 ml ethanolu se při teplotě místnosti přidá 0,02 ml pyridinu. Roztok se 15 minut až 24 hodin vaří pod zpětným chladičem, pak se zchladí na teplotu místnosti a zředí se methylenchloridem. Roztok se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, organická vrstva se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Čistý produkt je možno získat rychlou chromatografií nebo preparativní tlc na silikagelu nebo kapalinovou chromatografií v reverzní fázi jako směs izomerů E– a Z–oximu. Čištěné produkty je možno charakterizovat protonovým NMR a hmotovou spektrometrií. Obdobným způsobem je možno místo sloučeniny A, B a C v průběhu tohoto postupu použít amidové a esterové deriváty těchto látek, připravené při použití aminů z tabulky 6 a alkoholů z tabulky 2.

Tabulka 10

Hydrazinová reakční činidla

Methylhydrazin
N,N–dimethylhydrazin
terc–butylhydrazin
4–aminomorfolin
1–aminopyrrolidin
1–aminopiperidin
fenylhydrazin
4–(methyl)fenylhydrazin
benzylhydrazin
ethylhydrazinoacetát
2–(fluor)fenylhydrazin
1–amino–4–methylpiperazin
1–amino–4–(2–hydroxyethyl)piperazin
2,5–dichlorfenylhydrazin
methansulfonylhydrazid
izopropylsulfonylhydrazid
benzensulfonylhydrazid.

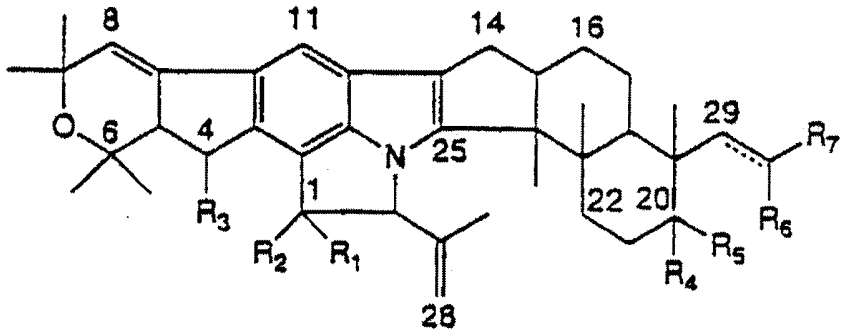
Příklad 360

N–ethyl–N–methyl–26–epinodulisporamid

K roztoku 5 mg N–ethyl–N–methylnodulisporamidu ve 2 ml acetonitrilu se přidá 1 ml triethylaminu. Roztok se 20 hodin vaří pod zpětným chladičem. Pak se roztok odpaří do sucha za sníženého tlaku. Získaný odparek se dále čistí rychlou chromatografií na silikagelu při použití směsi methanolu a methylenchloridu v poměru 1 : 9 jako elučního činidla, čímž se získá požadovaný výsledný produkt, který byl charakterizován protonovým NMR.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty kyseliny nodulisporové obecného vzorce I



(I),

kde

R_1 znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

3) alkenyl o 2 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkinyl o 2 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) cykloalkenyl o 5 až 8 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

přičemž substituenty na alkylových, alkenylových, alkinylových, cykloalkylových a cykloalkenylových skupinách jsou 1 až 3 zbytky, nezávisle volené ze skupiny

i) alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

ii) X–alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, kde X je atom kyslíku nebo $S(O)_m$,

iii) cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,

iv) hydroxyskupina,

v) atom halogenu,

vi) kyanoskupina,

vii) karboxyskupina,

viii) NY^1Y^2, kde Y^1 a Y^2 nezávisle znamenají vodík nebo alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

ix) alkanoylaminoskupina o 1 až 10 atomech uhlíku,

x) aroylaminoskupina s aroylovou částí, popřípadě substituovanou 1 až 3 zbytky ze skupiny R^f,

7) arylalkyl o 0 až 5 atomech uhlíku v alkylové části, v němž arylová část je popřípadě substituována 1 až 3 zbytky, nezávisle volenými ze skupin R^f,

8) perfluoralkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

9) 5– nebo 6–členný heterocyklický zbytek s 1 až 4 heteroatomy, nezávisle volenými ze skupiny kyslík, síra a dusík, popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, nezávisle volenými ze skupiny hydroxyskupina, oxoskupina, alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku a atom halogenu,

R_2, R_3 a R_4 nezávisle znamenají OR^a, OCO_2R^b, $OC(O)NR^cR^d$ nebo

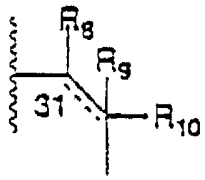
$R_1 + R_2$ společně znamená =O, $=NOR^a$ nebo $=N–NR^cR^d$,

R_4 a R_5 znamenají atomy vodíku nebo společně tvoří skupinu –O–,

R_7 znamená

1) CHO nebo

2) skupinu



R_8 znamená

1) vodík,

2) OR^a nebo

3) NR^cR^d,

R_9 znamená

1) vodík nebo

2) OR^a,

R_{10} znamená

1) CN,

2) $C(O)OR^b$,

3) $C(O)N(OR^b)R^c$,

4) $C(O)NR^cR^d$,

5) $NHC(O)OR^b$,

6) $NHC(O)NR^cR^d$,

7) CH_2R^a,

8) $CH_2OCO_2R^b$,

9) $CH_2OC(O)NR^cR^d$,

10) $C(O)NR^cNR^cR^d$, nebo

11) $C(O)NR^cSO_2R^b$,

$\equiv$ znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

R^a znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

3) alkenyl o 3 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkinyl o 3 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) alkanoyl o 1 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) alkenoyl o 3 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

7) alkinoyl o 3 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

8) aroyl, popřípadě substituovaný,

9) aryl, popřípadě substituovaný,

10) cykloalkanoyl o 3 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

11) cykloalkenoyl o 5 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

12) alkylsulfonyl o 1 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

13) cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

14) cykloalkenyl o 5 až 8 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

přičemž substituenty na alkylové, alkenylové, alkinylové, alkanoylové, alkenylové, alkinoylové, aroylové, arylové, cykloalkanoylové, cykloalkenoylové, alkylsulfonylové, cykloalkylové a cykloalkenylové skupině mohou být 1 až 10 skupin, které se nezávisle volí ze skupiny hydroxyskupina, alkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku, cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části, NR^gR^h, CO_2R^b, $CONR^bR^d$ a atom halogenu,

15) perfluoralkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

16) arylsulfonyl, popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, nezávisle volenými ze skupiny alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, perfluoralkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, nitroskupina, atom halogenu a kyanoskupina,

17) 5– nebo 6–heterocyklický zbytek, obsahující 1 až 4 heteroatomy ze skupiny kyslík, síra a dusík, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty, nezávisle volenými ze skupiny alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, alkenyl o 2 až 5 atomech uhlíku, perfluoralkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, aminoskupina, $C(O)NR^cR^d$, kyanoskupina, CO_2R^b a atom halogenu,

R^b znamená

1) atom vodíku,

2) aryl, popřípadě substituovaný,

3) alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkenyl o 3 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) alkinyl o 3 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) cykloalkyl o 3 až 15 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

7) cykloalkenyl o 5 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo

8) 5– až 10–členný, popřípadě substituovaný heterocyklický zbytek, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle volené ze skupiny kyslík, síra a dusík,

přičemž substituenty na arylové, alkylové, alkenylové, cykloalkylové, cykloalkenylové, heterocyklické nebo alkinylové skupině jsou 1 až 10 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny

i) hydroxyskupina,

ii) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

iii) oxoskupina,

iv) $SO_2NR^gR^h$,

v) arylalkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku v alkoxylové části,

vi) hydroxyalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

vii) alkoxyskupina o 1 až 12 atomech uhlíku,

viii) hydroxyalkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,

ix) aminoalkoxyskupina o 1 až 6 atomech uhlíku,

x) kyanoskupina,

xi) merkaptoskupina,

xii) (alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku)–$S(O)_m$,

xiii) cykloalkyl o 3 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty, nezávisle volenými z R^e,

xiv) cykloalkenyl o 5 až 7 atomech uhlíku,

xv) atom halogenu,

xvi) alkanoyloxyskupina o 1 až 5 atomech uhlíku,

xvii) $C(O)NR^gR^h$,

xviii) CO_2R^i,

xix) formyl,

xx) $–NR^gR^h$,

xxi) 5– až 9–členný heterocyklický zbytek, nasycený nebo částečně nenasycený, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle volené ze skupiny kyslík, síra a dusík a zbytek je popřípadě substituovaný 1 až 5 skupinami, které se nezávisle volí z R^e,

xxii) popřípadě substituovaný aryl, kde substituentem je 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 5 substituentů, nezávisle volených z R^e,

xxiii) popřípadě substituovaná arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části, kde substituentem na arylové skupině je 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 5 substituentů, nezávisle volených z R^e a

xxiv) perfluoralkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

R^c a R^d se nezávisle volí ze skupin ve významu R^b nebo

tvoří společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, 3– až 10–členný kruh, obsahující 0 až 2 další heteroatomy ze skupiny O, $S(O)_m$, a N, přičemž skupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí z R^g, hydroxyskupiny, thioxoskupiny a oxoskupiny,

