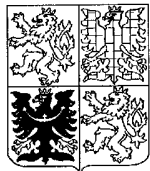


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.10.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **29.10.1997 16.09.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/959881 1998/154239**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2000**
(Věstník č. 10/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/22989**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/21871**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1525

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 H 17/08

A 61 K 31/7048

A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US;

(72) Původce:

Phan Ly Tam, Park City, IL, US;
Or Yat Sun, Libertyville, IL, US;
Chu Daniel T., Santa Clara, CA, US;
Plattner Jacob J., Berkeley, CA, US;
Chen Yan, Grayslake, IL, US;
Clark Richard F., Mundelein, IL, US;

(74) Zástupce:

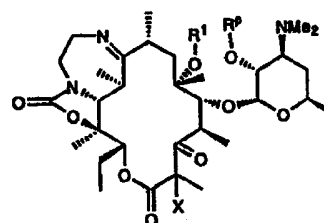
Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

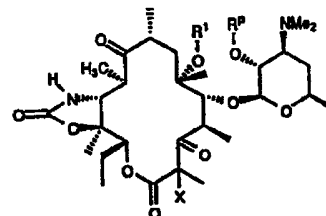
2-Halogen-6-O-substituované ketolidové deriváty

(57) Anotace:

2-Halogen-6-O-substituované ketolidové deriváty vzorce I nebo II a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery vykazující antibakteriální aktivitu, přípravky obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny vynálezu v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem, způsob ošetření bakteriálních infekcí aplikováním savci, farmaceutický přípravek obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny vynálezu a postup pro jejich přípravu.



(I)



(II)

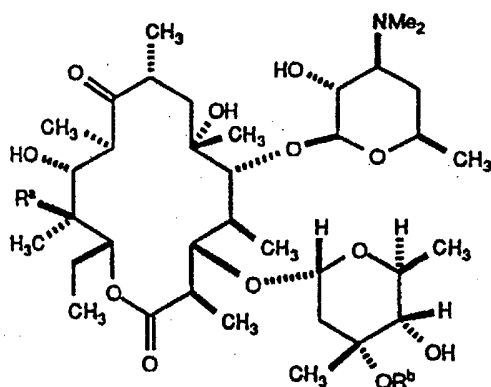
2-HALOGEN-6-O-SUBSTITUOVANÉ KETOLIDOVÉ DERIVÁTY

Oblast techniky

Tento vynález se týká nových semisyntetických makrolidů majících antibakteriální aktivitu, farmaceutických přípravků obsahujících tyto sloučeniny a lékařských metod ošetření. Podrobněji se vynález vztahuje na 2-halogen-6-O-substituované ketolidové deriváty způsoby jejich přípravy, přípravky obsahující tyto sloučeniny a způsoby ošetření bakteriálních infekcí pomocí takových přípravků.

Dosavadní stav techniky

Erytromyciny A až D reprezentované vzorcem (E),



Erythromycin

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

(E)

jsou známé a silně účinné antibakteriální agens, široce používané k léčení a prevenci proti bakteriálním infekcím. Nicméně, jako i u jiných antibakteriálních agens, i u těchto byly identifikovány bakteriální kmeny mající rezistenci nebo nedostatečnou susceptibilitu k erytromycinu. Také erytromycin A má pouze slabou účinnost proti Gram-negativním bakteriím. Proto je zde stálá potřeba identifikovat nové deriváty erytromycinu, které mají zlepšenou antibakteriální aktivitu, nižší potenciál pro vyvinutí rezistence, požadovanou Gram-negativní aktivitu nebo nepředpokládanou selektivitu proti určeným mikroorganismům. V důsledku toho, mnoho výzkumných týmů připravilo chemické deriváty erytromycinu při pokusech získat analoga mající modifikované nebo zlepšené profily antibiotické aktivity.

Morimoto *et al.* publikuje přípravu 6-O-methylerytromycinu A v *J. Antibiotics* 37:187 (1984). Morimoto *et al.* Dále uveřejňuje deriváty 6-O-alkylerytromycinu A v *J. Antibiotics*, 43:286 (1990) a patentové přihlášce U.S. 4,99,602.

Patentová přihláška US 5,444,051 popisuje deriváty 6-O-substituovaného-3-oxoerytromycinu A. Patentová přihláška PCT WO číslo 97/10251 uveřejněná 20.3.1997 popisuje meziproducty použitelné pro přípravu 6-O-methyl-3-deskladinosových derivátů erytromycinu.

Patentová přihláška U.S. 5,403,923 popisuje určité tricyklické deriváty 6-O-methylerytromycinu A (Asaka, TAISHO) odpovídající patentové přihlášce PCT WO 92/09614, publikované 11.6.1992, a patentová přihláška U.S. 5,631,355 popisuje určité tricyklické deriváty 6-O-3-oxoerytromycinu A (Agouridas, ROUSSEL) odpovídající patentové přihlášce EP 596802, publikované 11.5.1994.

Patentová přihláška PCT WO 97/17356, publikovaná 15.5.1997, popisuje tricyklické deriváty 6-O-methylerytromycinu A. Určité meziproducty k předloženému vynálezu jsou publikovány v patentové přihlášce U.S. číslo 08/888,350.

Určité 6-O-methyl-2-halogenované ketolidy jsou publikovány v patentové přihlášce FR 2,742,757, publikované 27.6.1997.

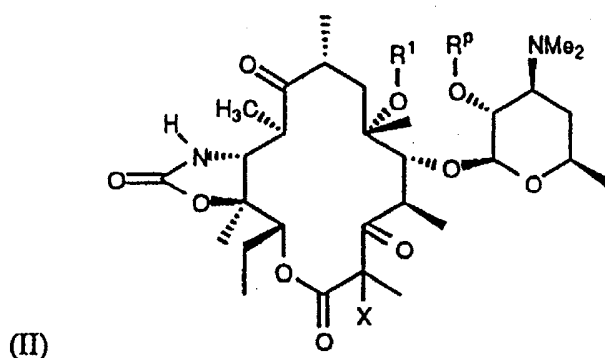
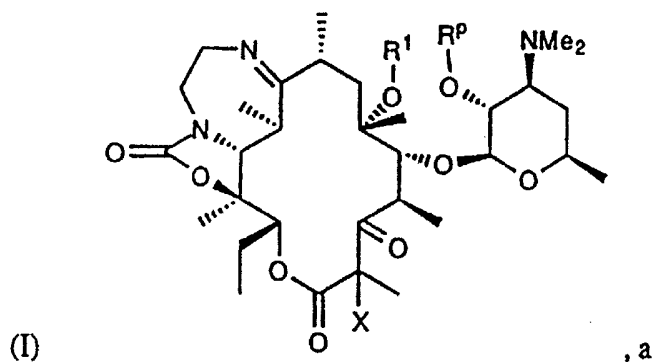
Přehled obrázků na výkrese

Na obrázku 1 je zobrazena 3D struktura sloučeniny z příkladu 4 ukazující stereochemii na 2-fluor-substituovaném atomu uhlíku.

Podstata vynálezu

Předložený vynález poskytuje nový druh 2-halogen-6-O-substituovaných ketolidových derivátů, které mají antibakteriální aktivitu.

V rámci předloženého vynálezu jsou sloučeniny nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery mající obecný vzorec vybraný ze skupiny sestávající se z



kde

substituent R^p je atom vodíku nebo skupina chránící hydroxy pozici;

X je F, Cl, Br nebo I; a

substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající se z

- (1) C_1 - C_6 -alkylu případně substituovaného jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny sestávající se z
 - (a) arylu,
 - (b) substituovaného arylu,
 - (c) heteroarylu,
 - (d) substituovaného heteroarylu,
 - (e) $-NR^3R^4$, přičemž substituenty R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze
skupiny sestávající se z atomu vodíku a C_1 - C_3 -alkylu nebo se
substituenty R^3 a R^4 spojí dohromady společně s atomem, ke kterému
jsou připojeny, čímž vznikne 3-členný až 7-členný kruh obsahující část
vybranou ze skupiny sestávající se z $-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_6-alkyl)-$,
 $-N(aryl-C_1-C_6-alkyl)-$, $-N(substituovaný\ aryl-C_1-C_6-alkyl)-$,
 $-N(heteroaryl-C_1-C_6-alkyl)-$ a
 $-N(substituovaný\ heteroaryl-C_1-C_6-alkyl)-$;

(2) $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, kde substituent Y je vybrán ze skupiny sestávající se z

- (a) atomu vodíku,
- (b) arylu,
- (c) substituovaného arylu,
- (d) heteroarylu,
- (e) substituovaného heteroarylu,
- (f) $-\text{CH}=\text{H}_2$,
- (g) $-\text{CH}=\text{CH}$ -arylu,
- (h) $-\text{CH}=\text{CH}$ -substituovaného arylu,
- (i) $-\text{CH}=\text{CH}$ -heteroarylu a
- (j) $-\text{CH}=\text{CH}$ -substituovaného heteroarylu,
- (k) (aryl)oylu,
- (l) (substituovaného aryl)oylu,
- (m) (heteroaryl)oylu a
- (n) (substituovaného heteroaryl)oylu; a

(3) $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, přičemž substituent Y je výše definován, s výhradou spočívající v tom, že ve sloučenině vzorce (II), kde substituent R^1 je vybrán z bodu za (1), musí být C_1 - C_6 -alkyl substituován.

Předložený vynález také poskytuje farmaceutické přípravky, které obsahují terapeuticky účinné množství výše definované sloučeniny v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Předložený vynález se dále vztahuje na způsob ošetření bakteriálních infekcí u hostitelského savce, při potřebě takového ošetření, zahrnující aplikování savci, při potřebě takového ošetření, terapeuticky účinné množství výše definované sloučeniny.

V dalším aspektu předloženého vynálezu jsou uvedeny postupy pro přípravu 2-halogen-6-O-substituovaných ketolidových derivátů výše uvedených vzorců (I) a (II).

Podrobný popis vynálezu

Definice

Termíny používané v popisné části a v příložených patentových nárocích mají následující specifikovaný význam:

Termín „ C_1 - C_3 -alkyl“, „ C_1 - C_6 -alkyl“ nebo „ C_1 - C_{12} -alkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na nasycený, rozvětvený nebo nerozvětvený řetězec uhlovodíkových radikálů

získaný z uhlovodíkové části mající alkylovou skupinu s 1 až 3, s 1 až 6 nebo s 1 až 12 uhlíkovými atomy. Příklady C_1 - C_3 -alkylových radikálů zahrnují methyl, ethyl, propyl a isopropyl. Příklady C_1 - C_6 -alkylových radikálů zahrnují, ale nejsou nikterak limitovány, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, neopentyl a n-hexyl. Příklady C_1 - C_{12} -alkylových radikálů zahrnují, ale nejsou nikterak limitovány, všechny předcházející příklady a např. n-heptyl, n-oktyl, n-nonyl, n-decyl, n-undecyl a n-dodecyl.

Termín „alkylen“ označuje divalentní skupinu získanou z rozvětveného nebo nerozvětveného, nasyceného uhlovodíkového řetězce odstraněním dvou atomů vodíku, např. methylen, 1,2-ethylen, 1,1-ethylen, 1,3-propylen, 2,2-dimethylpropylen, apod.

Termín „ C_2 - C_{12} -alkenyl“ se vztahuje na monovalentní skupinu získanou z uhlovodíkové části, která obsahuje 2-12 atomů uhlíku a má alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík, odejmutím jednoho atomu vodíku. Příklady alkenylové skupiny zahrnují např. ethenyl, propenyl, butenyl, 1-methyl-2-buten-1-yl, apod.

Termín „ C_2 - C_{12} -alkenylen“ se vztahuje na divalentní skupinu získanou z uhlovodíkové části, která obsahuje 2-12 atomů uhlíku a má alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík, odejmutím dvou atomů vodíku. Příklady zahrnují např. 1,1-ethenyl, 1,2-propenyl, 1,4-butenyl, 1-methyl-but-1-en-1,4-yl, apod.

Termín „ C_1 - C_6 -alkoxy skupina“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou C_1 - C_6 -alkylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes atom kyslíku. Příklady C_1 - C_6 -alkoxy skupiny zahrnují, ale nejsou nikterak limitovány, methoxy skupinu, ethoxy skupinu, propoxy skupinu, iso-propoxy skupinu, n-butoxy skupinu, tert-butoxy skupinu, neopentoxy skupinu a n-hexoxy skupinu.

Termín „ C_1 - C_3 -alkylamino“, jak je používán zde, se vztahuje na jednu nebo dvě výše definované C_1 - C_3 -alkylové skupiny připojené na výchozí část molekuly přes atom dusíku. Příklady C_1 - C_3 -alkylamino skupiny zahrnují, ale nejsou nikterak limitovány, methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino a propylamino skupiny.

Termín „aprotické rozpouštědlo“, jak je používán zde, se vztahuje na rozpouštědlo, které je relativně inertní k protonové aktivitě, jmenovitě nechová se jako donor protonu. Příklady zahrnují, ale nejsou nikterak limitovány, uhlovodíky takové jako např. hexan a toluen, halogenované uhlovodíky, takové jako např. methylenchlorid, ethylenchlorid, chloroform, apod., heteroarylové sloučeniny, takové jako např. tetrahydrofuran a N-methylpyrrolidinon a ethery takové jako diethylether, bis-methoxymethylether. Takové sloučeniny jsou velmi dobře známy kvalifikovaným v oboru a je samozřejmé, že mohou být preferována jednotlivá rozpouštědla a jejich směsi pro specifické sloučeniny a reakční

podmínky, které závisí na takových faktorech jako např. rozpustnost činidel, reaktivita činidel a preferovaných rozpětí teploty. Další informace o aprotických rozpouštědlech mohou být nalezeny v učebnicích organické chemie nebo ve specializovaných monografiích, například: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick et al., Vol. II, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Termín „aryl“, jak je používán zde, se vztahuje na monocyklický nebo bicyklický karbocyklický, radikálový, kruhový systém získaný z uhlovodíkové části obsahující jeden nebo dva aromatické kruhy odstraněním jednoho atomu vodíku. Příklady arylových radikálů zahrnují, ale nejsou nikterak limitovány, fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl, indenyl, apod.

Termín „(aryl)oyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou, arylovou skupinu připojenou na výchozí molekulu přes karbonyl.

Termín „C₃-C₇-cykloalkyl“ označuje monovalentní skupinu získanou z monocyklického nebo bicyklického, nasyceného, karbocyklického kruhu odstraněním jednoho atomu vodíku. Příklady zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, bicyklo[2,2,1]heptyl.

Termín „halo“ nebo „halogen“, jak je používán zde, se vztahuje na atom vybraný ze skupiny sestávající se z fluoru, chlóru, brómu a jódu.

Termín „alkylamino“ se vztahuje na skupinu mající strukturu –NHR', přičemž substituent R' je výše definovaný alkyl. Příklady alkylamino skupiny zahrnují methylamino skupinu, ethylamino skupinu, iso-propylamino skupinu, apod.

Termín „dialkylamino“ se vztahuje na skupinu mající strukturu –NR'R'', přičemž substituenty R' a R'' jsou nezávisle vybrány z výše definovaného alkylu. Případně jsou substituenty R' a R'' spojeny dohromady, čímž vytvoří –(CH₂)_k–, přičemž index k je číslo nabývající hodnot od 2 do 6. Příklady dialkylamino skupiny zahrnují dimethylamino skupinu, diethylaminokarbonyl, methylethylamino skupinu, piperidino skupinu, apod.

Termín „halogenalkyl“ označuje výše definovanou alkylovou skupinu mající jeden, dva nebo tři atomy halogenu připojené na sebe. Příklady takovéto skupiny zahrnují chlormethyl, bromethyl, trifluormethyl, apod.

Termín „alkoxykarbonyl“ označuje esterovou skupinu; jmenovitě alkoxy skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes karbonylovou skupinu, takovou jako methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, apod.

Termín „thioalkoxy“ označuje výše definovanou skupinu alkylu připojenou na výchozí část molekuly přes atom síry.

Termín „karboxaldehyd“, jak je používán zde, se vztahuje na skupinu vzorce $-\text{CHO}$.

Termín „karboxy“, jak je používán zde, se vztahuje na skupinu vzorce $-\text{CO}_2\text{H}$.

Termín „karboxamid“, jak je používán zde, se vztahuje na skupinu vzorce $-\text{CONH}(\text{R}^1\text{R}^2)$, přičemž substituenty R^1 a R^2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z atomu vodíku nebo alkylu nebo jsou substituenty R^1 a R^2 případně spojeny dohromady, čímž vytvoří $-(\text{CH}_2)_k-$, přičemž index k nabývá hodnot od 2 do 6.

Termín „heteroaryl“, jak je používán zde, se vztahuje na cyklický aromatický radikál mající od 5 do 10 atomů v kruhu, ze kterých je jeden atom kruhu vybrán z atomu síry, kyslíku a dusíku; žádný, jeden nebo dva atomy kruhu jsou další heteroatomy nezávisle vybrané z atomu síry, kyslíku a dusíku; a zbývající atomy kruhu jsou uhlík, radikál, který je spojen ke zbytku molekuly via jakékoliv atomy kruhu, takové jako např. pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiofenyl, furanyl, chinoliny, isochinoliny, chinoxaliny, naftyridiny, apod. Heteroarylové skupiny tohoto vynálezu mohou být kondenzovány na přilehlý arylový nebo heteroarylový kruh. Příklady takovýchto typů kruhových systémů zahrnují thieno[2,3-b]pyridyl, 1*H*-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, 3*H*-methylimidazo[4,5-b]pyridinyl, apod.

