

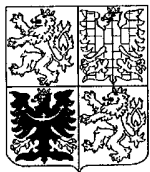
PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 -1394

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.10.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.10.1997 22.09.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/960400 1998/158269**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/22941**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/21864**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 H 17/08

C 07 H 17/00

A 61 K 31/7048

A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US;

(72) Původce:

Or Yat Sun, Libertyville, IL, US;

Griesgraber George, Eagan, MN, US;

Li Leping, Foster City, CA, US;

Chu Daniel T., Santa Clara, CA, US;

(74) Zástupce:

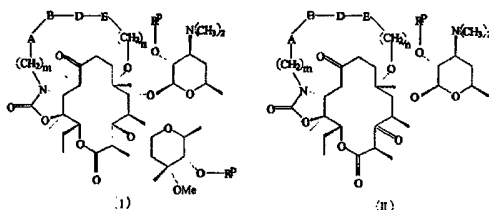
Jírotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Erythromycinové deriváty s 6,11-přemostěním

(57) Anotace:

Erythromycinové sloučeniny s 6,11-přemostěním a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery s antibakteriální účinností obecného vzorce (I) nebo (II) a způsob jejich přípravy. Kompozice obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny (I) nebo (II) ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem.



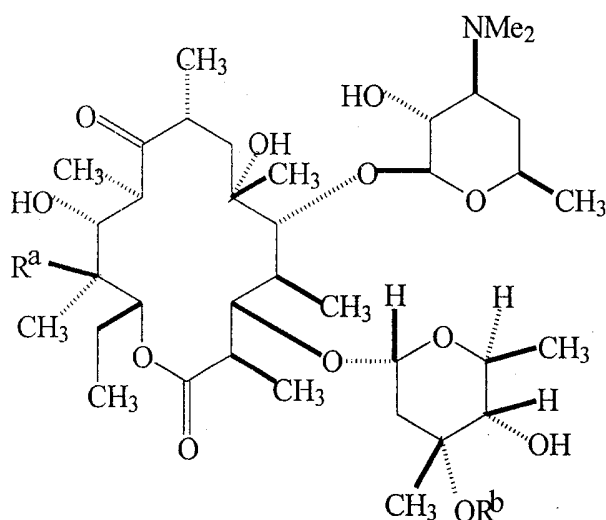
Erythromycinové deriváty s 6, 11- přemostěním

Oblast techniky

Tento vynález se týká nových polosyntetických makrolidů, které mají antibakteriální účinnost, farmaceutických komposic obsahujících tyto sloučeniny a léčebných způsobů ošetřování. Zejména pak se vynález týká erythromycinových derivátů s 6,11-přemostěním, způsobů jejich přípravy, komposic obsahujících tyto sloučeniny a způsobů ošetřování bakteriálních infekcí takovými komposicemi.

Dosavadní stav techniky

Erythromyciny A až D, představované vzorcem (E),



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

(E)

jsou známá a účinná antibakteriální činidla, široce používaná pro léčení a prevenci bakteriálních infekcí. Jako u jiných antibakteriálních činidel však byly identifikovány bakteriální kmeny, které mají resistenci či nedostatečnou citlivost na erythromycin. Erythromycin A má také jenom slabou účinnost proti gramnegativním bakteriím. Proto tu existuje trvalá potřeba identifikovat sloučeniny nových erythromycinových derivátů se zlepšenou antibakteriální účinností, které mají nižší potenciál k rozvoji

resistence, které mají žádoucí gramnegativní účinnost, nebo které mají neočekávanou selektivitu vůči cílovým mikroorganismům. Proto tedy početné množství výzkumníků připravuje chemické deriváty erythromycinu ve snaze získat analoga s modifikovanými nebo zlepšenými profily antibiotické aktivity.

Morimoto a spol. popisuje přípravu 6-O-methylerythromycinu A v *J. Antibiotics*, **37**: 187 (1984). Morimoto a spol. uvádí dále deriváty 6-O-alkylerythromycinu A v *J. Antibiotics*, **43**: 286 (1990) a v U. S. patentu 4,990,602.

U. S. patent 5,444,051 uvádí určité deriváty 6-O-substituovaného-3-oxoerythromycinu A. PCT přihláška WO 97/10251, zveřejněná 20. března 1997, uvádí intermediáty použitelné pro přípravu erythromycinových derivátů 6-O-methyl-3-deskladinosy.

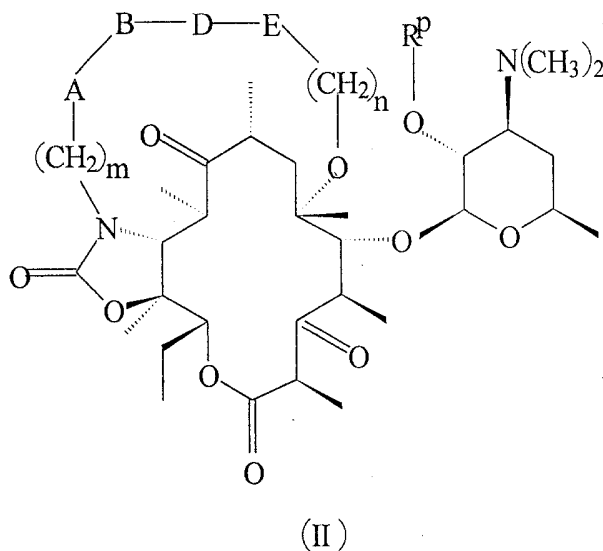
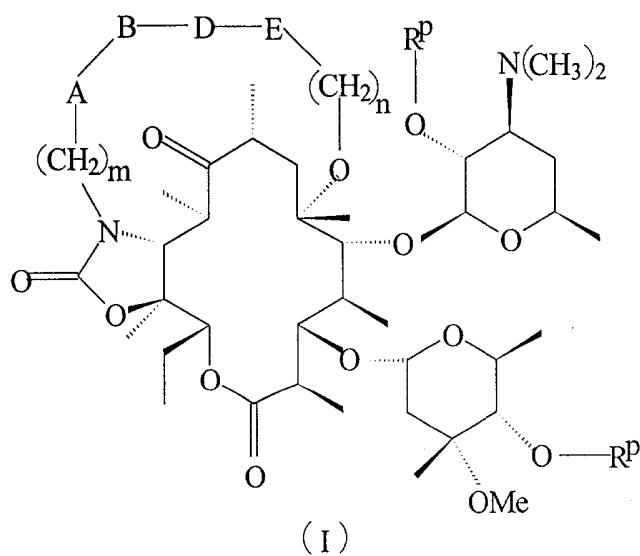
U. S. patent 5,403,923 uvádí určité tricyklické deriváty 6-O-methylerythromycinu A a U. S. patent 5,527,780 uvádí určité bicyklické deriváty 6-O-methyl-3-oxoerythromycinu A.

PCT přihláška WO 97/17356, vydaná 15. května 1997, uvádí tricyklické deriváty 6-O-methylerythromycinu A. Určité intermediáty podle předloženého vynálezu jsou uvedeny v U. S. patentové přihlášce číslo 08/888,350.

Podstata vynálezu

Předložený vynález poskytuje novou třídu erythromycinových derivátů s 6,11-přemostěním, které mají antibakteriální aktivitu.

Předmětem předloženého vynálezu jsou sloučeniny, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, jež mají vzorec vybraný ze skupiny, kterou tvoří



kde

m je 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7;

n je 0, 1, 2, 3 nebo 4;

R^p je v každém případě nezávisle vodík nebo chránící skupina pro hydroxyl;

A buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

(1) -O- a

(2) -N(R¹)-, kde R¹ je vodík nebo C₁ - C₆ alkyl, substituovaný případně arylem nebo heteroarylem;

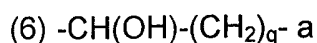
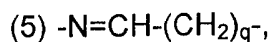
B buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

(1) -(CH₂)_q, kde q je 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,

(2) -C(O)-(CH₂)_q-,

(3) -C(O)-O-(CH₂)_q-,

(4) -C(O)-NR¹-(CH₂)_q-, kde R¹ má výše uvedený význam a



D buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

(1) alkenylen,

(2) arylen,

(3) substituovaný arylen,

(4) heteroarylen,

(5) substituovaný heteroarylen,

(6) alkenylen-arylen,

(7) arylen-arylen,

(8) substituovaný arylen-arylen,

(9) heteroarylen-arylen,

(10) substituovaný heteroarylen-arylen,

(11) alkenylen-heteroarylen,

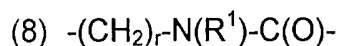
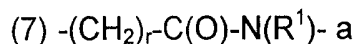
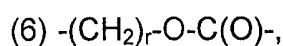
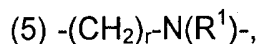
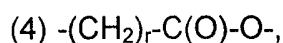
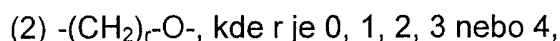
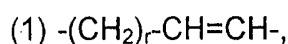
(12) arylen-heteroarylen,

(13) substituovaný arylen-heteroarylen,

(14) heteroarylen-heteroarylen a

(15) substituovaný heteroarylen-heteroarylen;

E buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří



s tím omezením, že součet $m + q$ nemůže být 0, že součet $m + n + q + r$ je celé číslo od 2 do 7, že když obě části A a B nejsou přítomny, pak m nemůže být 0, že když E je $-\text{CH}=\text{CH}-$ a části A, B a D všechny nejsou přítomny pak m nemůže být 0, a že B může být $-\text{N}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{q-}$ pouze když A přítomno není a m je 0.

Předložený vynález poskytuje také farmaceutické komposice, které obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny jak je uvedena shora v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Vynález se týká dále způsobu ošetřování bakteriálních infekcí v savčím hostiteli, který má takové ošetřování zapotřebí, spočívajícího v tom, že se savci, který takové ošetření potřebuje, podává terapeuticky účinné množství sloučeniny jak je definována shora.

Dalším hlediskem předloženého vynálezu je poskytnutí způsobů přípravy 6,11-přemostěných erythromycinových derivátů vzorce (I) uvedeného shora.

Podrobný popis vynálezu

Definice

V tomto popisu a patentových nárocích použité termíny jsou specifikovány s následujícími významy.

Zde použité výrazy " C_1 - C_3 -alkyl", " C_1 - C_6 -alkyl" a " C_1 - C_{12} -alkyl" se vztahují na nasycené uhlovodíkové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem, odvozené od uhlovodíků obsahujících mezi jedním a třemi, jedním a šesti, respektive jedním a dvanácti uhlíkovými atomy, odnětím jednoho atomu vodíku. Příklady C_1 - C_3 alkylových zbytků zahrnují methyl, ethyl, propyl a isopropyl, příklady C_1 - C_6 alkylových zbytků zahrnují methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, terc. butyl, neopentyl a n-hexyl, ale neomezují se jen na ně. Příklady C_1 - C_{12} alkylových zbytků zahrnují všechny předcházející příklady, stejně jako n-heptyl, n-oktyl, n-nonyl, n-decyl, n-undecyl a n-dodecyl, ale neomezují se jen na ně.

Výraz "alkylen" označuje dvojbaznou skupinu odvozenou odnětím dvou vodíkových atomů od uhlovodíků s přímým nebo rozvětveným řetězcem, na příklad methylen, 1,2-ethylen, 1,1-ethylen, 1,3-propylen, 2,2-dimethylpropylen a podobně.

Výraz " C_2 - C_{12} -alkenyl" označuje jednovaznou skupinu odvozenou od uhlovodíků obsahujících od dvou do dvanácti uhlíkových atomů odnětím jednoho atomu vodíku a mající nejméně jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík. Alkenylové skupiny představuje na příklad ethenyl, propenyl, butenyl, 1-methyl-2-buten-1-yl a podobně.

Výraz " C_2 - C_{12} -alkenylen" označuje dvojbaznou skupinu odvozenou od uhlovodíků obsahujících od dvou do dvanácti uhlíkových atomů odnětím dvou atomů

vodíku a mající nejméně jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík. Alkenylenové skupiny představuje na příklad 1,1-ethenyl, 1,2-propenyl, 1,4-butenyl, 1-methyl-but-1-en-1,4-yl a podobně.

Zde používaný výraz "C₁-C₆-alkoxy" se vztahuje na shora definovanou C₁-C₆ alkylovou skupinu, připojenou k části matečné molekuly pomocí kyslíkového atomu. Příklady C₁-C₆-alkoxy jsou methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, terc. butoxy, neopentoxy a n-hexoxy, ale neomezuje se to jen na ně.

Zde používaný výraz "C₁-C₃-alkylamino" se vztahuje na shora definovanou C₁-C₃ alkylovou skupinu, připojenou k části matečné molekuly pomocí dusíkového atomu. Příklady C₁-C₃-alkylamino zahrnuje methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino a propylamino, ale není to omezeno jen na ně.

Zde používaný výraz "aprotické rozpouštědlo" se vztahuje k rozpouštědlu, které je poměrně inertní vůči protonové aktivitě, tj. nepůsobí jako donor protonů. Příklady zahrnují uhlovodíky jako na příklad hexan a toluen, halogenuhlovodíky jako na příklad methylenchlorid, ethylenchlorid, chloroform a podobně, heteroarylsloučeniny jako na příklad tetrahydrofuran a N-methylpyrrolidinon a ethery jako diethylether, bis-methoxymethylether, ale není to omezeno jen na ně. Takové sloučeniny jsou odborníkům dobře známé a zkušeným jedincům bude samozřejmé, že pro specifické sloučeniny a reakční podmínky mohou být preferovány jednotlivá rozpouštědla nebo jejich směsi v závislosti na takových faktorech jako je na příklad rozpustnost reagentů, reaktivita reagentů a preferovaná teplota. Další diskusi aprotických rozpouštědel je možno nalézt v učebnicích organické chemie nebo specialisovaných monografiích, na příklad: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4. vyd., vydal John A. Riddick a spol., svazek II v Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Termín "aryl" jak je zde používán, se vztahuje na zbytky monocyklických nebo bicyklických karbocyklických kruhových systémů odvozené odnětím jedné nebo dvou atomů vodíku od uhlovodíkové části obsahující jeden nebo respektive dva aromatické kruhy.

Výraz "arylen" označuje dvojavaznou skupinu odvozenou odnětím dvou atomů vodíku od arylové části definované v předchozím. Arylenové skupiny představuje na příklad 1,2-fenylene, 1,3-fenylene, 1,4-fenylene, 1,2-naftylene, 1,4-naftylene, 1,6-naftylene a podobně.

Výraz "C₃-C₇-cykloalkyl" označuje jednovaznou skupinu odvozenou od monocyklických nebo bicyklických nasycených karbocyklických sloučenin odnětím

jednoho atomu vodíku. Příklady představuje cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a bicyklo[2,2,1]heptyl.

Zde používané výrazy "halo" a "halogen" se vztahují na atom zvolený mezi fluorem, chlorem, bromem a jodem.

Výraz "alkylamino" se vztahuje na skupinu mající strukturu $\text{-NHR}'$, kde R' je alkyl jak bylo shora definováno. Příklady alkylamino zahrnují methylamino, ethylamino, *iso*-propylamino a podobně.

Výraz "dialkylamino" se vztahuje na skupinu mající strukturu $\text{-NR}'\text{R}''$, kde R' a R'' jsou nezávisle voleny z alkylů, které byly definovány shora. Mimo to R' a R'' mohou být případně spolu spojeny prostřednictvím $\text{-(CH}_2\text{)}_k\text{-}$, kde k je celé číslo od 2 do 6. Příklady dialkylamino zahrnují dimethylamino, diethylaminokarbonyl, methylethylamino, piperidino a podobně.

Termín "halogenalkyl" označuje ze shora definovanou alkylovou skupinu, která má připojen jeden, dva nebo tři halogenové atomy, a jejímž příkladem jsou takové skupiny jako chlormethyl, bromethyl, trifluormethyl a podobně.

Termín "alkoxykarbonyl" představuje esterovou skupinu; tj. alkoxylovou skupinu připojenou k části matečné molekuly prostřednictvím karbonylové skupiny, jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl a podobně.

Výraz "thioalkoxy" se vztahuje na shora definovanou alkylovou skupinu připojenou k části matečné molekuly prostřednictvím atomu síry.

Zde používaný termín "karboxaldehyd" se vztahuje na skupinu vzorce -CHO .

Zde používaný termín "karboxy" se vztahuje na skupinu vzorce $\text{-CO}_2\text{H}$.

Zde používaný termín "karboxamid" se vztahuje na skupinu vzorce $\text{-CONR}'\text{R}''$, kde R' a R'' jsou nezávisle voleny mezi H nebo alkylem nebo R' a R'' mohou být případně spolu spojeny prostřednictvím $\text{-(CH}_2\text{)}_k\text{-}$, kde k je celé číslo od 2 do 6.

Zde používaný termín "heteroaryl" se vztahuje na cyklický aromatický zbytek mající od pěti do deseti atomů v kruhu, u něhož jeden atom v kruhu je vybrán mezi S, O a N; žádný, jeden nebo dva atomy v kruhu jsou dalšími heteroatomy nezávisle vybranými mezi S, O a N; a zbývající atomy v kruhu jsou uhlík. Cyklický aromatický zbytek je spojen se zbytkem molekuly prostřednictvím některého z atomů kruhu, jako je na příklad pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiofenyl, furanyl, chinolyl, isochinolyl a podobně.

Termín "heteroarylen" označuje dvojvaznou skupinu odvozenou od v předchozím definované heteroarylové části odnětím dvou atomů vodíku. Heteroarylenové skupiny zahrnují na příklad 2,3-pyridyl, 2,4-pyridyl, 2,6-pyridyl, 2,3-chinolyl, 2,4-chinolyl, 2,6-chinolyl, 1,4-isochinolyl, 1,6-isochinolyl a podobně.

Zde používaný termín "heterocykloalkyl" se vztahuje na nearomatický, částečně nenasycený nebo zcela nasycený tří- až desetičlenný cyklický systém, který zahrnuje jednotlivé kruhy se třemi až osmi atomy a na bicyklické nebo tricyklické kruhové systémy, které mohou zahrnovat aromatické šestičlenné arylové nebo heteroarylové kruhy spojené s nearomatickým kruhem. Do těchto heterocykloalkylových kruhů patří ty, které mají od jednoho do tří heteroatomů volených nezávisle mezi kyslíkem, sírou a dusíkem, u nichž mohou být dusíkové a sirné heteroatomy případně oxidovány a dusíkový atom může být případně kvarternisován.

Representativní heterocykly představuje pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, morfolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl a tetrahydrofuryl.

Zde používaný termín "heteroarylalkyl" se vztahuje na v předchozím definovanou heteroarylovou skupinu připojenou k matečné molekule pomocí alkylénové skupiny, kdy alkylénová skupina má od jednoho do čtyř uhlíkových atomů.

"Chránící skupina pro hydroxyl" jak se zde používá, se vztahuje na snadno odstranitelnou skupinu, která je v praxi běžná pro chránění hydroxylové skupiny proti nežádoucí reakci během syntetických postupů a lze ji selektivně odstranit. Používání chránících skupin pro hydroxyl je v oboru chránících skupin proti nežádoucím reakcím během syntetických postupů běžné a mnohé z takových chránících skupin jsou známy, viz na příklad T. H. Greene a P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vyd., John Wiley & Sons, New York (1991). Příklady chránících skupin pro hydroxyl zahrnují, ale neomezuji se jen na methylthiomethyl, *terc.* dimethylsilyl, *terc.* butyldifenylsilyl, ethery jako methoxymethyl a estery včetně acetylu, benzoylu a podobně.

"Chránící skupina pro ketoskupinu" jak se zde používá, se vztahuje na snadno odstranitelnou skupinu, která je v praxi běžná pro chránění ketoskupiny proti nežádoucí reakci během syntetických postupů a lze ji selektivně odstranit. Používání chránících skupin pro ketoskupinu je v oboru chránících skupin proti nežádoucím reakcím během syntetických postupů běžné a mnohé z takových chránících skupin

jsou známé, viz na příklad

T. H. Greene a P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vyd., John Wiley & Sons, New York (1991).
Příklady chránících skupin pro ketoskupinu zahrnují, ale neomezují se jen na ketaly, oximy, O-substituované oximy, na příklad O-benzyloxim, O-fenylthiomethyloxim, 1-isopropoxycyklohexyloxim a podobně.

Termín "oxo" označuje skupinu, kde dva vodíkové atomy na jednotlivém uhlíku v předchozím definované alkylové skupině jsou nahrazeny jedním kyslíkovým atomem (tj. karbonylová skupina).

Zde používaný termín "N-chránící skupina" nebo "N-chráněná" se vztahuje k těm skupinám, které jsou zamýšleny ke chránění aminoskupiny proti nežádoucí reakci během syntetických postupů. Mezi N-chránící skupiny patří karbamáty, amidy včetně těch, které obsahují heteroarylskupiny, N-alkylderiváty, deriváty aminoacetalů, N-benzylderiváty, iminoderiváty enaminoderiváty a deriváty N-heteroatomů. Vhodnými N-chránícími skupinami jsou formyl, acetyl, benzoyl, pivaloyl, fenylsulfonyl, benzyl, trifenylmethyl (trityl), terc. butyloxykarbonyl (Boc), benzyloxykarbonyl (Cbz), nikotinoyl a podobně. Obecně používané N-chránící skupiny jsou uváděny v T. H. Greene a P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vyd., John Wiley & Sons, New York (1991), na což se zde odkazuje.

Termín "chráněná amino-" se vztahuje na aminoskupinu chráněnou v předchozím definovanou N-chránící skupinou včetně na příklad benzoylu, acetylu, trimethylsilyl-, triethylsilyl- a methoxymethyl- skupiny.

Termín "chráněný hydroxyl" se vztahuje na hydroxyskupinu chráněnou v předchozím definovanou hydroxyl chránící skupinou včetně na příklad formyl-, acetyl-, benzoyl-, pivaloyl-, fenylsulfonyl-, benzyl-, trifenylmethyl- (trityl), terc. butyloxykarbonyl- (Boc) a benzyloxykarbonyl-skupiny (Cbz).

Zde používaný výraz "protogenní organické rozpouštědlo" se vztahuje k rozpouštědlu, které tíhne k uvolňování protonů jako alkohol, na příklad methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, terc. butylalkohol a podobně. Taková rozpouštědla jsou v oboru zkušeným dobře známá a pro odborníky bude samozřejmé, že jednotlivá rozpouštědla nebo jejich směsi mohou být vhodná pro specifické sloučeniny a reakční podmínky v závislosti na takových faktorech jako je na příklad rozpustnost reagentů, reaktivita reagentů a preferované teplotní rozmezí. Další diskusi protogenních rozpouštědel je možno nalézt v učebnicích organické chemie nebo specialisovaných monografiích, na příklad: Organic Solvents Physical

Properties and Methods of Purification, 4. vyd., vydal John A. Riddick a spol., svazek II, v Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Zde používaný výraz "substituovaný aryl" se vztahuje na arylovou skupinu jak zde byla definována, substituovanou nezávislou náhradou jednoho, dvou nebo tří vodíkových atomů v ní halogenem, hydroxylem, kyanoskupinou, C₁ - C₃-alkylem, C₁ - C₆-alkoxylem, C₁ - C₆-alkoxylem substituovaným arylem, halogenalkylem, thioalkoxylem, aminoskupinou, alkylaminoskupinou, dialkylaminoskupinou, acylaminoskupinou, merkpto-skupinou, nitroskupinou, skupinou karbaldehydovou, karboxylovou, alkoxykarbonylovou a karboxyamidovou. Kromě toho kterýkoliv ze substituentů může být aryl, heteroaryl nebo heterocykloalkylová skupina. Substituované arylskupiny zahrnují také tetrafluorfenyl a pentafluorfenyl.

Zde používaný výraz "substituovaný arylen" se vztahuje na arylenovou skupinu jak zde byla definována, substituovanou nezávislou náhradou jednoho, dvou nebo tří vodíkových atomů v ní halogenem, hydroxylem, kyanoskupinou, C₁ - C₃-alkylem, C₁ - C₆-alkoxylem, C₁ - C₆-alkoxylem substituovaným arylem, halogenalkylem, thioalkoxylem, aminoskupinou, alkylaminoskupinou, dialkylaminoskupinou, acylaminoskupinou, merkptoskupinou, nitroskupinou, skupinou karbaldehydovou, karboxylovou, alkoxykarbonylovou a karboxyamidovou. Kromě toho kterýkoliv ze substituentů může být aryl, heteroaryl nebo heterocykloalkylová skupina. Substituované arylskupiny zahrnují také tetrafluorfenyl a pentafluorfenyl.

Zde používaný výraz "substituovaný heteroaryl" se vztahuje na heteroarylovou skupinu jak zde byla definována, substituovanou nezávislou náhradou jednoho, dvou nebo tří vodíkových atomů v ní Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁ - C₃-alkylem, C₁ - C₆-alkoxylem, C₁ - C₆-alkoxylem substituovaným arylem, halogenalkylem, thioalkoxylem, aminoskupinou, alkylaminoskupinou, dialkylaminoskupinou, merkptoskupinou, nitroskupinou, skupinou karbaldehydovou, karboxylovou, alkoxykarbonylovou a karboxyamidovou. Kromě toho kterýkoliv ze substituentů může být aryl, heteroaryl nebo heterocykloalkylová skupina.

Zde používaný výraz "substituovaný heteroarylen" se vztahuje na heteroarylenovou skupinu jak zde byla definována, substituovanou nezávislou náhradou jednoho, dvou nebo tří vodíkových atomů v ní Cl, Br, F, I, OH, CN, C₁ - C₃-alkylem, C₁ - C₆-alkoxylem, C₁ - C₆-alkoxylem substituovaným arylem, halogenalkylem, thioalkoxylem, aminoskupinou, alkylaminoskupinou, dialkylaminoskupinou,

merkaptoskupinou, nitroskupinou, skupinou karbaldehydovou, karboxylovou, alkoxykarbonylovou a karboxyamidovou. Kromě toho kterýkoliv ze substituentů může být aryl, heteroaryl nebo heterocykloalkylová skupina.