R^e znamená

1) atom halogenu,

2) alkyl o 1 až 7 atomech uhlíku,

3) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) $–S(O)_mR^i$,

5) kyanoskupinu,

6) nitroskupinu,

7) $R^iO(CH_2)_v–$,

8) $R^iCO_2(CH_2)_v$–,

9) $R^iOCO(CH_2)_v$–,

10) popřípadě substituovaný aryl, kde substituentem mohou být 1 až 3 atomy halogenu, alkylové nebo alkoxylové skupiny vždy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo hydroxyskupiny,

11) $SO_2NR^gR^h$,

12) aminoskupinu,

R^f znamená

1) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

2) X–alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, kde X znamená atom kyslíku nebo $S(O)_m$,

3) alkenyl o 2 až 4 atomech uhlíku,

4) alkinyl o 2 až 4 atomech uhlíku,

5) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

6) NY^1Y^2, kde Y^1 a Y^2 nezávisle znamenají vodík nebo alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

7) hydroxyskupinu,

8) atom halogenu,

9) alkanoylaminoskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku,

R^g a R^h nezávisle znamenají

1) vodík,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou, aminoskupinou nebo CO_2R^i,

3) aryl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, 1,2–methyldioxyskupinou, alkoxyskupinou nebo alkylovou skupinou vždy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinou o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) arylalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, v němž arylová část je popřípadě substituována perfluoralkylovou skupinou o 1 až 3 atomech uhlíku nebo 1,2–methylendioxyskupinou,

5) alkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

6) alkanoyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

7) alkanoylalkyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkanoylové skupině a 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové skupině,

9) arylalkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkoxylové části,

10) aminokarbonyl,

11) alkylaminokarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části,

12) dialkylaminokarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v každé alkylové části, nebo

R^g a R^h tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány 3– až 7–členný kruh, obsahující 0 až 2 další heteroatomy ze skupiny O, $S(O)_m$ a N, a popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, nezávisle volenými ze skupin R^e a oxoskupiny,

R^i znamená

1) atom vodíku,

2) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

3) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

4) popřípadě substituovaný arylalkyl o 0 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, v němž se substituenty na arylové skupině v počtu 1 až 3 nezávisle volí z atomu halogenu, alkylové skupiny nebo alkoxyskupiny vždy o 1 až 6 atomech uhlíku a hydroxyskupiny,

m znamená 0 nebo 2 a

v znamená 0 nebo 2,

jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto kyselin,

s výjimkou kyseliny nodulisporové, kyseliny 29,30–dihydro–20,30–oxanodulisporové a kyseliny 31–hydroxy–20,30–oxa–29,30,31,32–tetrahydronodulisporové,

a kde

aryl znamená fenyl, pyrrolyl, izoxazolyl, pyrazinyl, pyridinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, triazinyl, thienyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, naftyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furo(2,3–b)pyridyl, 2,3–dihydrofuro-(2,3–b)pyridyl, benzoxazinyl, benzothiofenyl, chinolinyl, indolyl, 2,3–dihydrobenzofuranyl, benzopyranyl, 1,4–benzodioxanyl, indanyl, indenyl, fluorenyl, 1,2,3,4–tetrahydronaftalen,

za předpokladu, že v případě, že R_1 a R_2 znamenají =O, R_3 znamená OH, R_7 znamená skupinu 2), R_{10} znamená $C(O)OR^b$ a R_5 a R_6 společně tvoří –O– nebo znamenají atomy vodíku, pak R^b má význam, odlišný od atomu vodíku.

2. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

R_1 znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

3) alkenyl o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkinyl o 2 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) cykloalkenyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

přičemž substituenty na alkylové, alkenylové, alkinylové, cykloalkylové a cykloalkenylové skupině mohou být 1 až 3 substituenty, nezávisle volené ze skupiny

i) alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

ii) X–alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, kde X znamená O nebo $S(O)_m$,

iii) cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku,

iv) hydroxyskupina,

v) atom halogenu,

vi) kyanoskupina,

vii) karboxylová skupina,

viii) skupina NY^1Y^2, kde Y^1 a Y^2 nezávisle znamenají vodík nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

7) arylalkyl o 0 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, v němž arylová část je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty ze skupiny R^f,

8) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

9) 5– nebo 6–členný heterocyklický zbytek, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle volené z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny hydroxyskupina, oxoskupina, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku a atom halogenu,

R^8 znamená

1) atom vodíku,

2) OH,

3) NH_2,

R_9 znamená

1) atom vodíku nebo

2) OH,

R_{10} znamená

1) $C(O)OR^b$,

2) $C(O)N(OR^b)R^c$,

3) $C(O)NR^cR^d$,

4) $NHC(O)OR^b$,

5) $NHC(O)NR^cR^d$,

6) CH_2OR^a,

7) $CH_2OCO_2R^b$,

8) $CH_2OC(O)NR^cR^d$,

9) $C(O)NR^cNR^d$, nebo

10) $C(O)NR^cSO_2R^b$,

R^a znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

3) alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkinyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) alkanoyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) alkenoyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

7) alkinoyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

8) aroyl, popřípadě substituovaný,

9) aryl, popřípadě substituovaný,

10) cykloalkanoyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

11) cykloalkenoyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

12) alkylsulfonyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

13) cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

14) cykloalkenyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

přičemž substituentem na alkylové, alkenylové, alkinylové, alkanoylové, alkenoylové, alkinoylové, aroylové, arylové, cykloalkanoylové, cykloalkenoylové, alkylsulfonylové, cykloalkylové a cykloalkenylové skupině může být 1 až 10 skupin, které se nezávisle volí ze skupiny hydroxyskupina, alkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku, cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části, NR^gR^h, CO_2R^b, $CONR^cR^d$ a atom halogenu,

15) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

16) arylsulfonyl, popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, atom halogenu a kyanoskupina,

17) 5– nebo 6–členný heterocyklický zbytek, obsahující 1 až 4 heteroatomy ze skupiny kyslík, síra a dusík a popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny alkyl nebo perfluoralkyl vždy o 1 až 3 atomech uhlíku, aminoskupina, $C(O)NR^cR^d$, kyanoskupina, CO_2R^b, halogen nebo alkenyl o 2 až 3 atomech uhlíku,

R^b znamená

1) atom vodíku,

2) aryl, popřípadě substituovaný,

3) alkyl o 1 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkenyl o 3 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) alkinyl o 3 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) cykloalkyl o 5 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

7) cykloalkenyl o 5 až 7 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo

8) 5– až 10–členný heterocyklický zbytek, popřípadě substituovaný, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle volené ze skupiny kyslík, síra a dusík,

přičemž substituenty na arylové, alkylové, alkenylové, cykloalkylové, cykloalkenylové, heterocyklické nebo alkinylové skupiny je 1 až 10 substituentů, které se nezávisle volí ze skupiny

i) hydroxyskupina,

ii) alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

iii) oxoskupina,

iv) $SO_2NR^gR^h$,

v) arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,

vi) hydroxyalkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

vii) alkoxyskupina o 1 až 7 atomech uhlíku,

viii) hydroxyalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

ix) aminoalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

x) kyanoskupina,

xi) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

xii) (alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku)–$S(O)_m$,

xiii) cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty, nezávisle volenými ze skupin R^e,

xiv) cykloalkenyl o 5 až 6 atomech uhlíku,

xv) atom halogenu,

xvi) alkanoyloxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

xvii) $C(O)NR^gR^h$,

xviii) CO_2R^i,

xix) případně substituovaná arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části, kde substituentem na arylové části je 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 5 skupin, nezávisle zvolených z R^e,

xx) $-NR^gR^h$,

xxi) 5– až 6–členný heterocyklický zbytek, nasycený nebo částečně nenasycený, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle zvolené ze skupiny kyslík, síra a dusík a popřípadě substituovaný 1 až 5 substituenty, které se nezávisle volí ze skupin R^e a

xxii) případně substituovaný aryl, kde substituentem je 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 5 skupin, nezávisle volených z R^e,

R^e znamená

1) atom halogenu,

2) alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

3) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) $-S(O)_mR^i$,

5) kyanoskupinu,

6) aminoskupinu,

7) $R^iO(CH_2)_v-$,

8) $R^iCO_2(CH_2)_v-$,

9) $R^iOCO(CH_2)_v-$,

10) případně substituovaný aryl, nesoucí 1 až 3 substituenty ze skupiny atom halogenu, alkyl nebo alkoxyskupina vždy o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupina nebo

11) $SO_2NR^gR^h$,

R^f znamená

1) methyl,

2) X–alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku, kde X znamená O nebo $S(O)_m$.