Termín „(heterocykl)oyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou, heterocyklickou skupinu připojenou na výchozí molekulu přes karbonyl.

Termín „heterocykloalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na nearomatické, částečně nenasycené nebo zcela nasycené 3- až 10-členné kruhové systémy, které obsahují jednoduchý kruh o 3 až 8 atomech a bicyklické nebo tricyklické, kruhové systémy, které mohou zahrnovat aromatické, šestičlenné, arylové nebo heteroarylové kruhy kondenzované na nearomatický kruh. Tyto heterocykloalkylové kruhy obsahují kruhové systémy, které mají 1 až 3 heteroatomy nezávisle vybrané z atomu kyslíku, síry a dusíku, ve kterých heteroatomy dusík a síra mohou být případně oxidovány a dusík může být kvaternizován.

Reprezentativní heterocykly zahrnují, ale nejsou nikterak limitovány, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, morfolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl a tetrahydrofuryl.

Termín „heteroarylalkyl“, jak je používán zde, se vztahuje na výše definovanou, heteroarylovou skupinu připojenou na výchozí část molekuly přes alkylenovou skupinu, přičemž alkylenová skupina má 1 až 4 atomy uhlíku.

Termín „skupina chránící hydroxy pozici“, jak je používán zde, se vztahuje na snadno odstranitelnou skupinu, o které je v oboru známo, že chrání hydroxylovou skupinu proti nežádoucím reakcím během syntéz, a která je selektivně odstranitelná. Používání skupin chránících hydroxy pozici je velmi dobře známo v oboru, stejně tak jako skupiny chránící proti nežádoucím reakcím během syntéz a mnoho takových skupin lze nalézt např. v T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991). Příklady skupin chránících hydroxy pozici zahrnují, ale nejsou nikterak limitovány, methylthiomethyl, tert-dimethylsilyl, tert-butyldifenylsilyl, ethery, takové jako methoxymethyl a estery včetně acetylbenzoylu, apod.

Termín „skupina chránící keton“, jak je používán zde, se vztahuje na snadno odstranitelnou skupinu, o které je v oboru známo, že chrání ketonovou skupinu proti nežádoucím reakcím během syntéz, a která je selektivně odstranitelná. Použití skupin chránících keton je dobře známo v oboru a další informace lze nalézt např. v T.H. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, second edition, John Wiley and Sons, New York (1991). Příklady použití skupin chránících keton zahrnují, ale nejsou nikterak limitovány, ketaly, oximy, O-substituované oximy např. O-benzyloxim, O-fenylthiomethyloxim, 1-isopropoxycyklohexyloxim, apod.

Termín „oxo“ se vztahuje na skupinu, kde dva atomy vodíku na jednom atomu uhlíku ve výše definovaném alkylu jsou nahrazeny jedním atomem kyslíku (jmenovitě karbonyl).

Termín „N-chránící skupina“ nebo „N-chráněná“, jak je používán zde, se vztahuje na ty skupiny, které mají chránit amino skupinu proti nežádoucím reakcím během postupu při syntetizování. N-chránící skupiny zahrnují karbamáty, amidy včetně těch, které obsahují heteroarylskupiny, N-alkylderiváty, aminoacetalderiváty, N-benzylderiváty, iminderiváty, enaminderiváty a N-heteroatomderiváty. Výhodné chránící skupiny jsou formyl, acetyl, benzoyl, pivaloyl, fenylsulfonyl, benzyl, trifenylmethyl(trityl), t-butyloxykarbonyl(Boc), benzyloxykarbonyl (Cbz), nikotinoyl, apod. Běžně používané N-chránící skupiny jsou publikovány v knize autorů T.H.Greene and P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991), zde je uvedeno jako odkaz.

Termín „chráněná amino skupina“ se vztahuje na amino skupinu chráněnou, výše definovanou N-chránící skupinou zahrnující např. benzyol, acetyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, methoxymethyl.

Termín „chráněná hydroxy skupina“ se vztahuje na hydroxy skupinu chráněnou, výše definovanou chránící skupinou zahrnující např. formyl, acetyl, benzoyl, pivaloyl,

fenylsulfonyl, benzyl, trifenylmethyl(trilyl), t-butyloxykarbonyl (Boc) a benzyloxykarbonyl (Cbz).

Termín „protogenní organická rozpouštědla“, jak je používán zde, se vztahuje na rozpouštědla uvolňující protony, taková jako alkohol, např. methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol, apod. Taková rozpouštědla jsou velmi dobře známa kvalifikovaným v oboru a je samozřejmé, že mohou preferovat jednotlivá rozpouštědla a jejich směsi pro specifické sloučeniny a reakční podmínky, které závisejí na takových faktorech jako např. rozpustnost činidel, reaktivita činidel a preferovaných rozpětí teploty. Další informace o protogenních rozpouštědlech mohou být nalezeny v učebnicích organické chemie nebo ve specializovaných monografiích, například: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4th ed., edited by John A. Riddick *et al.*, Vol. II, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley & Sons, NY, 1986.

Termín „substituovaný aryl“, jak je používán zde, se vztahuje na zde definovanou arylovou skupinu substituovanou nezávislým nahrazením jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku skupinou Cl, Br, F, I, OH, kyano skupinou, C₁-C₃-alkylem, C₁-C₆-alkoxy skupinou, C₁-C₆-alkoxy skupinou substituovanou arylem, halogenalkylu, thioalkoxy skupinou, amino skupinou, alkylamino skupinou, dialkylamino skupinou, merkpto skupinou, nitro skupinou, karboxaldehydem, karboxylem, alkoxykarbonylem a karboxamidem. Navíc jakýkoliv substituent může být aryl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl. Substituované arylové skupiny zahrnují také tetrafluorfenyl a pentafluorfenyl.

Termín „substituovaný heteroaryl“, jak je používán zde, se vztahuje na zde definovanou heteroarylovou skupinu substituovanou nezávislým nahrazením jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku skupinou např. Cl, Br, F, I, OH, -CN, C₁-C₃-alkylem, C₁-C₆-alkoxy skupinou, C₁-C₆-alkoxy skupinou substituovanou arylem, halogenalkylu, thioalkoxy skupinou, amino skupinou, alkylamino skupinou, dialkylamino skupinou, merkpto skupinou, nitro skupinou, karboxaldehydem, karboxy skupinou, alkoxykarbonylem a karboxamidem, N-chráněnou amino skupinou, -CH(=N-OH), -CH(=N-NH₂) a -CH(=N-N=C(CH₃)₂). Navíc jakýkoliv substituent může být aryl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl.

Termín „substituovaný (aryl)oyl“, jak je používán zde, se vztahuje na zde definovanou (aryl)ylovou skupinu substituovanou nezávislým nahrazením jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku skupinou např. Cl, Br, F, I, OH, -CN, C₁-C₃-alkylem, C₁-C₆-alkoxy skupinou, C₁-C₆-alkoxy skupinou substituovanou arylem, halogenalkylu, thioalkoxy skupinou, amino skupinou, alkylamino skupinou, dialkylamino skupinou, merkpto skupinou, nitro skupinou, karboxaldehydem, karboxy skupinou, alkoxykarbonylem a karboxamidem, N-

chráněnou amino skupinou, $-\text{CH}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{CH}(=\text{N}-\text{NH}_2)$ a $-\text{CH}(=\text{N}-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2)$. Navíc jakýkoliv substituent může být aryl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl.

Termín „substituovaný (heteroaryl)oyl“, jak je používán zde, se vztahuje na zde definovanou (heteroaryl)oylovou skupinu substituovanou nezávislým nahrazením jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku skupinou např. Cl, Br, F, I, OH, $-\text{CN}$, C_1 - C_3 -alkyl, C_1 - C_6 -alkoxy skupinou, C_1 - C_6 -alkoxy skupinou substituovanou arylem, halogenalkylu, thioalkoxy skupinou, amino skupinou, alkylamino skupinou, dialkylamino skupinou, merkaptó skupinou, nitro skupinou, karboxaldehydem, karboxy skupinou, alkoxykarbonyl a karboxamid, N-chráněnou amino skupinou, $-\text{CH}(=\text{N}-\text{OH})$, $-\text{CH}(=\text{N}-\text{NH}_2)$ a $-\text{CH}(=\text{N}-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)_2)$. Navíc jakýkoliv substituent může být aryl, heteroaryl nebo heterocykloalkyl.

Ve sloučeninách předloženého vynálezu může existovat mnoho asymetrických center. Vyjma těch míst, kde je jinak poznamenáno, předložený vynález zamýšlí různé stereoizomery a jejich směsi. Tudíž, kdykoli je vazba reprezentována zvlněnou čarou, má se za to, že může být přítomna směs stereo-orientovaných nebo jednotlivých izomerů určené nebo neurčené orientace.

Termín „farmaceuticky přijatelná sůl“, jak je používán zde, se vztahuje na ty soli, které jsou v rozsahu rozumného lékařského úsudku vhodné pro použití při kontaktu s lidskými tkáněmi nebo tkáněmi nižších zvířat bez toxického působení, iritace, způsobení alergických reakcí, apod. a jsou úměrné rozumnému poměru prospěšnost/riziko. Farmaceuticky přijatelné soli jsou velmi dobře známy v oboru např. S. M. Berge, et al., podrobně popisuje farmaceuticky přijatelné soli v *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19(1977), zde uvedeno jako odkaz. Soli mohou být připraveny *in situ* během konečné izolace a purifikace sloučenin vynálezu nebo samostatně reakcí volné báze reagující s vhodnou organickou kyselinou. Příklady farmaceuticky přijatelných, netoxických adičních solí jsou soli amino skupiny formované s takovými anorganickými kyselinami jako kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina orthofosforečná, kyselina sírová nebo kyselina chloristá nebo s organickými kyselinami takovými jako kyselina octová, kyselina oxalová, kyselina maleinová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina jantarová nebo kyselina malonová nebo použitím jiných způsobů používaných v oboru jako je výměna iontů. Další farmaceuticky přijatelné soli zahrnují adipát, alginát, askorbát, aspartát, benzensulfonát, benzoát, bisulfát, borát, butyrát, kafrát, kafrosulfonát, citrát, cyklopentanpropionát, diglukonát, dodecylsulfát, ethansulfonát, formiát, fumarát, glukohexonát, glycerofosfát, glukonát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, jodovodík, 2-hydroxy-ethansulfonát, laktobionát, laktát, laurát, laurylsulfát, malát, maleát, malonát, methansulfonát, 2-naftalensulfonát,

nikotinát, nitrát, oleát, oxalát, palmitát, pamoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, fosfát, pikrát, pivalát, propionát, stearát, sukcinát, sulfát, tartrát, thiokyanát, p-toluensulfonát, undekanoát, soli valerátu, apod. Reprezentativní soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin zahrnují následující kationty sodík, lithium, draslík, vápník, hořčík, apod. Další farmaceuticky přijatelné soli zahrnují, pokud jsou vhodné, netoxický amonný iont, kvartérní amonný iont a kationty aminu formované použitím opačně nabitých iontů takových jako halogenid, hydroxid, karboxylát, sulfát, fosfát, nitrát, nižší alkylsulfonát a arylsulfonát.

Termín „farmaceuticky přijatelný ester“, jak je používán zde, se vztahuje na estery, které se hydrolyzují *in vivo* a zahrnuje ty estery, které se ochotně odtrhnou v lidském těle a opustí výchozí sloučeninu nebo sůl této sloučeniny. Vhodné esterové skupiny zahrnují např. skupiny získané z farmaceuticky přijatelných alifatických karboxylových kyselin, zejména alkanové, alkenové, cykloalkanové a alkandiové kyseliny, ve kterých každá část alkylové nebo alkenylové části má výhodně ne více jak 6 uhlíkových atomů. Příklady jednotlivých esterů zahrnují formiáty, acetáty, propionáty, butyráty, akryláty a ethylsukcináty.

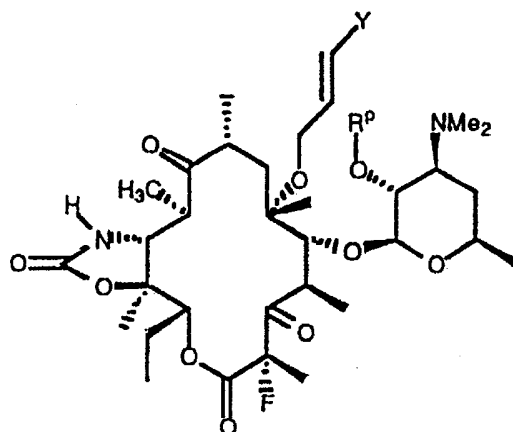
Termín „farmaceuticky přijatelný prekurzor léčiva“, jak je používán zde, se vztahuje na ty prekurzory léčiva sloučenin předloženého vynálezu, které jsou v rozsahu rozumného lékařského úsudku vhodné pro použití při kontaktu s lidskou tkání a s tkání nižších zvířat bez způsobení toxicity, iritace, alergických reakcí, apod., úměrné rozumnému poměru prospěch/riziko a účinné pro jejich zamýšlené použití, jakož i forem zwitterionu, tam kde jsou možné, sloučenin předloženého vynálezu. Termín „prekurzor léčiva“ se vztahuje na sloučeniny, které jsou rychle transformovatelné *in vivo* k získání výchozí sloučeniny výše uvedeného vzorce např. hydrolyzou v krvi. Úplné informace se dají nalézt v T.Higuchi and V.Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series a v Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, obé je zde uvedeno jako odkaz.

Výhodná provedení

V prvním provedení předloženého vynálezu je sloučenina mající vzorec (I). Označení X je F ve výhodném provedení vzorce (I).

Ve druhém provedení předloženého vynálezu je sloučenina mající vzorec (II). Označení X je F ve výhodném provedení vzorce (II).

Ve třetím provedení předloženého vynálezu je sloučenina mající vzorec (II)b



(II)b

kde substituent Y a substituent R^p jsou definovány výše.

Reprezentativní sloučeniny vynálezu jsou vybrány ze skupiny sestávající se z:

Sloučeniny vzorce (I), substituent R^p je H, substituent R^1 je methyl, X je F;

Sloučeniny vzorce (I), substituent R^p je H, substituent R^1 je methyl, X je Cl;

Sloučeniny vzorce (I), substituent R^p je H, substituent R^1 je methyl, X je Br;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je atom vodíku, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je (3-chinolyl), X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-nitro-3-chinolyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je fenyl, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-tert-butoxykarbonylamino-3-chinolyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-amino-3-chinolyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-chinolyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 3-(1,8-naftyridinyl)-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-chinoxalinylnyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(dimethylamino)-3-chinoliny, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(aminosulfonylmethyl)-3-chinoliny, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(aminokarbonyl)-3-chinoliny-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(N-methylamino)-3-chinoliny, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(formyl)-3-chinoliny-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-[(hydroxyimino)methyl]-3-chinoliny, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-[aminoimino(methyl)]-3-chinoliny-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-[[1-methylethyliden)aminoimino]methyl]-3-chinoliny-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 3-(5-kyano)pyridiny-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je atom vodíku, X je F;

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je fenylkarbonyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 2-thienylkarbonyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je (6-chlor-3-pyridiny)karbonyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 3-chinoliny-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 8-sulfonylamino-3-chinoliny, X je F;

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je (2,2'-bisthien)-5-yl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je [5-(2-pyridyl)-2-thienyl]-, X je F;

Antibakteriální aktivita

Testy *in vitro*

Reprezentativní sloučeniny předloženého vynálezu byly testovány na antibakteriální aktivitu *in vitro* následovně: Připravilo se dvanáct Petriho misek obsahujících po sobě jdoucí vodné roztoky testovaných sloučenin smíchané s 10 ml sterilizovaného BHI agarů („Brain Heart Infusion agar) (Difco 0418-01-5). Každá miska byla inokulována roztokem zředěným na poměr 1:100 (nebo 1:10 pro pomale rostoucí kmeny mikroorganismů, takové jako *Micrococcus* a *Streptococcus*) 32 různými mikroorganismy použitím Steersova blokového replikátoru. Inokulované misky se inkubovaly při teplotě $35^\circ\text{--}37^\circ\text{C}$ po dobu od 20 do 24 hodin. Kromě toho se připravila referentní miska použitím BHI agarů, která neobsahovala testovací sloučeninu a inkubovala se na začátku a konci každého testu.

Pro srovnatelnost mezi jednotlivými testy, jakož i pro další kontrolu byly připraveny a inkubovány další misky obsahující sloučeninu mající známou citlivost pro organismy, které se testovaly, a která spadá pod stejnou antibiotickou skupinu jako testovací sloučenina.

K tomuto účelu se použil Erytromycin A.

Po inkubaci se každá miska vizuálně zkoumala. Minimální inhibiční koncentrace („minimum inhibitory concentration“ = MIC) byla definována jako nejnižší koncentrace léčiva, při které nerostly, vyrostly jemně zakalené nebo řídce izolované kolonie na inokulovaném místě ve srovnání s narůstovým standardem. Výsledky těchto testů, uvedené v tabulce IB, demonstrují antibakteriální aktivitu sloučenin předloženého vynálezu.