Ve sloučeninách podle předloženého vynálezu mohou existovat četná asymetrická centra. Předkládaný vynález předpokládá různé stereoisomery a jejich směsi, pokud není uvedeno jinak. Proto kdykoliv je vazba představována vlnovkou, má se za to, že může být přítomna směs sterických orientací nebo individuální isomer s přiřazenou nebo nepřiřazenou orientací.

Zde používaný výraz "farmaceuticky přijatelná sůl" se vztahuje na ty soli, které se v rámci medicinského posuzování hodí k použití ve styku s tkáněmi lidí a nižších živočichů bez nepatřičné toxicity, podráždění, alergické odezvy a podobně a jsou přiměřené přijatelnému poměru mezi blahodárným účinkem a rizikem. Farmaceuticky přijatelné soli jsou v oboru běžně známé. Farmaceuticky přijatelné soli podrobně popisuje například S. M. Berge a spol. v J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977), na což se zde odkazuje. Soli mohou být připravovány *in situ* během finální izolace a rafinace sloučenin podle vynálezu, nebo odděleně reakcí volné base s vhodnou organickou kyselinou. Příklady farmaceuticky přijatelných, netoxických adičních solí jsou soli vznikající na aminoskupině s anorganickými kyselinami jako kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou sírovou a kyselinou chloristou nebo s organickými kyselinami jako kyselinou octovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou maleinovou, kyselinou vinnou, kyselinou citronovou, kyselinou jantarovou nebo kyselinou malonovou nebo pomocí jiných, v praxi užívaných způsobů jako je výměna iontů. Jiné farmaceuticky přijatelné soli zahrnují adipát, alginát, askorbát, aspartát, benzensulfonát, benzoát, bisulfát, borát, butyrát, kafrát, kafrsulfonát, citrát, cyklopentanpropionát, diglukonát, dodecylsulfát, ethansulfonát, mravenčan, fumarát, glukohexonát, glycerofosfát, glukonát, hydrogensulfát, heptanoát, hexanoát, hydrojodid, 2-hydroxyethansulfonát, laktobionát, laktát, laurát, laurylsulfát, jablečnan, maleinát, malonát, methansulfonát, 2-naftalensulfonát, nikotinát, nitrát, oleát, oxalát, palmitát, pamoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, fosfát, pikrát, pivalát, propinát, stearát, jantaran, sulfát, vinan, thiokyanát, p-toluensulfonát, undekanoát, valeráty apod. Reprezentativní alkalické kovy a kovy alkalických zemí v solích představuje sodík, lithium, draslík, vápník, hořčík a podobně. Další farmaceuticky přijatelné soli, když je to vhodné, zahrnují netoxické amoniové, kvarterní amoniové a aminové kationty při použití protiiontů jako

halogenidů, hydroxidů, karboxylátů, sulfátů, fosfátů, nitátů, sulfonátů s nižším alkylem a arylsulfonátů.

Zde používaný výraz "farmaceuticky přijatelný ester" se vztahuje na estery, které hydrolyzují *in vivo* a zahrnuje ty, které se snadno štěpí v lidském těle na matečnou sloučeninu nebo její sůl. Vhodné esterové skupiny zahrnují na příklad ty, které jsou odvozeny od farmaceuticky přijatelných alifatických karboxylových kyselin, zejména alkankyselin, alkenkyselin, cykloalkankyselin a alkandiových kyselin, ve kterých každý alkyl nebo alkenyl s výhodou nemá více než 6 uhlíkových atomů. Příklady konkrétních esterů představují mravenčany, acetáty, propionáty, máselnany, akryláty a ethylsukcináty.

Zde používaný výraz "farmaceuticky přijatelný prekursor léčiva" se vztahuje na takové prekursory sloučenin podle předkládaného vynálezu, které se v rámci medicinského posuzování se hodí k použití ve styku s tkáněmi lidí a nižších živočichů bez nepatřičné toxicity, podráždění, alergické odezvy a podobně a jsou přiměřené přijatelnému poměru mezi blahodárným účinkem a rizikem a jsou pro zamýšlené použití efektivní stejně jako obojetné iontové formy sloučenin podle vynálezu, kde je to možné. Termín "prekursor léčiva" se vztahuje na sloučeniny, které se *in vivo* rychle transformují na matečnou sloučeninu shora uvedeného vzorce na příklad hydrolyzou v krvi. Obširnou diskusi poskytuje T. Highuchi a V. Stella v Pro-drugs as Novel Delivery Systems, sv. 14, A. C. S. Symposium Series a Edward B. Roche vydavatel v Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, na které se zde odkazuje.

Preferovaná provedení

V prvním provedení vynálezu je sloučenina se vzorcem (I). V preferovaném provedení vzorce (I) E je $-\text{CH}=\text{CH}-$ a n je 1.

V druhém provedení vynálezu je sloučenina se vzorcem (II). V preferovaném provedení vzorce (II) E je $-\text{CH}=\text{CH}-$ a n je 1.

Represetativní sloučeniny podle vynálezu jsou ty, jež se vyberou ze skupiny, kterou tvoří:

Sloučenina vzorce (I), $2'\text{-R}^p$ je H, $4''\text{-R}^p$ je acetyl, m jsou 2, A je NH, B je $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, q je 0, D je 1,3-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), $2'\text{-R}^p$ je H, $4''\text{-R}^p$ je H, m jsou 2, A je NH, B je $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, q je 0, D je 1,3-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), $2'\text{-R}^p$ je H, $4''\text{-R}^p$ je acetyl, m jsou 2, A je NH, B je

$-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, q je 0, D je 1,2-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), $2'-\text{R}^p$ je H, $4''-\text{R}^p$ je H, m jsou 2, A je NH, B je $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, q je 0, D je 1,2-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), $2'-\text{R}^p$ je H, $4''-\text{R}^p$ je acetyl, m jsou 2, A je NH, B je $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, q je 1, D je 1,2-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), $2'-\text{R}^p$ je H, $4''-\text{R}^p$ je H, m jsou 2, A je NH, B je $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, q je 1, D je 1,2-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), $2'-\text{R}^p$ je H, $4''-\text{R}^p$ je acetyl, m je 0, A není přítomno, B je $-\text{N}=\text{CH}-$, D je 1,2-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), $2'-\text{R}^p$ je H, $4''-\text{R}^p$ je acetyl, m je 0, A je NH, B je $-(\text{CH}_2)_q-$, q je 1, D je 1,2-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), $2'-\text{R}^p$ je H, $4''-\text{R}^p$ je acetyl, m je 0, A je NH, B je $-(\text{CH}_2)_q-$, q je 1, D je 1,3-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), $2'-\text{R}^p$ je H, $4''-\text{R}^p$ je acetyl, m jsou 2, A je NH, B je $-(\text{CH}_2)_q-$, q je 1, D je 1,3-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), $2'-\text{R}^p$ je H, $4''-\text{R}^p$ je H, m jsou 2, A je NH, B je $-(\text{CH}_2)_q-$, q je 1, D je 1,3-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (II), R^p je H, m jsou 2, A je $-\text{O}-$, B je $-(\text{CH}_2)_q-$, q je 1, D je 1,2-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), R^p je acetyl, m jsou 2, A je $-\text{O}-$, B není přítomno, D je 3,4-chinolen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), R^p je acetyl, m je 1, A není přítomno, B není přítomno, D není přítomno, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), R^p je H, m jsou 3, A není přítomno, B není přítomno, D není přítomno, E není přítomno, n je 1.

Sloučenina vzorce (II), R^p je H, m je 1, A není přítomno, B není přítomno, D není přítomno, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), R^p je H, m jsou 2, A není přítomno, B není přítomno, D není přítomno, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (II), R^p je H, m jsou 2, A není přítomno, B není přítomno, D není přítomno, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), R^p je H, m je 1, A není přítomno, B je $-\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_q-$, q je 1, D není přítomno, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), R^p je acetyl, m je 1, A není přítomno, B je $-C(O)-$
 $-(CH_2)_q-$, q je 1, D není přítomno, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (II), R^p je H, m jsou 2, A je $-NH-$, B je $-C(O)-$
 $-(CH_2)_q-$, q je 0, D je 1,2-fenylen, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), R^p je H, m je 1, A není přítomno, B je $-CH(OH)-$
 $(CH_2)_q-$, q je 0, D není přítomno, E není přítomno, n je 3.

Sloučenina vzorce (I), R^p je H, m je 1, A není přítomno, B je $-CH(OH)-$
 $CH(OH)-(CH_2)_q-$, q je 0, D není přítomno, E není přítomno, n je 1.

Sloučenina vzorce (I), $2'-R^p$ je H, $4''-R^p$ je H, m jsou 2, A je NH, B je $-C(O)-$
 $(CH_2)_q-$, q je 0, D je 1,2-fenylen, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 1, n je 1.

Antibakteriální aktivita

Representativní sloučeniny podle předkládaného vynálezu byly analyzovány na antibakteriální aktivitu *in vitro* následovně: bylo připraveno dvanáct petriho misek obsahujících postupná ředění testované sloučeniny smísená s 10 ml sterilisovaným "Brain Heart Infusion" (BHI) agarem (Difco 0418-01-5). Každá miska byla za použití Steers-ova replikátorového bloku naočkováána 1 : 100 zředěnými roztoky (nebo 1 : 10 zředěnými pro pomalu rostoucí kmeny jako je *Micrococcus* a *Streptooccus*) až do 32 různých mikroorganismů. Naočkované misky byly inkubovány po 20 až 24 hodin při 35-37°C. Vedle toho na začátku a na konci každého testu byla připravena a inkubována kontrolní miska s BHI agarem, která testovanou sloučeninu neobsahovala.

Jako další kontrola a právě tak, aby bylo zajištěno srovnávání testů, byla také připravena a inkubována další miska obsahující sloučeninu se známým typem citlivosti pro testovaný organismus a náležející do stejné třídy antibiotik jako testovaná sloučenina. Pro tento účel byl používán erythromycin A.

Po inkubaci byla každá miska zkontrolována vizuálně. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) byla definována jako nejnižší koncentrace léčiva, jejímž výsledkem není růst, slabý zákal nebo řídce izolované kolonie na tečce očka ve srovnání s růstem v kontrole. Výsledky tohoto essaye, uvedené níže v Tabulce 1 ukazují antibakteriální aktivitu sloučenin podle vynálezu.

Tabulka 1
Antibakteriální aktivity (MIC) vybraných sloučenin

Mikroorganismus	Kód organismu	Erythromycin A
Staphylococcus aureus ATCC 6538P	AA	0,2
Staphylococcus aureus A5177	BB	3,1
Staphylococcus aureus A5278	CC	>100
Staphylococcus aureus CMX 642 A	DD	0,39
Staphylococcus aureus NCTC10649M	EE	0,39
Staphylococcus aureus CMX 553	FF	0,39
Staphylococcus aureus 1775	GG	>100
Staphylococcus epidermidis 3519	HH	0,39
Enterococcus faecium ATCC 8043	II	0,05
Streptococcus bovis A-5169	JJ	0,02
Streptococcus agalactiae CMX 508	KK	0,05
Streptococcus pyogenes EES61	LL	0,05
Streptococcus pyogenes 930	MM	>100
Streptococcus pyogenes PIU 2548	NN	6,2
Mikrococcus luteus ATCC 9341	OO	0,05
Mikrococcus luteus ATCC 4698	PP	0,2
Escherichia coli JUHL	QQ	>100
Escherichia coli SS	RR	0,78
Escherichia coli DC-2	SS	>100
Candida albicans CCH 442	TT	>100
Mycobacterium smegmatis ATCC 114	UU	3,1
Nocardia Asteroides ATCC9970	VV	0,1
Haemophilis Influenzae DILLAMP R	WW	4
Streptococcus Pneumoniae ATCC6303	XX	0,06
Streptococcus Pneumoniae GYR 1171	YY	0,06
Streptococcus Pneumoniae 5979	ZZ	>128
Streptococcus Pneumoniae 5649	ZZA	16

Tabulka 1. Pokračování
Antibakteriální aktivity (MIC) vybraných sloučenin

Kód organismu	Příklad 4	Příklad 6	Příklad 10	Příklad 11	Příklad 12	Příklad 13
AA	1,56	0,78	6,2	3,1	0,78	1,56
BB	25	12,5	25	50	0,78	6,2
CC	>100	>100	100	>100	>100	>100
DD	1,56	1,56	6,2	3,1	0,78	1,56
EE	-	1,56	6,2	-	0,78	1,56
FF	1,56	0,78	6,2	3,1	0,78	1,56
GG	>100	>100	100	>100	>100	>100
HH	1,56	0,78	6,2	3,1	0,78	1,56
II	0,39	0,39	0,78	0,2	0,1	0,2
JJ	0,2	0,1	0,39	0,1	0,05	0,1
KK	0,2	0,1	0,39	0,1	0,1	0,39
LL	0,39	0,2	0,78	0,2	0,05	0,2
MM	>100	>100	25	>100	50	25
NN	12,5	12,5	6,2	12,5	0,39	12,5
OO	0,2	0,1	0,39	0,2	0,2	0,2
PP	1,56	0,78	1,56	3,1	0,39	0,39
QQ	100	100	>100	>100	>100	>100
RR	6,2	3,1	6,2	6,2	1,56	25
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	3,1	0,39	0,39	0,2	0,78	0,2
VV	0,2	0,39	1,56	0,2	0,78	0,78
WW	16	8	64	32	16	16
XX	0,03	0,03	0,12	0,12	0,25	0,5
YY	0,03	0,03	0,25	0,25	0,125	0,5
ZZ	>128	>128	64	>128	128	64
ZZA	16	16	8	32	1	4

*chybějící data jsou označena " - "

Tabulka 1. Pokračování
Antibakteriální aktivity (MIC) vybraných sloučenin

Kód organismu	Příklad 14	Příklad 15	Příklad 16	Příklad 17	Příklad 18	Příklad 19
AA	0,2	0,39	0,39	0,1	0,78	0,39
BB	3,1	3,1	0,39	6,2	0,78	3,1
CC	>100	>100	100	>100	>100	>100
DD	0,2	0,39	0,39	0,2	0,78	0,78
EE	0,39	0,78	0,39	0,2	0,78	0,78
FF	0,2	0,39	0,39	0,1	0,78	0,78
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,2	0,39	0,39	0,2	1,56	0,78
II	0,1	0,1	0,2	0,05	0,39	0,1
JJ	0,05	0,05	0,2	0,01	0,2	0,02
KK	0,05	0,05	0,2	0,01	0,2	0,05
LL	0,05	0,1	0,2	0,02	0,2	0,05
MM	>100	>100	>100	>100	>100	>100
NN	6,2	6,2	0,39	25	1,56	12,5
OO	0,05	0,05	0,2	0,02	0,39	0,05
PP	0,39	0,39	0,39	0,1	0,78	0,78
QQ	50	>100	>100	>100	>100	25
RR	0,7	3,1	0,78	0,78	1,56	0,78
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,78	1,56	6,2	0,2	12,5	0,39
VV	0,05	0,1	0,39	0,02	0,78	0,05
WW	8	32	32	8	128	8
XX	0,03	0,03	0,25	0,015	1	0,03
YY	0,03	0,03	0,25	0,015	0,5	0,03
ZZ	>128	>128	>128	>128	>128	>128
ZZA	16	16	0,5	8	2	16

*chybějící data jsou označena " - "

Tabulka 1. Pokračování
Antibakteriální aktivity (MIC) vybraných sloučenin

Kód organismu	Příklad 20	Příklad 21	Příklad 22	Příklad 24
AA	3,1	1,56	1,56	0,78
BB	12,5	1,56	12,5	25
CC	>100	>100	>100	>100
DD	3,1	3,1	1,56	1,56
EE	3,1	3,1	1,56	1,56
FF	3,1	3,1	1,56	0,78
GG	>100	>100	>100	>100
HH	3,1	1,56	1,56	1,56
II	0,2	0,2	0,2	0,2
JJ	0,2	0,1	0,05	0,1
KK	0,39	0,1	0,1	0,1
LL	0,2	0,1	0,1	0,1
MM	>100	>100	>100	>100
NN	25	0,78	12,5	12,5
OO	0,2	0,2	0,1	0,1
PP	0,78	0,39	0,39	1,56
QQ	>100	>100	100	100
RR	3,1	1,56	0,78	6,2
SS	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100
UU	0,39	6,2	0,78	0,39
VV	0,2	0,39	0,1	0,1
WW	8	64	4	16
XX	0,25	0,25	0,06	0,03
YY	0,25	0,25	0,06	0,03
ZZ	128	>128	>128	128
ZZA	1	2	16	16

*chybějící data jsou označena " - "

Farmaceutické komposice

Farmaceutické komposice podle předloženého vynálezu zahrnují terapeuticky účinné množství sloučeniny podle předloženého vynálezu ve formulaci s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči. Pod výrazem "farmaceuticky přijatelný nosič" jak je zde používán, se rozumí netoxické, inertní tuhé, polotuhé nebo kapalné plnivo, ředidlo, enkapsulační materiál nebo pomocný formulační prostředek jakéhokoliv typu. Některé příklady materiálů, které mohou sloužit jako farmaceuticky přijatelné nosiče jsou cukry jako laktosa, glukosa a sacharosa; škroby jako kukuřičný škrob a bramborový škrob; celulóza a její deriváty jako sodná sůl karboxymethylcelulosy, ethylcelulóza a acetát celulosy; práškový tragant, slad, želatina, mastek; excipienty jako kakaové máslo a vosky pro čípky; oleje jako podzemnicový olej, bavlněný olej, saflorový olej, sezamový olej, olivový olej, kukuřičný olej a sojový olej; glykoly jako propylenglykol; estery jako ethyloléát a ethyllaurát; agar; pufrovací činidla jako hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý; algová kyselina; nepyrogní voda; isotonická solanka; Ringer-ova soluce; ethylalkohol a roztoky fosfátových pufrů stejně tak jako jiné netoxické kompatibilní lubrikanty jako laurylsulfát sodný a stearat hořečnatý a právě tak jako barviva, uvolňovací činidla, povlaková činidla, sladidla, ochucovací a parfemační činidla, stabilizátory a antioxidanty mohou být přítomny v kompozici podle posouzení toho, kdo kompozici formuluje. Farmaceutické komposice podle tohoto vynálezu mohou být lidem a jiným živočichům podávány orálně, rektálně, parenterálně, intracisternálně, intravaginálně, intraperitoneálně, topicky (jako prášky, masti nebo kapky), buálně nebo jako ústní či nosní spreje.

Formy kapalných dávek pro orální administraci představují farmaceuticky přijatelné emulze, mikroemulze, roztoky, suspense, sirupy a tinktury. Vedle aktivních sloučenin mohou formy kapalných dávek obsahovat inertní, v oboru běžně používaná ředidla jako na příklad vodu nebo jiná rozpouštědla, solubilizační činidla a emulsifikátory jako ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylkarbonát, ethylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (zejména bavlníkový, podzemnicový, klíčkový, ricinový a sezamový olej), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a sorbitanové estery mastných kyselin a jejich směsi. Vedle inertních ředidel mohou orální komposice obsahovat také pomocné prostředky jako smáčedla, emulgační a suspendační činidla, sladidla, ochucovací a parfemační činidla.

Injekční přípravky, na příklad sterilní injekce vodných nebo olejových suspensí, mohou být podle běžné praxe formulovány za použití vhodných dispergačních nebo smáčedel a suspendačních činidel. Sterilním injekčním přípravkem může být také sterilní injekční roztok, suspence nebo emulze v netoxickém parenterálně přijatelném ředidle nebo rozpouštědle, na příklad jako roztok v 1,3-butandiolu. Mezi přijatelnými vehikuly a rozpouštědly, které mohou být doporučovány je voda, Ringer-ova soluce, U. S. P. a isotonický roztok chloridu sodného. Mimo to jsou jako rozpouštědlo nebo suspendační medium běžně používány sterilní, stabilní oleje. Pro tento účel může být použit jakýkoliv nedráždivý, stabilní olej včetně syntetických monoglyceridů nebo diglyceridů. Kromě toho jsou při přípravě injekcí používány mastné kyseliny jako kyselina olejová.

Injekční formulace mohou být sterilisovány na příklad filtrací přes bakterie zadržující filtr nebo přimísením sterilisujících činidel ve formě tuhých směsí, které mohou být před použitím rozpuštěny nebo dispergovány ve sterilní vodě nebo jiném sterilním injektovatelném mediu.

Aby se prodloužil účinek léčiva je často žádoucí zpomalit absorpci léčiva ze subkutánní nebo intramuskulární injekce. Toho lze dosáhnout při použití kapalné suspence krystalinického nebo amorfního materiálu s malou rozpustností ve vodě. Rychlost absorpce léčiva pak závisí na rychlosti jeho rozpouštění, která pak zase může záviset na velikosti krystalů a krystalinické formě. Zpožděné absorpce parenterálně podávané formy léčiva se alternativně dosahuje rozpouštěním nebo suspendováním léčiva v olejovém vehikulu. Injektovatelné depotní formy se zhotovují vytvářením mikroenkapsulačních matric léčiva v biodegradabilních polymerech jako je polylaktid-polyglykolid. V závislosti na poměru léčiva k polymeru a povaze konkrétně použitého polymeru, je možné řídit rychlost uvolňování léčiva. Příklady jiných biodegradabilních polymerů představují poly(orthoestery) a poly(anhydridy). Depotní injekční formulace mohou být připraveny rovněž zachycením léčiva v liposomech nebo mikroemulsích, které jsou kompatibilní s tělesnými tkáněmi.

Kompozice pro rektální nebo vaginální podávání jsou přednostně čípky, které mohou být připraveny mísením sloučenin podle tohoto vynálezu s vhodnými, nedráždivými excipienty nebo nosiči, jako kakaovým máslem, polyethylenglykolem nebo voskem pro čípky, které jsou při teplotě okolí tuhé, avšak při tělesné teplotě kapalné, a tudíž v rektu nebo vaginální dutině roztají a uvolňují účinnou sloučeninu.

Formy tuhých dávek pro orální aplikaci představují kapsle, tablety, pilulky, prášky a granule. V takových formách tuhých dávek je aktivní sloučenina smísená s nejméně jedním inertním, farmaceuticky přijatelným excipientem nebo nosičem jako je citrát sodný nebo dikalcium fosfát a/nebo a) plniva či nastavovadla jako škroby, laktosa, sacharosa, glukosa, manitol a kyselina křemičitá, b) pojidla jako například karboxymethylcelulosa, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharosa a akáciová klovatina, c) zvlhčovadla jako glycerol, d) rozmělnovací činidla jako agar-agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, algová kyselina, určité silikáty a uhličitan sodný, e) činidla zpomalující rozpouštění jako parafin, f) urychlovače absorpce jako kvarterní amoniové sloučeniny, g) smáčedla jako například cetylalkohol a glycerolmonostearát, h) absorbenty jako kaolin a bentonitová zemina a i) lubrikanty jako mastek, stearát vápenatý, stearát hořečnatý, tuhé polyethylenglykoly, laurylsulfát sodný a jejich směsi. V případě kapslí, tablet a pilulek může dávková forma obsahovat také pufrovací činidla.

Tuhé komposice podobného typu mohou být také aplikovány jako plnidla u plněných měkkých a tvrdých želatinových kapslí za použití takových excipientů jako je laktosa nebo mléčný cukr stejně jako vysokomolekulární polyethylenglykoly a podobně.

Formy tuhých dávek, kapsle, tablety, pilulky, prášky a granule mohou být preparovány s potahy a slupkami jako jsou povlaky do střev a jiné povlaky, běžně známé v praxi farmaceutických formulací. Mohou případně obsahovat zneprůhledňující činidla a mohou také být komposicí, která aktivní komponentu(y) uvolňuje pouze nebo přednostně v určité části střevního traktu, případně zpožděným způsobem. Příklady obalujících komposic, které mohou být použity, zahrnují polymerní substance a vosky.

Tuhé komposice podobného typu mohou být také aplikovány jako plnidla u plněných měkkých a tvrdých želatinových kapslí za použití takových excipientů jako je laktosa nebo mléčný cukr stejně jako vysokomolekulární polyethylenglykoly a podobně.

Účinné sloučeniny mohou být také v mikroenkapsulované formě s jedním nebo více excipienty jak je poznamenáno svrchu. Formy tuhých dávek, kapsle, tablety, pilulky, prášky a granule mohou být připraveny s potahy a slupkami jako jsou povlaky do střev, uvolňování řídicí povlaky a jiné povlaky, obecně známé v praxi farmaceutických formulací. V takových formách tuhých dávek může být k účinné

sloučenině přimísen alespoň jeden inertní rozředovací prostředek jako sacharosa, laktosa nebo škrob. Podle obvyklé praxe mohou takové formy dávek obsahovat také další přídatné substance, jiné než jsou inertní rozředovací prostředky, např. tabletovací lubrikanty a jiné lubrikační prostředky, jako stearát hořečnatý a mikrokrytalínickou celulosu. V případě kapslí, tablet a pilulek mohou dávkové formy obsahovat také pufrovací činidla. Mohou případně obsahovat zneprůhledňující činidla a mohou také být komposicí, která uvolňuje aktivní komponentu(y) pouze nebo přednostně v určité části střevního traktu, případně zpožděným způsobem. Příklady obalujících komposic, které mohou být použity, zahrnují polymerní substance a vosky.

Formy dávek pro topickou nebo transdermální administraci sloučeniny podle tohoto vynálezu představují masti, pasty, krémy, lotiony, gely, prášky, roztoky, spreje, inhalační přípravky nebo náplasti. Účinná složka je za sterilních podmínek smíšena s farmaceuticky přijatelným nosičem a jakýmkoliv nutnými stabilizátory nebo pufry, které mohou být vyžadovány. Oční formulace, ušní kapky, oční masti, prášky a roztoky jsou do rozsahu tohoto vynálezu rovněž zahrnovány.