3) atom halogenu,

4) acetylaminoskupinu,

5) trifluormethyl,

6) NY^1Y^2, kde Y^1 a Y^2 nezávisle znamenají vodík nebo methyl a

7) hydroxyskupinu,

R^gR^h nezávisle znamenají

1) vodík,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou, aminoskupinou nebo CO_2R^i,

3) popřípadě substituovaný aryl, kde substituentem je atom halogenu, 1,2–methylendioxyskupina, alkoxyskupina nebo alkyl vždy o 1 až 7 atomech uhlíku nebo perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) arylalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, v němž arylová část je popřípadě substituována perfluoralkylovou skupinou o 1 až 3 atomech uhlíku nebo 1,2–methylendioxyskupinou,

5) alkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkoxylové části,

6) alkanoyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

7) alkanoylalkyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkanoylové a 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části,

9) arylalkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkoxylové části,

10) aminokarbonyl,

11) alkylaminokarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části,

12) dialkylaminokarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v každé alkylové části nebo

R^g a R^h tvoří s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, 5– až 6–členný kruh, obsahující 0 až 2 další heteroatomy ze skupiny O, $S(O)_m$ a N a popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupin R^e a oxoskupiny,

R^i znamená

1) atom vodíku,

2) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

3) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

4) případně substituovaný arylalkyl o 0 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, kde arylová skupina je substituována 1 až 3 substituenty, nezávisle volenými ze skupiny atom halogenu, alkyl nebo alkoxyskupina vždy o 1 až 4 atomech uhlíku a hydroxyskupina,

ostatní skupiny mají význam, uvedený ve vzorci I, aryl má význam, uvedený v nároku 1.

3. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1 obecného vzorce I, kde

R_1 znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

3) alkenyl o 2 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkinyl o 2 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

přičemž substituenty na alkylové, alkenylové a alkinylové skupině jsou 1 až 3 skupiny, nezávisle zvolené ze skupin

i) methyl,

ii) X–methyl, kde X je O nebo $S(O)_m$, a

iii) atom halogenu,

5) arylalkyl o 0 až 1 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž arylová část je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, nezávisle zvolenými z R^f,

6) trifluormethyl,

R^8 znamená

1) atom vodíku,

2) OH nebo

3) NH_2,

R_9 znamená

1) atom vodíku nebo

2) OH,

R_{10} znamená

1) $C(O)OR^b$,

2) $C(O)N(OR^b)R^c$,

3) $C(O)NR^cR^d$,

4) $NHC(O)OR^b$,

5) $NHC(O)NR^cR^d$,

6) CH_2OR^a,

7) $CH_2OCO_2R^b$,

8) $CH_2OC(O)NR^cR^d$,

9) $C(O)NR^cNR^d$, nebo

10) $C(O)NR^cSO_2R^b$,

R^a znamená

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

3) alkenyl o 3 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkinyl o 3 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) alkanoyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) aroyl, popřípadě substituovaný,

7) cykloalkanoyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

8) cykloalkenoyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

9) alkylsulfonyl o 1 až 3 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

přičemž substituenty na alkylové, alkenylové, alkinylové, alkanoylové, aroylové, cykloalkanoylové, cykloalkenoylové a alkylsulfonylové skupině jsou 1 až 5 skupin, nezávisle volených z hydroxyskupiny, alkoxyskupiny o 1 až 2 atomech uhlíku, arylalkoxyskupiny o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části, NR^gR^h, CO_2R^b, $CONR^cR^d$ a atomu halogenu,

10) trifluormethyl,

11) arylsulfonyl, popřípadě substituovaný 1 až 3 skupinami, nezávisle volenými ze skupiny methyl, trifluormethyl a atom halogenu,

12) 5– nebo 6–členný heterocyklický zbytek, obsahující 1 až 4 heteroatomy ze skupiny kyslík, síra a dusík a popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty, nezávisle volenými ze skupiny methyl, trifluormethyl, $C(O)NR^cR^d$, CO_2R^b, a atom halogenu,

R^b znamená

1) atom vodíku,

2) aryl, popřípadě substituovaný,

3) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) alkinyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

7) cykloalkenyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo

8) případně substituovaný 5– až 6–členný heterocyklický zbytek, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle volené ze skupiny kyslík, síra a dusík,

přičemž substituenty na arylové, alkylové, alkenylové, cykloalkylové, cykloalkenylové, heterocyklické nebo alkinylové skupině je 1 až 10 substituentů, nezávisle volených ze skupiny

i) hydroxyskupina,

ii) alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

iii) oxoskupina,

iv) $SO_2NR^gR^h$,

v) arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,

vi) hydroxyalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

vii) alkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

viii) hydroxyalkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

ix) aminoalkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

x) kyanoskupina,

xi) (alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku)–$S(O)_m$,

xii) cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty, které se nezávisle volí z R^e,

xiii) cykloalkenyl o 5 až 6 atomech uhlíku,

xiv) atom halogenu,

xv) alkanoyloxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

xvi) $C(O)NR^gR^h$,

xvii) CO_2R^i,

xviii) $-NR^gR^h$,

xix) 5– až 6–členný heterocyklický zbytek, nasycený nebo částečně nenasycený, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle zvolené ze skupiny kyslík, síra a dusík a popřípadě substituovaný 1 až 5 skupinami, nezávisle volenými z R^e,

xx) případně substituovaný aryl, kde substituenty jsou 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 5 skupin, nezávisle zvolených z R^e,

xxi) případně substituovaná arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části, kde substituentem na arylové části je 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 5 skupin, nezávisle zvolených ze skupin R^e, a

xxii) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

R^e znamená

1) atom halogenu,

2) alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

3) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) $-S(O)_mR^i$,

5) kyanoskupinu,

6) $R^iO(CH_2)_v-$,

7) $R^iCO_2(CH_2)_v-$,

8) $R^iOCO(CH_2)_v-$,

9) případně substituovaný aryl, kde substituentem jsou 1 až 3 atomy halogenu, alkyl nebo alkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku nebo hydroxyskupina,

10) $SO_2NR^gR^h$ nebo

11) aminoskupina,

R^f znamená

1) methyl,

2) X–alkyl o 1 až 2 atomech uhlíku, kde X znamená O nebo $S(O)_m$,

3) trifluormethyl,

4) NY^1Y^2, kde Y^1 a Y^2 nezávisle znamenají vodík nebo methyl,

5) hydroxyskupinu,

6) atom halogenu a

7) acetylaminoskupinu,

R^g a R^h nezávisle znamenají

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou, aminoskupinou nebo skupinou CO_2R^i,

3) aryl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, 1,2–methylendioxyskupinou, alkoxyskupinou nebo alkylovou skupinou vždy o 1 až 7 atomech uhlíku nebo perfluoralkylem o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) arylalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, popřípadě substituovaný na arylové části perfluoralkylovou skupinou o 1 až 3 atomech uhlíku nebo 1,2–methylendioxyskupinou,

5) alkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkoxylové části,

6) alkanoyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

7) alkanoylalkyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkanoylové a 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části,

9) arylalkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkoxylové části,

10) aminokarbonyl,

11) alkylaminokarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části,

12) dialkylaminokarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v každé alkylové části, nebo

R^g a R^h tvoří spolu s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, 5– nebo 6–členný kruh, obsahující 0 až 2 další heteroatomy ze skupiny O, $S(O)_m$ a N a popřípadě substituovaný 1 až 3 skupinami, nezávisle zvolenými z R^e a oxoskupiny,

R^i znamená

1) atom vodíku,

2) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

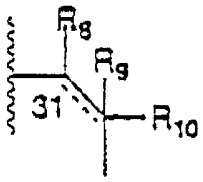
3) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

4) případně substituovaný arylalkyl o 0 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž arylová skupina je popřípadě substituována 1 až 3 skupinami, nezávisle zvolenými z atomu halogenu, alkylové skupiny a alkoxyskupiny vždy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo hydroxyskupiny a

ostatní symboly mají význam, uvedený ve vzorci I, aryl má význam uvedený v nároku 1.

4. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R_7 znamená skupinu CHO.

5. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R_7 znamená fragment



kde

R_{10} znamená

1) $C(O)OR^b$,

2) $C(O)N(OR^b)R^c$,

3) $C(O)NR^cR^d$,

4) $C(O)NR^cNR^cR^d$ nebo

5) $C(O)NR^cSO_2R^b$,

R_8, R_9, R^b, R^c a R^d mají význam, uvedený v nároku 1, aryl má význam uvedený v nároku 1.

6. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 5 obecného vzorce I, kde

R_{10} znamená $C(O)OR^b$

R^b znamená

1) aryl, popřípadě substituovaný,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

3) alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkinyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo

6) 5– až 6–členný heterocyklický zbytek, popřípadě substituovaný, obsahující 1 až 4 heteroatomy, které se nezávisle volí ze skupiny kyslík, síra a dusík,

přičemž substituenty na arylové, alkylové, alkenylové, cykloalkylové, heterocyklické nebo alkinylové skupině mohou být 1 až 10 substituentů, nezávisle zvolených ze skupiny

i) hydroxyskupina,

ii) alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

iii) oxoskupina,

iv) $SO_2NR^gR^h$,

v) arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části,

vi) hydroxyalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

vii) alkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

viii) hydroxyalkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

ix) aminoalkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

x) kyanoskupina,

xi) (alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku)–$S(O)_m$,

xii) cykloalkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 4 skupinami ve významu R^e,

xiii) cykloalkenyl o 5 až 6 atomech uhlíku,

xiv) atom halogenu,

xv) alkanoyloxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

xvi) $C(O)NR^gR^h$,

xvii) CO_2R^i,

xviii) $–NR^gR^h$,

xix) 5– nebo 6–členný heterocyklický kruh, nasycený nebo částečně nenasycený a obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle zvolené ze skupiny kyslík, síra a dusík a popřípadě dále substituovaný 1 až 5 skupinami ve významu R^e,

xx) aryl, popřípadě substituovaný, v němž substituentem je 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 5 skupin, nezávisle zvolených z R^e,

xxi) aryl(alkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku), popřípadě substituovaná, kde substituentem na arylové části, je 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 4 skupiny, nezávisle zvolené z R^e,

xxii) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

R^e znamená

1) atom halogenu,

2) alkyl o 1 až 7 atomech uhlíku,

3) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) nitroskupinu,

6) $R^iOC(O)(CH_2)_v$,

8) $SO_2NR^gR^h$,

v znamená O,

R^g a R^h nezávisle znamenají

1) atom vodíku,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou nebo Cl_2R^b,

3) aryl, popřípadě substituovaný atomem halogenu, 1,2–methylendioxyskupinou, alkylovou skupinou o 1 až 7 atomech uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinou o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) alkanoyl o 1 až 5 atomech uhlíku, nebo

R^g a R^h tvoří společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, 3– až 7–členný kruh, obsahující 0 až 2 další heteroatomy ze skupiny O, $S(O)_m$ a N a popřípadě substituovaný 1 až 3 skupinami, nezávisle volenými z R^e a oxoskupin,

R^i znamená

1) vodík nebo

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

m znamená 0 až 2 a

aryl má význam, uvedený v nároku 1, ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 5.

7. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 5 obecného vzorce I, kde

R^{10} znamená

1) $C(O)N(OR^b)R^c$,

2) $C(O)NR^cR^d$,

3) $C(O)NR^cNR^cR^d$ nebo

4) $C(O)NR^cSO_2R^i$,

R^b, R^c, R^d a R^i mají význam, uvedený v nároku 5, aryl má význam, uvedený v nároku 1.

8. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 3 obecného vzorce I, kde

R^{10} znamená $C(O)NR^cR^d$ a

R^c a R^d mají význam, uvedený v nároku 3, aryl má význam, uvedený v nároku 1.

9. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 5 obecného vzorce I, kde

R_{10} znamená $C(O)NR^cR^d$,

R^b znamená

1) atom vodíku,

2) aryl, popřípadě substituovaný,

3) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

4) alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

5) alkinyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

6) cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný,

7) cykloalkenyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nebo

8) případně substituovaný 5– až 6–členný heterocyklický zbytek, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle zvolené ze skupiny kyslík, síra a dusík,

přičemž substituenty na arylové, alkylové, alkenylové, cykloalkylové, cykloalkenylové, heterocyklické nebo alkinylové skupině tvoří 1 až 10 zbytků, které se nezávisle volí ze skupiny

i) hydroxyskupina,

ii) alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku

iii) oxoskupina,

iv) $SO_2NR^gR^h$,

v) arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části,

vi) hydroxyalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

vii) alkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

viii) hydroxyalkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

ix) aminoalkoxyskupina o 1 až 4 atomech uhlíku,

x) kyanoskupina,

xi) alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku)–$S(O)_m$,

xii) alkyl o 5 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 4 substituenty, které se nezávisle volí z R^e,

xiii) cykloalkenyl o 5 až 6 atomech uhlíku,

xiv) atom halogenu,

xv) alkanoyloxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku,

xvi) $C(O)NR^gR^h$,

xvii) CO_2R^i,

xviii) $-NR^gR^h$,

xix) 5– až 6–členný heterocyklický zbytek, nasycený nebo částečně nenasycený, obsahující 1 až 4 heteroatomy, nezávisle zvolené ze skupiny kyslík, síra a dusík a popřípadě substituovaný 1 až 5 skupinami, nezávisle volenými z R^e,

xx) případně substituovaný aryl, kde substituenty jsou 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 5 skupin, nezávisle zvolených z R^e,

xxi) případně substituovaná arylalkoxyskupina o 1 až 3 atomech uhlíku v alkoxylové části, kde substituentem na arylové části je 1,2–methylendioxyskupina nebo 1 až 5 skupin, nezávisle zvolených ze skupin R^e, a

xxii) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

R^c a R^d se nezávisle volí ze skupin ve významu R^b nebo

tvoří společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, 3– až 10–členný kruh, obsahující 0 až 2 další heteroatomy ze skupiny O, $S(O)_m$, a N, přičemž skupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí z R^g, hydroxyskupiny, thioxoskupiny a oxoskupiny,

R^e znamená

1) atom halogenu,

2) alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

3) perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) $R^iO(CH_2)_v–$,

5) $R^iCO_2(CH_2)_v–$,

6) $R^iOCO(CH_2)_v–$,

7) $SO_2NR^gR^h$,

8) aminoskupinu,

v znamená O,

R^gR^h nezávisle znamenají

1) vodík,

2) alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou, aminoskupinou nebo CO_2R^i,

3) popřípadě substituovaný aryl, kde substituentem je atom halogenu, 1,2–methyldioxyskupina, alkoxyskupina nebo alkyl vždy o 1 až 7 atomech uhlíku nebo perfluoralkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,

4) arylalkyl o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části, v němž arylová část je popřípadě substituována perfluoralkylovou skupinou o 1 až 3 atomech uhlíku nebo 1,2–methylendioxyskupinou,

5) alkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkoxylové části,

6) alkanoyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

7) arylalkoxykarbonyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkoxylové části,

8) aminokarbonyl, nebo

R^g a R^h tvoří s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, 5– až 6–členný kruh, obsahující 0 až 2 další heteroatomy ze skupiny O, $S(O)_m$ a N a popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupin R^e a oxoskupiny,

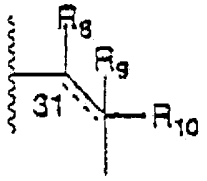
R^i znamená

1) atom vodíku,

2) popřípadě substituovaná alkyl o 0 až 6 atomech uhlíku, v němž substituentem je aryl, popřípadě substituovaný 1 až 3 skupinami, které se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, alkyl nebo alkoxyskupina vždy o 1 až 6 atomech uhlíku nebo hydroxyskupina a

ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 5, aryl má význam, uvedený v nároku 1.

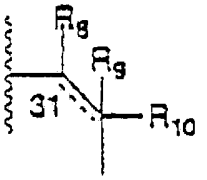
10. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R_7 znamená fragment



R_{10} znamená CH_2OR^a, $NHC(O)OR^b$ nebo $NHC(O)NR^cR^d$,

R_8, R_9, R^a, R^b, R^c, R^d a ––– mají význam, uvedený v nároku 1, aryl má význam, uvedený v nároku 1.