Tabulka IAZkratky organismů uvedených v tabulce IB

Mikroorganismus	Kód organismu
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	AA
<i>Staphylococcus aureus</i> A5177	BB
<i>Staphylococcus aureus</i> A-5278	CC
<i>Staphylococcus aureus</i> CMX 642A	DD
<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC10649M	EE
<i>Staphylococcus aureus</i> CMX 553	FF
<i>Staphylococcus aureus</i> 1775	GG
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 3519	HH
<i>Enterococcus faecium</i> ATCC 8043	II
<i>Streptococcus bovis</i> A-5169	JJ
<i>Streptococcus agalactiae</i> CMX 508	KK
<i>Streptococcus pyogenes</i> EES61	LL
<i>Streptococcus pyogenes</i> 930	MM
<i>Streptococcus pyogenes</i> PIU 2548	NN
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	OO
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 4698	PP
<i>Escherichia coli</i> JUHL	QQ
<i>Escherichia coli</i> SS	RR
<i>Escherichia coli</i> DC-2	SS
<i>Candida albicans</i> CCH 442	TT
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 114	UU
<i>Nocardia asteroides</i> ATCC9970	VV
<i>Haemophilis influenzae</i> DILL AMP R	WW
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC6303	XX
<i>Streptococcus pneumoniae</i> GYR 1171	YY
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 5979	ZZ
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 5649	ZZA

Tabulka IB

Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Kód organismu	Příklad 1	Příklad 2	Příklad 3	Příklad 4	Ery. A standard
AA	0,1	25	0,39	0,78	0,2
BB	0,1	25	0,39	0,78	3,1
CC	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,1	50	0,39	0,78	0,39
EE	0,2	25	0,39	0,78	0,39
FF	0,1	25	0,39	0,78	0,39
GG	> 100	> 100	> 100	>100	>100
HH	0,2	25	0,39	0,78	0,39
II	0,05	12,5	0,1	0,2	0,05
JJ	0,01	1,56	0,2	0,2	0,02
KK	0,02	3,1	0,2	0,2	0,05
LL	0,01	3,1	0,05	0,2	0,05
MM	>100	>100	>100	>100	>100
NN	0,2	6,2	0,39	0,39	6,2
OO	0,02	3,1	0,05	0,39	0,05
PP	0,2	6,2	0,39	0,78	0,2
QQ	>50	>100	>100	>100	>100
RR	0,2	0,78	0,39	0,78	0,78
SS	25	> 100	> 100	> 100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,2	>100	1,56	6,2	3,1
VV	0,05	50	0,39	0,39	0,1
WW	2	32	8	8	4
XX	0,03	4	0,125	0,06	0,06
YY	0,03	4	0,125	0,03	0,06
ZZ	>128	>128	128	>128	>128
ZZA	0,5	4	2	0,25	16

Tabulka IB(pokračování)

Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Kód organismu	Příklad 5	Příklad 6	Příklad 7	Příklad 8	Ery. A standard
AA	0,05	0,05	0,05	0,39	0,2
BB	0,05	0,05	0,05	0,39	6,2
CC	>100	100	100	>100	>100
DD	0,05	0,05	0,05	0,39	0,39
EE	0,05	0,1	0,05	0,39	0,39
FF	0,05	0,05	0,05	0,39	0,39
GG	>100	100	100	>100	>100
HH	0,05	0,05	0,05	0,39	0,2
II	0,02	0,05	0,02	0,2	0,05
JJ	0,005	0,01	≤0,005	0,05	0,05
KK	0,01	0,02	≤0,005	0,05	0,05
LL	0,01	≤0,005	≤0,005	0,05	0,02
MM	0,2	0,39	25	12,5	>100
NN	0,05	0,05	0,05	0,39	12,5
OO	0,01	0,01	≤0,005	0,05	0,02
PP	0,1	0,05	0,02	0,39	0,39
QQ	25	25	50	>100	50
RR	0,2	0,05	0,1	6,2	0,39
SS	25	25	25	> 100	> 100
TT	12,5	100	>100	>100	>100
UU	0,2	0,1	0,05	0,78	6,2
VV	0,005	0,02	≤0,005	0,78	0,05
WW	1	2	2	16	4
XX	0,03	≤0,004	≤0,004	0,06	0,125
YY	0,03	≤0,004	≤0,004	0,06	0,06
ZZ	1	1	64	16	>128
ZZA	0,25	0,125	0,25	1	16

Tabulka IB(pokračování)Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Kód organismu	Příklad 9	Příklad 10	Příklad 11	Příklad 12	Ery.A standard
AA	0,02	0,1	0,05	0,05	0,2
BB	0,02	0,1	0,05	0,05	6,2
CC	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,02	0,1	0,05	0,05	0,39
EE	0,05	0,1	0,05	0,05	0,39
FF	0,02	0,1	0,05	0,05	0,39
GG	>100	>100	100	>100	>100
HH	0,02	0,2	0,05	0,05	0,2
II	0,01	0,05	0,05	0,01	0,05
JJ	≤0,005	0,01	0,01	≤0,005	0,05
KK	≤0,005	0,05	0,01	0,01	0,05
LL	≤0,005	0,02	0,39	0,01	0,02
MM	0,2	0,39	0,1	0,2	>100
NN	0,1	0,1	0,01	0,05	12,5
OO	≤0,005	0,02	0,01	≤0,005	0,02
PP	0,02	0,1	0,05	0,05	0,39
QQ	25	100	25	12,5	50
RR	0,2	0,1	0,2	0,1	0,39
SS	25	100	12,5	12,5	> 100
TT	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,78	0,1	0,78	0,2	6,2
VV	≤0,005	0,01	0,01	≤0,005	0,05
WW	2	2	2	2	4
XX	0,015	0,015	≤0,004	≤0,004	0,125
YY	0,015	0,015	≤0,004	≤0,004	0,06
ZZ	0,25	0,25	0,125	1	128
ZZA	1	0,25	0,25	0,125	16

Tabulka IB(pokračování)Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Kód organismu	Příklad 13	Příklad 14	Příklad 15	Příklad 16	Ery. A standard
AA	0,2	0,05	0,05	0,05	0,2
BB	0,2	0,1	0,05	0,05	6,2
CC	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,2	0,1	0,05	0,05	0,39
EE	0,2	0,1	0,05	0,05	0,39
FF	0,2	0,1	0,05	0,05	0,39
GG	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,2	0,1	0,05	0,05	0,2
II	0,1	0,1	0,05	0,02	0,05
JJ	0,02	≤0,005	0,01	≤0,005	0,05
KK	0,02	0,01	0,01	0,01	0,05
LL	0,05	0,01	0,01	0,01	0,02
MM	0,78	-	0,1	0,39	>100
NN	0,2	0,2	0,1	0,05	12,5
OO	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02
PP	0,2	0,2	0,05	0,05	0,39
QQ	50	50	25	50	50
RR	0,78	0,1	0,2	0,2	0,39
SS	100	100	12,5	50	> 100
TT	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,78	3,1	0,39	0,39	6,2
VV	0,05	0,1	0,05	0,01	0,05
WW	8	2	4	2	4
XX	0,06	≤0,004	≤0,004	0,03	0,125
YY	0,06	≤0,004	≤0,004	0,03	0,06
ZZ	1	2	0,5	1	> 128
ZZA	0,5	0,25	0,25	0,25	16

Tabulka IB(pokračování)

Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Kód organismu	Příklad 17	Příklad 18	Příklad 19	Příklad 20	Ery. A standard
AA	0,05	0,02	0,1	0,1	0,2
BB	0,1	0,05	0,2	0,1	6,2
CC	>100	50	>100	>100	>100
DD	0,1	0,05	0,2	0,1	0,39
EE	0,2	0,05	0,2	0,2	0,39
FF	0,1	0,05	0,2	0,1	0,39
GG	> 100	50	>100	>100	>100
HH	0,1	0,05	0,2	0,2	0,2
II	0,05	0,02	0,05	0,1	0,05
JJ	0,01	≤0,005	≤0,005	0,01	0,05
KK	0,02	0,01	0,02	0,02	0,05
LL	0,02	≤0,005	0,02	0,02	0,02
MM	0,78	0,2	1,56	1,56	>100
NN	0,2	0,02	0,2	0,2	12,5
OO	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02
PP	0,05	0,02	0,1	0,1	0,39
QQ	100	25	100	> 100	50
RR	0,78	0,2	0,78	0,78	0,39
SS	100	50	100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,39	0,78	0,78	0,78	6,2
VV	0,02	0,01	0,02	0,02	0,05
WW	2	2	2	4	4
XX	0,03	0,015	0,06	0,125	0,125
YY	0,015	0,015	0,06	0,06	0,06
ZZ	1	0,25	1	2	>128
ZZA	0,5	0,25	0,5	1	16

Tabulka IB(pokračování)Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Kód organismu	Příklad 23	Příklad 24	Příklad 25	Příklad 26	Ery.A standard
AA	1,56	1,56	0,39	0,05	0,2
BB	0,78	1,56	0,39	0,05	6,2
CC	>100	>100	>100	>100	>100
DD	1,56	1,56	0,39	0,05	0,39
EE	1,56	1,56	0,78	0,1	0,39
FF	0,78	1,56	0,39	0,05	0,39
GG	>100	>100	>100	>100	>100
HH	1,56	1,56	0,39	0,05	0,2
II	0,78	0,39	0,2	0,02	0,05
JJ	0,1	0,2	0,1	0,01	0,05
KK	0,39	0,39	0,1	0,02	0,05
LL	0,39	0,39	0,1	0,02	0,02
MM	> 100	100	6,2	0,1	> 100
NN	1,56	3,1	0,39	0,05	12,5
OO	0,2	0,2	0,2	0,02	0,02
PP	1,56	0,78	0,39	0,05	0,39
QQ	>100	100	>100	25	50
RR	3,1	3,1	3,1	0,2	0,39
SS	>100	>100	>100	25	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100
UU	3,1	3,1	0,78	0,2	6,2
VV	0,78	0,78	0,2	0,01	0,05,
WW	8	16	2	2	4
XX	0,03	0,06	≤0,004	≤0,004	0,125
YY	0,03	0,03	≤0,004	≤0,004	0,06
ZZ	>128	>64	0,06	16	>128
ZZA	2	1	0,06	0,25	16

Tabulka IB(pokračování)Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

Kód organizmu	Příklad 27	Příklad 28	Ery.A Standard
AA	0,1	0,05	0,2
BB	0,1	0,1	6,2
CC	50	>100	>100
DD	0,1	0,1	0,39
EE	0,1	0,2	0,39
FF	0,1	0,1	0,39
GG	25	>100	>100
HH	0,1	0,1	0,2
II	0,02	0,05	0,05
JJ	< 0,005	0,01	0,05
KK	0,01	0,02	0,05
LL	0,01	0,02	0,02
MM	0,78	0,78	>100
NN	0,1	0,2	12,5
OO	≤0,005	0,02	0,02
PP	0,1	0,05	0,39
QQ	100	100	50
RR	0,2	0,78	0,39
SS	> 100	100	> 100
TT	>100	>100	>100
UU	0,2	0,39	6,2
VV	0,02	0,02	0,05
WW	4	2	4
XX	0,015	< 0,004	0,125
YY	0,015	< 0,004	0,06
ZZ	0,5	16	>128
ZZA	0,125	0,25	16

Tabulka IC

Účinek 2-halogensubstituentu na antibakteriální aktivitu (MIC) *in vitro* vybraných sloučenin vzorce (I), substituent R^P je H, substituent R¹ je methyl

Kód organismu	Standard	Příklad 1	Příklad 2	Příklad 3
AA	0,2	0,1	25	0,78
BB	0,2	0,1	25	0,78
CC	>100	>100	>100	>100
LL	0,02	0,03	4	<0,125
MM	>100	>128	128	128
NN	0,39	0,5	16	4/32
WW	4	2	32	8
XX	0,06	0,03	4	0,25
ZZ	>128	>128	>128	>128
ZZA	0,5	0,5	4	1

Z tabulky IC je vidět, že zavedením fluoridu na 2-pozici ketolidů se získají sloučeniny vzorce (I), které poskytují překvapivě zlepšenou inhibiční aktivitu ve srovnání se sloučeninami, kde X je atom vodíku, Br nebo Cl.

Tabulka ID

Srovnání účinku 2-H substituce oproti 2-F substituci na antibakteriální aktivitu (MIC) *in vitro*
vybraných sloučenin vzorce (II)b

Kód organismu	Standard A	Příklad 5	Standard B	Příklad 7	Standard C	Příklad 12
	(X je H)	(X je F)	(X je H)	(X je F)	(X je H)	(X je F)
LL	0,03	0,03	0,03	≤0,04	0,03	≤0,04
MM	1	0,25	64	16	1	0,5
NN	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,125
WW	2	1	4	2	2	2
XX	0,03	0,03	0,03	≤0,04	0,015	≤0,004
ZZ	16	1	128	64	64	1
ZZA	0,25	0,25	0,25	0,25	0,5	0,125

Z tabulky ID je vidět, že zavedením fluoridu na 2-pozici ketolidů se získají sloučeniny vzorce (I), které poskytují překvapivě zlepšenou inhibiční aktivitu ve srovnání se sloučeninami, kde X je atom vodíku (Standard A, B, C).

Testy *in vivo*

Reprezentativní sloučeniny předloženého vynálezu byly testovány *in vivo* na antibakteriální aktivitu následovně:

Stanovení obranyschopnosti myší

Účinnost tricyklických ketolidů byla vyhodnocena na myším modelu akutní bakteriální infekce. Samičí CF-1 myši vážící 20-28 g byly inokulovány intraperitoneálně 24 hodinovou kulturou *S. aureus* NCTC 10649 nebo *S. pneumoniae* AC6303 upravenou na přibližně 100-násobek 50% letální dávky (LD₅₀). Současně s každým pokusem se expozice dávkou LD₅₀ kontrolovala s inokulací neošetřovaných myší s logaritmickým zředěním bakteriálního inokula. Rozpětí 5 logaritmických zředění bakteriálních expozic bylo inokulováno na 5 skupin o 10 myších (10 myší na 1 logaritmické zředění). 100% mortalita

dávku LD₅₀ byla pozorována u všech neošetřených myší. Testované sloučeniny byly formulovány ve 2% ethanolu v PBS a aplikovány perorálně žaludeční sondou nebo subkutánně v 1 a 5 hodině po infikování. Mortalita byla stanovována 7 dní a střední účinné dávky potřebné k ochraně 50% myší (ED₅₀) byly vypočteny z kumulativní mortality upravenou logit analýzou.

Stanovení *H.influenzae* plicní infekce

Účinnost tricyklických ketolidů byla testována na myším modelu *H.influenzae* plicní infekce. *H.influenzae* 1435 se nechala přes noc kultivovat v BHI. Normální, neimunosupresivní samičky CF-1 myší vážící 20-26 g byly inokulovány intranazálně 100 mikrolitry bujony, který obsahoval přibližně $4,0 \times 10^6$ cfu *H.influenzae*. Sloučeniny byly aplikovány 1, 12, 24 a 36 hodin po infikování perorální (žaludeční sondou) nebo subkutánní injekcí. Bakteriální zátěž byla určována 48 hodin po infikování zředěním výsevu plicní tkáně na čokoládový agar. Terapeutická dávka byla stanovena určením dávky, která produkovala a ≥ 2 log redukce bakteriální zátěže (ve srovnání s neošetřovanou) u $\geq 70\%$ myší. Výsledky těchto testů jsou uvedeny v tabulce IE.

Tabulka IE

Účinek 2-F substituce na antibakteriální aktivitu (MIC) *in vivo* vybraných sloučenin vzorce

(I), substituent R^p je H, substituent R¹ je methyl

Kód organismu	(X je H)	(X je F)
<i>Staphylococcus aureus</i>	13	9,4
<i>Haemophilis influenzae</i>	10	7,2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	>60	35,9

Tabulka IF

Účinek 2-F substituce na antibakteriální aktivitu (MIC) *in vivo* vybraných sloučenin vzorce

(II)b, substituent R^p je H, substituent R¹ je 6-chinolinyl-

Kód organismu	(X je H)	(X je F)
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	<6,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25,9	5,5

Z tabulky IE a IF je vidět, že zavedením fluoridu na 2-pozici ketolidů poskytne překvapivě zlepšenou inhibiční aktivitu *in vivo* ve srovnání se sloučeninami, kde X je atom vodíku.