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

Prášky a spreje mohou vedle aktivních sloučenin podle tohoto vynálezu obsahovat excipienty, jako laktosu, mastek, kyselinu křemičitou, hydroxid hlinitý, silikáty vápenaté a polyamidový prášek nebo směsi těchto látek. Spreje mohou navíc obsahovat obvyklé vyháněče jako jsou chlorfluoruhlovodíky.

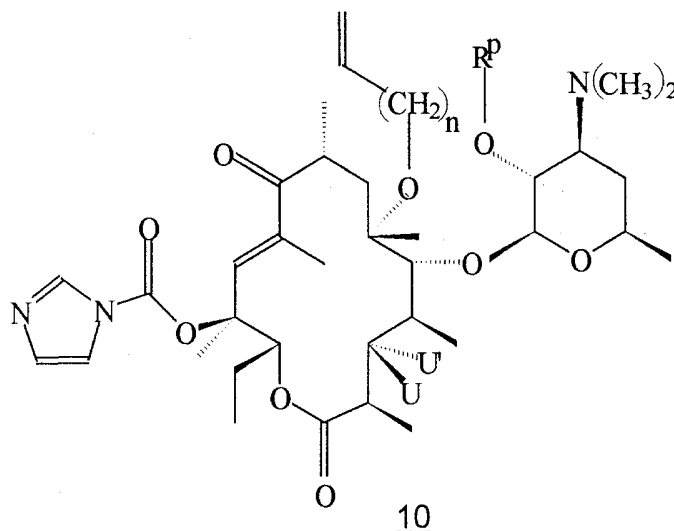
Transdermální náplasti mají navíc výhodu poskytování řízeného uvolňování sloučeniny do těla. Takové formy dávkování mohou být zhotovovány rozpuštěním nebo rozptýlením sloučeniny do vhodného media. Ke zvýšení toku sloučeniny přes kůži mohou být také použity prostředky zvyšující absorpci. Rychlost může být řízena buď opatřením rychlost řídící membránou nebo rozptýlením sloučeniny do polymerní matrice nebo gelu.

Podle způsobů ošetřování podle předloženého vynálezu se bakteriální infekce ošetřují, nebo se jim předchází u pacientů jako lidí a nižších živočichů, tím, že se pacientovi podává terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu v takových množstvích a po takovou dobu, jak je potřebné pro dosažení žádaného

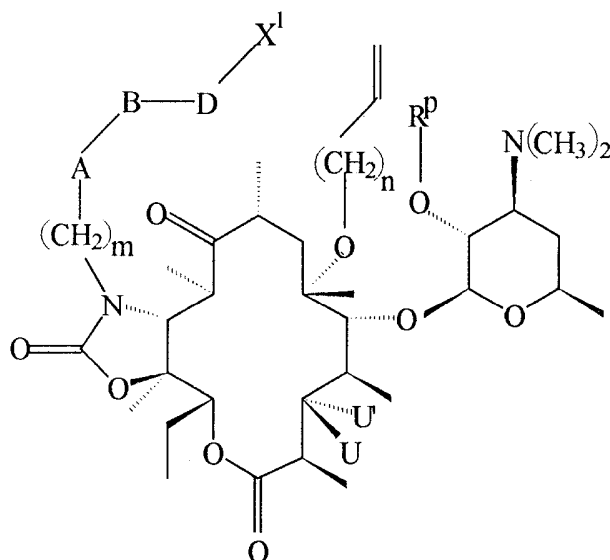
výsledku. Pod "terapeuticky účinným množstvím" sloučeniny podle vynálezu se rozumí dostatečné množství sloučeniny k ošetřování bakteriálních infekcí při rozumném poměru blahodárného účinku k riziku, aplikovatelném pro jakékoliv medicínské ošetřování. Avšak je třeba chápat, že celkové denní užívání sloučenin a komposic podle předloženého vynálezu bude rozhodnuto ošetřujícím lékařem v rámci medicínského posouzení. Specifická úroveň terapeuticky účinné dávky pro kteréhokoliv jednotlivého pacienta bude záviset na rozličných faktorech včetně zdravotní potíže, která je léčena a vážnosti potíže; účinnosti aplikované specifické sloučeniny; aplikované specifické komposice; věku, tělesné hmotnosti, obecného zdravotního stavu, pohlaví a výživy pacienta; doby podávání, způsobu podávání a rychlosti vylučování konkrétně použité sloučeniny; doby trvání ošetření; léčiv použitých v kombinaci nebo souběžně s použitou sloučeninou a podobných faktorech v medicínských oborech dobře známých.

Celková denní dávka sloučenin podle tohoto vynálezu podávaná lidem nebo jiným savcům v jednotlivé nebo rozdělených dávkách, může být na příklad v množstvích od 0,01 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti, nebo obvykleji od 0,1 do 25 mg/kg tělesné hmotnosti. Jednotlivá dávka komposic může obsahovat taková množství nebo jejich alikvotní podíly, aby to dalo denní dávku. Režimy ošetřování podle předloženého vynálezu obecně zahrnují podávání od kolem 10 mg do kolem 2000 mg sloučenin(y) podle tohoto vynálezu v jednotlivé nebo násobných dávkách denně pacientovi, který má takové ošetřování zapotřebí.

Způsob přípravy sloučeniny mající vzorec (I) nebo (II), kde m, n, R^p, A, B a D jsou definovány v předešlém a E není přítomno nebo je -CH=CH-, zahrnuje (a) reakci sloučeniny, která má vzorec 10



kde U je 4''-R^P-O-kladinosa a U' je H nebo U a U' spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, tvoří karbonylovou skupinu, s reagentem, který má vzorec H₂N-(CH₂)_m---A-B---D-X¹, kde m, A, B jsou jak bylo definováno v předešlém, D je jak definováno v předešlém a X¹ je odstupující skupina, aby se připravila intermediální sloučenina, která má vzorec



a

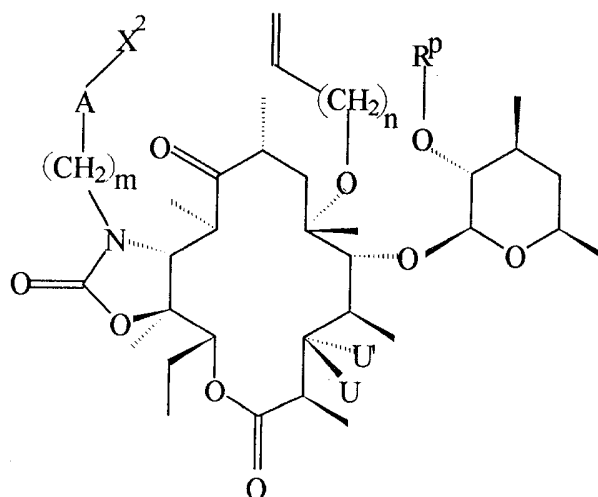
(b) cyklisaci a případně redukci sloučeniny z kroku (a).

V preferovaném způsobu postupu popsaného shora m, n, R^P, A, B a D jsou definovány v předešlém a E není přítomno nebo je -CH=CH-, U je 4''-R^P-O-kladinosa a produkt je sloučenina vzorce (I).

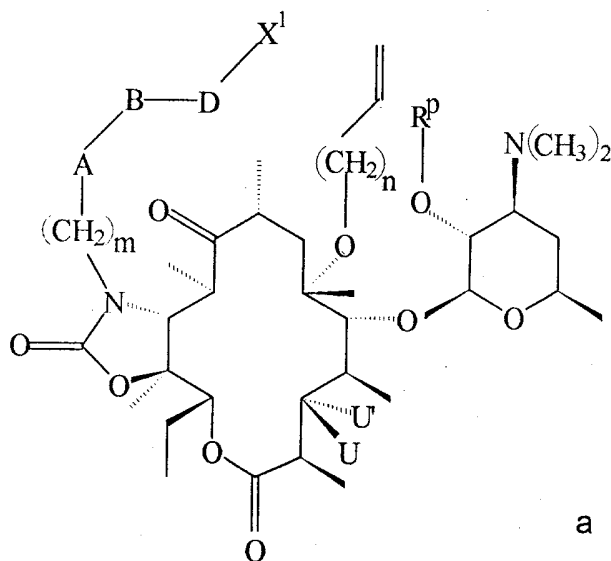
V jiném preferovaném postupu popsaného shora m, n, R^P, A, B a D jsou definovány v předešlém a E není přítomno nebo je -CH=CH-, U a U' spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, tvoří karbonylovou skupinu a produktem je sloučenina vzorce (II). V preferovanější verzi tohoto postupu, reagentem v kroku (a) je 2-[(2-jodfenyl)methoxy]ethylamin.

Jiným způsobem přípravy sloučeniny mající vzorec (I) nebo (II), kde m, n, R^P, A, B a D jsou definovány v předešlém a E není přítomno nebo je -CH=CH-, je způsob, který zahrnuje

(a) reakci sloučeniny vzorce 10, kde U je 4''-R^P-O-kladinosa a U' je H nebo U a U' spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, tvoří karbonylovou skupinu, s prvním reagentem, který má vzorec H₂N-(CH₂)_m-A-X², kde m a A jsou jak bylo definováno v předešlém, D je jak definováno v předešlém a X² je H, aby se připravila intermediální sloučenina, která má vzorec



- (b) reakci intermediární sloučeniny z kroku (a) s reagentem, který má vzorec $B'-D-X^1$, kde X^1 je odstupující skupina, B' je prekursor B-podílu a D je jak bylo definováno v předešlém, aby se připravila druhá intermediární sloučenina mající vzorec

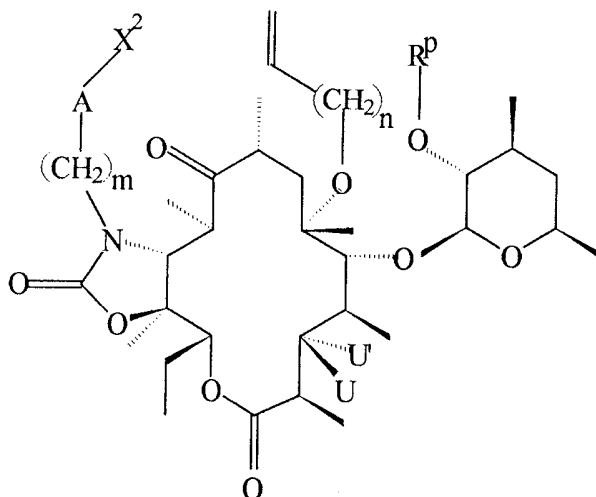


- (c) cyklisaci a případnou redukcí sloučeniny z kroku (b).

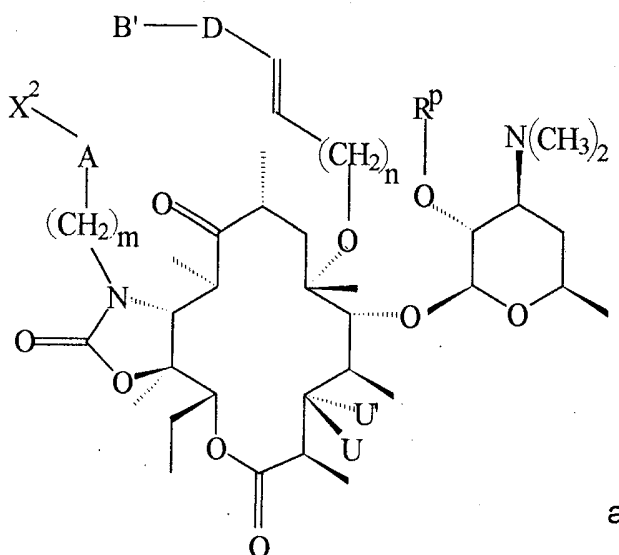
V preferovaném příkladu způsobu popsaného bezprostředně nahoře je U 4''- R^p -O-kladinosa a produktem je sloučenina vzorce (I). Při preferovanějším způsobu tohoto postupu je reagent z kroku (a) mající vzorec $H_2N-(CH_2)_m-A-X^2$ vybírán ze skupiny sestávající z hydrazinu a ethylendiaminu.

Ještě jiným způsobem přípravy sloučeniny mající vzorec (I) nebo (II), kde m, n, R^p , A, B a D jsou definovány v předešlém a E není přítomno nebo je $-CH=CH-$, je způsob, který zahrnuje

- (a) reakci sloučeniny vzorce 10, kde U je 4''-R^p-O-kladinososa a U' je H nebo U a U' spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, tvoří karbonylovou skupinu, s prvním reagentem, který má vzorec H₂N-(CH₂)_m-A-X², kde m a A jsou jak bylo definováno v předešlém, D je jak definováno v předešlém a X² je N-chránící skupina, aby se připravila intermediální sloučenina, která má vzorec



- (b) reakci intermediální sloučeniny z kroku (a) s reagentem, který má vzorec B'-D-X¹, kde X¹ je odstupující skupina, B' je prekursor B-podílu a D je jak bylo definováno v předešlém, aby se připravila druhá intermediální sloučenina mající vzorec



a

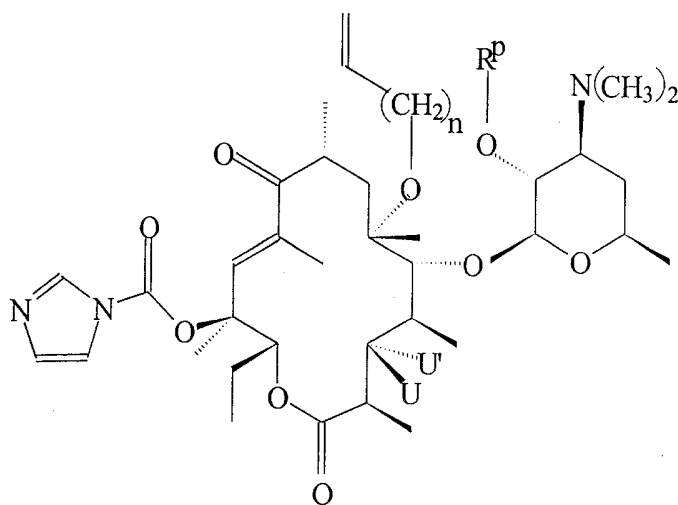
- (c) cyklisaci a případnou redukcí sloučeniny z kroku (b).

V preferovaném způsobu postupu popsaného bezprostředně nahoře je U 4''-R^p-O-kladinososa a produktem je sloučenina vzorce (I).

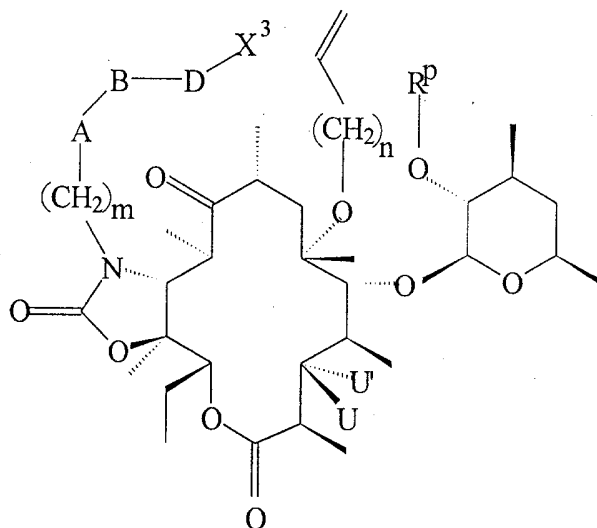
Ještě jiný příklad postupu podle vynálezu představuje příprava sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří vzorce (I) a (II), kde A, B a D jsou jak definováno

nahoře a E je omezeno na možnosti výběru (2) až (8), definované v předchozím, zahrnující

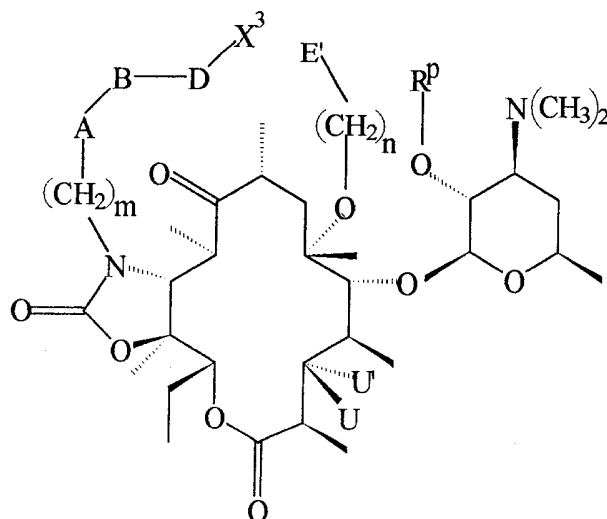
(a) reagování sloučeniny mající vzorec



kde U je 4''-R^p-O-kladinosa, R^p je chránící skupina pro hydroxyl a U' je H nebo U a U' spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, tvoří karbonylovou skupinu, s prvním reagentem, který má vzorec H₂N-(CH₂)_m-A-B-D-X³, kde m, A, B, D jsou jak bylo definováno v předešlém, aby se připravila intermediální sloučenina, která má vzorec



(b) reagování první intermediální sloučeniny z kroku (a) s reagenty modifikujícími dvojnou vazbu, aby se připravila druhá intermediální sloučenina mající vzorec



kde E' je prekursorem E a

(c) cyklisaci sloučeniny z kroku (b).

U preferovaného způsobu tohoto posledního postupu U je 4''-R^p-O-kladinosa a produktem je sloučenina vzorce (I).

Zkratky

Zkratky použité v popisech schemat a následujících příkladů jsou: DMF pro dimethylformamid, DMSO pro dimethylsulfoxid, EtOH pro ethanol, AcOH pro kyselinu octovou, MeOH pro methanol, NaN(TMS)₂ pro bis(trimethylsilyl)amid sodný a THF pro tetrahydrofuran.

Syntetické metody

Sloučeniny a postupy budou lépe pochopeny ve spojení se schematy 1 - 5, která ilustrují metody, podle nichž mohou být sloučeniny podle vynálezu připraveny. Sloučeniny podle vynálezu se připravují níže popsanými reprezentativními metodami. Skupiny A, B, D, E, m, n a R^p jsou jak je dříve definováno. schemata 1 - 5 jsou uvedena níže, v následující části textu.

Příprava sloučenin podle vynálezu vzorců (I) - (V) z erythromycinu A je nastíněna ve schemech 1 - 5. Příprava chráněného erythromycinu A je popsána v následujících patentech Spojených států: US 4,990,602, US 4,331,803, US 4,680,368 a US 4,670,549, na které se zde odkazuje. Odkazuje se zde také na Evropskou patentovou přihlášku EP 260,938.

Jak je ukázáno ve schematu 1, C-9 karbonylová skupina ve sloučenině 1 je chráněna oximem a poskytuje sloučeninu 2, kde V je =N-O-R^a nebo =N-O-C(R^b)(R^c)-O-R^a, kde R^a je definováno shora a R^b a R^c jsou každé nezávisle voleno ze skupiny,

kteřou tvoří (a) vodík, (b) nesubstituovaný C_1 - C_{12} -alkyl, (c) C_1 - C_{12} -alkyl substituovaný arylem a (d) C_1 - C_{12} -alkyl substituovaný substituovaným arylem, nebo R^b a R^c spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, vytvářejí kruh C_3 - C_{12} -cykloalkylu. Zvláště preferovanou chránicí skupinou pro karbonylovou skupinu V je O-(isopropoxycyklohexyl)oxim.

2'- a 4''-Hydroxyskupiny u 2 jsou chráněny reakcí s vhodným reagentem pro chránění hydroxylu, jako jsou ty, které popisuje T. W. Greene a P. G. M. Wuts v Protective Groups in Organic Synthesis, 2, vyd., John Wiley & Son, Inc., 1991, na což se zde odkazuje. Chránicí skupiny pro hydroxyl jsou na příklad acetanhydrid, anhydrid kyseliny benzoové, chlormravenčan benzylnatý, hexamethyldisilazan nebo trialkylsilylchlorid v aprotickém rozpouštědle. Příklady aprotických rozpouštědel jsou dichlormethan, chloroform, DMF, tetrahydrofuran (THF), N-methylpyrrolidinon, dimethylsulfoxid, diethylsulfoxid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, hexamethylfosfortriamid a jejich směs nebo směs některého z těchto rozpouštědel s etherem, tetrahydrofuranem, 1,2-dimethoxyethanem, acetonitrilem, ethylacetátem, acetonem a podobně. Aprotická rozpouštědla neovlivňují nepříznivě reakci a preferován je dichlormethan, chloroform, DMF, tetrahydrofuran (THF), N-methylpyrrolidinon nebo jejich směsi. Chránění 2'- a 4''-hydroxyskupin u 2 může být uskutečněno postupně nebo simultánně za vzniku sloučeniny 3, kde R^p je chránicí skupina pro hydroxyl. Preferované chránicí skupiny R^p představují acetyl, benzoyl a trimethylsilyl.

6-hydroxylová skupina sloučeniny 3 se potom alkyluje reakcí s alkylačním činidlem v přítomnosti base za vzniku sloučeniny 4. Alkylační činidla zahrnují alkylchloridy, alkylbromidy, alkyljodidy nebo alkylsulfonáty. Specifické příklady alkylačních činidel představují allylbromid, propargylbromid, benzylbromid, 2-fluorethylbromid, 4-nitrobenzylbromid, 4-chlorbenzylbromid, 4-methoxybenzylbromid, α -brom-p-tolunitril, cinnamylbromid, methyl-4-bromkrotonát, krotylbromid, 1-brom-2-penten, 3-brom-1-propenylfenylsulfon, 3-brom-1-trimethylsilyl-1-propin, 3-brom-2-oktin, 1-brom-2-butin, 2-pikolylchlorid, 3-pikolylchlorid, 4-pikolylchlorid, 4-brommethylchinolin, bromacetonitril, epichlorhydrin, bromfluormethan, brom-nitromethan, methylbromacetát, methoxymethylchlorid, bromacetamid, 2-bromacetofenon, 1-brom-2-butanon, bromchlormethan, brommethylfenylsulfon, 1,3-dibrom-1-propen apod. Příklady alkylsulfonátů jsou: allyl-O-tosylát, 3-fenylpropyl-O-trifluormethansulfonát, n-butyl-O-methansulfonát apod. Příklady použitých rozpouštědel jsou aprotická

rozpouštědla jako dimethylsulfoxid, diethylsulfoxid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, hexamethylfosfortriamid a jejich směs nebo směs některého z těchto rozpouštědel s etherem, tetrahydrofuranem, 1,2-dimethoxyethanem, acetonitrilem, ethylacetátem, acetonem a podobně. Příklady base, která může být použita jsou hydroxid draselný, hydroxid cesný, tetraalkylamonium hydroxid, hydrid sodný, isopropoxid draselný, *terc.* butoxid draselný, isobutoxid draselný a podobně.

Preferovanou intermediární sloučeninou 4 podle tohoto vynálezu je ta, kde R je allyl.

Odstranění chránících skupin na 2'- a 4"-hydroxylové skupině se potom provede podle metod popsanych v literatuře, na příklad těch, které popisuje T. W. Greene a P. G. M. Wuts v Protective Groups in Organic Synthesis, 2, vyd., John Wiley & Son, Inc., 1991, na což se zde odkazuje. Podmínky použité při deprotekcí hydroxylových skupin v poloze 2'- a 4"- spočívají obvykle v konversi X na =N-OH. (Na příklad při použití octové kyseliny v acetonitrilu a vodě je výsledkem deprotekcí hydroxylových skupin v poloze 2'- a 4"- a konverse z X =N-O-R^a nebo =N-O-C(R^b)(R^c)-O-R^a, kde R^a, R^b a R^c je jak definováno shora, na =N-OH). Pokud to takový případ není, provádí se konverse v separátním kroku.

Deoximační reakce může být prováděna podle metod v literatuře popsanych na příklad Greenem (*viz citace svrchu*) a jinými. Příklady deoximačního činidla jsou anorganické sloučeniny oxidů síry jako hydrogensulfit sodný, pyrosulfát sodný, thiosulfát sodný, síran sodný, siřičitan sodný, hydrosulfit sodný, metabisulfit sodný, dithioničitan sodný, thiosíran draselný, metabisulfit draselný a podobně. Příklady použitých rozpouštědel jsou protická rozpouštědla jako voda, methanol, ethanol, isopropylalkohol, trimethylsilanol a směs s jedním nebo více ze zmíněných rozpouštědel a podobně. Deoximační reakce se obvykle provádí v přítomnosti organické kyseliny jako kyseliny mravenčí, kyseliny octové a kyseliny trifluoroctové. Množství užití kyseliny je od kolem 1 do kolem 10 ekvivalentů použité sloučeniny 5. V preferovaném provedení se deoximační reakce provádí pomocí organické kyseliny, jako kyseliny mravenčí v ethanolu a vodě, za vzniku požadované 6-O-substituované erythromycinové sloučeniny 6. Při preferovaném postupu je R ve sloučenině 6 allyl.

Schema 2 ilustruje metody použité pro přípravu intermediárních sloučenin podle vynálezu. 6-O-substituovaná sloučenina 6 může být konvertována na sloučeninu 7 s chráněnou hydroxyskupinou postupy zmíněnými v předchozím.

Pro odstranění kladinosového podílu a získání sloučenina 8 se sloučenina 7 podrobí mírné kyselé hydrolyze ve vodném prostředí nebo enzymatické hydrolyze. Reprezentativní kyseliny představují zředěná kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina chloristá, kyselina chloroctová, kyselina dichloroctová nebo kyselina trifluoroctová. Vhodnými rozpouštědly pro reakci jsou methanol, ethanol, isopropyl-alkohol, butanol apod. Typická reakční doba je 0,5 až 24 hodin. Vhodná reakční teplota je -10 až 35 °C.