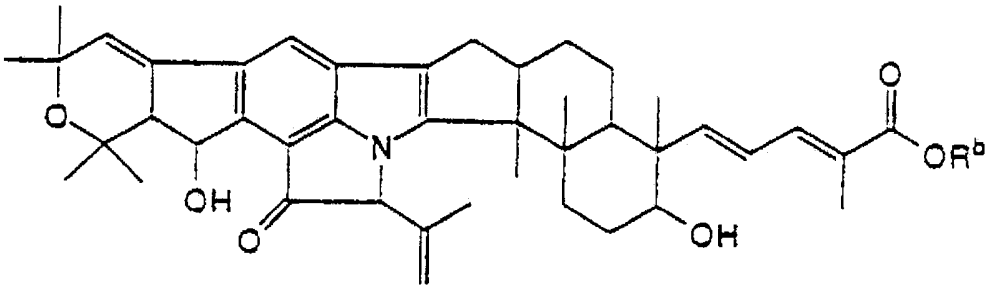
11. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R_7 znamená fragment



R_{10} znamená CO_2H a

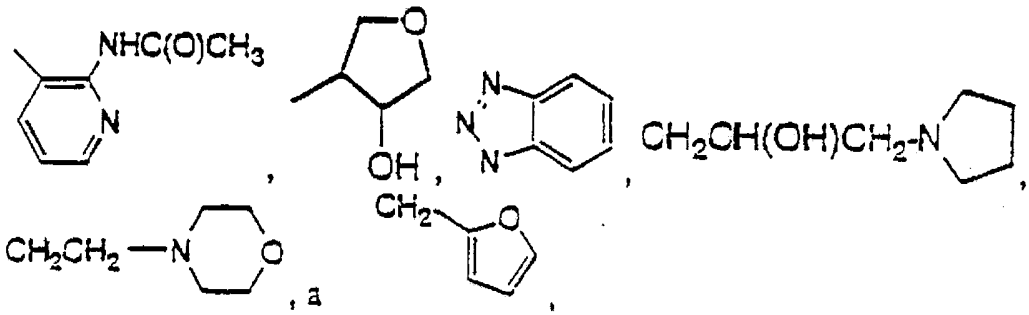
R_8, R_9 a ---- mají význam, uvedený v nároku 1, aryl má význam, uvedený v nároku 1.

12. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1, obecného vzorce



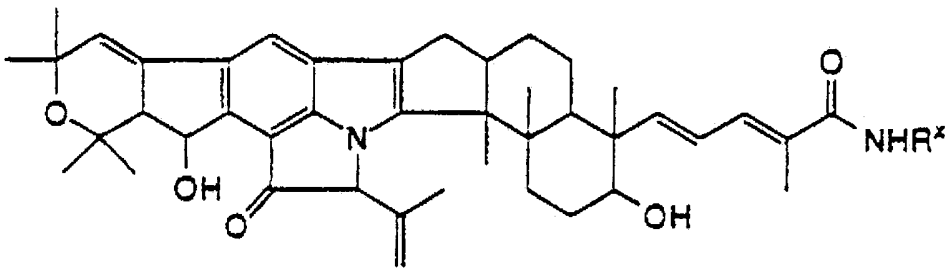
kde R^b se volí ze skupiny

CH_3, CH_2CH_3, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2N(CH(CH_3)_2)_2$, $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH(OH)CH_2N(CH(CH_3)_2)_2$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $CH_2Ph(4–NO_2)$, $CH_2Ph(3–NO_2)$, CH_2CF_3, $CH_2CH_2CH_2C(=O)CH_3$, $CH_2CH_2CH_2Ph$, $CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_3$, $CH(CF_3)_2$, $CH_2Ph(2–CF_3)$,



kde Ph znamená fenylovou skupinu.

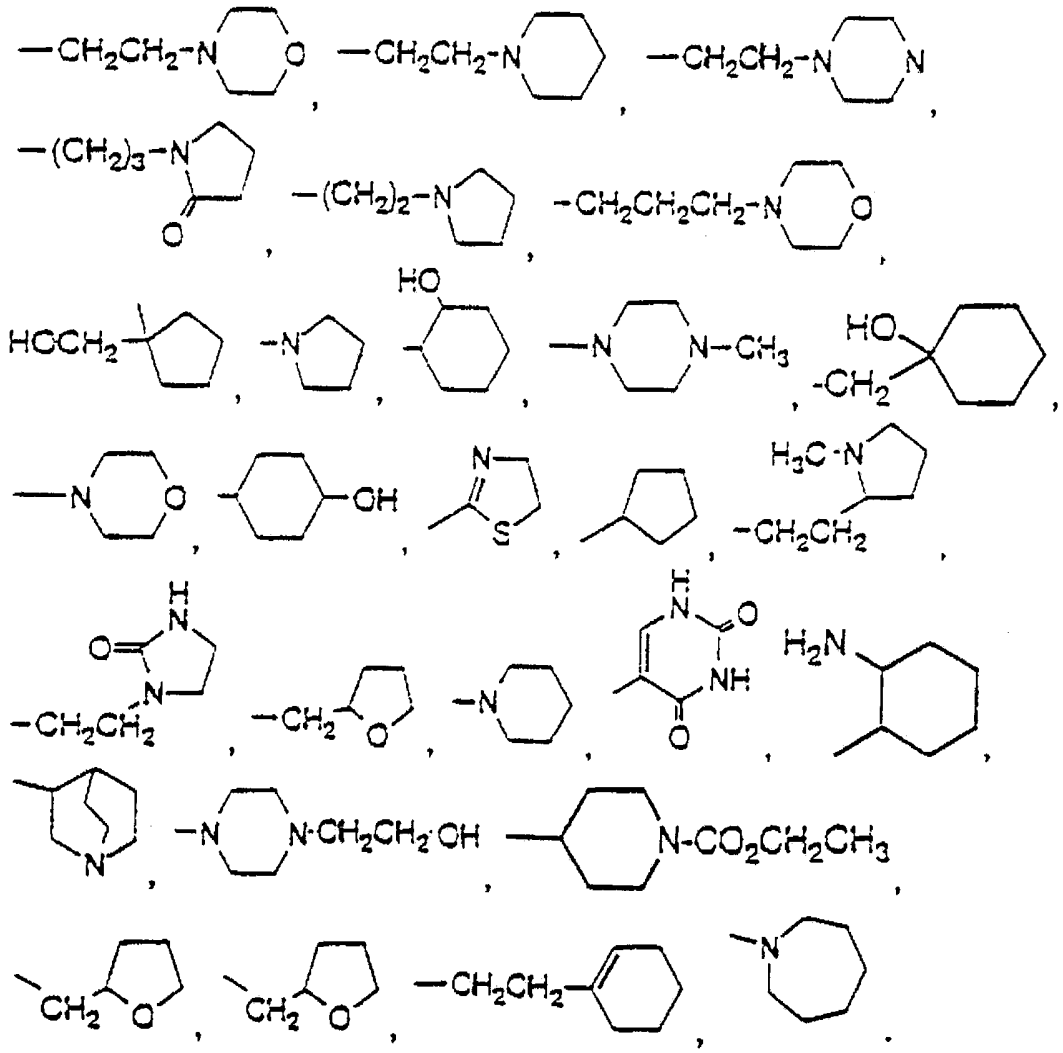
13. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1, obecného vzorce



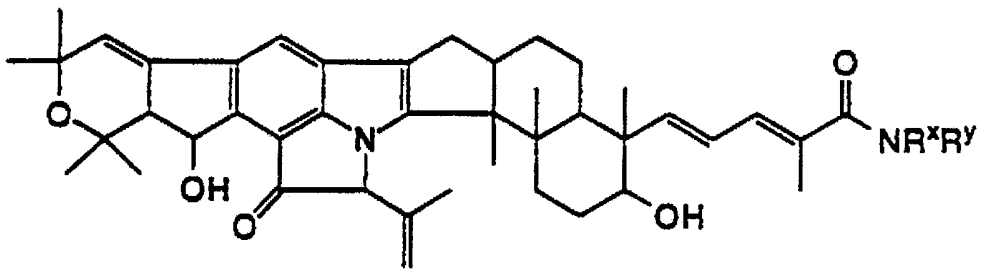
v nichž R^x se volí ze skupiny

H, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_3$, $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2OH, $CH(CO_2CH_3CH_2OH$, $CH_2CO_2CH_3$, $CH_2CH(OCH_2CH_3)_2$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $CH(CH_3)(CH_2)_3C(CH_3)_2OH$, $(CH_2)_3OH$, $(CH_2)_4OH$, $(CH_2)_5OH$, $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $NHC(CH_3)_3$, CH_2CN, $(CH_2)_6OH$, $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH(CH_2OH)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_3$, CH_2CONH_2, $CH(CH_3)(CH_2OH)_2$, $CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH(CH_2OH)(CH_2)_3CH_3$, $CH(CH_2OCH_3)CH_3$, $(CH_2)_2SH$, $(CH_2)_4NH_2$, $CH_2CH_2SO_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_3$,

$CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$, $(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $(CH_2)_3N(CH_3)_2$, OCH_2CH_3, $CH_2CH(OH)CH_2OH$, OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, c–C_3H_5, c–C_6H_{11}, $(CH_2)_3OCH_2CH_3$, $CH_2CH{=}CH_2$, $C(CH_2CH_3)(CH_2OH)_2$, $CH_2C{\equiv}CH$, $CH_2CO_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F, $(CH_2)_3O(CH_2)_{11}CH_3$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2OCH_2$-CH_2NH_2, CH_2CF_3, $NHCH_2CO_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CO_2CH_3$, $C(CH_3)_2CH_2C(O)CH_3$, $CH(CO_2CH_2CH_3)_2$, CH_2CH_3, $CH(CH_2CH_2CH_3)CO_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2C{\equiv}CH$, $(CH_2)_4CH_3$, $CH(CH_2CH_2CH_3)_2$, $(CH_2)_5CH_3$, $CH_2CH_2CO_2H$, $CH(CH(CH_3)_2)$-CO_2CH_3, OCH_2CO_2H, $CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$, $CH(CH(CH)_3)_2CH_2OH$, $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, $(CH_2)CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)$-OH, $(CH_2)_3CH_3$, $(CH_2)_2OCH_2CH_3$, 1–adamantyl, $(CH_2)_8CH_3$, $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3NHCH_3$, $(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$,