Farmaceutické přípravky

Farmaceutické přípravky předloženého vynálezu obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny předloženého vynálezu formulované dohromady s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči. Termín „farmaceuticky přijatelný nosič“, jak je používán zde, znamená netoxickou, inertní pevnou látku, polopevnou látku nebo tekuté plnivo, ředící roztok, opouzdřenou látku nebo pomocnou formulaci jakéhokoli typu. Příklady látek, které mohou být podávány jako farmaceuticky přijatelné nosiče, jsou cukry jako laktosa, glukosa a sacharosa; škroby, takové jako kukuřičný škrob a bramborový škrob; celulóza a její deriváty, takové jako natriumkarboxymethylcelulóza, ethylcelulóza a acetát celulosy; traganth rozdrcený na prášek; slad; želatina; mastek; excipienty takové jako kakaové máslo a čípky z vosku; oleje, takové jako arašídový olej, bavlníkový olej; šafránový olej; sezamový olej; olivový olej; kukuřičný olej a sójový olej; glykoly; takové jako propylenglykol; estery takové jako ethyleléát a ethyllaurát; agar; pufrující činidla, taková jako hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý; alginovou kyselinu; vodu neobsahující pyrogen; izotonický, fyziologický roztok; Ringerův roztok; ethylalkohol a roztoky, které pufrují fosfát, jakož i jiné netoxické, slučitelné maziva, taková jako natriumlaurylsulfát a steárat hořečnatý, jakož i barvicí agens, rozpojovací prostředky, prostředky, které vytvářejí povlak, přislazující prostředky, prostředky vytvářející chuť a prostředky uvolňující vonné látky, ochranné prostředky, v přípravcích mohou být také přítomny antioxidační přípravky, podle úsudku formulátora. Farmaceutické přípravky tohoto vynálezu mohou být aplikovány lidem a jiným zvířatům perorálně, rektálně,

parenterálně, intracisterálně, intravaginálně, intraperitoneálně, místně (zásypy, mastmi, kapkami), bukálně nebo jako perorální nebo nazální spreje.

Dávky v tekuté formě pro perorální aplikaci zahrnují farmaceuticky přijatelné emulze, mikroemulze, roztoky, suspenze, sirupy a léčebné nápoje. Kromě aktivních sloučenin mohou dávky v tekuté formě obsahovat inertní ředící roztoky běžně používané v oboru např. takové jako voda nebo jiná rozpouštědla, solubilizující agens a emulgátory, takové jako ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylkarbonát, ethylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (zejména bavlníkové, podzemnice olejně, kukuřičné, zárodečné, olivové, ricinové a sezamové oleje), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery mastných kyselin sorbitanu a jejich směsi. Ve srovnání s inertními ředícími roztoky mohou perorální přípravky zahrnovat také adjuvans, takové jako detergenty, emulgátory a suspenzační prostředky, přislažující prostředky, prostředky vytvářející chuť a prostředky uvolňující vonné látky.

Injikovatelné přípravky např. sterilní injikovatelné vodné nebo olejnaté suspenze mohou být formulovány, v rámci technik známých v oboru, použitím vhodných detergentů nebo dispergujících a suspenzačních prostředků. Sterilní injikovatelné přípravky mohou být také sterilní injikovatelné roztoky, suspenze nebo emulze v netoxických, parenterálně vhodných ředících roztocích nebo rozpouštědlech jako např. roztok v 1,3-butandiolu. Mezi vhodná vehikula a rozpouštědla, která mohou být použita, patří voda, Ringerův roztok, U.S.P. a izotonický roztok chloridu sodného. Navíc sterilní, pevné oleje jsou konvenčně používány jako rozpouštědla nebo suspenzační médium. Pro tento účel může být používán jakýkoliv nedráždivý pevný olej včetně syntetických monoglyceridů nebo diglyceridů. Navíc mastné kyseliny takové jako olejová kyselina jsou používány při přípravě injikovatelných přípravků.

Injikovatelné formulace mohou být sterilizovány např. filtrací přes bakteriálně-zadržující filtr nebo vložení sterilizujícího agens ve formě sterilních, pevných přípravků, které mohou být rozpuštěny nebo dispergovány před použitím ve sterilní vodě nebo jiném, sterilním, injikovatelném prostředku.

Pro prodloužení efektu léku, je často žádoucí zadržet absorpci léku při podkožní intramuskulární injekci. To může být docíleno použitím tekutých suspenzí krystalických nebo amorfních látek se špatnou rozpustností ve vodě. Míra absorpce léku, pak závisí na jeho míře rozpouštění, která může záviset na krystalické velikosti a krystalické formě. Jiným způsobem je pomalejší absorpce parenterálně aplikované formy léku docílena rozpouštěním nebo suspenzací léku v olejovém vehikulu. Injikovatelné, depotní formy jsou vyrobeny formováním mikroopouzdrěných maticí léku v biologicky degradovatelných polymerech,

takových jako polyaktid-polyglykolid. Míra uvolňování léku může být ovládána v závislosti na poměru léku ku polymeru a druhu jednotlivých používaných polymerů. Příklady dalších biologicky degradovatelných polymerů zahrnují poly(orthoestery) a poly(anhydridy). Depotní injikovatelné formulace jsou také připravovány zadržováním léku v lipozómech nebo mikroemulzích, které jsou slučitelné s tkáněmi těla.

Přípravky pro rektální nebo vaginální aplikaci jsou výhodně čípky, které mohou být připraveny namícháním sloučenin tohoto vynálezu s vhodnými, nedráždivými excipienty nebo nosiči, takovými jako kakaové máslo, polyethylenglykoly nebo čípky z vosku, které jsou pevné při pokojové teplotě, ale tekuté při teplotě těla a proto roztají v konečníku nebo vaginální kavitě a uvolní aktivní tak sloučeninu.

Dávky v pevné formě pro perorální aplikaci zahrnují kapsle, tabletky, pilulky, zásypy a granule. V takovýchto dávkovacích formách je aktivní sloučenina namíchána s alespoň jedním inertním, farmaceuticky přijatelným excipientem nebo nosičem, takovým jako citrát sodný nebo fosforečnan divápenatý a/nebo a) plnidly nebo nastavovacími plnidly jako například škrob, laktóza, sacharóza, glukóza, mannitol a kyselina orthokřemičitá, b) pojivy, takovými jako například karboxymethylcelulosa, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharóza a klovatina, c) zvlhčovacími prostředky, takovými jako například glycerol, d) dezintegrujícími prostředky, takovými jako například agar-agar, uhličitán vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, určité silikáty a uhličitán vápenatý, e) inhibitory roztoků, takovými jako například parafin, f) akcelerátory absorpce, takovými jako například kvarterní amoniové sloučeniny, g) detergenty, takovými jako například cetylalkohol a glycerolmonostearát, h) adsorbenty takovými jako například kaolin a bentonitový kaolín a (i) mazivy jako například mastek, stearát vápenatý, stearát hořečnatý, pevné polyethylenglykoly, natriumlaurylsulfát a jejich směsi. V případě kapslí, tabletek a pilulek mohou také dávkovací formy obsahovat pufrující agens.

Pevné přípravky podobného typu mohou být také upotřebeny jako plnidla v lehce naplněných a hustě naplněných želatinových kapslí použitím takových excipientů jako laktóza nebo mléčný cukr, jakož i polyethylenglykoly s vysokou relativní molekulovou hmotností, apod.

Dávky v pevné formě, takové jako tabletky, dražé, kapsle, pilulky a granule mohou být připraveny s povlaky a pouzdry, takovými jako enterické povlaky a s jinými povlaky dobře známými v oboru farmaceutických formulací. Dávky v pevné formě mohou případně obsahovat zakalující agens a mohou také být prosty takových přípravků, které uvolňují pouze nebo přednostně aktivní složky v určité části intestinálního traktu, případně do jisté míry

zpožděné. Příklady zalitých přípravků, které mohou být používány, zahrnují polymerní látky a vosky.

Aktivní sloučeniny mohou být také v mikrozapouzdřené formě s jedním nebo více shora uvedenými excipienty. Dávky v pevné formě, takové jako tabletky, dražé, kapsle, pilulky a granule mohou být připraveny s povlaky a pouzdry, takovými jako enterické povlaky, povlaky kontrolující uvolňování a s jinými povlaky dobře známými v oboru farmaceutických formulací. V takovýchto dávkovacích formách může být aktivní sloučenina přimíchána s alespoň jedním inertním ředícím roztokem, takovým jako škrob, laktóza nebo sacharóza. Takové dávkovací formy mohou také obsahovat, což je normální praxe, další látky jiné než inertní ředící roztoky, např. tabletujiící lubrikanty a jiné pomůcky k tabletování, takové jako stearat hořečnatý a mikrokrystalická celulóza. V případě kapslí, tabletek a pilulek mohou také dávkovací formy obsahovat pufrující agens. Mohou případně obsahovat zakalující agens a mohou také být prosty takových přípravků, které uvolňují pouze nebo přednostně aktivní složky v určité části intestinálního traktu, případně do jisté míry zpožděné. Příklady přípravků k zalévání, které mohou být používány, zahrnují polymerní látky a vosky.

Formy dávky pro místní nebo transdermální aplikaci sloučeniny tohoto vynálezu dále zahrnují masti, pasty, krémy, tekuté formy ke zevnímu použití, gely, zásypy, roztoky, spreje, inhalační prostředky nebo náplasti. Účinná složka je přimíchána za sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem a jakýmkoliv potřebným ochranným prostředkem nebo pufrem podle potřeby. Oftalmické formulace, ušní kapky, oční masti, zásypy a roztoky jsou také zamýšleny v rozsahu předloženého vynálezu.

Masti, pasty, krémy a gely mohou obsahovat, kromě aktivní sloučeniny tohoto vynálezu, excipienty, takové jako zvířecí a rostlinné tuky, oleje, vosky, parafíny, škroby, traganth, deriváty celulósy, polyethylenglykoly, silikony, bentonity, kyselinu orthokřemičitou, mastek, oxid zinečnatý nebo jejich směsi.

Zásypy a spreje mohou obsahovat, kromě aktivní sloučeniny tohoto vynálezu, excipienty takové jako laktosa, masteky, kyselinu orthokřemičitou, hydroxid hlinitý, silikát vápenatý a polyamidový prášek nebo směsi těchto látek. Spreje mohou dále obsahovat obvyklé propelenty takové jako chlorfluoruhlovodíky.

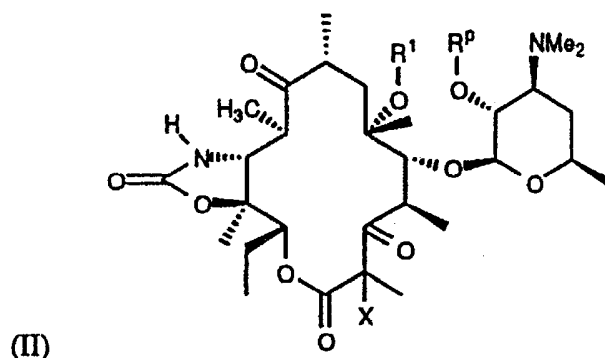
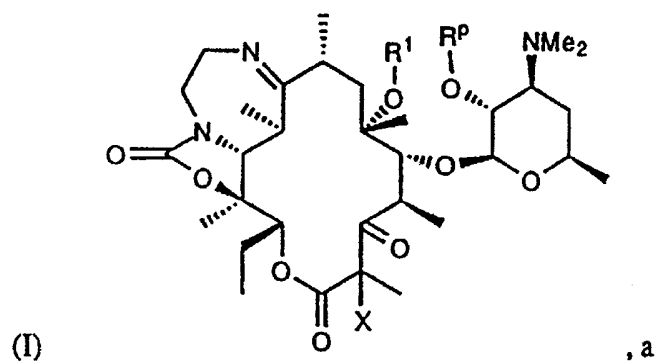
Transdermální náplasti mají navíc výhodu v tom, že poskytují přesné dodání sloučeniny do těla. Takové dávkovací formy mohou být vytvořeny rozpuštěním nebo dispergováním sloučeniny ve vhodném médiu. Prostředky pro zvýšení absorpce mohou být používány ke zvýšení proudění sloučeniny přes pokožku. Míra zvýšení může být ovládána

bud' řízením přestupu přes membránu a nebo dispergováním sloučeniny v polymerní matici nebo gelu.

Podle způsobů ošetření v předloženém vynálezu jsou bakteriální infekce ošetřovány nebo je jim předcházeno, u pacientů takových jako lidi nebo nižší savci, aplikováním terapeuticky účinného množství sloučeniny vynálezu pacientovi v takových množstvích a v takovou dobu, které jsou nezbytně nutné k dosažení požadovaného výsledku. Termínem „terapeuticky účinné množství“ sloučeniny vynálezu se myslí dostačující množství sloučeniny vynálezu k ošetření bakteriálních infekcí v rozumném poměru prospěch/riziko použitelné k jakémukoliv lékařskému ošetření. Nicméně je jasné, že celkové denní užívání sloučenin a přípravků předloženého vynálezu záleží na rozhodnutí ošetřujícího lékaře po rozumném lékařském úsudku. Specifická, terapeuticky účinná hladina dávky pro jakéhokoliv jednotlivého pacienta bude záležet na různých faktorech zahrnujících onemocnění, které je ošetřováno a sílu tohoto onemocnění; aktivitě používané specifické sloučeniny; používání specifického přípravku; věku, tělesné váze, celkovém zdraví, pohlaví a životosprávě pacienta; době aplikace, způsobu aplikace a míře exkrece používané specifické sloučeniny; době trvání ošetření; léků používaných v kombinaci nebo ve shodě s používanou specifickou sloučeninou; a podobných faktorech dobře známých v lékařské praxi.

Celková denní dávka sloučenin tohoto vynálezu aplikovaná lidem nebo jiným savcům v jediné nebo dělené dávce může být v množství například od 0,01 do 50 mg/kg tělesné váhy nebo lépe od 0,1 do 25 mg/kg tělesné váhy. Jednotlivé dávky přípravků mohou obsahovat taková množství nebo jejich zlomky k vytvoření denní dávky. Obecně, zahrnují režimy ošetření podle předloženého vynálezu aplikování, při potřebě takového ošetření, pacientovi od asi 10 mg do asi 2000 mg sloučenin(y) předloženého vynálezu denně v jediné nebo dělených dávkách.

Postup přípravy sloučeniny mající obecný vzorec



kde

substituent R^p je atom vodíku nebo skupina chránící hydroxy pozici

označení X je F, Cl, Br nebo I; a

substituent R^1 je vybrán ze skupiny sestávající se z

- (1) C_1 - C_6 -alkylu případně substituovaného jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny sestávající se z
 - (a) arylu,
 - (b) substituovaného arylu,
 - (c) heteroarylu,
 - (d) substituovaného heteroarylu,
 - (e) $-NR^3R^4$, přičemž substituenty R^3 a R^4 jsou nezávisle vybrány ze
skupiny sestávající se z atomu vodíku a C_1 - C_3 -alkylu nebo se
substituenty R^3 a R^4 spojí dohromady společně s atomem, ke kterému
jsou připojeny, čímž vznikne 3-členný až 7-členný kruh obsahující část
vybranou ze skupiny sestávající se z $-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_6-alkyl)-$,
 $-N(aryl-C_1-C_6-alkyl)-$, $-N(substituovaný\ aryl-C_1-C_6-alkyl)-$,
 $-N(heteroaryl-C_1-C_6-alkyl)-$ a
 $-N(substituovaný\ heteroaryl-C_1-C_6-alkyl)-$;

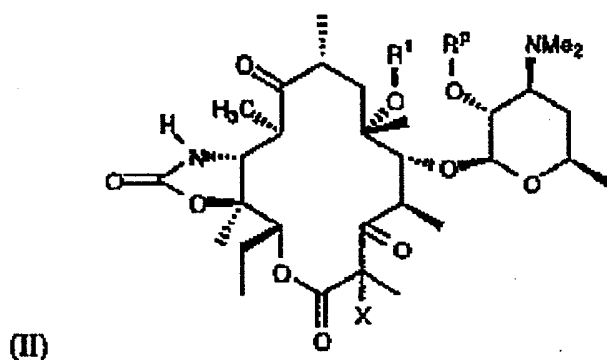
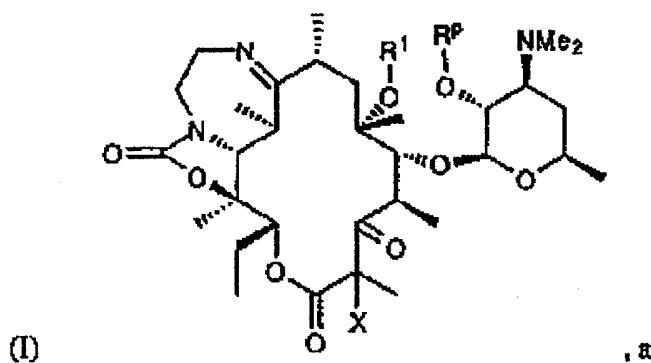
(2) $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, kde substituent Y je vybrán ze skupiny sestávající se z

- (a) atomu vodíku,
- (b) arylu,
- (c) substituovaného arylu,
- (d) heteroarylu,
- (e) substituovaného heteroarylu,
- (f) $-\text{CH}=\text{H}_2$,
- (g) $-\text{CH}=\text{CH}$ -arylu,
- (h) $-\text{CH}=\text{CH}$ -substituovaného arylu,
- (i) $-\text{CH}=\text{CH}$ -heteroarylu a
- (j) $-\text{CH}=\text{CH}$ -substituovaného heteroarylu,
- (k) (aryl)oylu,
- (l) (substituovaného aryl)oylu,
- (m) (heteroaryl)oylu a
- (n) (substituovaného heteroaryl)oylu; a

(3) $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, přičemž substituent Y je výše definován, s výhradou spočívající v tom, že ve sloučenině vzorce (II), kde substituent R^1 je vybrán z bodu za (1), musí být C_1 - C_6 -alkyl substituován,

zahrnující

- (a) reakci sloučeniny vybrané ze skupiny sestávající se z



s halogenačním činidlem a případné sejmutí chránicí skupiny.