Sloučenina 8 může být přeměněna na sloučeninu 9 oxidací 3-hydroxyskupiny na oxoskupinu pomocí Corey-Kimovy reakce s komplexem N-chlorsukcinimid-dimethylsulfoxid nebo pomocí modifikovaného postupu Swernovy oxidace pomocí komplexu karbodiimid-dimethylsulfoxid. Výhodně se 8 přidává do předem vytvořeného komplexu N-chlorsukcinimidu a dimethylsulfidu v chlorovaném rozpouštědle jako je methylenchlorid při -10 až 25 °C. Po asi 0,5 až asi 4 h míchání se přidá terciární amin jako triethylamin nebo Hunigova base, aby vznikl keton 9.

Sloučeniny 7 a 9 mohou být potom podrobeny působení přebytku hexamethyldisilazidu sodného nebo hydridové base v přítomnosti karbonyldiimidazolu v aprotickém rozpouštědle po asi 8 až asi 24 hodin při asi -30 °C až asi teplotě místnosti za vzniku sloučenin 10a respektive 10b. Hydridovou basí může být například hydrid sodný, hydrid draselný nebo hydrid lithný a aprotickým rozpouštědlem může být jedno z jmenovaných v předchozím. Reakce může vyžadovat chlazení nebo zahřívání od asi -20 °C do asi 70 °C v závislosti na použitých podmínkách, přednostně od asi 0 °C do asi teploty místnosti. Reakce vyžaduje k dokončení asi 0,5 h až asi 10 dní, výhodně asi 10 h až asi 2 dny. Části této reakční sekvence jsou podle postupu, který popsal Baker a spol., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2340, na což se zde odkazuje.

Schema 3 ilustruje některé cesty pro přípravu sloučenin vzorce (I) a (II). Jedinec se zkušenostmi v oboru bude schopen snadno rozhodnout, jaký přístup se má použít v závislosti na produktu, který je žádán.

Při jedné z preferovaných cest, kdy může být bez obtíží připraven prekursor $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-A-B-D}$, mohou být sloučeniny 10a a 10b podrobeny reakci s prekursorem v přítomnosti vhodné base za vzniku sloučenin 12a, respektive 12b. Vhodnou sloučeninou prekursoru $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-A-B-D}$ je taková jako $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-A-B--D-X}^1$, kde A, B, D a m jsou jak bylo definováno v předchozím a X^1 je vhodná odstupující skupina. Vhodné base zahrnují například triethylamin a Hunigovu basi a

vhodné odstupující skupiny představují Cl, Br, I a trifluormethansulfonát, ale není to omezeno jen na ně. Když se D volí z možností voleb (6) - (15) jak jsou v předchozím definovány, může být prekursor nebo prekursory skupiny D komerčně dostupné nebo připraveny standardními postupy, které jsou běžné pro ty, kteří mají zkušenosti v oboru.

K přípravě sloučenin (I) a (II), kde m je 0 a A je -O-, je reagentem $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-A-B-D-X}^1$ hydroxylaminová sloučenina $\text{H}_2\text{N-O-B-D-X}^1$, v níž m je 0 a B, D a X^1 jsou jak bylo popsáno v předchozím. Tyto sloučeniny mohou být připraveny dvoustupňovou reakcí, která zahrnuje reakci N-hydroxyftalimidu s vhodným alkoholem a štěpení intermediátu, hydrazinem, jak popsal na příklad Grochowski a Jurczak, *Synthesis*, 682-683, (1976). Příprava intermediátů a prekursorů pro požadované hydroxylaminové činidlo ze standardních výchozích materiálů a standardními reakcemi může být těmi, kdo mají v oboru zkušenosti, snadno uskutečněna.

Pro přípravu sloučenin (I) a (II), kde m není 0 a A je -O-, je reagentem $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-A-B-D-X}^1$ aminoetherová sloučenina $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-O-B-D-X}^1$, v níž m není 0, ale jinak má význam definovaný v předchozím a B, D a X^1 jsou jak bylo definováno v předchozím. Tyto sloučeniny mohou být připraveny z vhodného aminoalkoholu dvoustupňovou reakcí (srovnej s citací Grochowski a Jurczak), která zahrnuje nejprve konversi aminoskupiny v aminoalkoholu na derivát ftalimidu. Volná hydroxyskupina derivatisované molekuly se potom nechá zreagovat s vhodným činidlem, aby vznikla žádaná skupina B, a ftalimidová chránící skupina se odstraní působením hydrazinu za vzniku požadované aminoetherové sloučeniny. Tímto způsobem mohou být například připraveny $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-A-B-D-X}^1$ reagenty, které mají vzorce $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-O-(CH}_2)_q\text{-D-X}^1$, $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-O-C(O)-(CH}_2)_q\text{-D-X}^1$, $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-O-C(O)-O-(CH}_2)_q\text{-D-X}^1$, $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-O-C(O)-NR}^1\text{-(CH}_2)_q\text{-D-X}^1$ a $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-O-C(O)-NR}^1\text{-(CH}_2)_q\text{-D-X}^1$. Ti, kdo mají v oboru zkušenosti, mohou přípravu požadované sloučeniny uskutečnit bez přílišného úsilí.

Ve schematu 3 je ukázána také alternativní cesta přípravy intermediární sloučeniny 12a a 12b. Tento vícestupňový přístup je preferován, když sloučenina prekursoru $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m\text{-A-B-D}$ nemůže být bez obtíží připravena předem. To se může například stát v případě, když A je -O- nebo -N(R¹)- a požaduje se, aby B bylo -C(O)-(CH₂)_q-, -C(O)-O-(CH₂)_q- nebo -C(O)-NR¹-(CH₂)_q-.

V jednom příkladu této alternativní cesty se sloučeniny 10a a 10b podrobí reakci s činidlem vzorce $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m-\text{A}-\text{X}^2$, kde A je definováno jako v předchozím a X^2 je H, nebo když A je $-\text{NH}-$, může také být chránicí skupinou pro dusík, a tak vzniknou intermediární sloučeniny 11a a 11b. Na příklad je-li m 0 a A je $-\text{N}(\text{R}^1)-$, kde R^1 je H, je tímto činidlem hydrazin a vznikají intermediáty 11a a 11b, kde m je 0, A je $-\text{NH}-$ a X^2 je H.

Intermediáty 11a a 11b, kde m je 0, A je $-\text{NH}-$ a X^2 je H, mohou potom reagovat s činidlem vzorce $\text{B}'-\text{D}-\text{X}^1$, kde B' je prekursorem části B. Je-li na příklad B'-- $\text{D}-\text{X}^1$ aldehydem vzorce $\text{H}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{D}-\text{X}^1$, B' je $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ a q a D jsou jak bylo definováno v předchozím a reakcí vznikají sloučeniny 12a a 12b, kde m je 0, A přítomno není, B je $-\text{N}=\text{CH}-$ a q a D jsou jak bylo definováno v předchozím. Redukce iminové funkce v této intermediární sloučenině borohydridovým redukčním činidlem poskytuje sloučeniny 12a a 12b, kde m je 0, A je $-\text{NH}-$, B je $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-$, q je nejméně 1 a D je jak bylo definováno v předchozím.

V jiném příkladu této cesty, když se sloučeniny 10a a 10b podrobí reakci s diaminovým činidlem vzorce $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m-\text{A}-\text{X}^2$, kde m není 0, A je $-\text{N}(\text{R}^1)-$ a X^2 je H, nebo chránicí skupinou pro dusík, připraví se intermediární sloučeniny 11a a 11b, kde m ^{není} 0, A je $-\text{N}(\text{R}^1)-$ a X^2 je H nebo chránicí skupinou pro dusík. Je-li N chráněn, lze provést deprotektaci těchto intermediátů standardními reakcemi za vzniku sloučenin, v nichž X^2 je H.

Tyto sloučeniny 11a a 11b, v nichž X^2 je H, mohou být potom zreagovány s činidly vzorce $\text{B}'-\text{D}-\text{X}^1$, kde B' je prekursorem části B a X^1 jak definováno v předchozím, za vzniku sloučenin 12a a 12b, kde A je $-\text{N}(\text{R}^1)-$ a B je $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$. Příklady takových $\text{B}'-\text{D}-\text{X}^1$ činidel zahrnují acylační činidla, na příklad halodenidy kyselin mající vzorec $\text{halogen}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{D}-\text{X}^1$. Jinými acylačními činidly mohou být anhydridy kyselin vzorce $\text{O}[\text{C}(\text{O})-\text{D}-\text{X}^1]_2$, nebo volné kyseliny vzorce $\text{HO}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-\text{D}-\text{X}^1$ v přítomnosti aktivujícího činidla jako je karbodimid. Jedním z vhodných karbodimidových činidel je hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodimidu.

Jiná $\text{B}'-\text{D}-\text{X}^1$ činidla zahrnují karbonační činidla typu $\text{halogen}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{D}-\text{X}^1$ nebo $\text{O}[\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{D}-\text{X}^1]_2$, která poskytují sloučeniny 12a a 12b, v nichž A je $-\text{NH}-$, B je $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-$. Ještě další $\text{B}'-\text{D}-\text{X}^1$ činidla zahrnují karbamační činidla typu $\text{halogen}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)-(\text{CH}_2)_q-\text{D}-\text{X}^1$, která poskytují sloučeniny 12a a 12b, v nichž A je $-\text{N}(\text{R}^1)-$, B je $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)-(\text{CH}_2)_q-$.

Intermediáty 11a a 11b, kde m je 0, A je $-NH-$ a X^2 je H , připravené jak bylo dříve uvedeno, mohou také reagovat s vhodným acylačním, karbonačním nebo karbamačním činidlem vzorce $B'-D-X^1$, za vzniku požadovaných intermediálních sloučenin 12a a 12b, v nichž m je 0, A je $-NH-$ a B je $-C(O)-(CH_2)_q-$, $-C(O)-O-(CH_2)_q-$ nebo $-C(O)-NR^1-(CH_2)_q-$.

Ještě v jiném příkladu této víceetapové cesty jsou sloučeniny 10a a 10b zreagovány s aminoalkoholem $H_2N-(CH_2)_m-OH$, kde m je 2 až 7, za vzniku intermediátů 11a a 11b, kde m je 2 až 7, A je $-O-$ a X^2 je H . Nově zavedená volná hydroxyskupina v těchto intermediátech může být potom podrobena různým reakcím, aby se připravily další intermediáty. Například může volná hydroxyskupina reagovat s acylačními činidly, karbonačními činidly nebo karbamačními činidly, jak popsáno v předchozím a tak poskytne sloučeniny, v nichž A je $-O-$ a B je $-C(O)-(CH_2)_q-$, respektive $-C(O)-O(CH_2)_q-$ nebo $-C(O)-NR^1-(CH_2)_q-$. Hydroxylová skupina může být také pomocí standardních reakcí konvertována na sulfonát, který se potom přemění na azid, jenž může být pak redukován za vzniku aminosloučeniny. Tyto nově vzniklé sloučeniny 11a a 11b, v nichž A je nyní $-NH-$ a X^2 je H , mohou reagovat s vhodnými $B'-D-X^1$ acylačními činidly, karbonačními činidly nebo karbamačními činidly, jak popsáno v předchozím a tak poskytnou sloučeniny, v nichž B je $-C(O)-(CH_2)_q-$, respektive $-C(O)-O(CH_2)_q-$ nebo $-C(O)-NR^1-(CH_2)_q-$.

Jakmile byly připraveny sloučeniny 12a a 12b, je možné uzavřít kruh a připravit sloučeniny 14a a 14b. V těch případech, když je přítomno D a E je $-CH=CH-$, se toho obvykle dosáhne pomocí Heckovy reakce v přítomnosti $Pd(II)$ nebo $Pd(O)$, fosfinu a aminu nebo anorganické zásady (viz *Organic Reactions*, **1982**, 27, 345-390). Jestliže je D alkylen, je možné k uzavření kruhu využít reakci metathese olefinu (viz R. H. Grubbs, S. J. Miller a G. G. Fu, *Acc. Chem. Res.*, **28**, 446, (1995)). Alkylen může být zoxidován na glykol $[-CH(OH)-CH(OH)-]$ činidly jako je osmiumtetroxid a morfolin-N-oxid.

Ve schematu 3 je ukázána ještě jiná cesta k přípravě sloučenin vzorce (I) a (II). Podle tohoto postupu se na sloučeniny 11a a 11b působí činidlem $B'-D-X^1$, kde je přítomno D a B' je jak definováno v předchozím, při Heckově reakci jak je shora popsáno a výsledkem jsou sloučeniny 13a a 13b. V této situaci se uzávěru kruhu dosáhne u sloučenin 13a a 13b reakcí na částech X^2 a B' . Jestliže A je $-O-$ a X^2 je H , pak uzávěr kruhu za vzniku sloučenin 14a a 14b, v nichž B je $-C(O)-(CH_2)_q-$, $-C(O)-O-(CH_2)_q-$ nebo $-C(O)-NR^1-(CH_2)_q-$, může být proveden nejsnadněji, když je B'

součástí vybraných acylačních činidel, karbonačních činidel nebo karbamačních činidel, jak popsána v předchozím. Karbonylová skupina v $-C(O)-(CH_2)_q-$ může být redukována na $-C(OH)-(CH_2)_q-$ redukčními činidly jako $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ a podobně.

Případná deprotektace výše popsaných sloučenin 14a a 14b poskytuje 15a a 15b, což jsou sloučeniny vzorce (I), resp. (II) podle vynálezu, v nichž E je $-CH=CH-$.

Dvojnou vazbu sloučenin 15a a 15b je možno zredukovat na odpovídající sloučeniny $-CH_2-CH_2-$, které mají struktury vzorců (I) a (II), v nichž E přítomno není a n je nejméně 2, pokud jsou takové sloučeniny požadovány. Schema 4 objasňuje přípravu dalších sloučenin, v nichž E je jiné než $-CH=CH-$. K tomu, aby se takové sloučeniny připravily, je nutné modifikovat dvojnou vazbu intermediární sloučeniny podle vynálezu. Toho se nejsnadněji docílí nejprve reakcí sloučeniny 10a nebo 10b s novým činidlem $H_2N-(CH_2)_m-A-B-D-X^3$, v němž m je jak bylo definováno v předchozím a X^3 je $-(CH_2)_r-Y$, kde r je 0, 1, 2, 3 nebo 4 a Y může být N-prekursorem, acyl-prekursorem, hydroxylem nebo skupinou $-CH_2I$, čímž se připraví nové intermediární sloučeniny 16a a 16b.

Acyl-prekursorem může být seskupení jako $C(O)-X^*$, kde X^* je H nebo odstupující skupina, nebo může být acyl-prekursorem acyloxyskupina.

Vhodnými N-prekursorovými součástmi jsou N-chráněné aminoskupiny, jako jsou acylaminoskupiny, které je možno podrobit deprotektaci na volnou aminoskupinu, nebo skupiny jako $-N_3$ a $-NO_2$, které mohou být na aminoskupinu zredukovány.

Když byla provedena Heckova reakce, je možné redukovat $-CH=CH-$ dvojnou vazbu pomocí vodíku v přítomnosti Pd/C katalyzátoru. Tato redukce umožňuje přípravu sloučenin podle vynálezu, kde E je arýlen- CH_2-CH_2- nebo arýlen- CH_2-CH_2- .

Ve spodní polovině schematu 4 jsou uvedeny další reakce, které mohou být provedeny pomocí činidla modifikujícího dvojnou vazbu, když E je $-CH=CH-$. Podíl M' je zkrácené vyjádření makrolidového podílu, ke kterému je připojeno $6-O-(CH_2)_n-$ $-CH=CH-$ seskupení. Příklady činidel modifikujících dvojnou vazbu následují níže. Sloučeniny 16a a 16b mohou být například podrobeny reakci s kyselinou chloristou pro přeměnu seskupení $-CH=CH-$ na epoxyskupinu za vzniku sloučenin 17a respektive 17b. Sloučeniny 16a a 16b mohou reagovat s ozonem nebo OsO_4 a $NaIO_4$ za vzniku sloučenin 18a respektive 18b. Aldehydové sloučeniny 18a a 18b mohou být pak redukovány na alkoholové sloučeniny 19a respektive 19b působením borohydridového redukčního činidla jako je borohydrid sodný nebo borohydrid draselný. Sloučeniny 18a a 18b mohou být alternativně konvertovány na aminové

sloučeniny 20a respektive 20b reduktivní aminací s aminem vzorce R^1NH_2 v přítomnosti redukčního činidla jako je $NaBH_3CN$ nebo H_2 a Pd/C . Nebo mohou být aldehydové sloučeniny 18a a 18b konvertovány na karboxysloučeniny 21a respektive 21b oxidací Jonesovým činidlem.

Schema 5 ukazuje dále konversi ve schematu 4 připravených sloučenin 18a, 18b, 19a, 19b, 20a, 20b, 21a nebo 21b na sloučeniny (I) nebo (II) podle vynálezu. Proměnná E' představuje prekursor skupiny E , jako jsou skupiny popsané ve schematu 4, například $-CH(O)$, $-OH$, $-NH_2$, $-C(O)OH$ nebo epoxidový kruh sloučenin.

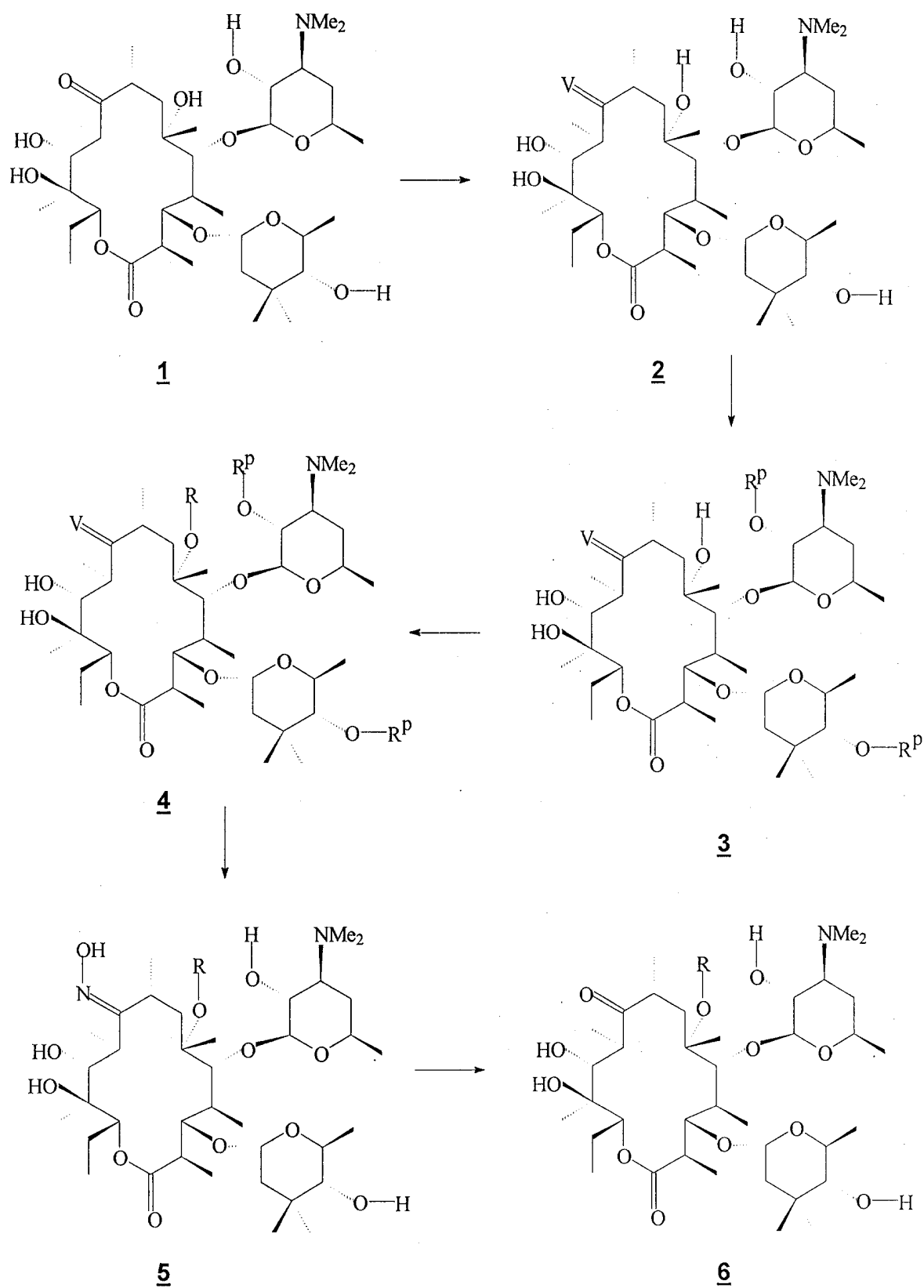
Ve sloučeninách 16a a 16b je X^3 $-(CH_2)_r-Y$, kde r a Y jsou definovány shora.

Vhodnými N-prekursorovými součástmi jsou N-chráněné aminoskupiny, jako jsou acylaminoskupiny, které je možno podrobit deprotekcí na volnou aminoskupinu, nebo skupiny jako $-N_3$ a $-NO_2$, které mohou být na aminoskupinu zredukovány. Aminoskupina může být potom využita jako činidlo k reakci s nově vytvořenou epoxyskupinou sloučenin 17a a 17b za vzniku sloučenin vzorce (I) nebo (II), v nichž E je $-(CH_2)_r-NR^1-CH_2-CH(OH)-$. Aminoskupina může být také využita jako reagent k reakci s nově vytvořenou aldehydovou skupinou sloučenin 18a a 18b za vzniku iminových sloučenin, které jsou následně redukovány vodíkem v přítomnosti Pd nebo Pt katalyzátorů za vzniku sloučenin vzorce (I) nebo (II), v nichž E je $-(CH_2)_r-N(R^1)-$. Aminoskupina může být také využita jako reagent k reakci s nově vytvořenou karboxylovou skupinou sloučenin 21a a 21b za vzniku sloučenin vzorce (I) nebo (II), v nichž E je $-(CH_2)_r-N(R^1)-C(O)-$. V některých případech může být možné, aby N-chráněné acylaminoskupiny reagovaly s žádoucími nově vytvořenými funkčními skupinami za vzniku požadovaných sloučenin vzorce (I) nebo (II).

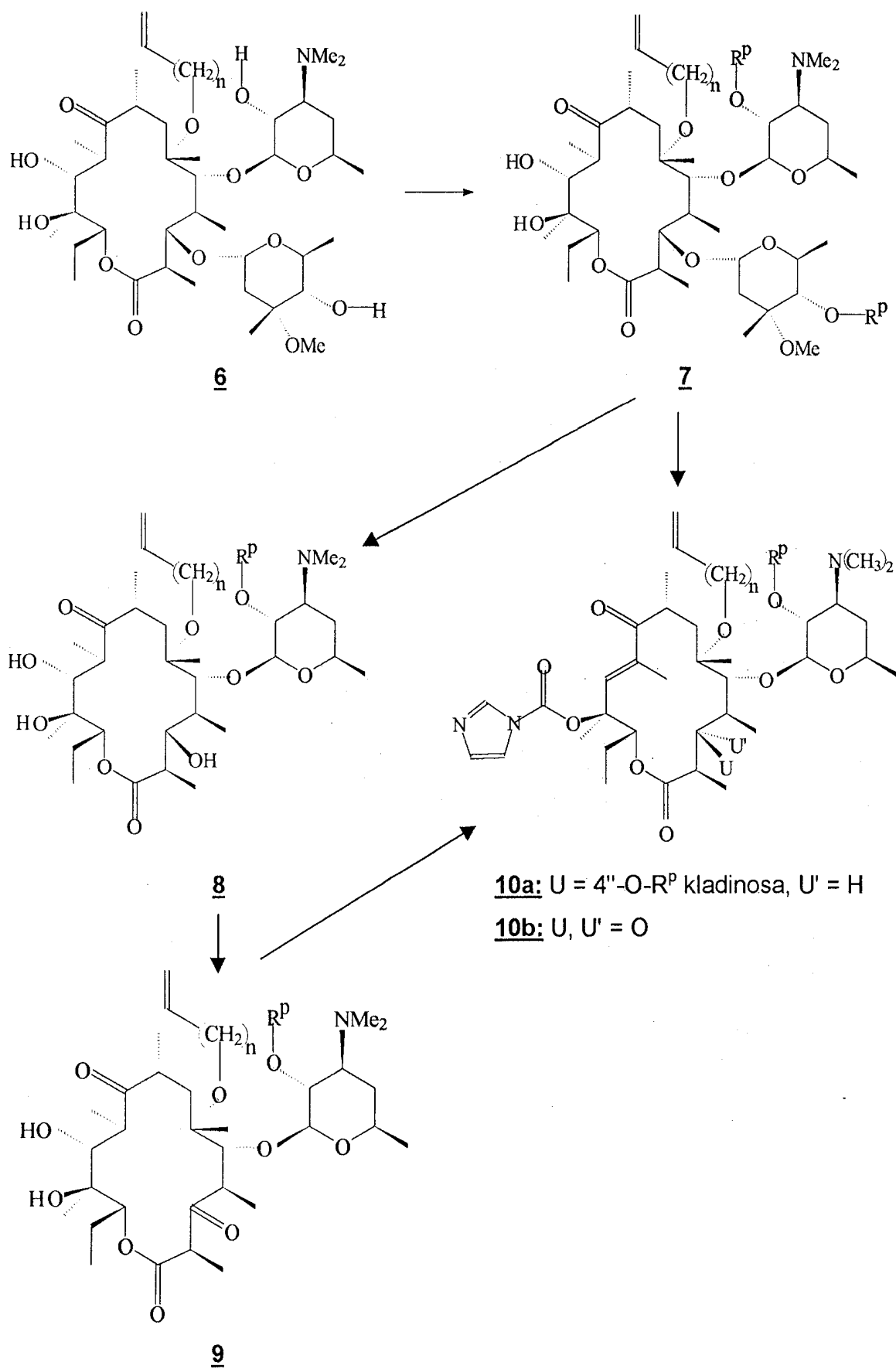
Acyl-prekursorem může být seskupení jako $C(O)-X^*$, kde X^* je H nebo odstupující skupina, nebo může být acyl-prekursorem acyloxyskupina. Tyto prekursory mohou reagovat s hydroxylovou skupinou nově vzniklých sloučenin 19a a 19b za vzniku sloučenin vzorce (I) nebo (II), v nichž E je $-(CH_2)_r-C(O)-O-$, nebo mohou reagovat s nově vzniklými sloučeninami 20a a 20b za vzniku sloučenin vzorce (I) nebo (II), v nichž E je $-(CH_2)_r-C(O)-N(R^1)-$.