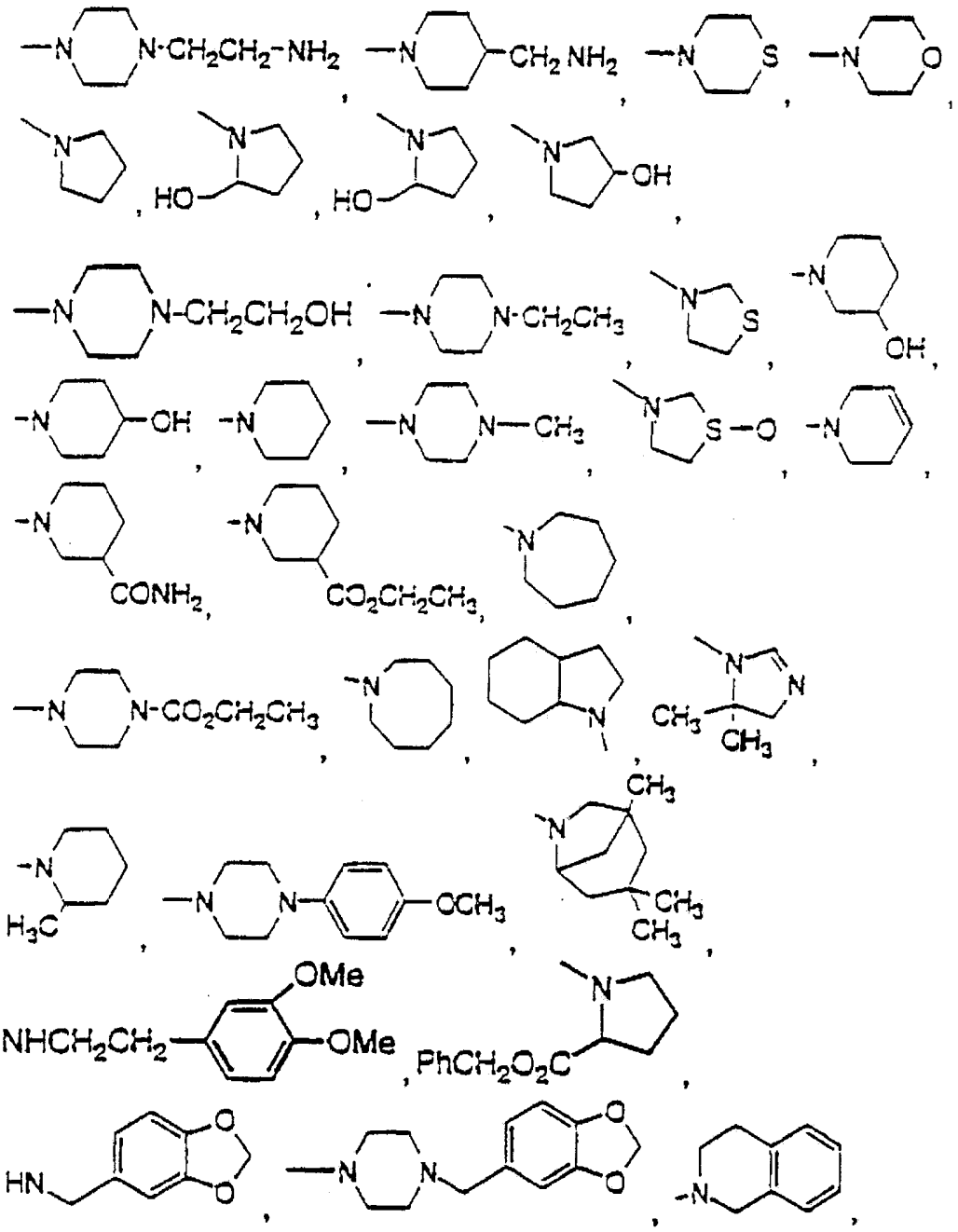


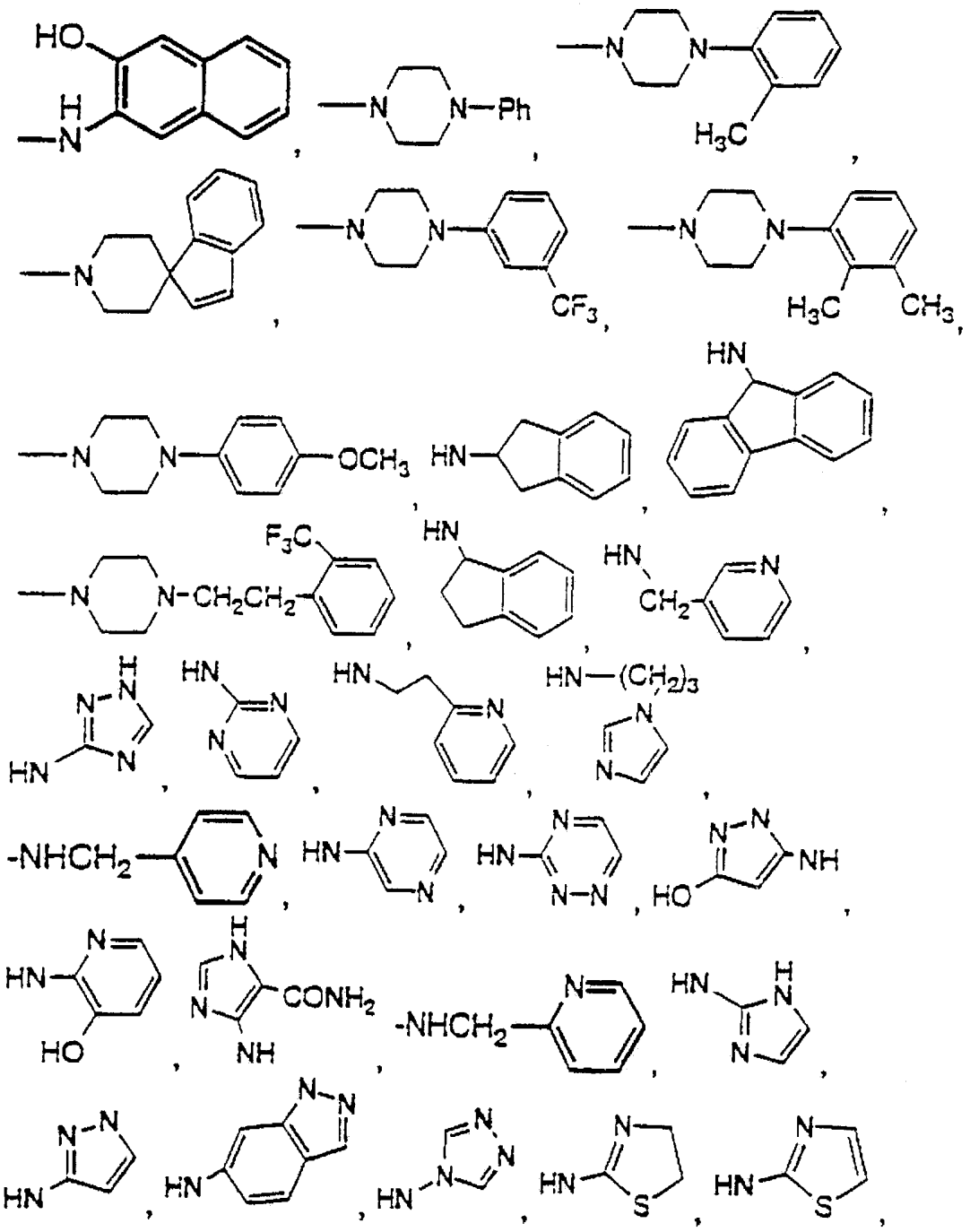
14. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1, obecného vzorce