Ve výhodném způsobu výše popsaného postupu je halogenační činidlo vybráno ze skupiny sestávající se z N-fluorbenzensulfonimidu za přítomnosti báze, 10% F_2 v kyselině mravenčí, 3,5-dichlor-1-fluorpyridiniumtetrafluorborátu, 3,5-dichlor-1-fluorpyridiniumtriflátu, $(CF_3SO_2)_2NF$, N-fluor-N-methyl-p-toluensulfonamidu za přítomnosti báze, N-fluorpyridiniumtriflátu, N-fluorperfluorpiperidinu za přítomnosti báze, hexachlorethanu za přítomnosti báze, $CF_3CF_2CH_2ICl_2$, SO_2Cl_2 , $SOCl_2$, CF_3SO_2Cl za přítomnosti báze, Cl_2 , $NaOCl$ za přítomnosti kyseliny octové, $Br_2 \cdot \text{pyridin} \cdot HBr$, $Br_2/\text{kyselina octová}$, N-bromsukcinimidu za přítomnosti báze, $LDA/BrCH_2CH_2Br$, LDA/CBr_4 , N-jodsukcinimidu za přítomnosti báze a I_2 .

Ve výhodném způsobu výše popsaného postupu je produkt vzorce (I), kde X znamená F a halogenační činidlo je N-fluorbenzensulfonimid za přítomnosti hydridu sodného.

V dalším výhodném způsobu výše popsaného postupu je produkt vzorce (II), kde X znamená F a halogenační činidlo je N-fluorbenzensulfonimid za přítomnosti hydridu sodného. Ve výhodnějším způsobu postupu je produkt vzorce (II), kde X znamená F, substituent R^1 je $-CH_2-CH=CH-Y$ a substituent Y je (3-chinoly) a halogenační činidlo je N-fluorbenzensulfonimid za přítomnosti hydridu sodného.

Zkratky

Zkratky, které byly použity v popisech schémat a v následujících příkladech, jsou: DMF pro dimethylformamid; LDA pro diisopropylamid lithný; MeOH pro methanol; THF pro tetrahydrofuran; a triflát pro trifluormethansulfonát.

Syntetické metody

Sloučeniny a postupy předloženého vynálezu budou lépe pochopeny ve spojitosti s následujícími schémata 1 – 4, jenž ilustrují způsoby, kterými je možné připravit sloučeniny předloženého vynálezu. Sloučeniny předloženého vynálezu jsou připraveny níže popsány, reprezentativními způsoby. Substituenty X, R^p a R^l jsou definovány výše. Schémata 1 – 4 jsou uvedena v následujícím textu níže.

Příprava sloučenin vynálezu vzorce (I) – (II) z erytromycinu A je načrtnuta ve schématech 1 – 5. Příprava chráněného erytromycinu A je popsána v následujících patentových přihláškách Spojených států, US 4,990,602; US 4,331,803, US 4,680,368 a US 4,670,549, které jsou zde uvedeny jako odkaz. Také evropská patentová přihláška EP 260,938 je zde uvedena jako odkaz.

Jak je uvedeno ve schéma 1 je na C-9-karbonyl sloučeniny 1 zavedena chránicí skupina - oxim k získání sloučeniny 2, kde V znamená =N-O-R^a nebo =N-O-C(R^b)(R^c)-O-R^a, přičemž substituent R^a je vybrán ze skupiny sestávající se z nesubstituovaného C₁-C₁₂-alkylu, C₁-C₁₂-alkylu substituovaného arylem, C₁-C₁₂-alkylu substituovaného substituovaným arylem, C₁-C₁₂-alkylu substituovaného heteroarylem, C₁-C₁₂-alkylu substituovaného substituovaným heteroarylem, C₃-C₁₂-cykloalkylu, -Si-(R^{*})(R^{**})(R^{***}), kde substituenty R^{*}, R^{**} a R^{***} jsou nezávisle vybrány z C₁-C₁₂-alkylu a -Si-(aryl)₃ a substituenty R^b a R^c jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny sestávající se z (a) atomu vodíku, (b) nesubstituovaného C₁-C₁₂-alkylu, (c) C₁-C₁₂-alkylu substituovaného arylem a (d) C₁-C₁₂-alkylu substituovaného substituovaným arylem nebo jsou substituenty R^b a R^c spojeny dohromady s atomem uhlíku, ke kterému jsou připojeny, čímž vznikne C₃-C₁₂-cykloalkylový kruh. Zvláště výhodná karbonyl chránicí skupina V je O-(1-isopropoxycyklohexyl)oxim.

Skupiny 2'-hydroxy a 4''-hydroxy sloučeniny 2 jsou chráněny reakcí s vhodným činidlem chránícím hydroxy pozici, takovým jako je popsán v T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., John Wiley & Son, Inc., 1991, zde je uvedeno jako odkaz. Činidla chránící hydroxy pozici zahrnují např. anhydrid kyseliny

octové, anhydrid kyseliny benzoové, benzylchlorformiát, hexamethyldisilazan nebo trialkylsilylchlorid v aprotickém rozpouštědle. Příklady aprotických rozpouštědel zahrnují dichlormethan, chloroform, tetrahydrofuran (THF), N-methylpyrrolidinon, dimethylsulfoxid, diethylsulfoxid, N,N-dimethylformamid (DMF), N,N-dimethylacetamid, triamid hexamethylfosforečné kyseliny, jejich směsi nebo směs jednoho z těchto rozpouštědel s etherem, tetrahydrofuranem, 1,2-dimethoxyethanem, acetonitrilem, ethylacetátem, acetonem, apod. Aprotická rozpouštědla neovlivňují reakci a jsou výhodně dichlormethan, chloroform, DMF, tetrahydrofuran (THF), N-methylpyrrolidinon nebo jejich směsi. Chránění 2'-hydroxy a 4''-hydroxy skupin sloučeniny 2 může být docíleno postupně nebo současně k získání sloučeniny 3, přičemž substituent R^P je skupina chránící hydroxy pozici. Výhodné chránící skupiny R^P zahrnují acetyl, benzoyl a trimethylsilyl.

6-hydroxy skupina sloučeniny 3 se pak alkyluje reakcí s alkylačním činidlem za přítomnosti báze k získání sloučeniny 4. Alkylační činidla zahrnují alkylchloridy, alkylbromidy, alkyljodidy nebo alkylsulfonáty. Specifické příklady alkylačních činidel zahrnují allylbromid, propargylbromid, benzylbromid, 2-fluorethylbromid, 4-nitrobenzylbromid, 4-chlorbenzylbromid, 4-methoxybenzylbromid, α -brom-p-tolunitril, cinnamylbromid, methyl-(4-bromkrotonan), krotylbromid, 1-brom-2-penten, 3-brom-1-propenylfenylsulfon, 3-brom-1-trimethylsilyl-1-propyn, 3-brom-2-oktyn, 1-brom-2-butyn, 2-pikolylchlorid, 3-pikolylchlorid, 4-pikolylchlorid, 4-brommethylchinolin, bromacetonitril, epichlorhydrin, bromfluormethan, bromnitromethan, methylbromacetát, methoxymethylchlorid, bromacetamid, 2-bromacetofenon, 1-brom-2-butanon, bromchlormethan, brommethylfenylsulfon, 1,3-dibrom-1-propen, apod.

Příklady alkylsulfonátů zahrnují: allyl-O-tosylát, 3-fenylpropyl-O-trifluormethansulfonát, n-butyl-O-methansulfonát, apod. Příklady používaných aprotických rozpouštědel zahrnují taková rozpouštědla jako dimethylsulfoxid, diethylsulfoxid, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, triamid hexamethylfosforečné kyseliny, jejich směsi nebo směsi jednoho z těchto rozpouštědel s etherem, tetrahydrofuranem, 1,2-dimethoxyethanem, acetonitrilem, ethylacetátem, acetonem, apod. Příklady bází, které mohou být používány, zahrnují hydroxid draselný, hydroxid cesný, hydroxid tetraalkylamonný, hydrid sodný, hydrid draselný, isopropoxid draselný, tert-butoxid draselný, isobutoxid draselný, apod.

Sejmutí chránící skupiny 2'-hydroxyl a 4''-hydroxyl skupiny k získání sloučeniny (5) je pak provedeno podle způsobů popsanych v literatuře, například T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Son, Inc. (1991),

zde uvedeno jako odkaz. Podmínky používané pro sejmutí chránicí skupiny 2'-hydroxyl a 4''-hydroxyl skupiny mají obvykle za následek konverzi substituentu X na =N-OH. Například při používání kyseliny octové v acetonitrilu a vodě má za výsledek sejmutí chránicí skupiny pro 2'-hydroxyl a 4''-hydroxyl skupiny a konverzi X z =N-O-R^a nebo =N-O-C(R^b)(R^c)-O-R^a na =N-OH, kde substituenty R^a, R^b a R^c jsou definovány výše). Pokud toto není vyžadováno, je konverze provedena v odděleném kroku.

Deoximační reakce může být provedena podle způsobů popsanych v literatuře například T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Son, Inc. (1991), zde uvedeno jako odkaz, a dalšími. Příklady deoximačních činidel zahrnují anorganické sloučeniny oxidu siřičitého takové jako hydrogensířičitan sodný, disíran sodný, thiosíran sodný, síran sodný, siřičitan sodný, hydrosulfit sodný, disiřičitan sodný, dithionan sodný, thiosíran draselný, disiřičitan draselný, apod. Příklady používaných protických rozpouštědel zahrnují vodu, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, trimethylsilanol nebo směs jednoho nebo více výše uvedených rozpouštědel apod. Deoximační reakce je snadněji proveditelná za přítomnosti organické kyseliny, takové jako kyselina mravenčí, kyselina octová a kyselina trifluoroctová. Množství použité kyseliny je od asi 1 do asi 10 ekvivalentů množství použité sloučeniny (5). V rámci výhodného provedení je deoximace prováděna použitím organické kyseliny, takové jako kyselina mravenčí v ethanolu a vodě k získání požadovaného 6-O-substituované erytromycinu (6), kde substituent R¹ je definován výše. Ve výhodném postupu tohoto vynálezu je ve sloučenině 6 substituent R¹ methyl nebo allyl.

Schéma 2 ilustruje způsoby používané k přípravě meziproduktů předloženého vynálezu. 6-O-substituovaná sloučenina 6 se může konvertovat na hydroxy-chráněnou sloučeninu 7 výše popsányými postupy.

Sloučenina 7 se hydrolyzuje slabou, vodnou kyselinou nebo enzymaticky k odstranění kladinosové části, čímž se získá sloučenina 8. Reprezentativní kyseliny zahrnují zředěnou kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu chloristou, kyselinu chloroctovou, kyselinu dichloroctovou nebo kyselinu trifluoroctovou. Vhodná rozpouštědla pro reakci zahrnují methanol, ethanol, isopropanol, butanol, aceton, apod. Průběh reakcí je většinou od 0,5 do 24 hodin. Reakční teplota se pohybuje v rozmezí od -10 do 60°C.

Sloučenina 8 se může konvertovat na sloučeninu 9 oxidací 3-hydroxy skupiny na oxo skupinu buď způsobem Corey-Kim reakce s N-chlorsukcinimid-dimethylsulfidem a nebo modifikovaným postupem Swernovy oxidace použitím karbodiimid-dimethylsulfoxidu. Ve výhodné reakci je sloučenina 8 přidána do předformovaného komplexu N-chlorsukcinmidu a

dimethylsulfidu v chloračním rozpouštědle, takovém jako methylenchlorid, za teploty v rozmezí od -10 do 25°C . Po 0,5 až 4 hodinovém míchání se přidá terciární amin, takový jako triethylamin nebo Huningova báze, k získání ketonu 9.

Sloučenina 9 se pak nechá reagovat s přebytkem hexamethyldisilazidu sodného nebo hydridovou bázi za přítomnosti karbonyldiimidazolu v aprotickém rozpouštědle po dobu od asi 8 hodin do asi 24 hodin při teplotě od -30°C do pokojové teploty k získání sloučeniny 10. Hydridová báze může být například hydrid sodný, hydrid draselný, hydrid lithný a aprotické rozpouštědlo může být jedno z výše definovaných. Podle potřeby je možné reakci chladit nebo zahřívát v rozmezí teplot od -20°C do 70°C , výhodně od asi 0°C do asi pokojové teploty. Reakce vyžaduje k úplnému proběhnutí od asi 0,5 hodiny do asi 10 dnů, výhodně od asi 10 hodin do 2 dnů. Části této reakční sekvence vycházejí z postupu popsáního v Baker *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 2340, zde je uvedeno jako odkaz.

Jiným způsobem je možné připravit sloučeninu 11 tak, že se sloučenina 7 nechá reagovat s bázi za přítomnosti karbonyldiimidazolu, jak je uvedeno výše. Sloučenina 11 se pak konvertuje na sloučeniny 12 a 13 ve schéma 3 před odstraněním kladinosy formováním cyklického karbamátu.

Schéma 3 ilustruje několik postupů přípravy sloučenin vzorců (I) a (II). Pro zkušené bude jednoduché se rozhodnout, který postup je nejvhodnější pro získání požadovaného produktu.

V prvním postupu se nechá sloučenina 10 reagovat s ethylendíaminem v příslušném rozpouštědle, takovém jako vodný acetonitril, DMF nebo vodný DMF, a cyklizuje reakcí meziproductu (není uveden) se zředěnou kyselinou, takovou jako kyselina octová nebo HCl v příslušném organickém rozpouštědle, takovém jako ethanol nebo propanol, k získání sloučeniny 12.

V jiném postupu se nechá sloučenina 10 reagovat s vodným amoniakem, čímž se formuje cyklický karbamát 13.

Schéma 3 také popisuje reprezentativní příklady dalšího zpracování části na 6-pozici sloučeniny předloženého vynálezu. Požadovaná 6-O-substituovaná sloučenina se může připravit buď přímo, jak je uvedeno výše, a nebo se může chemicky modifikovat původně připravená 6-O-substituovaná sloučenina.

Například sloučenina 13A, kde substituent R^1 je 6-O-allyl, se může nechat reagovat s arylhalogenidem, substituovaným arylhalogenidem, heteroarylhalogenidem nebo substituovaným heteroarylhalogenidem za podmínek podle Hecka v přítomnosti (Pd^{2+} nebo Pd^0 , fosfinu a aminu nebo anorganické báze (k nahlédnutí *Organic Reactions*, 1982, 27, 345

– 390) k získání sloučeniny 14, kde Y znamená aryl, substituovaný aryl, heteroaryl a substituovaný heteroaryl.

Jiným způsobem se může sloučenina 13A, kde substituent R^1 je 6-O-allyl, nechat reagovat s nenasyceným halogenidovým činidlem vybraným ze skupiny sestávající se z halogen-CH=CH-arylu, halogen-CH=CH-substituovaného arylu, halogen-CH=CH-heteroarylu, halogen-CH=CH-substituovaného heteroarylu za podmínek podle Hecka v přítomnosti (Pd^{2+} nebo Pd, fosfinu a aminu nebo anorganické báze k získání sloučeniny 14, kde substituent Y znamená aryl, substituovaný aryl, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, -CH=CH-aryl, -CH=CH-substituovaný aryl, -CH=CH-heteroaryl, -CH=CH-substituovaný heteroaryl.

V dalším jiném způsobu se sloučenina, kde substituent R^1 je 6-O-CH₂-CH=CH-CH=H₂, může připravit via schéma 1 použitím 1-brom-2,4-pentadienu místo allylbromidu. To dovoluje připravit sloučeninu 14, kde substituent R^1 je -CH₂-CH=CH-CH=CH₂. V zápětí se tato sloučenina může nechat reagovat s arylhalogenidem, substituovaným arylhalogenidem, substituovaným arylhalogenidem, heteroarylhalogenidem nebo substituovaným heteroarylhalogenidem za podmínek podle Hecka k získání sloučeniny 14, kde substituent Y je -CH=CH-aryl, -CH=CH-aryl, -CH=CH-substituovaný aryl, -CH=CH-heteroaryl nebo -CH=CH-substituovaný heteroaryl.

Také ve schéma 3 se nechá sloučenina 13B, kde substituent R^1 je propargyl, reagovat s arylhalogenidem, substituovaným arylhalogenidem, heteroarylhalogenidem, substituovaným heteroarylhalogenidem nebo nenasyceným halogenidovým činidlem vybraným ze skupiny mající vzorec halogen-CH=CH-aryl, halogen-CH=CH-substituovaný aryl, halogen-CH=CH-heteroaryl, halogen-CH=CH-substituovaný heteroaryl za přítomnosti Pd(trifenylfosfin)₂Cl₂ a CuI v přítomnosti organického aminu, takového jako triethylamin, k získání sloučeniny 15, kde substituent Y je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, -CH=CH₂, -CH=CH-aryl, -CH=CH-substituovaný aryl, -CH=CH-heteroaryl nebo -CH=CH-substituovaný heteroaryl. Sloučenina 15 se může dále selektivně redukovat na korespondující *cis*-olefin 14 katalytickou hydrogenací v ethanolu za atmosférického tlaku v přítomnosti 5% Pd/BaSO₄ a chinolinu (Rao *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1986, 51: 4158 – 4159). Také ve schéma 3 se může nechat sloučenina 13B, kde substituent R^1 je propargyl, reagovat s případně substituovaným halogenidem heteroarylové kyselina nebo případně substituovaným halogenidem arylové kyseliny za výše uvedených podmínek k získání sloučeniny 15, kde substituent Y je substituovaný nebo nesubstituovaný (aryl)oyl nebo (heteroaryl)oyl.