Je-li Y v X^3 skupině hydroxyl, může být zreagován s karboxylovou skupinou nově vzniklých sloučenin 21a a 21b za vzniku sloučenin vzorce (I) nebo (II), v nichž E je $-(CH_2)_r-O-C(O)-$.

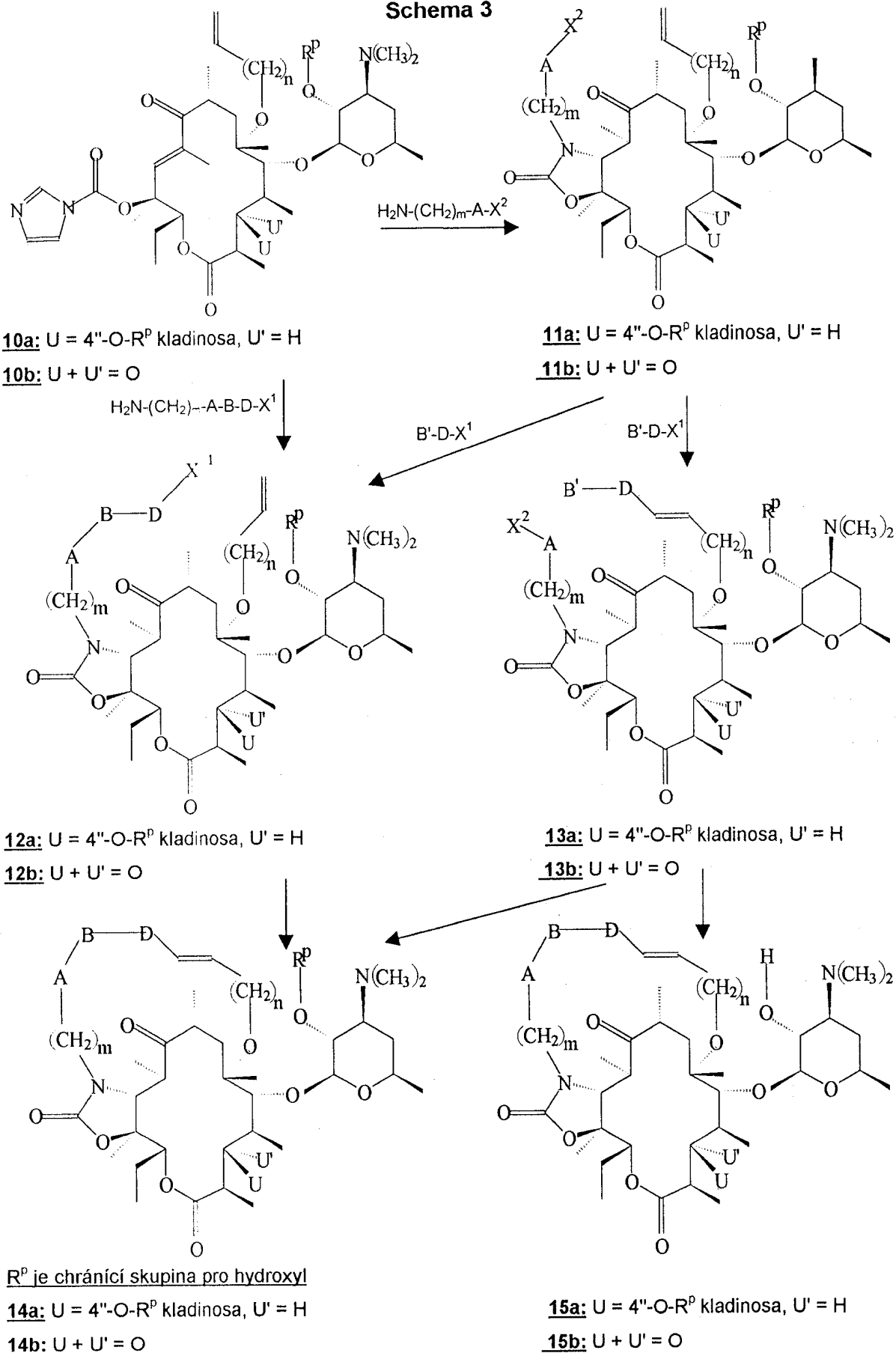
Schema 1



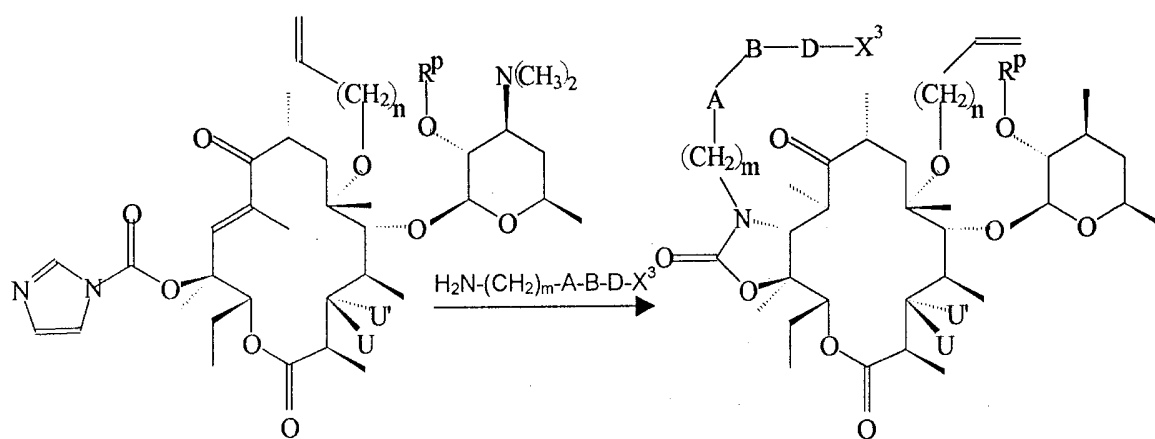
Schema 2



Schema 3



Schema 4

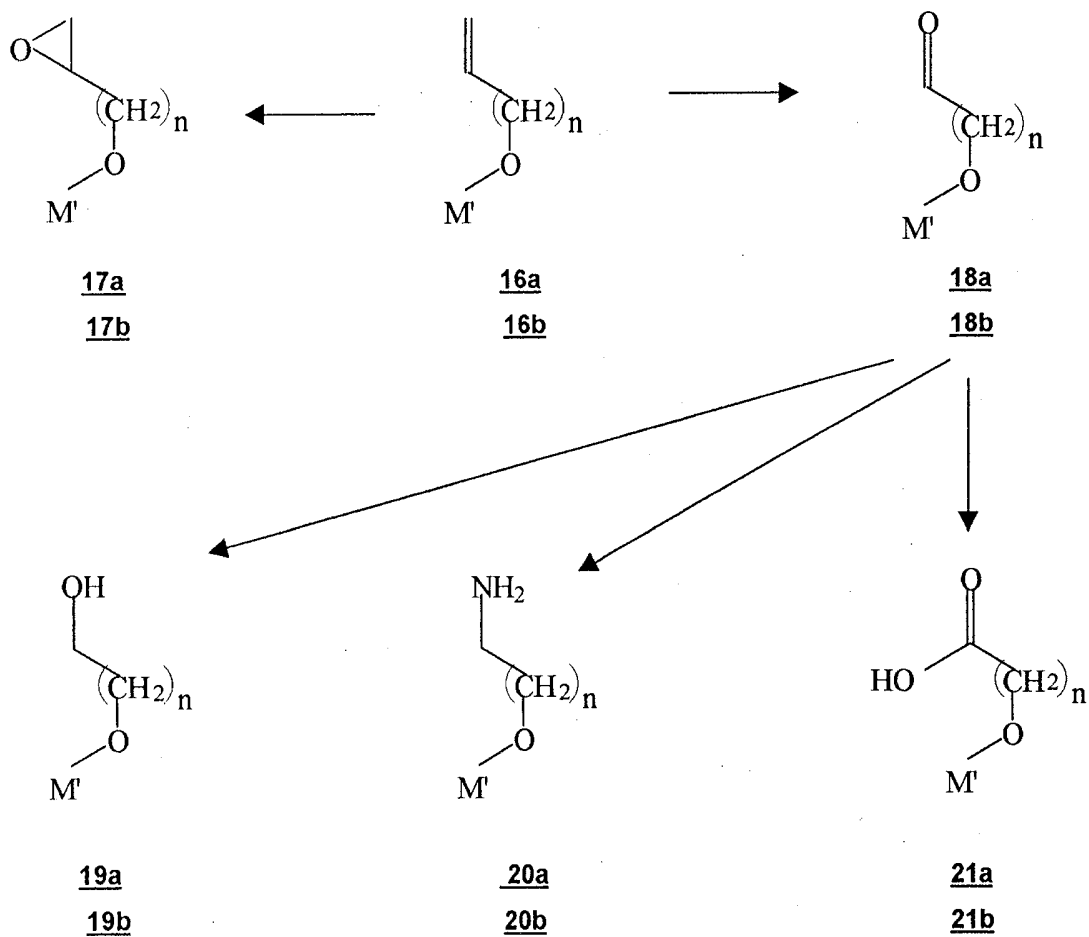


10a: U = 4''-O-R^p kladinosa, U' = H

10b: U + U' = O

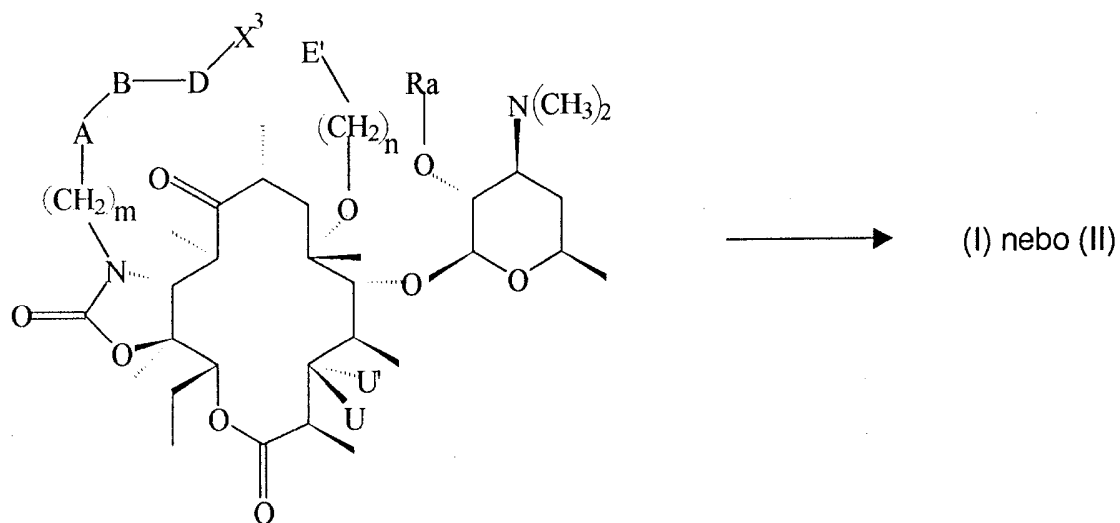
16a: U = 4''-O-R^p kladinosa, U' = H

16b: U + U' = O



Je-li Y v X^3 skupině $-\text{CH}_2\text{-I}$ skupina, může být zreagována s hydroxylovou skupinou nově vzniklých sloučenin 19a a 19b za vzniku sloučenin vzorce (I) nebo (II), v nichž E je $-(\text{CH}_2)_r\text{-O-}$.

Schema 5



19a, 19b, 20a, 20b,

21a, 21b, 22a nebo 22b

Jedinec se zkušenostmi v oboru dokáže ocenit, že rozhodnutí jak provést určité, svrchu popsané reakce může být závislé na reaktivních součástech molekuly. Proto mohou být čas od času vyžadovány vhodné kroky ke chránění a deprotekcí tak jak je to běžné a používané v oboru.

Předcházející může být lépe pochopeno při odkazu na následující příklady, které jsou uváděny pro ilustraci a nikoliv, aby omezovaly rozsah konceptu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Sloučenina vzorce (I), 2'-R^p je H, 4'- R^p je acetyl, m je 2, A je NH, B je -C(O)-(CH₂)_q, q je 0, D je 1,3-fenylen, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1

Krok 1a:

Sloučenina 4 ze schematu 1: V je N-O-isopropoxycyklohexyl), R je allyl, R^p je trimethylsilyl

K roztoku 2',4''-bis-O-trimethylsilylerythromycin A 9-[O-(1-isopropoxycyklohexyl)-oximu (1,032 g, 1,00 mmol, připraveného podle metody z U. S. patentu č. 4,990,602) v 5 ml DMSO a 5 ml THF byl při 0°C přidán čerstvě předestilovaný allylbromid (0,73 ml, 2,00 mmol). Po přibližně 5 minutách byl po kapkách 4 hodiny přidáván roztok terc. butoxidu draselného (1 M, 2,0 ml) v 5 ml DMSO a 5 ml THF. Reakční směs byla vzata do ethylacetátu a promyta vodou a solankou. Organická fáze byla ve vakuu zkoncentrována a poskytla požadovanou sloučeninu (1,062 g) jako bílou pěnu.

Krok 1b:

Sloučenina 5 ze schematu 1: V je N-OH, R je allyl

K roztoku sloučeniny z kroku 1a (1,7 g) v 17 ml acetonitrilu a 8,5 ml vody bylo při teplotě okolí přidáno 9 ml kyseliny octové. Po několika hodinách byla reakční směs zředěna 200 ml toluenu a zkoncentrována ve vakuu. U získaného zbytku bylo zjištěno, že obsahuje nezreagovaný výchozí materiál, a tak byl přidán další acetonitril (15 ml), voda (70 ml) a octová kyselina (2 ml). Po dvou hodinách byl přidán další alikvotní podíl octové kyseliny (1 ml). Po přibližně dalších třech hodinách byla reakční směs přes noc umístěna do mrazáku. Reakční směs se nechala ohřát na okolní teplotu, byla zředěna 200 ml toluenu a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl dvakrát propláchnut toluenem a vysušen do konstantní hmotnosti (1,524 g).

Krok 1c:

Sloučenina 6 ze schematu 1: R je allyl

Sloučenina z kroku 1b (1,225 g) v 16 ml 1:1 směsi ethanolu a vody byla podrobena reakci s NaHSO_3 (700 mg) a kyselinou mravenčí (141 μl) při 86°C po dobu 2,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazena na teplotu okolí, zředěna 5-6 ml vody, zalkalisována 1 N NaOH na pH 9-10 a extrahována ethylacetátem. Spojené organické extrakty byly promyty solankou, vysušeny nad MgSO_4 , sfiltrvány a zkoncentrovány ve vakuu. Surový materiál byl čistěn sloupcovou chromatografií vymýváním 1 %-ním MeOH v methylenchloridu obsahujícím 1 % hydroxidu amonného a bylo získáno 685 mg (57 %) titulní sloučeniny. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 219,3 (C-9), 174,8 (C-1), 135,5 (C-17), 116,3 (C-18), 101,9 (C-1'), 95,9 (C-1''), 79,7 (C-5), 78,8 (C-6), 78,5 (C-3), 74,1 (C-12), 72,4 (C-3''), 70,6 (C-11), 68,1 (C-5'), 65,5 (C-16), 65,1 (C-2'), 49,0 (C-3' OCH_3), 45,0 (C-2), 44,1 (C-8), 39,7 (NMe_2), 37,9 (C-4), 37,1 (C-10), 34,6 (C-2''), 28,4 (C-4''), 21,0, 20,6 (C-3' CH_3 , C-6' CH_3), 20,8 (C-14), 18,3 (C-6''), 18,1 (C-8 CH_3), 15,7, 15,6 (C-2 CH_3 , C-6 CH_3), 11,9 (C-10 CH_3), 10,1 (C-15), 8,9 (C-4 CH_3), MS (FAB)+ m/e 774 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 812 $[\text{M} + \text{K}]^+$.

Krok 1d:

Sloučenina 7 ze schematu 2: R^p je acetyl

K roztoku sloučeniny z příkladu 1c (80 g, 103 mmol) a DMAP (4,0 g, 32,7 mmol) v dichlormethanu (200 ml) byl přidán acetanhydrid (40 ml, 400 mmol). Roztok byl 5 hodin míchán při teplotě okolí a směs byla zředěna dichlormethanem (800 ml). Organická fáze byla promyta 5 % Na_2CO_3 , nasyceným NaHCO_3 a solankou a vysušena nad MgSO_4 . Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl vysušen. Zbytek byl krystalován z acetonitrilu a poskytl titulní sloučeninu (60,0 g). MS (APCI) m/z 858 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Krok 1e:

Sloučenina 10a ze schematu 3: R^p je acetyl

K roztoku sloučeniny z kroku 1d (42,85 g, 50 mmol) v THF (250 ml) ochlazenému na -40°C v lázni suchý led-acetonitril, byl během 30 minut přidán

bis(trimethylsilyl)amid sodný (65,0 ml, 1 M v THF, 65,0 mmol). Po 45 minutách byl přidán roztok 32,43 g (200 mmol) karbonyldiimidazolu ve 150 ml THF a 100 ml DMF. Směs byla při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ míchána 2,5 hodiny a při teplotě místnosti 18 hodin. Reakce byla zastavena přidáním roztoku 0,5 M NaH_2PO_4 (500 ml). Produkt byl izolován extrakcí reakční směsi ethylacetátem. Extrakt byl vysušen MgSO_4 a zkoncentrován za vzniku surového produktu, který byl čistěn "flash" chromatografií za použití směsi 40-60 % aceton / hexany a poskytl 46 g (100 %) titulní sloučeniny. MS (APCI) m/z 934 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Krok 1f:

Sloučenina 11a ze schematu 3: R^p je acetyl, m je 2, A je NH, X^2 je H

Sloučenina z kroku 1e (25 g, 26,8 mmol) a ethyldiamin (18 ml, 10 ekviv., 0,27 mmol) v 60 ml CH_3CN , 10 ml THF a 5 ml vody byly 6 hodin zahřívány při $70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Rozpouštědla byla odpařena a zbytek byl vzat do ethylacetátu, který byl promyt NaHCO_3 , solankou, vysušen nad MgSO_4 a zkoncentrován. Tento materiál byl použit bez dalšího čistění. MS (ESI) m/z 926 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Krok 1g:

Sloučenina 12a ze schematu 3: R^p je acetyl, m je 2, A je NH, B je $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, q je 0, D je 1,3-fenylen, X^1 je jod

Vzorek sloučeniny z kroku 1f (3,0 g, 3,19 mmol), kyselina 3-jodbenzoová (1,20 g, 4,81 mmol), 1-hydroxybenzotriazol hydrát (HOBT, 0,65 g, 4,81 mmol) a N-methylmorfolin (0,71 g, 7,02 mmol) byly rozpuštěny v CH_2Cl_2 (5,0 ml). K míchanému roztoku byl při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidán hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (0,95 g, 4,81 mmol). Po tříhodinovém míchání při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplotě místnosti byla směs zředěna CH_2Cl_2 a organická vrstva byla promyta NaHCO_3 a solankou. Rozpouštědlo bylo odstraněno a produkt byl čistěn chromatografií na silikagelu s 1:2 až 1:1 směsí aceton / hexany. Bylo získáno 2,50 g produktu jako bílé pěny (67,0 %). MS (APCI) m/z 1156 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Krok 1h:

Sloučenina vzorce (I): R^p je acetyl, m je 2, A je NH, B je $-C(O)-(CH_2)_q-$, q je 0, D je 1,3-fenylen, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1

K roztoku sloučeniny z kroku 1g (1,16 g, 1,0 mmol) v acetonitrilu (100 ml) byl přidán palladium acetát (67,5 mg, 0,30 mmol), tri-(*o*-tolyl)fosfin (137 mg, 0,45 mmol) a triethylamin (0,278 ml, 2,0 mmol). Směs byla 30 minut odplyňována pomocí dusíku, pod dusíkem zatavena do trubice a zahřívána 1 hodinu při 60°C a 70 hodin při 80°C. Rozpouštědlo bylo odpařeno, zbytek byl vzat do ethylacetátu, který byl promyt $NaHCO_3$, solankou, vysušen nad $MgSO_4$ a zkoncentrován. Surový produkt byl čistěn chromatografií na silikagelu vymýváním se směsí aceton / hexany (1:2 až 2:1). Bylo získáno 0,799 g produktu jako světle žluté pěny. MS (APCI) m/z 1028 $[M + H]^+$.

Krok 1i:

Sloučenina vzorce (I): $2'-R^p$ je H, $4''-R^p$ je acetyl, m je 2, A je NH, B je $-C(O)-(CH_2)_q-$, q je 0, D je 1,3-fenylen, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1

Vzorek sloučeniny z kroku 1h (50 mg, 0,049 mmol) v methanolu (5 ml) byl pro odstranění 2'-acetylskupiny 4 hodiny zahříván k varu. Methanol byl odpařen a surový produkt byl čistěn chromatografií na silikagelu vymýváním se směsí CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH (15:1:0,05) za vzniku titulóvní sloučeniny (43 ml, 89 %). MS (APCI) m/z 986 $[M + H]^+$.

Příklad 2

Sloučenina vzorce (I), $2'-R^p$ je H, $4''-R^p$ je H, m je 2, A je NH, B je $-C(O)-(CH_2)_q-$, q je 0, D je 1,3-fenylen, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1

Vzorek produktu z příkladu 1 (0,15 g, 0,146 mmol) byl 8 hodin podroben působení 1 N LiOH (1,0 ml, cca 7 ekviv.) v methanolu (5 ml) při teplotě místnosti. Byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková, aby se dosáhlo přibližně neutrálního pH. Po částečném odstranění methanolu byla reakční směs zředěna CH_2Cl_2 . Obě vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla vysušena nad $MgSO_4$, sfiltrována a

zkoncentrována. Surový produkt byl vyčištěn chromatografií na silikagelu vymýváním směsí CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH (15:1:0,05) za vzniku titulní sloučeniny. MS (APCI) m/z 944 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Příklad 3

Sloučenina vzorce (I), 2'- R^p je H, 4''- R^p je acetyl, m je 2, A je NH, B je -C(O)-(CH₂)_q, q je 0, D je 1,2-fenylen, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1

Podle postupů z příkladu 1, kroky g a h s tou výjimkou, že v kroku 1g byla 3-jodbenzoová kyselina nahrazena kyselinou 2-jodbenzoovou a po chromatografickém vyčištění intermediátu, byly získány dvě intermediární sloučeniny (sloučenina A a B). Intermediární sloučenina A byla zpracována podle postupu z příkladu 1, krok i a byla získána titulní sloučenina. MS (APCI) m/z 986 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Příklad 4

Sloučenina vzorce (I), 2'- R^p je H, 4''- R^p je H, m je 2, A je NH, B je -C(O)-(CH₂)_q, q je 0, D je 1,2-fenylen, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1

Podle postupů z příkladu 2, s tou výjimkou, že sloučenina z příkladu 1, krok 1i, byla nahrazena sloučeninou z příkladu 3, byla získána titulní sloučenina. MS (APCI) m/z 944 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HRMS $\text{C}_{50}\text{H}_{78}\text{N}_3\text{O}_{14}$ vypočteno 944,5478; naměřeno 944,5484.

Příklad 5

Sloučenina vzorce (I), 2'- R^p je H, 4''- R^p je acetyl, m je 2, A je NH, B je -C(O)-(CH₂)_q, q je 1, D je 1,2-fenylen, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1

Podle postupů z příkladu 1 kroky g, h a i, s tou výjimkou, že v kroku 1g byla 3-jodbenzoová kyselina nahrazena kyselinou 2-bromfenyloctovou byla získána titulní sloučenina. MS (APCI) m/z 1000 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Příklad 6

Sloučenina vzorce (I), 2'-R^p je H, 4''- R^p je H, m je 2, A je NH, B je -C(O)-(CH₂)_q, q je 1, D je 1,2-fenylen, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1

Podle postupů z příkladu 2 s tou výjimkou, že produkt z příkladu 1 krok 1i, byl nahrazen produktem z příkladu 5, byla získána titulní sloučenina. MS (APCI) m/z 958 [M + H]⁺.

Příklad 7

Sloučenina vzorce (I), 2'-R^p je H, 4''- R^p je acetyl, m je 0, A není přítomno, B je -N=CH-, D je 1,2-fenylen, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1

Krok 7a:

Sloučenina 11a ze schematu 3: 2'-R^p je H, 4''- R^p je acetyl, m je 0, A je NH, X² je H

K roztoku sloučeniny z příkladu 1 krok 1e (15 g, 16,1 mmol) v acetonitrilu (100 ml) byl přidán hydrazin (2,54 ml, 80,9 mmol) a roztok byl 48 hodin míchán při teplotě okolí. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a vzniklo 15,4 g žluté pěny. Zbytek byl čistěn sloupcovou chromatografií (dichlormethan / methanol / amonium hydroxid, 95 : 5 : 1) a následující rekrystalisací z acetonitrilu za vzniku bílé pěny.

Krok 7b:

Sloučenina 11a ze schematu 3: 2'-R^p je H, 4''- R^p je acetyl, m je 0, A není přítomno, B je -N=CH-, D je 1,2-fenylen, X¹ je jod

Sloučenina z kroku 7a (0,25 g, 0,292 mmol), molekulová síta 4Å (1 g) a 2-jodobenzaldehyd (2,92 mmol) byly rozpuštěny v toluenu (5 ml) a pod dusíkem byly 10 dní zahřívány na 90°C. Kašovitá směs byla sfiltrována a čistěna sloupcovou chromatografií (dichlormethan / methanol / amonium hydroxid, 95 : 5 : 1) za vzniku 0,138 g (44 %) bílé pěny.