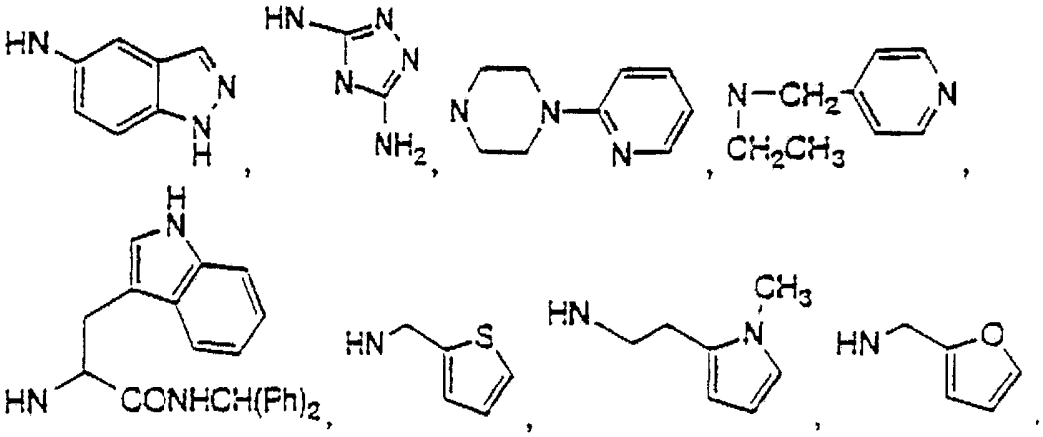


v nichž NR^xR^y se volí ze skupiny

$N(CH_3)CH_2C{\equiv}N$, $N(CH_3)CH_2CH_3$, $N(CH_3)CH(CH_3)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$, $N(CH_2CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $N(CH_2CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $N(CH_2CH{=}CH_2)_2$, $N(CH_3)CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH(CH_3)OH)_2$, $N(CH_2CH_3)_2$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $N(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$, $N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$, $N(CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$, $N(CH_3)_2$, $N(CH_2CH_2CH_3)_2$, $N((CH_2)_2CH_3)CH_2CH_2OH$, $N(CH_3)CH_2C{\equiv}CH$, $N((CH_2)_8CH_3)_2$, $N((CH_2)_7CH_3)_2$, $N(CH_3)(CH_2)_2NHCH_3$, $N(CH_3)(CH_2)_3NH_2$, $NHCH(CH_2OH)CH_2Ph$, NHPh-(2–OH, 4–CH_3), $NHCH_2Ph(4–NH_2)$, NHPh(4–Cl), $NHPh(4–CH_2CH_2OH)$, $NHPh(2–CH_2-CH_2OH)$, $NHCH_2CH_2Ph$, $NHPh(2–CH_2OH)$, $NHPh(3–N(CH_3)_2$, $NHPh(4–SO_2NH_2)$, NHNHPh, $NHPh(2–CONH_2)$, $NHCH_2CH_2Ph(4–OH)$, $NHCH_2CH_2Ph(4–SO_2NH_2)$, $NHPh(2–NH_2)$, $NHCH(CH_2CH(CH_3)_2)CO_2CH_2Ph$, $NHSO_2CH_2Ph(4–C(CH_3)_3)$, $NHSO_2CH_2Ph$, NHNHPh(2–F), $NHCH_2Ph(4–CF_3)$, $NHPh(4–OCH_2Ph)$, $NHPh(4–SCH_3)$, $NHCH(CH_2Ph)-CO_2CH_2CH_3$, $NHCH(CH_2Ph)CO_2CH_3$, $NHCH_2Ph(4–OCH_3)$, $NHCH_2–1–naftyl$, NHPh(4–F), $NHCH_2Ph(2–F)$, $NHCH_2CH(Ph)OH$, $NHCH_2CH_2Ph(4–F)$, $NHC(CH_3)_2CH_2Ph(3–F)$, NHPh(3,4–diF), $NHCH_2Ph(3–CH_3)$, $NHNH(3–CH_3)Ph$, $NHCH_2Ph(2–Cl)$, $NHCH_2Ph(2,4–diCl)$, NHNHPh(4–CH_3), $NHCH_2Ph(4–Cl)$, $NH(CH_2)_3Ph$, $NHCH_2CH_2Ph(4–Cl)$, $NHCH_2CH_2N(CH_3)Ph$, $NHCH_2Ph(3–CF_3)$, $NHCH_2Ph(2–CF_3$, $NH(CH_2)_4Ph$, $N(CH_3)CH-(CH_3)CH(CH_3)Ph$, $N(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)Ph$, $N(CH_2Ph)(CH_2)_3CH_3$, $NHOCH_2PH$, $NCH_2Ph(2,6–diF)$, $N(CH_3)CH(CH_3)Ph$, $NHCH(CH_3)Ph$, $N(CH_3)CH_2Ph$, $NHCH_2Ph(3,4–diCl)$, $N(CH_3)CH(CH_3)Ph$, $N(CH_2Ph)CH_2CH_2Ph$, $NHNHCH_2Ph$, $NHCH_2Ph(2,4–diF)$, NHNHPh-(2,5–diCl), $NHCH_2Ph(3–F)$, $NHCH(Ph)CH_2Ph$, $NHCH_2Ph(3,4–diOH)$, $NHCH_2Ph(3,4–diOCH_3)$, $N(CH_3)CH_2Ph$, $N(CH_2CH_3)CH_2Ph$, $N(CH_3)CH(CH_3)Ph$, $NHCH_2CH_2(3–F)Ph$, $NHCH(CH_2Ph)CH_2OH$,

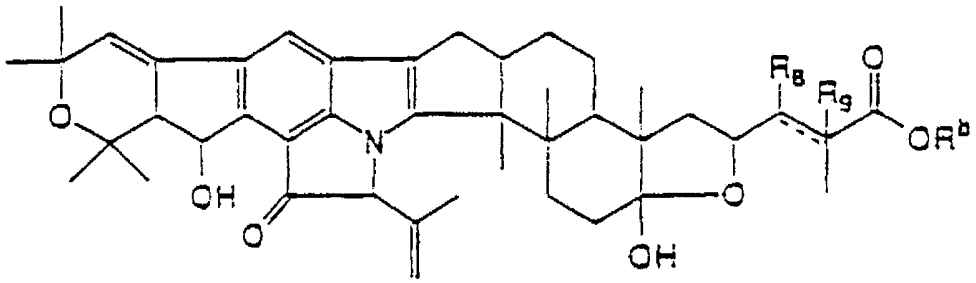






kde Ph se fenylová skupina a Me je methylová skupina.

15. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1, obecného vzorce



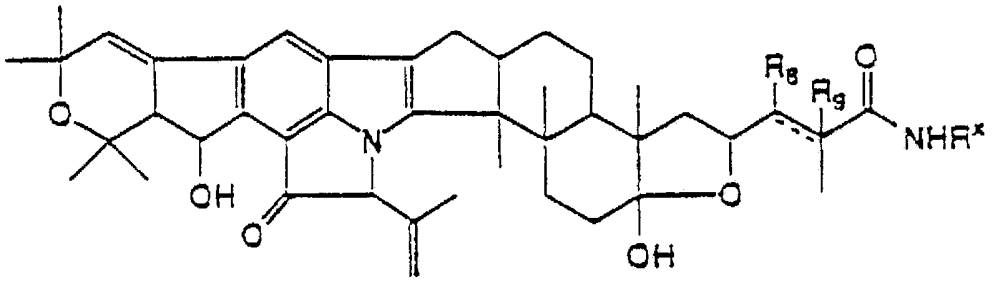
v němž

R_8 a R_9 znamenají atomy vodíku a jsou spojeny dvojnou vazbou, nebo

R_8 znamená hydroxyskupinu, R_9 znamená atom vodíku, přičemž symboly jsou spojeny jednoduchou vazbou a

R^b má význam, uvedený v nároku 12.

16. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1, obecného vzorce



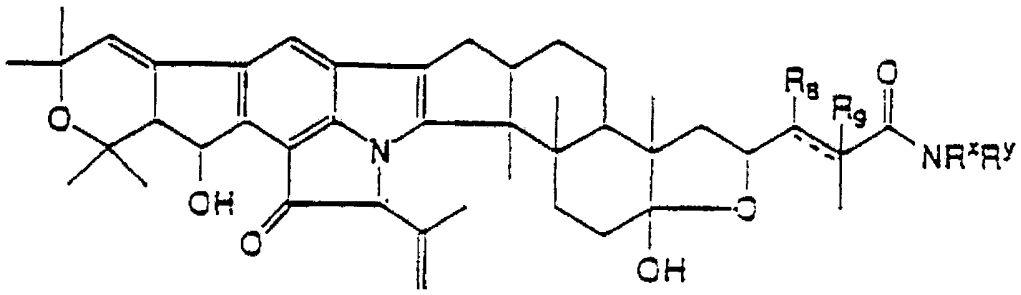
v nichž

R_8 a R_9 znamenají atomy vodíku a jsou spojeny dvojnou vazbou, nebo

R_8 znamená hydroxyskupinu, R_9 atom vodíku a uhlíkové atomy, nesoucí tyto symboly jsou spojeny jednoduchou vazbou,

R^x má význam, uvedený v nároku 13.

17. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1, obecného vzorce



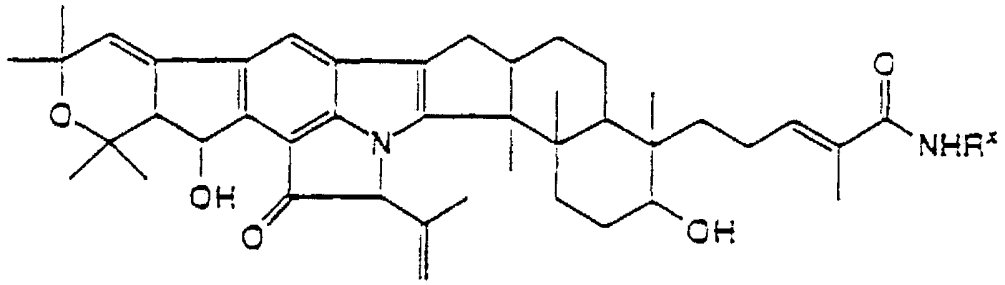
kde

R_8 a R_9 znamenají atomy vodíku a uhlíkové atomy jsou spojeny dvojnou vazbou nebo

R_8 znamená hydroxyskupinu, R_9 atom vodíku a uhlíkové atomy jsou spojeny jednoduchou vazbou,

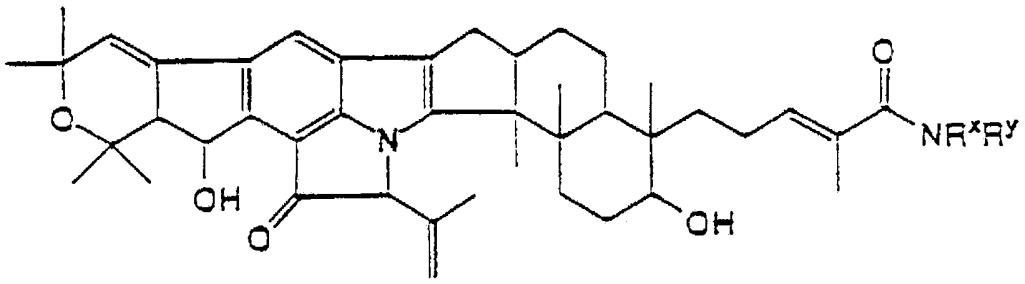
NR^xR^y má význam, uvedený v nároku 14.

18. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1, obecného vzorce



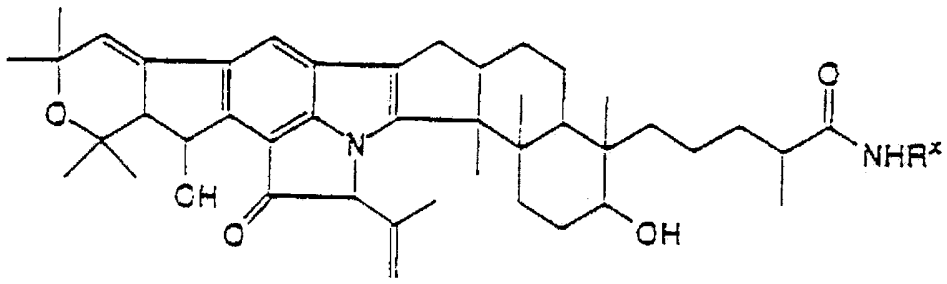
kde R^x má význam, uvedený v nároku 13.

19. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1, obecného vzorce



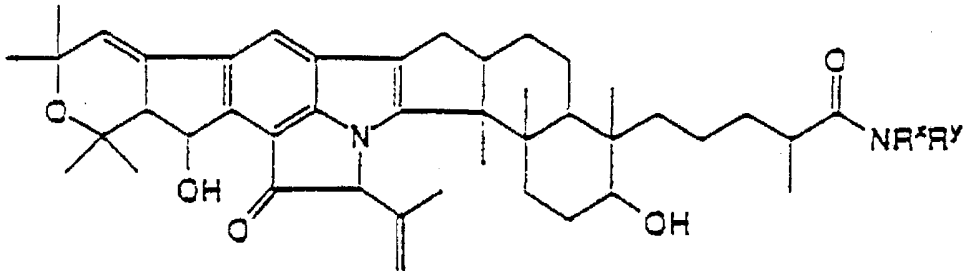
v nichž NR^xR^y má význam, uvedený v nároku 14.

20. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1, obecného vzorce



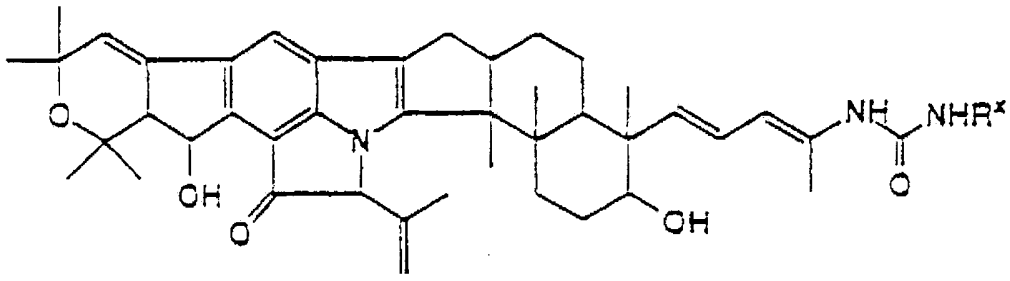
kde R^x má význam, uvedený v nároku 13.

21. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1, obecného vzorce



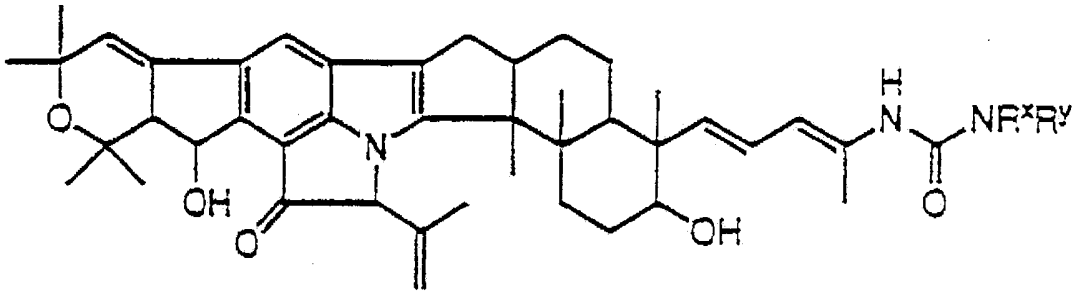
kde NR^xR^y má význam, uvedený v nároku 14.

22. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1, obecného vzorce



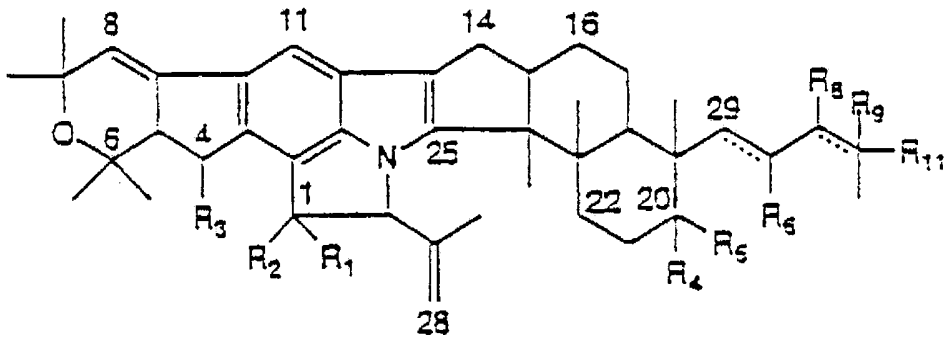
kde R^x má význam, uvedený v nároku 13.

23. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1, obecného vzorce



kde NR^xR^y má význam, uvedený v nároku 14.

24. Deriváty kyseliny nodulisporové podle nároku 1, obecného vzorce



kde

R_1 až R_6, R_8 a R_9 mají význam, uvedený v nároku 1,

R_{11} znamená

1) COCl,

2) CON_3 nebo

3) NCO,

aryl má význam, uvedený v nároku 1.

25. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje derivát kyseliny nodulisporové podle nároku 1 spolu s farmaceutickým nosičem.

26. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje anthelmintickou látku.

27. Farmaceutický prostředek podle nároku 26, **vyznačující se tím**, že jako anthelmintický prostředek obsahuje ivermectin, avermectin, abamectin, emamectin, eprinamectin, doramectin, fulladectin, moxidectin, interceptor a nemadectin, thiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, alebndazol, cyklobendazol, febantel, thiophanát, tetramisol, levamisol, butamisol, pyrantel, pamoát, aoxantel nebo morantel.

28. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje fipronil, lufenuron nebo agonistu ecdosynu.

Konec dokumentu