Jiným způsobem se může sloučenina 13B nechat reagovat s derivátem kyseliny borité $\text{HB}(\text{OR}^{\text{ZZ}})$, kde substituent R^{ZZ} je H nebo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$, v aprotickém rozpouštědle při teplotě od 0°C do pokojové teploty k získání esteru kyseliny borité (není uveden), který se pak nechá reagovat s $\text{Pd}(\text{trifenyfosfinem})_4$ a arylhalogenidem, substituovaným arylhalogenidem, heteroarylhalogenidem nebo substituovaným heteroarylhalogenidem za podmínek Suzukiho reakce k získání substituovaných sloučenin 14.

Také ve schéma 5 se nechá sloučenina 13B, kde substituent R^1 je propargyl, reagovat s halogenidem případně substituované heteroarylové kyseliny nebo s halogenidem případně substituované arylové kyseliny k získání sloučeniny 15, kde substituent Y je substituovaný nebo nesubstituovaný (aryl)oyl nebo (heteroaryl)oyl.

Schéma 1

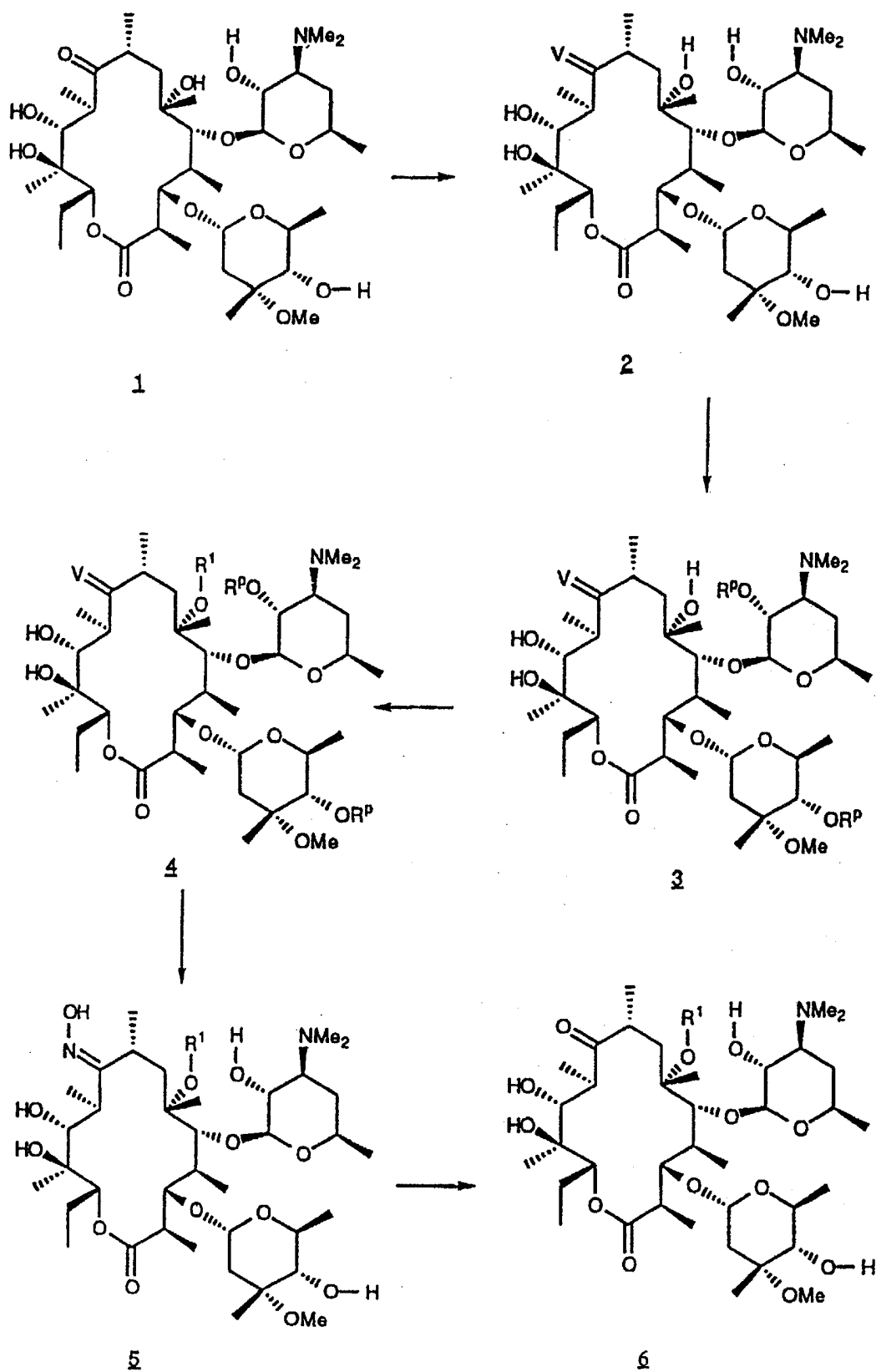


Schéma 2

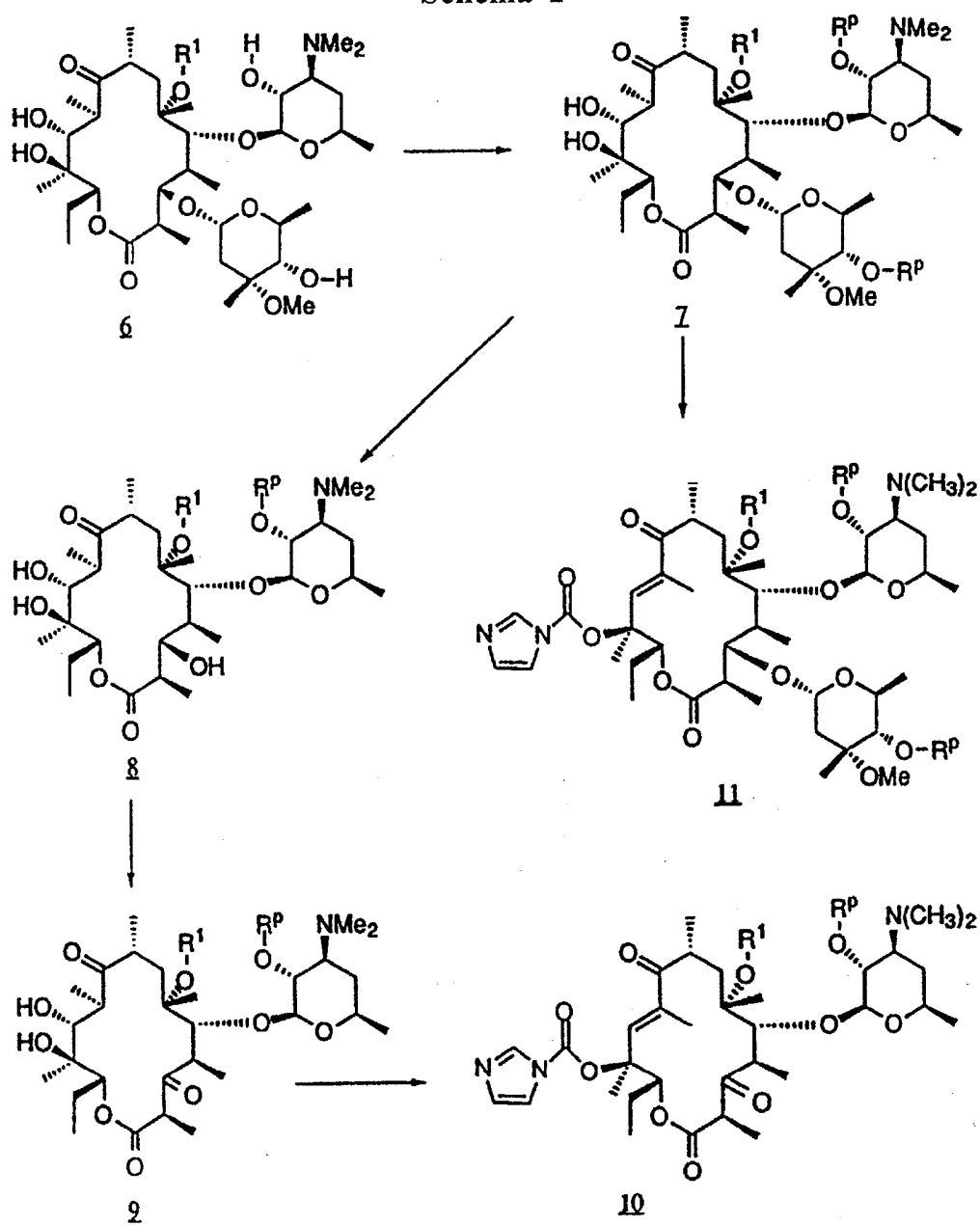


Schéma 3

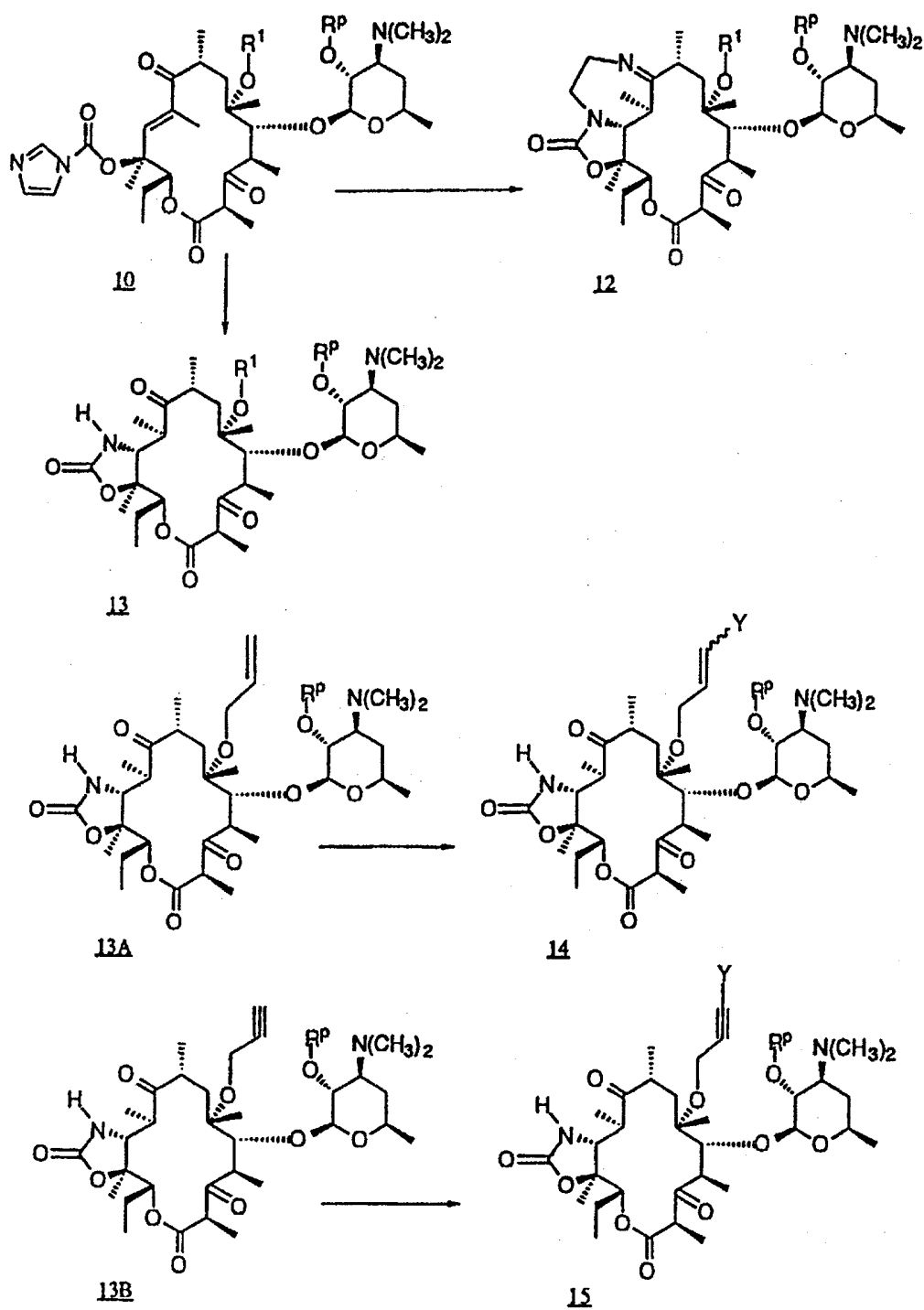


Schéma 4

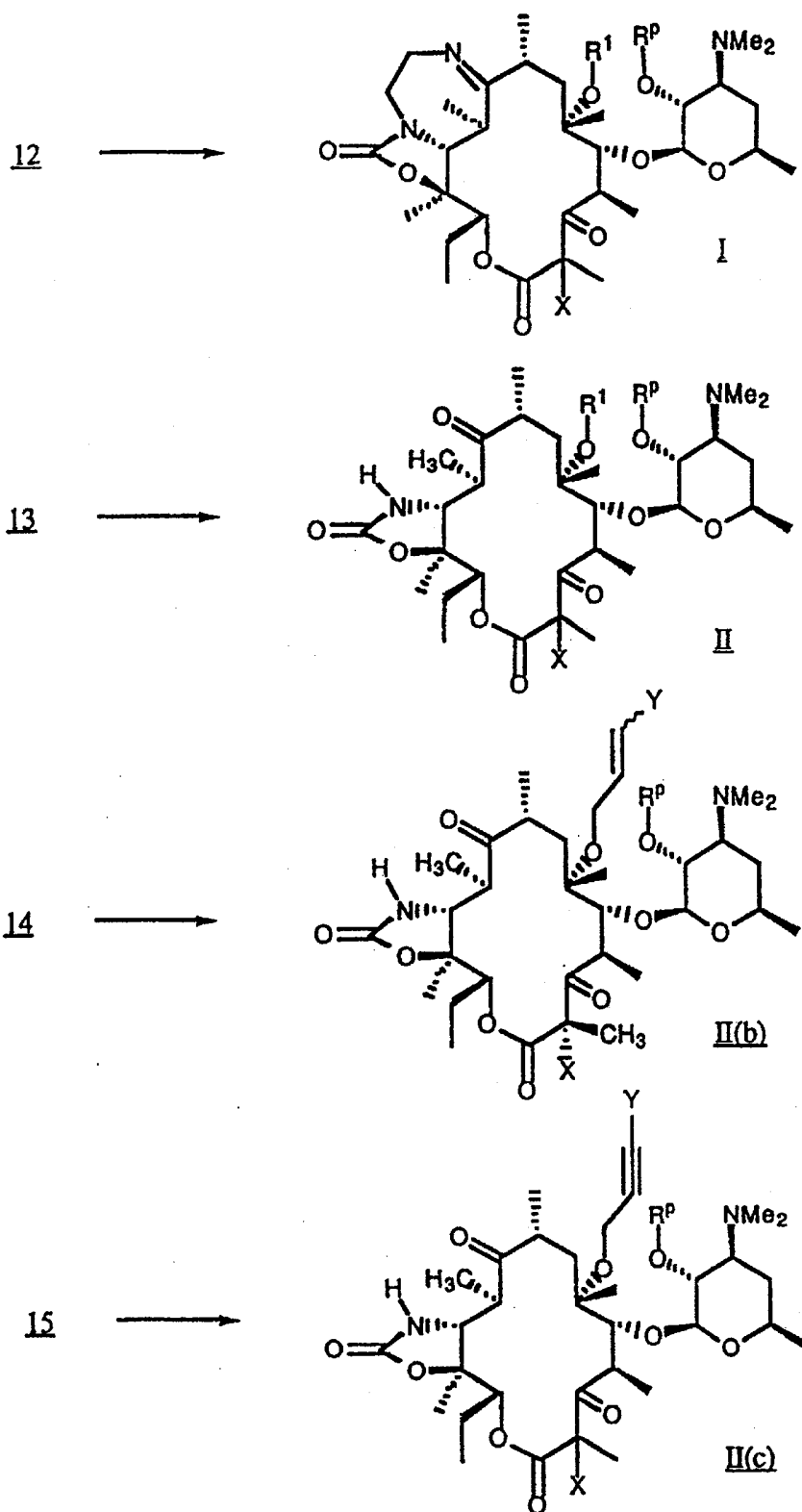


Schéma 4 ilustruje postup, kterým se mohou sloučeniny 12, 13, 14 a 15 konvertovat na sloučeniny vzorců (I) a (II) reakcí s halogenačním činidlem. Toto činidlo reaguje tak, že

nahradí atom vodíku atomem halogenu na C-2 pozici makrolidu. Pro tento postup mohou být vhodná různá halogenační činidla.