Krok 7c:

*Sloučenina vzorce (I), 2'-R^p je H, 4''- R^p je acetyl, m je 0, A není přítomno,
B je -N=CH-, D je 1,2-fenylen, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1*

K roztoku sloučeniny z kroku 7b (0,20 g, 0,175 mmol) v acetonitrilu (18 ml) byl přidán palladium acetát (12 mg, 0,053 mmol), tri-(o-tolyl)fosfin (16 mg, 0,053 mmol) a triethylamin (30 mg, 0,35 mmol). Směs byla 30 minut odplyňována pomocí dusíku, pod dusíkem zatavena do trubice a zahřívána 1 hodinu při 60°C a 70 hodin při 80°C. Rozpouštědlo bylo odpařeno, zbytek byl vzat do ethylacetátu, který byl promyt NaHCO₃ solankou, vysušen nad MgSO₄ a zkoncentrován. Surový produkt byl čistěn chromatografií na silikagelu vymýváním směsí aceton / hexany (1:2 až 2:1). Byl získán čistý produkt (56,6 %) jako světle žlutá pěna. MS (APCI) m/z 942 [M + H]⁺.

Příklad 8

*Sloučenina vzorce (I), 2'-R^p je H, 4''- R^p je acetyl, m je 0, A je NH,
B je -(CH₂)_q-, q je 1, D je 1,2-fenylen, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1*

Krok 8a:

*Sloučenina 11a ze schematu 3: 2'-R^p je H, 4''- R^p je acetyl, m je 0, A je NH,
B je -(CH₂)_q-, q je 1, D je 1,2-fenylen, X¹ je jod*

K roztoku sloučeniny z příkladu 7, krok 7b (0,019 g) v methanolu (5 ml) byla přidána octová kyselina (0,1 ml) a NaBH₃CN (68 mg, 1,08 mmol). Roztok byl 18 hodin míchán při bodu varu, reakce přerušena nasyceným roztokem NaHCO₃ (20 ml), zředěn ethylacetátem (20 ml), potom promyt vodou (20 ml), solankou (20 ml), vysušen Na₂SO₄, zkoncentrován ve vakuu a vyčistěn sloupcovou chromatografií (dichlormethan / methanol / amonium hydroxid, 95 : 5 : 1) za vzniku 0,091 g (78 %) bílé pěny.

Krok 8b:

*Sloučenina 14a ze schematu 3: 2'-R^p je H, 4''- R^p je acetyl, m je 0, A je NH,
B je -(CH₂)_q, q je 1, D je 1,2-fenylen*

Podle postupů z příkladu 7, krok 7c, s tou výjimkou, že sloučenina z kroku 7b, byla nahrazena sloučeninou z kroku 8a, byla získána titulní sloučenina.

Krok 8c:

*Sloučenina 14a ze schematu 3: 2'-R^p je H, 4''- R^p je H, m je 0, A je NH,
B je -(CH₂)_q, q je 1, D je 1,2-fenylen*

Podle postupu z příkladu 2, s tou výjimkou, že produkt z příkladu 1, krok 1i, byl nahrazen produktem z příkladu 8, byla připravena titulní sloučenina.

Příklad 9

*Sloučenina vzorce (I), 2'-R^p je H, 4''- R^p je acetyl, m je 0, A je NH,
B je -(CH₂)_q, q je 1, D je 1,3-fenylen, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1*

Podle postupů z příkladu 7, kroky 7a a 7b, s tou výjimkou, že 2-jodbenzaldehyd z kroku 7b, byl nahrazen 3-jodbenzaldehydem a produkt byl podroben působení NaBH₃CN podle postupu z příkladu 8, krok 8a, načež byla provedena Heckova reakce jako v příkladu 7, krok c, byla připravena titulní sloučenina. MS (APCI) m/z 944 [M + H]⁺.

Příklad 10

*Sloučenina vzorce (I), 2'-R^p je H, 4''- R^p je acetyl, m je 2, A je NH,
B je -(CH₂)_q, q je 1, D je 1,3-fenylen, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1*

Podle postupů z příkladu 7, s tou výjimkou, že hydrazin z kroku 7a byl nahrazen ethylendiaminem a 2-jodbenzaldehyd z kroku 7b 3-jodbenzaldehydem, byl produkt podroben působení NaBH₃CN podle postupu z příkladu 8, krok 8a a potom

byla provedena Heckova reakce jako v příkladu 7, krok c, byla připravena titulní sloučenina. MS (ESI) m/z 972 $[M + H]^+$.

Příklad 11

**Sloučenina vzorce (I), $2'-R^p$ je H, $4''-R^p$ je H, m je 2, A je NH,
 B je $-(CH_2)_q$, q je 1, D je 1,3-fenylen, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1**

Zpracováním sloučeniny z příkladu 10 podle postupů z příkladu 1, krok 1i a příkladu 2, byla připravena titulní sloučenina. MS (ESI) m/z 930 $[M + H]^+$.

Příklad 12

**Sloučenina vzorce (II), $2'-R^p$ je H, m je 2, A je -O-, B je $-(CH_2)_q$, q je 1,
 D je 1,2-fenylen, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1**

Krok 12a.

Sloučenina 8 ze schematu 2, R^p je H

K suspensi sloučeniny připravené v příkladu 1, krok 1c (7,73 g, 10,0 mmol) v ethanolu (25 ml) a vodě (75 ml) byla přidána vodná 1M HCl (18 ml) během 10 minut. Reakční směs byla potom při teplotě okolí 9 hodin míchána a potom byla ponechána stát přes noc v ledničce. S vodným 2 M NaOH (9ml, 18 mmol) docházelo k tvorbě bílého precipitátu. Směs byla zředěna vodou a sfiltrována. Tuhá látka byla promyta vodou a vysušena ve vakuu za vzniku deskladinosyl sloučeniny 7 (3,11 g).

Krok 12b:

Sloučenina 8 ze schematu 2: R^p je benzoyl

K roztoku sloučeniny z kroku 12a (2,49 g, 4,05 mmol) v dichlormethanu (20 ml) byl přidán anhydrid kyseliny benzoové 98 %, 1,46 g, 6,48 mmol) a triethylamin (0,90 ml, 6,48 mmol) a bílá suspence byla 26 hodin míchána při teplotě okolí. Byl přidán vodný 5 % roztok uhličitanu sodného a směs byla míchána 20 minut. Směs byla extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla promyta vodným 5 %

roztokem bikarbonátu sodného a solankou, vysušena nad síranem sodným, zkoncentrována ve vakuu a poskytla bílou pěnu. Chromatografií na silikagelu (30 % aceton-hexany) byla získána titulní sloučenina (2,46 g) jako bílá tuhá látka.

Krok 12c:

Sloučenina 9 ze schematu 2: R^p je benzoyl

K roztoku N-chlorsukcinimidu (0,68 g, 5,92 mmol) v dichlormethanu (20 ml) pod dusíkem při -10 °C byl během 5 minut přidán dimethylsulfid (0,43 ml, 5,92 mmol). Vzniklá bílá kaše byla 20 minut při -10°C míchána a potom byl přidán roztok sloučeniny vzniklé v kroku 12b (2,43 g, 3,38 mmol) v dichlormethanu (20 ml) a reakční směs byla 30 minut míchána při -10°C až -5°C. Během 5 minut byl po kapkách přidán triethylamin (0,47 g, 3,38 mmol) a reakční směs byla míchána 30 minut při 0°C. Reakční směs byla extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla dvakrát promyta vodným 5 % roztokem bikarbonátu sodného a jednou solankou, vysušena nad síranem sodným a zkoncentrována ve vakuu poskytla bílou pěnu. Chromatografií na silikagelu (30 % aceton-hexany) byla získána titulní sloučenina (2,27g) jako bílá pěna.

Krok 12d:

Sloučenina 10b ze schematu 2: R^p je benzoyl

Podle postupu z příkladu 1, krok e svrchu, s tou výjimkou, že sloučenina z příkladu 1, krok d, byl nahrazena sloučeninou z kroku 12c, byla připravena titulní sloučenina.

Krok 12e:

*Sloučenina 10b ze schematu 3: R^p je benzoyl, m je 2, A je -O-,
B je -(CH₂)_q, q je 1, D je 1,2-fenylen, X je jod*

Sloučenina z kroku 12d (1,13 g, 1,42 mmol) a 2-[(2-jodfenyl)methoxy]-ethylamin (1,18 g, 4,26 mmol) byly rozpuštěny ve 3 ml 10 %-ního vodného CH₃CN a 20 hodin pod dusíkem míchány při 60°C. Směs byla zředěna dichlormethanem a reakce přerušena 50 ml 5 %-ního roztoku KH₂PO₄. Organická vrstva byla promyta

solankou a vysušena nad síranem sodným. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl chromatografován na silikagelu vymýváním 25 % acetonu v hexanech za vzniku titulní sloučeniny.

Krok 12f:

*Sloučenina 14b ze schematu 3: R^p je benzoyl, m je 2, A je -O-,
B je -(CH₂)_q, q je 1, D je 1,2-fenylen*

K roztoku sloučeniny z kroku 12b (0,75 g, 0,948 mmol) v acetonitrilu (50 ml) byl přidán palladium acetát (85 mg, 0,379 mmol), tri-(o-tolyl)fosfin (228 mg, 0,750 mmol) a triethylamin (0,50 ml, 3,687 mmol). Směs byla 30 minut odplyňována pomocí dusíku, pod dusíkem zatavena do trubice a zahřívána 16 hodin při 50°C. Rozpouštědlo bylo odpařeno, zbytek byl vzat do ethylacetátu, který byl promyt nasyceným roztokem NaHCO₃, solankou, vysušen nad MgSO₄. Rozpouštědla byla odstraněna a surový produkt byl čistěn chromatografií na silikagelu vymýváním směsí aceton / hexany / terc. butylalkohol 1:4:1 až 1:3:1. Bylo získáno 332 mg titulní sloučeniny.

Krok 12g:

*Sloučenina vzorce (II), 2'-R^p je H, m je 2, A je -O-, B je -(CH₂)_q, q je 1,
D je 1,2-fenylen, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1*

Roztok sloučeniny z kroku 12f (50 mg) v methanolu byl dva dny míchán. Rozpouštědlo bylo odstraněno a produkt byl vyčistěn chromatografií na silikagelu vymýváním 5 % methanolu v dichlormethanu obsahujícím 0,5 % NH₄OH za vzniku titulní sloučeniny (29 mg). MS (APCI) m/z 771 [M + H]⁺.

Příklad 13

*Sloučenina vzorce (I), R^p je acetyl, m je 2, A je -O-, B není přítomno,
D je 3,4-chinolen, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1*

Krok 13a.

Sloučenina 11a ze schematu 3, m je 2, A je -O-, X² je H

K roztoku imidazolidu (sloučenina 10a ze schematu 3, 15 g, 16,6 mmol) v acetonitrilu (200 ml) a vody (20 ml) byl přidán 2-aminoethanol (6,91 g, 113 mmol). Roztok byl 48 hodin míchán při teplotě okolí. Rozpouštědlo bylo odstraněno ~~ve~~ vakuu a materiál byl čistěn "flash" chromatografií na silikagelu (CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH , 95 : 5 : 0,1). Potom byl rekrystalován z acetonitrilu a bylo získáno 8,7 g (56 %) bílé pěny. MS (ESI) m/z 927 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Krok 13b.

*Sloučenina 12a ze schematu 3, m je 2, A je -O-, B není přítomno,
D je 3,4-chinolen, X^1 je I*

Ke kašovitě směsi sloučeniny z kroku 13a (2,5 g, 2,70 mmol), 2-jod-3-hydroxychinolinu (0,74 g, 2,72 mmol) a trifenyfosfinu (1,06 g, 4,72 mmol) v THF (40 ml) byl přidán DEAD (0,74 ml, 4,72 mmol). Roztok se rychle zhomogenisoval a byl míchán 18 hodin. Roztok byl pro zakončení reakce smísen s nasyceným roztokem bikarbonátu sodného a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu (75 ml), promyt nasyceným roztokem bikarbonátu sodného (50 ml), vodou (50 ml), solankou (50 ml), vysušen nad síranem sodným a zkoncentrován ve vakuu. Žlutá pěna byla čistěna MPLC (CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH , 95 : 5 : 0,1). Druhé čistění pomocí MPLC (aceton : hexan : triethylamin, 7 : 3 : 0,1) poskytlo 2,96 g (93 %) bílé pěny.

Krok 13c.

*Sloučenina vzorce (I), R^p je acetyl, m je 2, A je -O-, B není přítomno,
D je 3,4-chinolen, E je $-(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1*

Sloučenina z kroku 13b byla zpracována způsobem podle příkladu 1, krok g a poskytla titulní sloučeninu. MS (ESI) m/z 1010 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Příklad 14

*Sloučenina vzorce (I), R^p je acetyl, m je 1, A není přítomno,
B není přítomno, D není přítomno, E je $-(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1*

Krok 14a.

*Sloučenina 11a ze schematu 3, R^p je acetyl, m je 1,
A není přítomno-, X² je -CH=CH-H*

Sloučenina z příkladu 1, krok e (sloučenina 10a ve schematu 3, 25 g, 26,8 mmol) a allylamin (15 ml) v 50 ml a 5 ml vody byly 6 hodin zahřívány při 70°C. Rozpouštědla byla odpařena a zbytek byl vzat do ethylacetátu, který byl promyt NaHCO₃, solankou, vysušen nad MgSO₄ a zkoncentrován. Surový produkt byl čistěn chromatografií na silikagelu se směsí aceton / hexany 1:2 až 1:1 a poskytl požadovaný produkt (15 g, 60,7 %). Produkt byl dále vyčištěn rekrystalizací z ethylacetátu. MS (ESI) m/z 926 [M + H]⁺.

Krok 14b.

*Sloučenina vzorce (I), R^p je acetyl, m je 1, A není přítomno,, B není přítomno,
D není přítomno,, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1*

Roztok sloučeniny z kroku 14a (2,50 g, 2,71 mmol) a bis(tricyklohexylfosfin)-benzylidin ruthenium (IV) dichloridu (Grubbsův katalyzátor, 0,25 g) v dichlormethanu (500 ml) byl při teplotě místnosti míchán pod dusíkem 24 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno, černý zbytek materiálu byl vyčištěn chromatografií na silikagelu se směsí aceton / hexany 1:2 až 2:1 a poskytl produkt (2,36 g, 97,4 %).

Krok 14c.

*Sloučenina vzorce (I), R^p je H, m je 1, A není přítomno,, B není přítomno,
D není přítomno,, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1*

Roztok sloučeniny z kroku 14b (75 mg) v methanolu (2 ml) byl po 3 hodiny zahříván k varu, aby se odstranila acetylskupina v poloze C-2'. Na ochlazený roztok se potom 5 hodin působilo LiOH (0,9 ml) při teplotě místnosti, aby se odstranila acetylskupina v poloze C-4". Reakční směs byla po neutralisaci 1 N HCl dvakrát extrahována ethylacetátem. Spojený extrakt byl vysušen nad MgSO₄, zkoncentrován, vysušen nad MgSO₄ a čistěn na koloně s náplní silikagelu vymýváním 10 %-ním MeOH v methylenchloridu obsahujícím 0,5 % hydroxidu amonného. Bylo získáno 55 mg (57 %) titulní sloučeniny. MS (APCI) m/z 811 [M + H]⁺. HRMS C₄₂H₇₁N₂O₁₃

vypočteno 811,4856; naměřeno 811,4968. ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 216,1, 167,8, 157,6, 130,4, 130,1, 103,0, 95,4, 83,9, 80,3, 77,9, 77,2, 75,0, 72,7, 70,6, 69,1, 65,7, 65,6, 56,0, 55,4, 49,5, 45,4, 45,2, 42,3, 40,2, 39,2, 38,7, 38,4, 34,6, 30,8, 28,5, 22,9, 21,5, 21,4, 20,2, 18,5, 17,5, 14,2, 13,4, 13,2, 11,2, 8,50.

Příklad 15

Sloučenina vzorce (I), R^p je H, m je 3, A není přítomno,, B není přítomno, D není přítomno, E není přítomno, n je 1

Vzorek sloučeniny z příkladu 16 (25 mg) byl hydrogenován vodíkem (1 atm) a 10 % palladia na uhlí (10 mg) v ethanolu. Katalyzátor byl odfiltrován, filtrát byl zkoncentrován a čistěn na koloně s náplní silikagelu vymýváním 10 %-ním MeOH v methylenchloridu obsahujícím 0,5 % hydroxidu amonného. Bylo získáno 24 mg (96 %) titulní sloučeniny. MS (APCI) m/z 813 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HRMS $\text{C}_{42}\text{H}_{73}\text{N}_2\text{O}_{13}$ vypočteno 813,5113; naměřeno 813,5120.

Příklad 16

Sloučenina vzorce (II), R^p je H, m je 1, A není přítomno, B není přítomno, D není přítomno, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1

Na vzorek sloučeniny z příkladu 14, krok b (1,25 g, 1,40 mmol) bylo působeno celkem 120 hodin 2 N chlorovodíkovou kyselinou (18 ml) v EtOH (15 ml). Směs byla neutralisována 2 N NaOH a dvakrát extrahována CH_2Cl_2 . Spojené CH_2Cl_2 extrakty byly vysušeny nad MgSO_4 a zkoncentrovány. Surový produkt byl čistěn "flash" chromatografií na silikagelu za vymývání směsí aceton / hexany 1 : 1 až 2 : 1. Byla získána intermediární C-3 hydroxysloučenina (0,65 g, 81,2 %) spolu s 0,21 g výchozího materiálu (16,8 %).

K roztoku N-chlorsukcinimidu (0,173 g, 1,30 mmol) v dichlormethanu (3 ml) pod dusíkem při -10°C byl během 5 minut přidán dimethylsulfid (0,12 ml, 1,63 mmol). Vzniklá bílá kaše byla 20 minut při -10°C míchána a potom byl přidán roztok intermediární C-3 hydroxysloučeniny (0,45 g, 0,65 mmol) sloučeniny v dichlormethanu (2 ml) a reakční směs byla 30 minut míchána při -10°C až -5°C . Během 5

minut byl po kapkách přidán triethylamin (0,23 ml, 1,63 mmol) a reakční směs byla míchána 30 minut při 0 °C. Reakční směs byla extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla dvakrát promyta vodným 5% roztokem bikarbonátu sodného a jednou solankou, vysušena nad síranem sodným a zkoncentrována ve vakuu poskytla bílou pěnu (370 mg). Druhý intermediát byl pro odstranění acetylskupiny v C-2' poloze 4 hodiny zahříván v methanolu. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek byl čistěn chromatografií na silikagelu za vymývání 5 % methanolu v methylenchloridu obsahujícím 0,5 % hydroxidu amonného za vzniku titulní sloučeniny (301 mg, výtěžek 71,4 % pro oba kroky). MS (APCI) m/z 651 $[M + H]^+$. HRMS $C_{34}H_{54}N_2O_{10}$ vypočteno 651,3857; naměřeno 651,3843.

Příklad 17

Sloučenina vzorce (I), R^p je H, m je 2, A není přítomno, B není přítomno, D není přítomno, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1

Krok 17a.

Sloučenina 11a ze schematu 3, m je 1, A není přítomno-, X^2 je $-CH_2-CH=CH-H$

11-N homoallyl cyklický karbamát byl připraven ve výtěžku 55 % ze sloučeniny příkladu 1, krok e (sloučenina 10a ze schematu 3, 1,0 g, 0,931 mmol) podle postupů popsaných v kroku 16a s tou výjimkou, že allylamin byl nahrazen homoallylaminem (3-butenamin, 2,0 g, cca 20 ekviv., připravený jak popsal Koziara a spol., *Synthesis*, **1984**, 202-204). MS (ESI) m/z 937 $[M + H]^+$. HRMS $C_{49}H_{81}N_2O_{15}$ vypočteno 937,5361; naměřeno 937,5636.

Krok 17b.

Sloučenina vzorce (I), R^p je acetyl, m je 2, A není přítomno, B není přítomno, D není přítomno, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1

Roztok sloučeniny z kroku 17a byl zpracován podle postupu v příkladu 14b a poskytl titulní sloučeninu. MS (ESI) m/z 909 $[M + H]^+$. HRMS $C_{47}H_{77}N_2O_{15}$ vypočteno 909,5324; naměřeno 909,5342.

Krok 17c.

*Sloučenina vzorce (I), R^p je H, m je 2, A není přítomno, B není přítomno,
D není přítomno, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1*

Roztok sloučeniny z kroku 17b byl hydrolyzován podle postupu v příkladu 14c a poskytl titulní sloučeninu. MS (ESI) m/z 825 $[M + H]^+$.

Příklad 18

*Sloučenina vzorce (II), R^p je H, m je 2, A není přítomno, B není přítomno,
D není přítomno, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1*

Krok 18a.

*Sloučenina 12b ze schematu 3, R^p je H, m je 2, A není přítomno,
B není přítomno, D není přítomno*

Kladinosový podíl ze sloučeniny z kroku 17a (265 mg) byl odstraněn pomocí 3,0 ml N HCl a 3,0 ml EtOH podle postupů, které byly popsány dříve a vznikla intermediární 3-hydroxysloučenina.

K roztoku N-chlorsukcinimidu (57 mg, 0,427 mmol) v dichlormethanu (2 ml) pod dusíkem při -10°C byl přidán dimethylsulfid (37 ml, 0,704 mmol). Vzniklá bílá kaše byla 20 minut při -10°C míchána a potom byl přidán roztok intermediární C-3 hydroxysloučeniny (120 g, 0,163 mmol) v dichlormethanu (2 ml) a reakční směs byla 30 minut míchána při -10°C až -5°C . Po kapkách byl přidán triethylamin (71 ml, 0,509 mmol) a reakční směs byla míchána 30 minut při 0°C . Reakční směs byla extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla dvakrát promyta vodným 5 % roztokem bikarbonátu sodného a jednou solankou, vysušena nad síranem sodným a zkoncentrována ve vakuu poskytla bílou pěnu. Chromatografie na silikagelu (30 % aceton - hexany) poskytla titulní sloučeninu (70 mg, výtěžek 60,8 %). MS (APCI) m/z 735 $[M + H]^+$.

Krok 18b.

*Sloučenina 12b ze schematu 3, R^p je H, m je 2, A není přítomno,
B není přítomno, D není přítomno*

Podle postupu z příkladu 16, krok b, byla sloučenina z kroku 18a (70 mg, 0,256 mmol) zreagována s rutheniovým katalyzátorem (15 mg) v CH_2Cl_2 (40 ml) a po vyčištění poskytla 64 mg titulní sloučeniny. MS (ESI) m/z 707 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Krok 18c.

*Sloučenina vzorce (II), R^p je H, m je 2, A není přítomno,, B není přítomno,
D není přítomno, E je $-(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1*

Na sloučeninu z kroku 18b bylo působeno horkým methanolem a následující čistění na silikagelem plněné koloně za vymývání 5 % MeOH v methylenchloridu obsahujícím 0,5 % hydroxidu amonného poskytlo titulní sloučeninu (36 mg, výtěžek 60 %). MS (ESI) m/z 665 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Příklad 19

*Sloučenina vzorce (I), R^p je H, m je 1, A není přítomno, B je $-\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_q-$,
q je 1, D není přítomno, E je $-(\text{CH}_2)_r\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1*

Krok 19a.

Sloučenina 11a ze schematu 3, m je 1, A není přítomno, X^2 je $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q\text{H}$, q je 0

K roztoku oxalychloridu (0,68 ml, 7,85 mmol) v dichlormethanu (30 ml), ochlazenému na -78°C , byl přidán DMSO (1,11 ml, 15,7 mmol) v dichlormethanu (10 ml). Roztok byl 10 minut míchán a potom byla pomocí kanyly přidána sloučenina z příkladu 13, krok a (4,85 g, 5,23 mmol) v dichlormethanu (30 ml), ochlazená na -78°C . Roztok byl 3 hodiny míchán při -78°C , potom následovalo zakončení triethylaminem (3,65 ml, 26,2 mmol) a ohřátí na teplotu okolí. Roztok byl zředěn dichlormethanem (30 ml), promyt vodou (75 ml), solankou (75 ml), vysušen nad síranem sodným a po zkoncentrování ve vakuu poskytl 4,7 g bílé pěny (97 %), která byla použita bez dalšího čistění. MS (ESI) m/z 925 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Krok 19b.

*Sloučenina 12a ze schematu 3, m je 1, A není přítomno, B není přítomno,
D je -C(OH)-CH₂-CH=CH₂, X¹ je H*

Ke dvěma fázím roztoku sloučeniny z kroku 19a (1,2 g, 1,30 mmol) a allylbromidu (0,63 g, 5,19 mmol) v THF (10ml) a nasyceného roztoku chloridu amonného (25 ml), byl přidán zinkový prach (0,34 g, 5,19 mmol), všechno najednou. Roztok byl 4 hodiny energicky míchán, zředěn ethylacetátem (100 ml), promyt vodou (2 x 50 ml), solankou (50 ml), vysušen nad síranem sodným a zkoncentrován ve vakuu. Materiál byl čistěn "flash" chromatografií na silikagelu (CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH, 95 : 5 : 0,1) a bylo získáno 0,99 (78,6 %) bílé pěny. MS (ESI) m/z 967 [M + H]⁺.

Krok 19c.

*Sloučenina vzorce (I), R^p je H, m je 1, A není přítomno,
B je -CHOH-(CH₂)_q, q je 1, D není přítomno*

Sloučenina z kroku 19b byla podrobena reakci s Grubbsovým katalyzátorem podle postupu z příkladu 14 b, potom byla acetylová ochranná skupina odstraněna dalším působením horkého methanolu a LiOH podle postupů z příkladu 1, krok i a příkladu 2 a získala se titurní sloučenina. MS (ESI) m/z 855 [M + H]⁺. HRMS C₄₄H₇₅N₂O₁₄ vypočteno 855,5213; naměřeno 855,5212.