Fluorační činidla zahrnují, ale nejsou nikterak limitována, N-fluorbenzensulfonimid za přítomnosti báze, 10% F₂ v kyselině mravenčí, 3,5-dichlor-1-fluorpyridiniumtetrafluorborát, 3,5-dichlor-1-fluorpyridiniumtriflát, (CF₃SO₂)₂NF, N-fluor-N-methyl-p-toluensulfonamid za přítomnosti báze, N-fluorpyridiniumtriflát, N-fluorperfluorpiperidin za přítomnosti báze.

Chlorační činidla zahrnují, ale nejsou nikterak limitována, hexachlorethan v přítomnosti báze, CF₃CF₂CH₂ICl₂, SO₂Cl₂, SOCl₂, CF₃SO₂Cl v přítomnosti báze, Cl₂, NaOCl v přítomnosti kyseliny octové.

Bromační činidla zahrnují, ale nejsou nikterak limitována, Br₂•pyridin•HBr, Br₂/kyselina octová, N-bromsukcinimid za přítomnosti báze, LDA/BrCH₂CH₂Br nebo LDA/CBr₄.

Vhodné jodační činidlo je např. N-jodsukcinimid v přítomnosti báze nebo I₂.

Vhodné báze pro halogenační reakce, v kterých je nutná jejich přítomnost, jsou takové sloučeniny jako např. hydridy alkalického kovu, takový jako NaH a KH, nebo aminové báze, takové jako LDA nebo triethylamin. Jak je známo v tomto oboru mohou odlišná činidla vyžadovat jiné typyází.

Výhodné halogenační činidlo je N-fluorbenzensulfonimid v přítomnosti NaH.

Příklady provedení vynálezu

Předložený vynález bude lépe pochopen ve spojení s následujícími příklady, které ilustrují způsoby, pomocí kterých mohou být sloučeniny vynálezu připraveny a nemají nikterak limitovat rozsah vynálezu, který je plně definován v přiložených patentových nárocích.

Příklad 1

Sloučeniny vzorce (I), substituent R^p je H, substituent R¹ je methyl, X je F;

Krok 1a: Sloučeniny vzorce (I), substituent R^p je benzoyl, substituent R¹ je methyl, X je F;

Do roztoku sloučeniny 12 ze schéma 3, kde substituent R^p je benzoyl a substituent R¹ je methyl (1,00 g, 1,35 mmol, připravené podle patentové přihlášky U.S. 5,631,355) v DMF (10 ml) při teplotě 0°C se přidá NaH (60% s olejem, 108 mg, 2,70 mmol) a směs se míchá po dobu 30 minut. Do tohoto roztoku se přidá N-fluorbenzensulfonimid (510 mg, 1,62 mmol, Aldrich) a směs se míchá při teplotě 0°C po dobu 3 hodin. Po té se směs vychytává v 2-

propylacetátu a roztok se promyje vodným hydrogenuhlíčanem sodným a solankou, suší nad Na_2SO_4 a koncentruje ve vakuu. Chromatografií na sloupci silikagelu (mobilní fáze – 2:1 hexany:aceton) se získá požadovaná sloučenina (615 mg).

Krok 1b: Sloučeniny vzorce (I), substituent R^p je H, substituent R^1 je methyl, X je F;

Vzorek sloučeniny z kroku 1a (600 mg, 0,971 mmol) v methanolu (25 ml) se zahřívá při refluxu po dobu 24 hodin k odstranění 2'-benzoyl skupiny. Methanol se odstraní ve vakuu a surový produkt se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (mobilní fáze – 3% methanol v dichlormethanu) k získání požadované sloučeniny (420 mg).

MS (DCI/ NH_3) m/z 656 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ d(203,2 a 202,9), 181,1, d(166,2 a 166,0), 155,7, 104,2, d(98,5 a 96,4), 81,4, 80,6, 78,9, 77,9, 70,3, 69,5, 65,8, 60,3, 49,5, 48,5, 42,7, 42,2, 40,5, 40,2, 38,6, 36,1, 28,1, d(25,4 a 25,2), 21,9, 21,1, 19,5, 18,6, 15,1, 12,9, 10,9, 10,4;

HRMS m/z vypočteno ($\text{M}+\text{H}$)⁺ pro $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{FN}_3\text{O}_9$: 656,3922. Zjištěno: 656,3914.

Příklad 2

Sloučeniny vzorce (I), substituent R^p je H, substituent R^1 je methyl, X je Cl;

Do roztoku sloučeniny 12 ze schéma 3, kde substituent R^p je H a substituent R^1 je methyl (130 mg, 0,204 mmol, připravené podle patentové přihlášky U.S. 5,631,355) v *N*-methylpyrrolidinonu (1,5 ml) se přidá hexachlorethan (50 mg, 0,214 mmol) a uhlíčan sodný (43 mg, 0,408 mmol). Směs se míchá po dobu 3 dnů při pokojové teplotě, přidá se další hexachlorethan (50 mg), uhlíčan sodný (50 mg) a směs se míchá při teplotě 60°C po dobu 24 hodin. Směs se vylučává ve 2-propanolu a roztok se promyje vodným 5%

hydrogenuhlíčanem sodným a solankou, suší nad Na_2SO_4 a koncentruje ve vakuu.

Chromatografií na sloupci silikagelu (mobilní fáze – aceton) se získá požadovaná sloučenina (67 mg).

MS m/z 672 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 201,3, 181,0, 165,8, 155,9, 104,1, 81,4, 80,7, 79,3, 80,0, 74,2, 70,4, 69,6, 65,9, 60,5, 49,6, 48,4, 42,8, 42,3, 42,2, 40,2, 38,9, 36,2, 31,8, 28,2, 22,1, 21,1, 19,7, 18,7, 16,5, 13,0, 11,0, 10,5;

HRMS m/z vypočteno ($\text{M}+\text{H}$)⁺ pro $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{ClN}_3\text{O}_9$: 672,3627. Zjištěno: 672,3624.

Příklad 3

Sloučeniny vzorce (I), substituent R^p je H, substituent R^1 je methyl, X je Br;

Do roztoku sloučeniny 12 ze schéma 3, kde substituent R^p je H a substituent R^1 je methyl (500 mg, 0,785 mmol, připravené podle patentové přihlášky U.S. 5,631,355) v 1:1 dichlormethan/pyridinu (4 ml) se přidá pyridin•HBr₃ (352 mg, 1,10 mmol). Směs se míchá přes noc při pokojové teplotě, přidá se další pyridin•HBr₃ (2 ekvivalenty) a směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 5 hodin. Po té se zhasí vodným uhličitánem sodným a nasyceným, vodným thiosíranem sodným na pH 10. Směs se extrahuje dichlormethanem, který se promyje vodným uhličitánem sodným a solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Chromatografií na sloupci silikagelu (mobilní fáze – 3 – 5% (2M NH₃ v methanolu) v dichlormethanu) se získá požadovaná sloučenina (226 mg).

MS (DCI/NH₃) m/z 716 (⁷⁹Br (M+H)⁺) a 718 (⁸¹Br (M+H)⁺);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 201,6, 181,1, 166,1, 155,8, 103,6, 81,4, 80,1, 79,8, 78,8, 70,3, 69,4, 66,0, 65,8, 60,3, 49,4, 48,5, 44,0, 42,8, 42,2, 40,2, 38,8, 36,0, 32,5, 28,2, 20,0, 21,1, 19,6, 18,8, 17,4, 14,0, 13,0, 10,9, 10,4.

Příklad 4

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je –CH₂–CH=CH–Y, substituent Y je atom vodíku, X je F;

Krok 4a: Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je benzoyl, substituent R^1 je –CH₂–CH=CH–Y, substituent Y je atom vodíku,

Do roztoku sloučeniny 14 ze schéma 4, kde substituent R^p je acetyl a substituent Y je atom vodíku (2,00 g, 1 ekvivalent) v DMF (20 ml) při teplotě 0°C se přidá NaH (60% s olejem, 235 mg, 2 ekvivalenty) a směs se míchá při teplotě 0°C po dobu 30 minut. Do tohoto roztoku se přidá *N*-fluorbenzensulfonimid (1,02 g, 1,1 ekvivalentu) a směs se míchá při teplotě 0°C po dobu 3 hodin. Směs se vychytává v isopropylacetátu a roztok se postupně promyje vodným NaHCO₃ a solankou, suší (Na₂SO₄), filtruje a koncentruje. Chromatografií zbytku na sloupci silikagelu (mobilní fáze – 10 – 20% aceton v hexanech) se získá požadovaná sloučenina.

MS (DCI/NH₃) m/z 699 (M+H)⁺;

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 217,3, d(203,3 a 203,0), 169,7, d(165,6 a 165,3), 157,4, 135,4,

118,0, 101,5, d(99,3 a 96,6), 83,6, 79,1, 78,7, 78,5, 71,6, 69,2, 64,6, 63,2, 57,6, 44,2, 40,6, 40,5, 38,9, 37,4, 30,6, d(25,1 a 24,9), 22,3, 21,3, 20,9, 20,7, 17,8, 14,9, 13,7, 13,3, 10,6.

Krok 4b: Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je atom vodíku

Vzorek sloučeniny z kroku 4a (400 mg, 0,572 mmol) v methanolu (10 ml) se míchá při pokojové teplotě po dobu 24 hodin k odstranění 2'-acetyl skupiny. Methanol se odstraní ve vakuu a surový produkt se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (mobilní fáze - 3% methanol v dichlormethanu) k získání 360 mg požadované sloučeniny.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 217,4, d(203,6 a 203,4), d(165,6 a 165,4), 157,4, 135,4, 117,9, 103,9, d(98,7 a 96,7), 83,6, 79,8, 79,1, 78,4, 70,3, 69,6, 65,8, 64,6, 57,5, 44,2, 40,5, 40,2, 38,7, 37,4, 28,2, d(25,3 a 25,1), 22,2, 21,1, 20,7, 17,7, 15,4, 13,8, 13,3, 10,6;

HRMS m/z vypočteno $(\text{M}+\text{Na})^+$ pro $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{FNa}$: 679,3576. Zjištěno: 679,3572.

Příklad 5

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je (3-chinolyl), X je F;

Krok 5a: Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je benzoyl, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je (3-chinolyl), X je F;

Do vzorku sloučeniny 14 ze schéma 3, kde substituent R^p je benzoyl a Y je (3-chinolyl) (275 mg, 0,316 mmol, připravené podle patentové přihlášky U.S. číslo 08/888,350) v DMF (2 ml) při teplotě 0°C se přidá NaH (60% s olejem, 25 mg, 0,632 mmol) a směs se míchá při teplotě 0°C po dobu 30 minut. Do tohoto roztoku se přidá *N*-fluorbenzensulfonimid (119 mg, 0,379 mmol) a směs se míchá při teplotě 0°C po dobu 3 hodin a při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Směs se vychytává v propylacetátu a roztok se promyje vodným, 10% hydroxidem amonným a solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje ve vakuu.

Chromatografií na sloupci silikagelu (mobilní fáze - 10 - 20% aceton v hexanech) se získá požadovaná sloučenina (141 mg).

MS m/z 888 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Krok 5b: Sloučeniny vzorce (I), substituent R^p je H, substituent R^1 je methyl, X je F;

Vzorek sloučeniny z kroku 5a (140 mg, 0,158 mmol) v methanolu (30 ml) se zahřívá při refluxu po dobu 24 hodin k odstranění 2'-benzoyl skupiny. Methanol se odstraní ve vakuu a surový produkt se purifikuje chromatografií na sloupci silikagelu (mobilní fáze – 3% methanol v dichlormethanu) k získání požadované sloučeniny (114 mg).

MS (DCI/NH₃) m/z 784 (M+H)⁺;

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 217,8, d(204,3 a 203,9), d(165,8 a 165,5), 157,1, 149,6, 147,6, 132,6, 130,1, 129,5, 129,1, 129,0, 128,1, 128,0, 126,7, 104,0, d(99,3 a 96,6), 83,4, 79,5, 79,3, 79,0, 70,3, 69,9, 65,8, 64,2, 58,0, 44,1, 40,7, 40,2, 39,0, 37,4, 28,1, d(25,4 a 25,1) 22,3, 21,1, 20,8, 17,6, 15,4, 13,7, 13,2, 10,6;

HRMS m/z vypočteno (M+H)⁺ pro C₄₂H₅₉FN₃O₁₀: 784,4184. Zjištěno: 784,4196.

Obecný experimentální postup A: použitím Heckovy reakce pro přípravu sloučenin vzorce (II)b, kde substituent Y je jiný než atom vodíku, substituent R^p je atom vodíku, X je F

Krok a: Sloučenina vzorce (II)b, substituent Y je jiný než atom vodíku, substituent R^p je –C(O)CH₃ nebo –C(O)C₆H₅, X je F

Směs obsahující sloučeninu vzorce II(b), kde substituent Y je atom vodíku, X je F a substituent R^p je –C(O)CH₃ nebo –C(O)C₆H₅ (1 ekvivalent), Pd(OC(O)CH₃)₂(0,2 ekvivalenty), tri-o-tolylfosfin (0,4 ekvivalenty) v acetonitrilu se odplyňuje, vyplachuje dusíkem, nechá se postupně reagovat s triethylaminem (2 ekvivalenty) a arylhalogenidem (2 ekvivalenty), zahřívá při teplotě 90°C po dobu 24 hodin, zředí ethylacetátem, promyje postupně vodným NaHCO₃ a solankou, suší (Na₂SO₄), filtruje a koncentruje. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu k získání požadované sloučeniny chráněné na pozici 2.

Krok b: Sloučeniny vzorce (II)b, substituent Y je jiný než atom vodíku, substituent R^p je atom vodíku, X je F

Konverze sloučenin vzorce II(b), kde substituent Y je jiný než atom vodíku, substituent R^p je –C(O)CH₃ nebo –C(O)C₆H₅ a X je F na sloučeniny vzorce II(b), kde substituent Y je jiný než atom vodíku, substituent R^p je atom vodíku a X je F, se provádí mícháním sloučeniny vzorce II(b), kde substituent Y je jiný než atom vodíku, X je F a substituent R^p je –C(O)CH₃ nebo –C(O)C₆H₅ při refluxu nebo při pokojové teplotě v methanolu přes noc. Chromatografií na sloupci silikagelu se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 6

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-nitro-3-chinolinyl-, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 4 (krok 4a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu A.

^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 218,0, d(204,4 a 204,1), d(166,0 a 165,8), 157,1, 153,0, 149,3, 145,8, 133,9, 131,4, 131,3, 131,0, 128,9, 127,0, 124,7, 122,4, 104,0, d(99,0 a 96,9), 83,4, 79,5, 79,4, 79,0, 70,3, 69,7, 65,8, 64,0, 58,0, 44,1, 40,8, 40,2, 38,9, 37,4, 28,2, d(25,4 a 25,2), 22,3, 21,1, 20,8, 17,6, 15,4, 13,7, 13,2, 10,7;

HRMS m/z vypočteno $(\text{M}+\text{H})^+$ pro $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{F}$: 829,4035. Zjištěno: 829,4044.

Příklad 7

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je fenyl, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 4 (krok 4a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu A.

MS (DCI/ NH_3) m/z 733 $(\text{M}+\text{H})^+$;

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 217,7, d(204,0 a 203,8), d(165,7 a 165,5), 156,9, 136,4, 133,7, 128,7, 127,8, 126,5, 126,1, 104,0, d(98,9 a 96,8), 83,4, 79,7, 79,2, 79,0, , 70,3, 69,6, 65,8, 64,2, 58,1, 44,2, 40,6, 40,2, 38,9, 37,4, 28,1, d(25,4 a 25,2), 22,3, 21,1, 20,8, 17,7, 15,4, 13,8, 13,3, 10,8.

Příklad 8

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-tert-butoxykarbonylamino-3-chinolinyl-, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 4 (krok 4a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu A.

^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 217,7, d(204,2 a 203,9), d(165,8 a 165,2), 157,1, 152,6, 148,0, 144,4, 136,7, 132,0, 130,1, 129,9, 129,8, 129,1; 128,6, 122,2, 114,1, 104,0, d(98,9 a 96,9), 83,4, 80,7, 79,6, 79,3, 78,9, 70,3, 69,6, 65,8, 64,3, 58,1, 44,1, , 40,7, 40,2, 39,0, 37,4, 28,3, 28,2, d(25,3 a 25,1), 22,3, 21,1, 20,7, 17,6, 15,4, 13,8, 13,2, 10,6;

HRMS m/z vypočteno $(M+H)^+$ pro $C_{47}H_{68}N_4O_{10}F$: 899,4812. Zjištěno: 899,4816.

Příklad 9

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-Y$, substituent Y je 6-amino-3-chinolyl-, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 4 (krok 4a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu A.

^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 217,7, d(204,1 a 203,9), d(165,7 a 165,5), 157,1, 145,9, 144,9, 142,7, 130,5, 130,5, 130, 129,6, 129,4, 128,4, 121,2, 107,7, 104,0, d(98,7 a 97,1), 83,4, 79,5, 79,2, 79,0, 70,3, 69,6, 65,7, 64,2, 58,0, 44,1, 40,7, 40,1, 38,9, 37,3, 28,2, d(25,2 a 25,0), 22,2, 21,0, 20,7, 17,5, 15,3, 13,7, 13,1, 10,6;

HRMS m/z vypočteno $(M+H)^+$ pro $C_{42}H_{60}N_4O_{10}F$: 799,4288. Zjištěno: 799,4274.