Příklad 20

*Sloučenina vzorce (I), R^p je acetyl, m je 1, A není přítomno, B je -C(O)-(CH₂)_q,
q je 1, D není přítomno, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1*

Krok 20a

*Sloučenina vzorce (I), R^p je acetyl, m je 1, A není přítomno, B je -C(O)-(CH₂)_q,
q je 1, D není přítomno, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 0, n je 1*

Sloučenina z kroku 19c byla oxidována Swernovým činidlem podle postupu v příkladu 19a a poskytla titurní sloučeninu. MS (ESI) m/z 895 [M + H]⁺.

Krok 20b

*Sloučenina vzorce (I), R^p je H, m je 1, A není přítomno, B je $-C(O)-(CH_2)_q-$,
q je 1, D není přítomno, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1*

Sloučenina 20a byla hydrolyzována dalším působením horkého methanolu a LiOH podle postupů z příkladu 1, krok i a příkladu 2 a získala se titulní sloučenina. MS (ESI) m/z 853 $[M + H]^+$.

Příklad 21

*Sloučenina vzorce (II), R^p je H, m je 2, A je $-NH-$, B je $-C(O)-(CH_2)_q-$,
q je 0, D je 1,2-fenylen, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1*

Vzorek sloučeniny z příkladu 3 (200 mg, 0,195 mmol) byl podroben působení 2 N chlorovodíkové kyseliny (4 ml) v EtOH (6 ml) celkem po 40 hodin. Směs byla neutralisována 2 N NaOH a dvakrát extrahována CH_2Cl_2 . Spojený CH_2Cl_2 extrakt byl vysušen nad $MgSO_4$ a zkoncentrován. Surový produkt vyčištěn "flash" chromatografií na silikagelu za vymývání směsí CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH (10 : 1 : 0,05). Byla získána intermediární C-3 hydroxysloučenina (73 mg, 45,6%).

K roztoku N-chlorsukcinimidu (28 mg, 0,211 mmol) v dichlormethanu (1 ml) pod dusíkem při $-10^\circ C$ byl přidán dimethylsulfid (18,6 μl , 0,254 mmol). Vzniklá bílá kaše byla 20 minut při $-10^\circ C$ míchána a potom byl přidán roztok intermediární C-3 hydroxysloučeniny (70 g, 0,0845 mmol) sloučeniny v dichlormethanu (1 ml) a reakční směs byla 30 minut míchána při $-10^\circ C$ až $-5^\circ C$. Po kapkách byl přidán triethylamin (35,4 μl , 0,254 mmol) a reakční směs byla míchána 30 minut při $0^\circ C$. Reakční směs byla extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla dvakrát promyta vodným 5 % roztokem bikarbonátu sodného a jednou solankou, vysušena nad síranem sodným a zkoncentrována ve vakuu poskytla bílou pěnu.

Surový produkt (30 mg) ze shora, byl pro odstranění acetylskupiny v C-2' poloze 4 hodiny zahříván v methanolu za vzniku titulní sloučeniny (27 mg). MS (ESI) m/z 874 $[M + H]^+$.

Příklad 22

Sloučenina vzorce (I), R^p je H, m je 1, A není přítomno, B je $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$, q je 0, D není přítomno, E není přítomno, n je 3

Hydrogenace sloučeniny z příkladu 19 pomocí H_2 nad Pd/C poskytla titulní sloučeninu. MS (ESI) m/z 857 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Příklad 23

Sloučenina vzorce (I), R^p je H, m je 1, A není přítomno, B je $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$, q je 0, D není přítomno, E není přítomno, n je 1

K míchanému roztoku acetylem chráněné intermediární sloučeniny z příkladu 14, krok b (900 mg, 0,976 mmol) a N-methylmorpholin-N-oxidu (120 mg, 1,02 mmol) ve směsi rozpouštědel obsahujících aceton / THF / H_2O (5 / 2 / 1 ml) byl přidán osmiumtetroxid (24 g, 0,094 mmol). Směs byla pro dokončení reakce míchána 5 hodin při 0°C až teplotě místnosti. Po zrušení reakce roztokem NaHSO_3 byla směs rozdělena mezi methylenchlorid a vodu. Organická vrstva byla vysušena a zkoncentrována a poskytla acetylem chráněný intermediát (920 mg, 99,0%).

Část acetylem chráněného intermediátu (120 mg, 0,129 mmol) byla 4 hodiny zahřívána v methanolu (5 ml) k varu a potom byl roztok 7 hodin podroben působení 1 N LiOH (0,8 ml, 7,0 ekviv.). Směs byla potom dvakrát extrahována methylenchloridem, spojená organická vrstva byla vysušena nad MgSO_4 a zkoncentrována. Surový produkt byl vyčištěn chromatografií na sloupci silikagelu za vymývání směsí CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH (10 : 1 : 0,05) a byla získána titulní sloučenina. MS (ESI) m/z 845 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

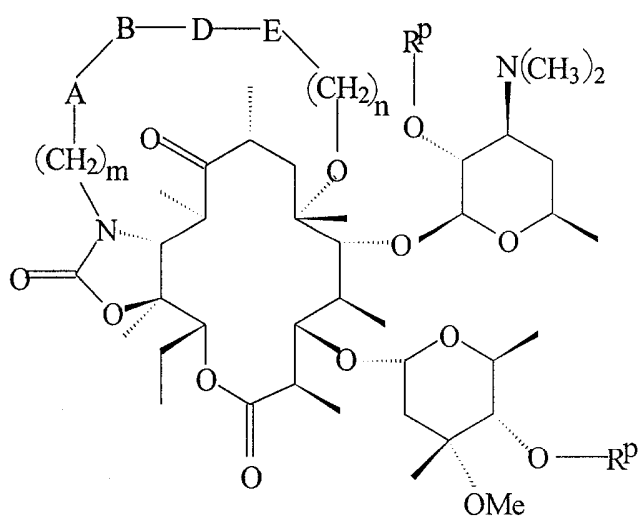
Příklad 24

**Sloučenina vzorce (I), 2'-R^p je H, 4''-R^p je H, m je 2, A je -NH-,
B je -C(O)-(CH₂)_q-, q je 0, D je 1,2 fenylen, E je -(CH₂)_r-CH=CH-, r je 1, n je 1**

Vzorek sloučeniny B z příkladu 3 (85 mg, 0,083 mmol) v methanolu (10 ml) byl 4 hodiny zahříván k varu, aby se odstranila acetylová skupina v poloze 2'. Reakční směs byla potom ochlazena na teplotu místnosti. Na směs bylo při teplotě místnosti působeno 7 hodin 1 N LiOH (1,0 ml, cca 10 ekviv.). Pak byla přidávána 1 N kyselina chlorovodíková, aby se dospělo k pH blízkému neutralitě. Po částečném odstranění methanolu byla reakční směs zředěna CH₂Cl₂. Obě vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla vysušena nad MgSO₄, sfiltrována a zkoncentrována. Surový produkt byl čistěn chromatografií na silikagelu za vymývání směsí CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH (10 : 1 : 0,05) a byla získána titulní sloučenina, 74,5 mg, 96,1 %. MS (ESI) m/z 944 [M + H]⁺. HRMS C₅₀H₇₈N₃O₁₄ vypočteno 944,5478; naměřeno 944,5479.

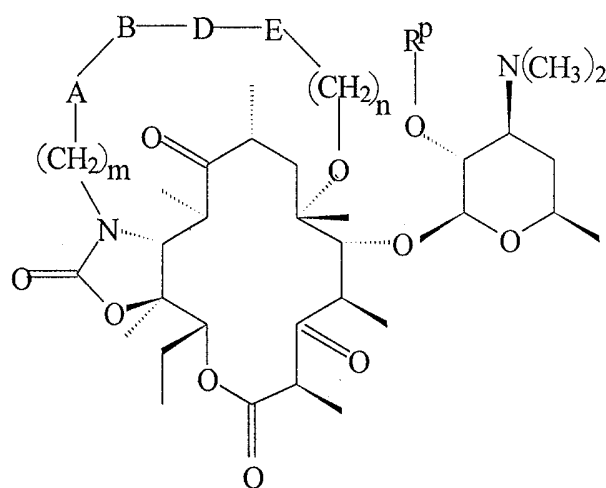
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vybraná ze skupiny, kterou tvoří



(I)

a



(II)

kde

m je 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7;

n je 0, 1, 2, 3 nebo 4;

 R^p je v každém případě nezávisle vodík nebo chránící skupina pro hydroxyl;

A buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

(1) $-O-$ a(2) $-N(R^1)-$, kde R^1 je vodík nebo $C_1 - C_6$ alkyl substituovaný případně arylem nebo heteroarylem;

B buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

(1) $-(CH_2)_q$, kde q je 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,

- (2) $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$
- (3) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-$,
- (4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)_q-$, kde R^1 je jak je definováno v předchozím a
- (5) $-\text{N}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_q-$,
- (6) $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$ a
- (7) $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$;

D buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

- (1) alkenylen,
- (2) arylen,
- (3) substituovaný arylen,
- (4) heteroarylen,
- (5) substituovaný heteroarylen,
- (6) alkenylen-arylen,
- (7) arylen-arylen,
- (8) substituovaný arylen-arylen,
- (9) heteroarylen-arylen,
- (10) substituovaný heteroarylen-arylen,
- (11) alkenylen-heteroarylen,
- (12) arylen-heteroarylen,
- (13) substituovaný arylen-heteroarylen,
- (14) heteroarylen-heteroarylen a
- (15) substituovaný heteroarylen-heteroarylen;

E buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

- (1) $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$,
- (2) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$, kde r je 0, 1, 2, 3 nebo 4,
- (3) $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^1-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$, kde R^1 je jak je definováno v předchozím,
- (4) $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- (5) $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-$,
- (6) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,
- (7) $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)-$ a
- (8) $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{O})-$

s tím omezením, že součet $m + q$ nemůže být 0, že součet $m + n + q + r$ je celé číslo od 2 do 7, že když obě části A a B nejsou přítomny, pak m nemůže být 0, že

když E je $-\text{CH}=\text{CH}-$ a části A, B a D všechny nejsou přítomny, pak m nemůže být 0, a že B může být $-\text{N}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_q-$ pouze když A přítomno není a m je 0.

2. Sloučenina podle nároku 1, vybraná ze skupiny, kterou tvoří:

sloučenina vzorce (I), $2'\text{-R}^p$ je H, $4''\text{-R}^p$ je acetyl, m jsou 2, A je NH, B je $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, q je 0, D je 1,3-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), $2'\text{-R}^p$ je H, $4''\text{-R}^p$ je H, m jsou 2, A je NH, B je $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, q je 0, D je 1,3-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), $2'\text{-R}^p$ je H, $4''\text{-R}^p$ je acetyl, m jsou 2, A je NH, B je $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, q je 0, D je 1,2-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), $2'\text{-R}^p$ je H, $4''\text{-R}^p$ je H, m jsou 2, A je NH, B je $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, q je 0, D je 1,2-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), $2'\text{-R}^p$ je H, $4''\text{-R}^p$ je acetyl, m jsou 2, A je NH, B je $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, q je 1, D je 1,2-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), $2'\text{-R}^p$ je H, $4''\text{-R}^p$ je H, m jsou 2, A je NH, B je $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$, q je 1, D je 1,2-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), $2'\text{-R}^p$ je H, $4''\text{-R}^p$ je acetyl, m je 0, A není přítomno, B je $-\text{N}=\text{CH}-$, D je 1,2-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), $2'\text{-R}^p$ je H, $4''\text{-R}^p$ je acetyl, m je 0, A je NH, B je $-(\text{CH}_2)_q-$, q je 1, D je 1,2-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), $2'\text{-R}^p$ je H, $4''\text{-R}^p$ je acetyl, m je 0, A je NH, B je $-(\text{CH}_2)_q-$, q je 1, D je 1,3-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), $2'\text{-R}^p$ je H, $4''\text{-R}^p$ je acetyl, m jsou 2, A je NH, B je $-(\text{CH}_2)_q-$, q je 1, D je 1,3-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), $2'\text{-R}^p$ je H, $4''\text{-R}^p$ je H, m jsou 2, A je NH, B je $-(\text{CH}_2)_q-$, q je 1, D je 1,3-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (II), R^p je H, m jsou 2, A je $-\text{O}-$, B je $-(\text{CH}_2)_q-$, q je 1, D je 1,2-fenylen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), R^p je acetyl, m jsou 2, A je $-\text{O}-$, B není přítomno, q je 1, D je 3,4-chinolen, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), R^p je acetyl, m je 1, A není přítomno, B není přítomno, D není přítomno, E je $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), R^p je H, m jsou 3, A není přítomno, B není přítomno, D není přítomno, E není přítomno, n je 1,

sloučenina vzorce (II), R^p je H, m je 1, A není přítomno, B není přítomno, D není přítomno, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), R^p je H, m jsou 2, A není přítomno, B není přítomno, D není přítomno, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (II), R^p je H, m jsou 2, A není přítomno, B není přítomno, D není přítomno, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), R^p je H, m je 1, A není přítomno, B je $-CHOH-(CH_2)_q-$, q je 1, D není přítomno, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), R^p je acetyl, m je 1, A není přítomno, B je $-C(O)-(CH_2)_q-$, q je 1, D není přítomno, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (II), R^p je H, m jsou 2, A je $-NH-$, B je $-C(O)-(CH_2)_q-$, q je 0, D je 1,2-fenylen, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 0, n je 1,

sloučenina vzorce (I), R^p je H, m je 1, A není přítomno, B je $-CH(OH)-(CH_2)_q-$, q je 0, D není přítomno, E není přítomno, n je 3,

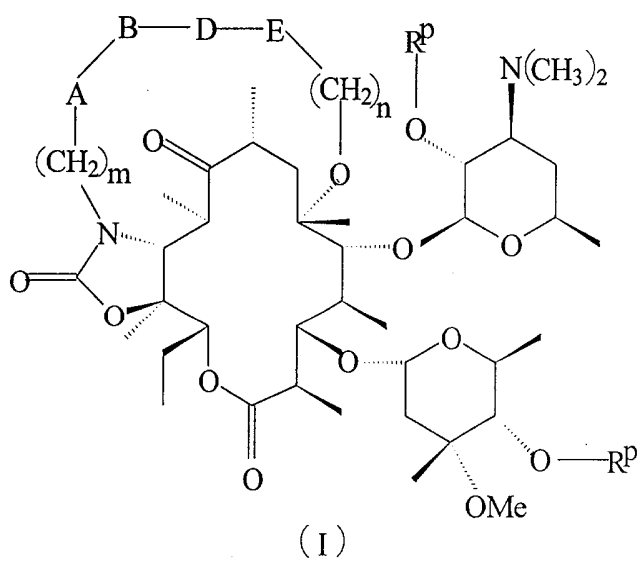
sloučenina vzorce (I), R^p je H, m je 1, A není přítomno, B je $-CH(OH)-CH(OH)-(CH_2)_q-$, q je 0, D není přítomno, E není přítomno, n je 1, a

sloučenina vzorce (I), $2'-R^p$ je H, $4''-R^p$ je H, m jsou 2, A je NH, B je $-C(O)-(CH_2)_q-$, q je 0, D je 1,2-fenylen, E je $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r je 1, n je 1,

3. Farmaceutická kompozice pro ošetřování bakteriálních infekcí **v y z n a č e n á t í m, ž e** obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem.

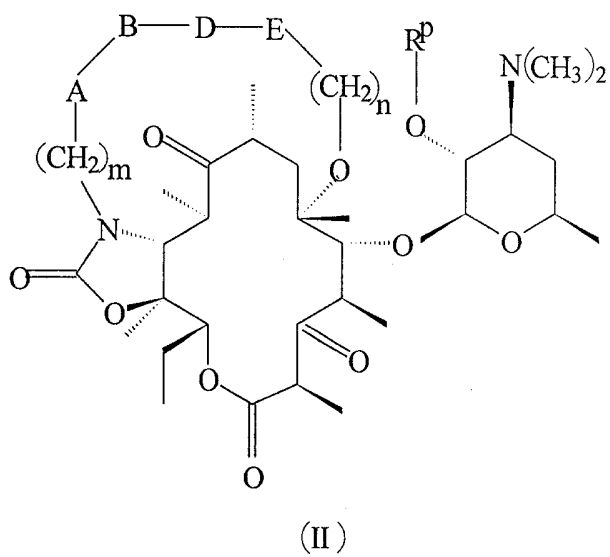
4. Způsob ošetřování bakteriálních infekcí **v y z n a č e n ý t í m, ž e** spočívá v podávání farmaceutické kompozice obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo esteru savci, který takové ošetření potřebuje.

5. Sloučenina podle nároku 1, která má vzorec (I)



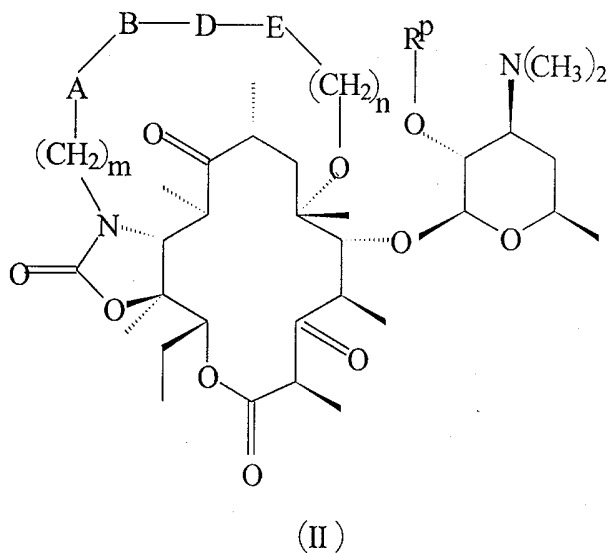
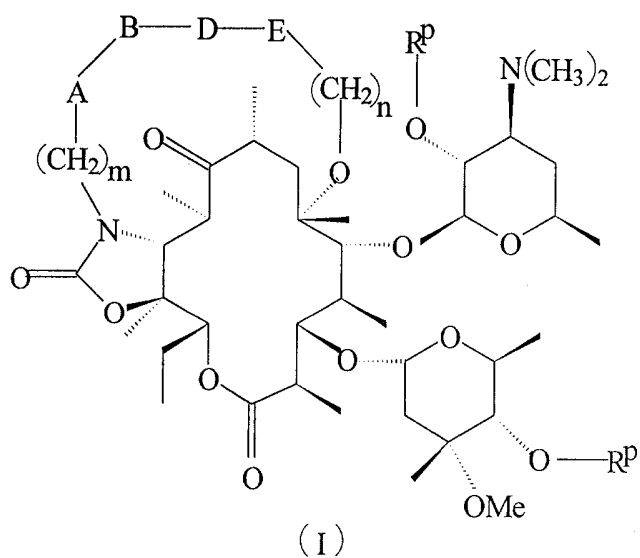
6. Sloučenina podle nároku 5, kde E je $-CH=CH-$ a n je 1.

7. Sloučenina podle nároku 1, která má vzorec (II)



8. Sloučenina podle nároku 7, kde E je $-CH=CH-$ a n je 1.

9. Způsob přípravy sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří



kde

m je 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7;

n je 0, 1, 2, 3 nebo 4;

R^p je v každém případě nezávisle vodík nebo chránící skupina pro hydroxyl;

A buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

(1) -O- a

(2) $-N(R^1)-$, kde R^1 je vodík nebo $C_1 - C_6$ alkyl substituovaný případně arylem nebo heteroarylem;

B buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

(1) $-(CH_2)_q$, kde q je 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,

(2) $-C(O)-(CH_2)_q-$,

- (3) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_{q-}$,
- (4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)_{q-}$, kde R^1 je jak je definováno v předchozím a
- (5) $-\text{N}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{q-}$,
- (6) $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_{q-}$ a
- (7) $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_{q-}$;

D buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, která zahrnuje

- (1) alkenylen,
- (2) arylen,
- (3) substituovaný arylen,
- (4) heteroarylen,
- (5) substituovaný heteroarylen,
- (6) alkenylen-arylen,
- (7) arylen-arylen,
- (8) substituovaný arylen-arylen,
- (9) heteroarylen-arylen,
- (10) substituovaný heteroarylen-arylen,
- (11) alkenylen-heteroarylen,
- (12) arylen-heteroarylen,
- (13) substituovaný arylen-heteroarylen,
- (14) heteroarylen-heteroarylen a
- (15) substituovaný heteroarylen-heteroarylen;

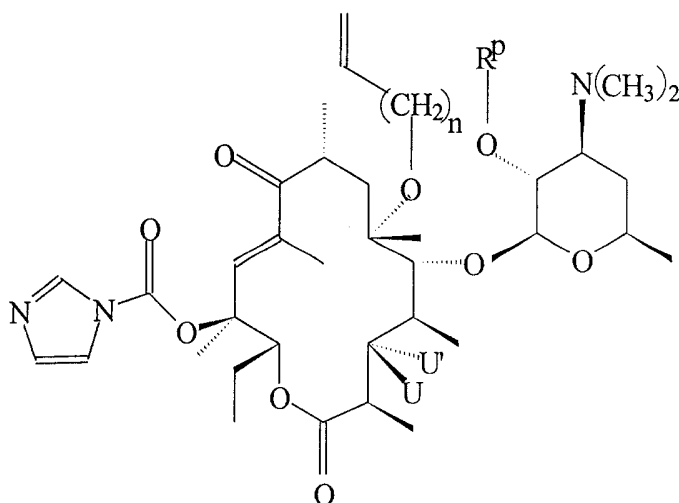
E buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, která zahrnuje

- (1) $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$,
- (2) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$, kde r je 0, 1, 2, 3 nebo 4,
- (3) $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^1-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$, kde R^1 je jak je definováno v předchozím,
- (4) $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- (5) $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-$,
- (6) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,
- (7) $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)-$ a
- (8) $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{O})-$,

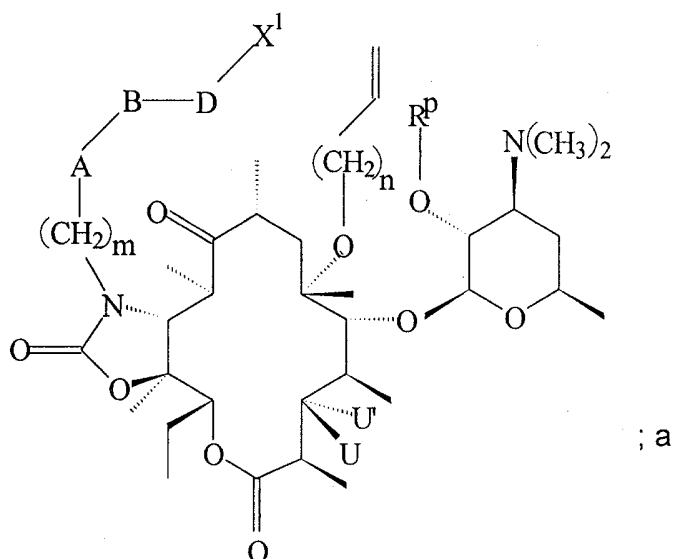
s tím omezením, že součet $m + q$ nemůže být 0, že součet $m + n + q + r$ je celé číslo od 2 do 7, že když obě části A a B nejsou přítomny, pak m nemůže být 0, že když E je $-\text{CH}=\text{CH}-$ a části A, B a D všechny nejsou přítomny pak m nemůže být 0, a že B může být $-\text{N}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{q-}$ pouze když A přítomno není a m je 0,

vyznačený tím, že zahrnuje

(a) reakci sloučeniny, která má vzorec



kde U je 4''-R^p-O-kladinososa a U' je H nebo U a U' spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, tvoří karbonylovou skupinu, s reagentem, který má vzorec H₂N-(CH₂)_m-A-B-D-X¹, kde m, A, B jsou jak bylo definováno v předešlém, D je jak definováno v předešlém a X¹ je odstupující skupina zvolená mezi Cl, Br, I a trifluormethansulfonátem, přičemž se připraví intermediární sloučenina, která má vzorec



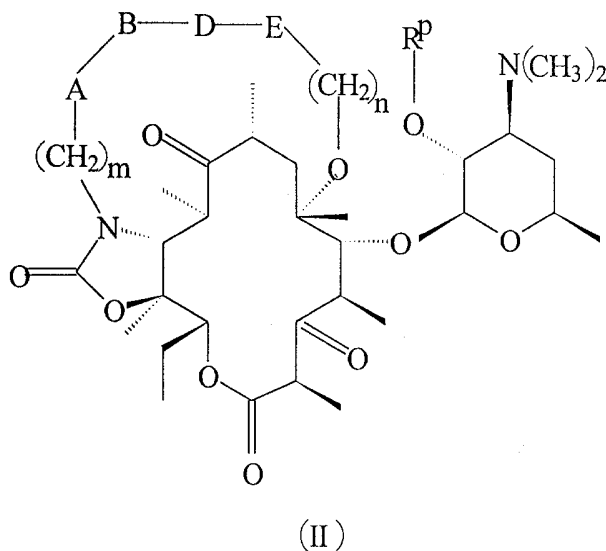
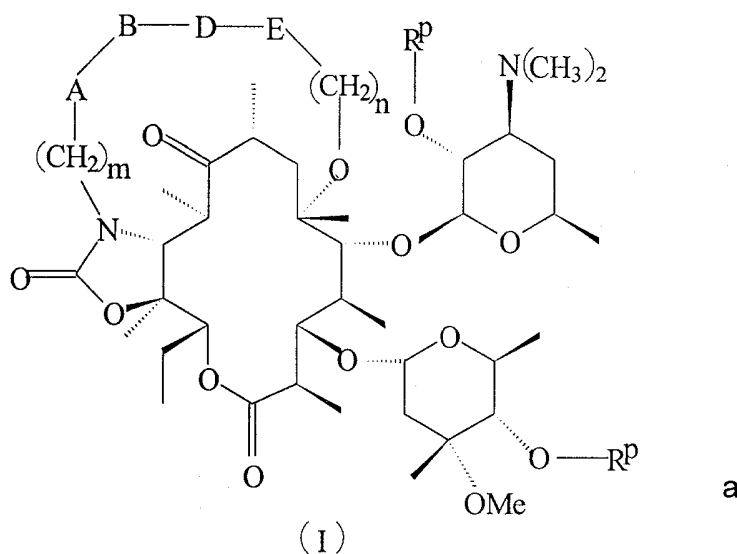
(b) cyklisaci a případnou redukcí sloučeniny z kroku (a).

10. Způsob podle nároku 9 **vyznačený tím, že** U je 4''-R^p-O-kladinososa a produktem je sloučenina vzorce (I).

11. Způsob podle nároku 9 **v y z n a č e n ý t í m**, že U a U' spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, tvoří karbonylovou skupinu a produktem je sloučenina vzorce (II).

12. Způsob podle nároku 11 **v y z n a č e n ý t í m**, že reagentem v kroku (a) je 2-[(2-jodfenyl)methoxy]ethylamin.

13. Způsob přípravy sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří



kde

m je 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7;

n je 0, 1, 2, 3 nebo 4;

R^p je v každém případě nezávisle vodík nebo chránící skupina pro hydroxyl;

A buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

- (1) -O- a
- (2) -N(R¹)-, kde R¹ je vodík nebo C₁ - C₆ alkyl substituovaný případně arylem nebo heteroarylem;

B buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

- (1) -(CH₂)_q, kde q je 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,
- (2) -C(O)-(CH₂)_q-,
- (3) -C(O)-O-(CH₂)_q-,
- (4) -C(O)-NR¹-(CH₂)_q-, kde R¹ je jak je definováno v předchozím a
- (5) -N=CH-(CH₂)_q-,
- (6) -CH(OH)-(CH₂)_q- a
- (7) -CH(OH)-CH(OH)-(CH₂)_q-;

D buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

- (1) alkenylen,
- (2) arylen,
- (3) substituovaný arylen,
- (4) heteroarylen,
- (5) substituovaný heteroarylen,
- (6) alkenylen-arylen,
- (7) arylen-arylen,
- (8) substituovaný arylen-arylen,
- (9) heteroarylen-arylen,
- (10) substituovaný heteroarylen-arylen,
- (11) alkenylen-heteroarylen,
- (12) arylen-heteroarylen,
- (13) substituovaný arylen-heteroarylen,
- (14) heteroarylen-heteroarylen a
- (15) substituovaný heteroarylen-heteroarylen;

E buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

- (1) -(CH₂)_r-CH=CH-,
- (2) -(CH₂)_r-O-, kde r je 0, 1, 2, 3 nebo 4,
- (3) -(CH₂)_r-NR¹-CH₂-CH(OH)-, kde R¹ je jak je definováno v předchozím,
- (4) -(CH₂)_r-C(O)-O-,
- (5) -(CH₂)_r-N(R¹)-,

(6) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,

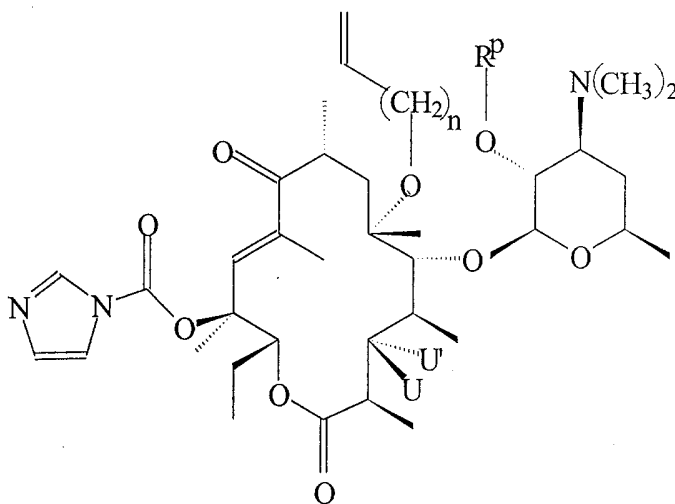
(7) $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)-$ a

(8) $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{O})-$,

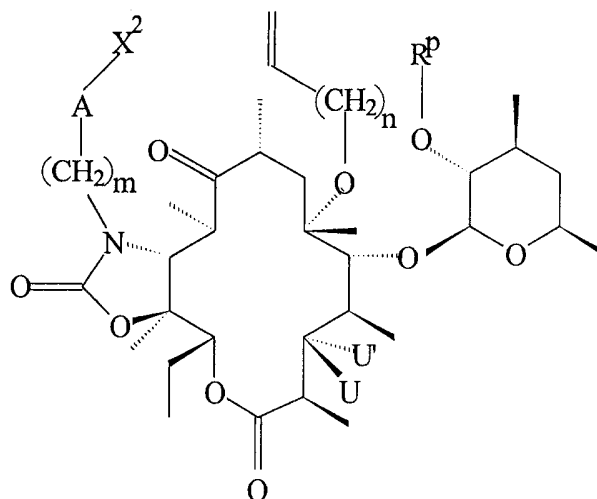
s tím omezením, že součet $m + q$ nemůže být 0, že součet $m + n + q + r$ je celé číslo od 2 do 7, že když obě části A a B nejsou přítomny, pak m nemůže být 0, že když E je $-\text{CH}=\text{CH}-$ a části A, B a D všechny nejsou přítomny pak m nemůže být 0, a že B může být $-\text{N}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_q-$ pouze když A přítomno není a m je 0,

v y z n a č e n ý t í m, ž e zahrnuje

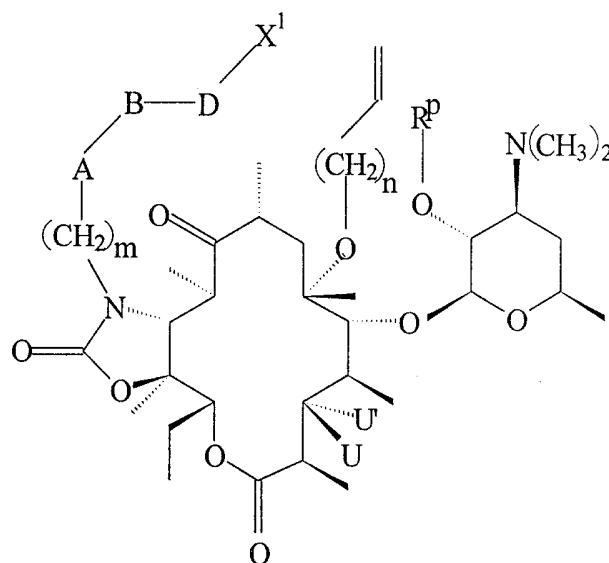
(a) reakci sloučeniny, která má vzorec



kde U je 4''- R^p -O-kladinosa a U' je H nebo U a U' spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, tvoří karbonylovou skupinu, s prvním reagentem, který má vzorec $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m-\text{A}-\text{X}^2$, kde m a A jsou jak bylo definováno v předešlém a X^2 je H, přičemž se připraví intermediální sloučenina, která má vzorec



(b) reakci intermediární sloučeniny z kroku (a) s reagentem, který má vzorec $B'-D-X^1$, kde X^1 je odstupující skupina zvolená mezi Cl, Br, I a trifluormethansulfonátem, B' je prekursor B-podílu a D je jak bylo definováno v předešlém, přičemž se připraví druhá intermediární sloučenina mající vzorec



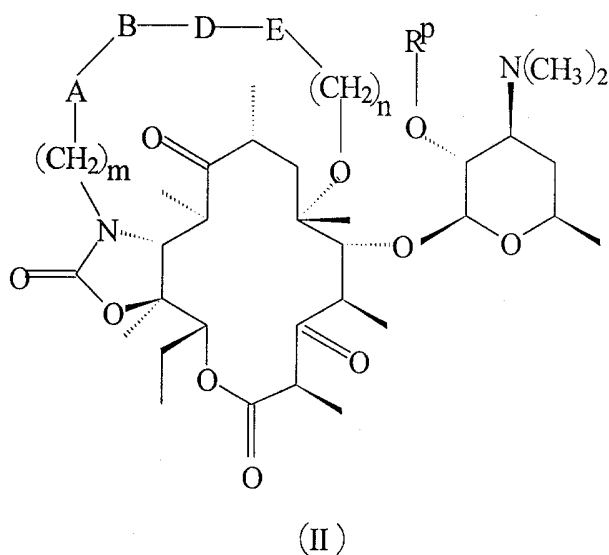
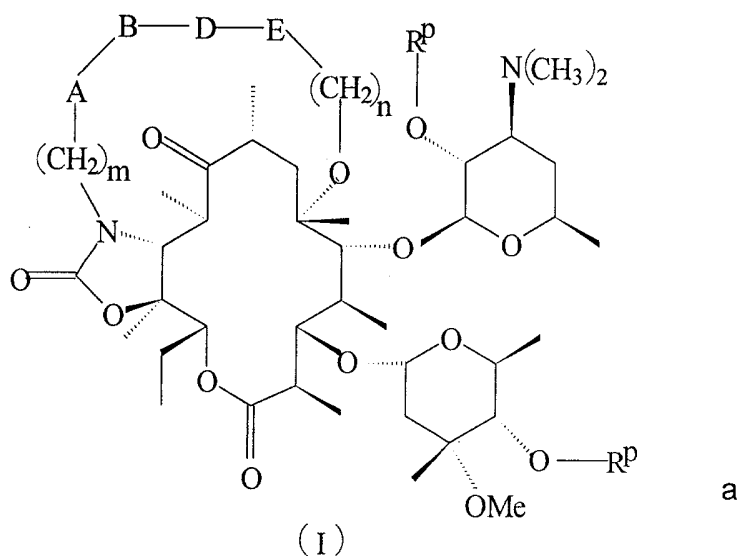
a

(c) cyklisaci a případnou redukci sloučeniny z kroku (b).

14. Způsob podle nároku 13 **v y z n a č e n ý t í m, ž e** U je 4''-R^p-O-kladinosa a produktem je sloučenina vzorce (I).

15. Způsob podle nároku 14 **v y z n a č e n ý t í m, ž e** reagent v kroku (a) vzorce $H_2N-(CH_2)_m-A-X^2$ je vybrán ze skupiny, kterou tvoří hydrazin a ethylendiamin.

16. Způsob přípravy sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří



kde

m je 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7;

n je 0, 1, 2, 3 nebo 4;

R^p je v každém případě nezávisle vodík nebo chránící skupina pro hydroxyl;

A buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

(1) -O- a

(2) -N(R¹)-, kde R¹ je vodík nebo C₁ - C₆ alkyl substituovaný případně arylem nebo heteroarylem;

B buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

(1) -(CH₂)_q-, kde q je 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,

(2) -C(O)-(CH₂)_q-,

- (3) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-$,
- (4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1-(\text{CH}_2)_q-$, kde R^1 je jak je definováno v předchozím a
- (5) $-\text{N}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_q-$,
- (8) $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$ a
- (9) $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$;

D buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

- (1) alkenylen,
- (2) arylen,
- (3) substituovaný arylen,
- (4) heteroarylen,
- (5) substituovaný heteroarylen,
- (6) alkenylen-arylen,
- (7) arylen-arylen,
- (8) substituovaný arylen-arylen,
- (9) heteroarylen-arylen,
- (10) substituovaný heteroarylen-arylen,
- (11) alkenylen-heteroarylen,
- (12) arylen-heteroarylen,
- (13) substituovaný arylen-heteroarylen,
- (14) heteroarylen-heteroarylen a
- (15) substituovaný heteroarylen-heteroarylen;

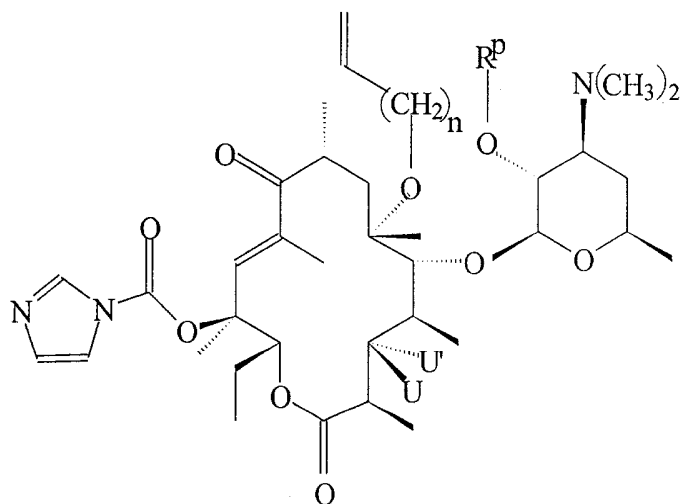
E buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

- (1) $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$,
- (2) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$, kde r je 0, 1, 2, 3 nebo 4,
- (3) $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^1-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$, kde R^1 je jak je definováno v předchozím,
- (4) $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- (5) $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-$,
- (6) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,
- (7) $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)-$ a
- (8) $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{O})-$

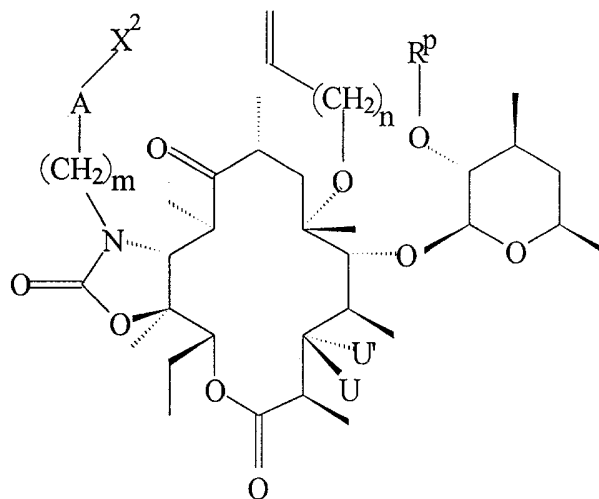
s tím omezením, že součet $m + q$ nemůže být 0, že součet $m + n + q + r$ je celé číslo od 2 do 7, že když obě části A a B nejsou přítomny, pak m nemůže být 0, že když E je $-\text{CH}=\text{CH}-$ a části A, B a D všechny nejsou přítomny, pak m nemůže být 0, a že B může být $-\text{N}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_q-$ pouze když A přítomno není a m je 0,

vyznačený tím, že zahrnuje

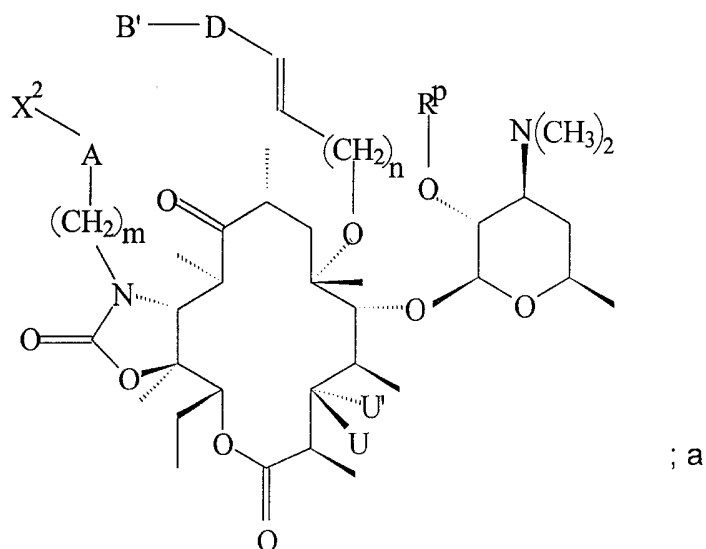
(a) reakci sloučeniny, která má vzorec



kde U je 4''-R^p-O-kladinosa a U' je H nebo U a U' spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, tvoří karbonylovou skupinu, s prvním reagentem, který má vzorec H₂N-(CH₂)_m-A-X², kde m, A jsou jak bylo definováno v předešlém a X² je chránící skupina pro dusík, přičemž se připraví intermediální sloučenina, která má vzorec



(b) reakci intermediální sloučeniny z kroku (a) s reagentem, který má vzorec B'-D-X¹, kde X¹ je odstupující skupina zvolená mezi Cl, Br, I a trifluormethansulfonátem, B' je prekursor B-podílu a D je jak bylo definováno v předešlém, přičemž se připraví druhá intermediální sloučenina mající vzorec

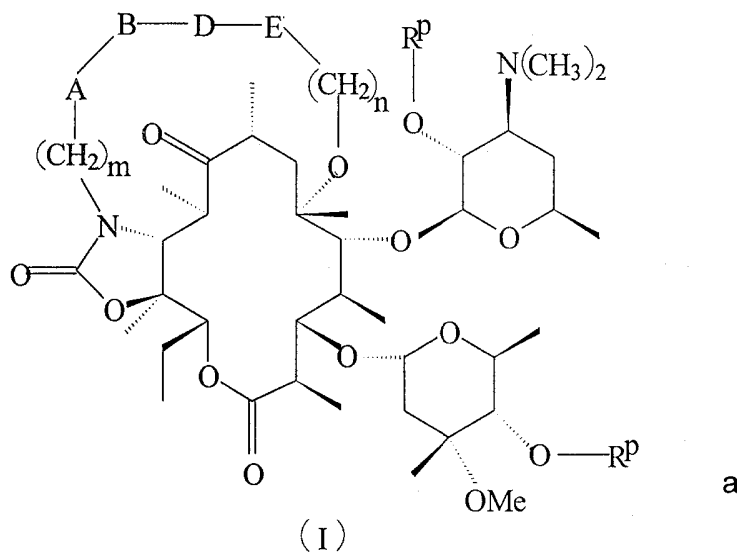


; a

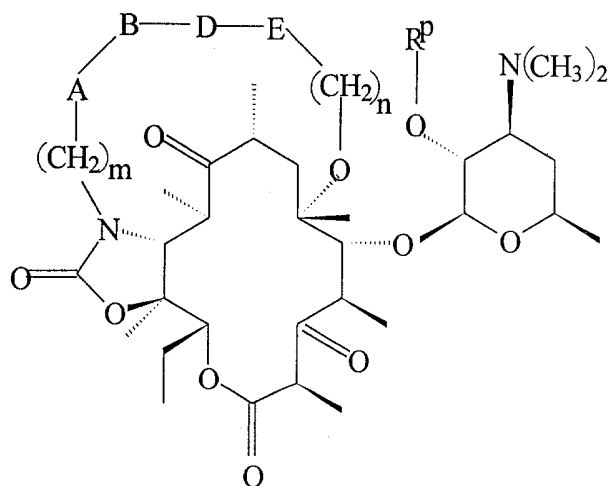
(c) cyklisaci a případnou redukcí sloučeniny z kroku (b).

17. Způsob podle nároku 16 **v y z n a č e n ý t í m**, že U je 4''-R^p-O-kladinosa a produktem je sloučenina vzorce (I).

18. Způsob přípravy sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří



a



(II)

kde

m je 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7;

n je 0, 1, 2, 3 nebo 4;

R^p je v každém případě nezávisle vodík nebo chránící skupina pro hydroxyl;

A buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

- (1) -O- a
- (2) -N(R¹)-, kde R¹ je vodík nebo C₁ - C₆ alkyl substituovaný případně arylem nebo heteroarylem;

B buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

- (1) -(CH₂)_q-, kde q je 0, 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6,
- (2) -C(O)-(CH₂)_q-,
- (3) -C(O)-O-(CH₂)_q-,
- (4) -C(O)-NR¹-(CH₂)_q-, kde R¹ je jak je definováno v předchozím a
- (5) -N=CH-(CH₂)_q-,
- (6) -CH(OH)-(CH₂)_q- a
- (7) -CH(OH)-CH(OH)-(CH₂)_q-;

D buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

- (1) alkenylen,
- (2) arylen,
- (3) substituovaný arylen,
- (4) heteroarylen,
- (5) substituovaný heteroarylen,
- (6) alkenylen-arylen,
- (7) arylen-arylen,

- (8) substituovaný arýlen-arýlen,
- (9) heteroarýlen-arýlen,
- (10) substituovaný heteroarýlen-arýlen,
- (11) alkenýlen-heteroarýlen,
- (12) arýlen-heteroarýlen,
- (13) substituovaný arýlen-heteroarýlen,
- (14) heteroarýlen-heteroarýlen a
- (15) substituovaný heteroarýlen-heteroarýlen;

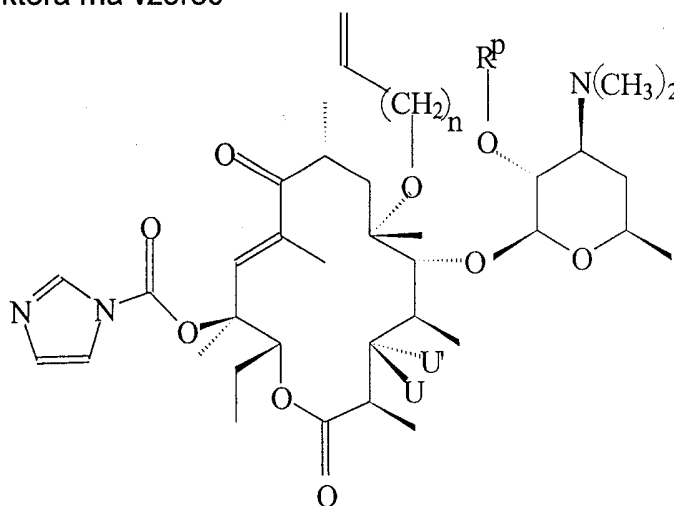
E buď přítomno není nebo je zvoleno ze skupiny, kterou tvoří

- (1) $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$,
- (2) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$, kde r je 0, 1, 2, 3 nebo 4,
- (3) $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^1-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$, kde R^1 je jak je definováno v předchozím,
- (4) $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,
- (5) $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-$,
- (6) $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,
- (7) $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^1)-$ a
- (8) $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{O})-$

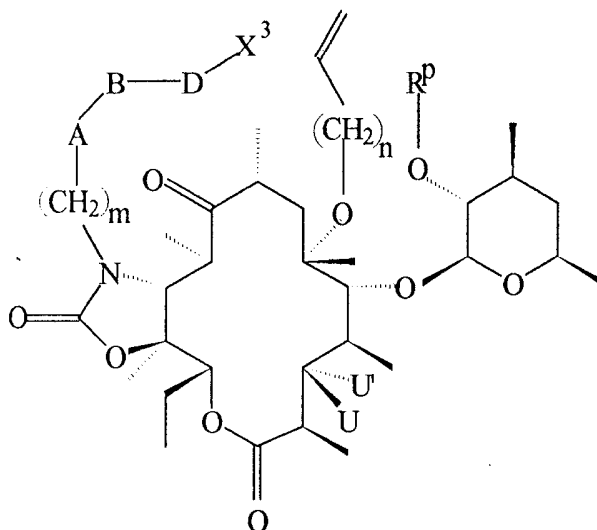
s tím omezením, že součet $m + q$ nemůže být 0, že součet $m + n + q + r$ je celé číslo od 2 do 7, že když obě části A a B nejsou přítomny, pak m nemůže být 0, že když E je $-\text{CH}=\text{CH}-$ a části A, B a D všechny nejsou přítomny, pak m nemůže být 0, a že B může být $-\text{N}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_q-$ pouze když A přítomno není a m je 0,

v y z n a č e n ý t í m, ž e zahrnuje

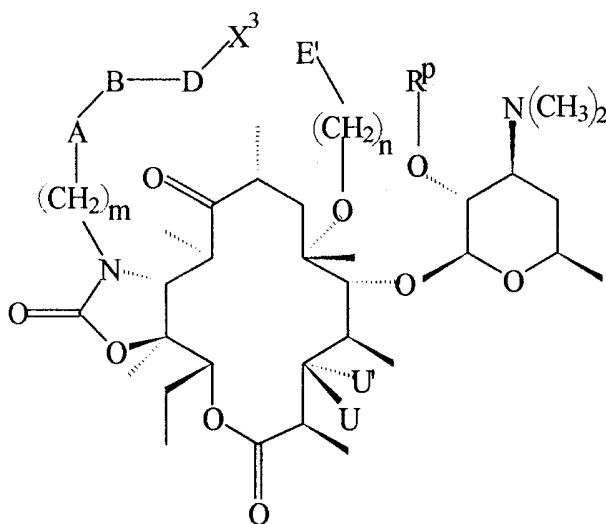
(a) reakci sloučeniny, která má vzorec



kde U je 4''-R^p-O-kladinosa, R^p je chránící skupina pro hydroxyl a U' je H nebo U a U' spolu s uhlíkem, ke kterému jsou připojeny, tvoří karbonylovou skupinu, s prvním reagentem, který má vzorec H₂N-(CH₂)_m-A-B-D-X³, kde m, A jsou jak bylo definováno v předešlém a X³ je -(CH₂)_r-Y, kde r je jako definováno v předchozím a Y může být N-prekursor, acyl prekursor, hydroxyl, nebo -CH₂-I seskupení, aby se připravila intermediální sloučenina, která má vzorec



(b) reagování první intermediální sloučeniny z kroku (a) s reagenty modifikujícími dvojnou vazbu, aby se připravila druhá intermediální sloučenina mající vzorec



kde E' je prekursorem E majícím reaktivní část zvolenou ze skupiny, kterou tvoří -CH(O)-, -OH, -NH₂, -C(O)OH a epoxidový kruh; a

(c) cyklisaci sloučeniny z kroku (b).

19. Způsob podle nároku 18 **v y z n a č e n ý t í m, ž e** U je 4"-R^p-O-
kladinosa a produktem je sloučenina vzorce (I).