Příklad 10

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-Y$, substituent Y je 6-chinolinyl-, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 4 (krok 4a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu A.

^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 127,8, d(204,2, 203,9), d(165,7 a 165,5), 156,9, 149,9, 148,0, 136,1, 134,7, 132,8, 129,6, 128,4, 127,9, 127,4, 126,1, 121,2, 103,9, d(98,8 a 96,8), 83,3, 79,4, 79,1, 79,0, 70,3, 69,5, 65,7, 64,1, 58,0, 44,1, 40,6, 40,1, 38,9, 37,3, 28,2, d(25,3 a 25,1), 22,2, 21,0, 20,7, 17,5, 15,4, 13,7, 13,2, 10,6;

HRMS m/z vypočteno $(M+H)^+$ pro $C_{42}H_{59}N_3O_{10}F$: 784,4184, Zjištěno: 784,4172,

Příklad 11

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-Y$, substituent Y je 3-(1,8-naftyridinyl)-, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 4 (krok 4a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu A.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 218,0, d(204,3 a 204,0), d(165,9 a 165,6), 157,2, 152,9, 137,4, 133,3, 131,5, 130,6, 130,4, 129,2, 125,4, 122,7, 122,4, 104,0, d(99,3 a 96,5), 83,5, 79,4, 79,4, 78,9, 70,3, 69,6, 65,7, 64,0, 58,0, 44,1, 40,7, 40,2, 38,9, 37,3, 28,2, d(25,4 a 25,1), 22,2, 21,1, 20,8, 17,5, 15,4, 13,7, 13,1, 10,6;

HRMS m/z vypočteno $(\text{M}+\text{H})^+$ pro $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{F}$: 785,4132. Zjištěno: 785,4132.

Příklad 12

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-chinoxalinylní-, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 4 (krok 4a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu A.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 217,8, d(204,1 a 203,9), d(165,9 a 165,7), 156,9, 145,1, 144,3, 143,4, 142,8, 138,5, 132,0, 129,9, 129,7, 127,8, 127,3, 104,1, d(98,7 a 97,0), 83,3, 79,6, 79,5, 78,9, 70,3, 69,6, 65,8, 64,0, 58,0, 44,2, 40,7, 40,1, 38,9, 37,4, 28,1, d(25,3 a 25,2), 22,3, 21,1, 20,8, 17,6, 15,4, 13,7, 13,2, 10,7;

HRMS m/z vypočteno $(\text{M}+\text{H})^+$ pro $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{F}$: 785,4131. Zjištěno: 785,4133.

Příklad 13

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(dimethylamino)-3-chinolinylní-, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 4 (krok 4a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu A.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 217,8, d(204,2 a 203,9), d(165,7 a 165,6), 157,2, 148,8, 145,6, 141,9, 130,8, 130,6, 129,6, 129,5, 129,5, 128,2, 119,2, 105,6, 104,0, d(98,8 a 97,1), 83,4, 79,6, 79,3, 79,0, 70,4, 69,6, 65,8, 64,4, 58,1, 44,2, 40,7, 40,7, 40,2, 39,0, 37,4, 28,2, d(25,3, 25,2), 22,3, 21,1, 20,8, 17,6, 15,4, 13,8, 13,2, 10,7;

HRMS m/z vypočteno $(\text{M}+\text{H})^+$ pro $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{F}$: 827,4601. Zjištěno: 827,4605.

Příklad 14

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(aminosulfonylmethyl)-3-chinoliny, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 4 (krok 4a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu A.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 217,6, d(204,3 a 204,1), d(165,8 a 165,6), 157,8, 148,7, 144,9, 135,7, 132,8, 130,7, 130,4, 130,1, 128,8, 128,6, 123,2, 116,1, 104,0, d(98,8 a 97,2), 83,8, 79,3, 79,3, 79,1, 70,4, 69,7, 65,8, 64,2, 58,4, 44,0, 40,8, 40,2, 39,2, 38,9, 37,4, 28,2, d(25,5 a 25,3), 22,4, 21,2, 20,9, 17,6, 15,4, 13,8, 13,3, 10,8;

HRMS m/z vypočteno $(\text{M}+\text{H})^+$ pro $\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{SF}$: 877,4063. Zjištěno: 877,4065.

Příklad 15

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(aminokarbonyl)-3-chinoliny, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 4 (krok 4a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu A.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 218,2, d(204,3 a 204,1), 168,9, d(165,5 a 165,3), 157,5, 151,8, 148,8, 132,9, 131,6, 130,5, 129,6, 129,6, 129,6, 128,2, 127,7, 127,1, 104,1, d(98,7 a 97,1), 83,8, 79,5, 79,3, 79,2, 70,4, 69,7, 65,8, 63,8, 58,4, 44,1, 40,7, 40,2, 39,0, 37,4, 28,2, d(25,4 a 25,2), 22,3, 21,1, 21,0, 17,7, 15,5, 13,9, 13,2, 10,6;

HRMS m/z vypočteno $(\text{M}+\text{H})^+$ pro $\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{F}$: 827,4237. Zjištěno: 827,4236.

Příklad 16

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(N-methylamino)-3-chinoliny, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 4 (krok 4a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu A.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 127,8, d(204,2 a 204,0), d(165,8 a 165,6), 157,2, 147,4, 145,4, 142,7, 130,6, 130,6, 129,9, 129,8, 129,7, 128,3, 121,0, 104,1, 103,0, d(98,8 a 97,1), 83,5, 79,7, 79,3, 79,0, 70,4, 69,7, 65,9, 64,4, 58,1, 44,2, 40,8, 40,2, 39,0, 37,4, 30,7, 28,2, d(25,3 a 25,2), 22,3, 21,1, 20,9, 17,7, 15,4, 13,8, 13,3, 10,7;

HRMS m/z vypočteno $(M+H)^+$ pro $C_{43}H_{62}N_4O_{10}F$: 813,4445. Zjištěno: 813,4436.

Příklad 17

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-Y$, substituent Y je 6-(formyl)-3-chinolinylní-, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 4 (krok 4a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu A.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 218,1, d(204,4 a 204,2), 191,6, d(165,9 a 165,7), 20, 157,2, 152,3, 150,1, 134,6, 134,3, 133,7, 130,7, 130,5, 130,4, 129,5, 127,6, 126,1, 104,1, d(98,8 a 97,2), 83,5, 79,5, 79,4, 79,0, 70,4, 69,7, 65,8, 64,1, 58,1, 44,2, 40,8, 40,2, 39,0, 37,4, 28,2, d(25,4 a 25,2), 22,3, 21,2, 20,8, 17,6, 15,4, 13,8, 13,2, 10,7;

HRMS m/z vypočteno $(M+H)^+$ pro $C_{43}H_{59}N_3O_{11}F$: 812,4134. Zjištěno: 812,4128.

Příklad 18

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-Y$, substituent Y je 6-[(hydroxyimino)methyl]-3-chinolinylní-, X je F;

Vzorek z příkladu 17 v methanolu se nechá reagovat při pokojové teplotě s koncentrovaným hydroxyaminhydrochloridem a chromatografuje se na sloupci silikagelu k získání požadované sloučeniny.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 218,0, d(204,4 a 204,1), d(165,9 a 165,7), 157,4, 150,0, 149,2, 148,0, 132,9, 131,3, 130,2, 129,8, 129,6, 129,6, 128,1, 128,0, 126,3, 104,0, d(98,8 a 97,2), 83,6, 79,5, 79,4, 79,1, 70,4, 69,6, 65,8, 64,2, 58,2, 44,2, 40,8, 40,2, 35,39,0, 37,4, 28,3, d(25,4 a 25,2), 22,3, 21,1, 20,8, 17,6, 15,4, 13,8, 13,2, 10,7;

HRMS m/z vypočteno $(M+H)^+$ pro $C_{43}H_{60}N_4O_{11}F$: 827,4237. Zjištěno: 827,4228.

Příklad 19

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-Y$, substituent Y je 6-[aminoimino(methyl)]-3-chinolinylní-, X je F;

Vzorek z příkladu 17 v methanolu se nechá reagovat při pokojové teplotě s koncentrovaným hydrazinem a chromatografuje se na sloupci silikagelu k získání požadované sloučeniny.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 217,9, d(204,3 a 204,1), d(165,8 a 165,6), 157,2, 149,7, 147,9, 142,2, 133,8, 132,6, 130,0, 130,0, 129,6, 129,3, 128,0, 126,4, 126,2, 104,1, d(98,8, 97,2), 83,5, 79,6, 79,4, 79,0, 70,4, 69,7, 65,8, 64,3, 58,1, 44,2, 40,8, 40,2, 39,0, 37,4, 28,2, d(25,4 a 25,2), 22,3, 21,1, 20,8, 17,6, 15,4, 13,8, 13,2, 10,7;

HRMS m/z vypočteno $(\text{M}+\text{H})^+$ pro $\text{C}_{43}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{F}$: 826,4397. Zjištěno: 826,4395.

Příklad 20

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^{P} je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-[[1-methylethyliden)aminoimino]methyl]-3-chinolinyl-, X je F;

Vzorek z příkladu 19 v methanolu se nechá reagovat při pokojové teplotě s koncentrovaným acetonem a chromatografuje se na sloupci silikagelu k získání požadované sloučeniny.

MS (DCI/ NH_3) m/z 866 $(\text{M}+\text{H})^+$;

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 217,9, d(204,3 a 204,1), 167,9, d(165,9 a 165,7), 157,1, 156,8, 150,5, 148,8, 133,3, 132,9, 130,2, 129,9, 129,8, 129,7, 129,6, 127,9, 127,1, 104,0, d(98,8 a 97,2), 83,4, 79,5, 79,4, 79,0, 70,4, 69,7, 65,8, 64,3, 58,1, 44,2, 40,8, 40,2, 39,0, 37,4, 28,2, 25,4, d(25,4 a 25,2), 22,3, 21,1, 20,8, 18,7, 17,6, 15,4, 13,8, 13,2, 10,7.

Příklad 21

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^{P} je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 3-(5-kyano)pyridinyl-, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 4 (krok 4a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu A.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 218,1, d(204,4 a 204,2), d(166,1 a 165,9), 157,2, 151,2, 150,8, 135,9, 132,6, 132,1, 127,4, 116,5, 110,1, 104,0, d(98,8 a 97,2), 83,4, 79,5, 79,3, 79,0, 70,4,

69,7, 65,8, 63,9, 58,0, 44,1, 40,9, 40,2, 38,9, 37,4, 28,1, d(25,4 a 25,2), 22,3, 21,1, 20,8, 17,6, 15,3, 13,7, 13,2, 10,8;

HRMS m/z vypočteno $(M+H)^+$ pro $C_{39}H_{56}N_4O_{10}F$: 759,3579. Zjištěno: 759,3573.

Příklad 22

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^P je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je atom vodíku, X je F;

Krok 22a: Sloučeniny vzorce (II), substituent R^P je $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je atom vodíku, X je F;

Sloučenina 15 ze schéma 3, kde substituent R^P je acetyl a substituent Y je atom vodíku, se zpracovává podle postupu ze schéma 4a k získání požadované sloučeniny.

MS (DCI/ NH_3) m/z 697 $(M+H)^+$;

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 216,2, d(203,6 a 203,2), 169,7, d(165,8 a 165,5), 157,4, 101,6, d(99,2 a 96,4), 83,5, 80,4, 80,2, 78,8, 78,6, 74,0, 71,6, 69,3, 63,2, 57,6, 50,3, 44,1, 40,6, 40,4, 38,1, 37,4, 30,8, 30,5, d(25,2 a 24,9), 22,2, 21,3, 20,9, 20,1, 17,8, 14,8, 13,7, 13,3, 10,6.

Krok 22b: Sloučeniny vzorce (II), substituent R^P je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je atom vodíku, X je F;

Sloučenina popsaná v kroku 22a se zpracovává podle postupu z kroku 4b k získání požadované sloučeniny.

Obecný experimentální postup B: použitím Sonogashirovy reakce pro přípravu sloučenin vzorce II(c), kde substituent Y je jiný než atom vodíku, substituent R^P je atom vodíku, X je F

Krok a: Sloučenina vzorce (II), substituent R^P je $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je jiný než atom vodíku, X je F;

Směs sloučeniny vzorce II(c), kde substituent Y je atom vodíku, substituent R^P je $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ a X je F (1 ekvivalent) a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,02 ekvivalenty) v 5:1 acetonitril:triethylaminu, se odplyňuje a vyplachuje dusíkem, nechá se postupně reagovat s CuI (0,01 ekvivalenty) a arylhalogenidem (2 – 3 ekvivalenty), míchá při pokojové teplotě po

dobu 10 minut, zahřívá při teplotě 70°C po dobu 6 – 24 hodin, zředí ethylacetátem nebo isopropylacetátem, postupně promyje vodou a solankou, suší (Na_2SO_4) a chromatografuje na sloupci silikagelu, čímž se získá sloučenina vzorce II(c) chráněná na pozici 2', kde substituent Y je jiný než atom vodíku H a substituent R^p – $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

Krok b: Sloučenina vzorce (II), substituent R^p je atom vodíku, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je jiný než atom vodíku, X je F;

Konverze sloučenin vzorce II(c), kde substituent Y je jiný než atom vodíku, substituent R^p je $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ a X je F na sloučeniny vzorce II(c), kde substituent Y je jiný než atom vodíku, substituent R^p je atom vodíku a X je F, se provádí mícháním sloučeniny vzorce II(c), kde substituent Y je jiný než atom vodíku, X je F a substituent R^p je $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ při refluxu nebo při pokojové teplotě v methanolu přes noc. Chromatografií na sloupci silikagelu se získá požadovaná sloučenina.

Příklad 23

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je fenyلكarbonyl-, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 22 (krok 22a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu B.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 215,9, d(204,3, 203,9), 177,8, d(166,2, 166,9), 157,5, 136,4, 134,1, 129,9, 128,5, 104,1, d(98,9 a 96,1), 91,3, 84,1, 83,2, 80,8, 80,7, 78,9, 70,2, 69,5, 65,8, 58,2, 50,3, 44,0, 40,3, 40,1, 38,2, 37,7, 31,5, d(25,5 a 25,2), 22,2, 20 21,2, 20,3, 17,7, 15,5, 14,1, 13,8, 13,3, 10,5;

HRMS m/z vypočteno $(\text{M}+\text{H})^+$ pro $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{F}$: 759,3868. Zjištěno: 759,3888.

Příklad 24

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 2-thienylkarbonyl-, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 22 (krok 22a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu B.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 216,1, d(204,3 a 203,9), 169,5, d(166,2 a 166,9), 157,4, 144,4, 135,8, 135,4, 128,2, 104,2, d(98,9 a 96,1), 89,6, 83,5, 83,2, 80,9, 80,6, 78,9, 70,3, 69,8, 65,8, 58,2, 50,3, 44,0, 40,3, 40,2, 38,2, 37,7, 28,2, d(25,5 a 25,2), 22,2, 21,2, 20,3, 17,7, 15,5, 13,8, 13,3, 10,5;

HRMS m/z vypočteno $(\text{M}+\text{H})^+$ pro $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{FS}$: 765,3427. Zjištěno: 765,3429.

Příklad 25

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je (6-chlor-3-pyridinyl)karbonyl-, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 22 (krok 22a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu B.

MS (DCI/NH_3) m/z 794 $(\text{M}+\text{H})^+$;

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ parciální 217,7, d(203,3 a 202,9), d(172,8 a 172,5), 157,4, 144,5, 132,8, 124,1, 104,8, d(92,2 a 87,6).

Příklad 26

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 3-chinolinyl-, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 22 (krok 22a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu B.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 216,7, d(204,1 a 203,8), d(166,0 a 165,8), 157,3, 152,3, 146,9, 138,5, 129,9, 129,2, 127,8, 127,3, 127,0, 117,1, 104,1, d(98,5 a 96,8), 89,4, 83,5, 82,9, 80,3, 80,0, 78,6, 70,3, 69,7, 65,8, 58,0, 51,1, 44,2, 40,6, 40,2, 38,5, 37,4, 29,2, 28,1, d(25,2 a 25,0), 22,2, 21,1, 20,2, 17,6, 15,4, 13,7, 13,2, 10,6.

Analyticky vypočteno pro $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{FN}_3\text{O}_{10}$: C, 64,52, H, 7,22, N, 5,37. Zjištěno: C, 64,26, H, 7,37, N, 5,04.

HRMS m/z vypočteno $(\text{M}+\text{H})^+$ pro $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{FS}$: 782,4028. Zjištěno: 782,4003.

Příklad 27

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 8-sulfonylamino-3-chinoliny, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 22 (krok 22a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu B.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 216,9, d(204,2 a 203,9), d(166,0 a 165,8), 157,4,

153,3, 141,6, 139,1, 138,6, 132,9, 129,3, 127,9, 126,2, 118,5, 104,1, d(98,5 a 96,8), 91,1, 83,6, 81,9, 80,4, 79,8, 78,6, 70,3, 69,7, 65,7, 58,0, 51,0, 44,2, 40,6, 40,1, 38,3, 37,4, 28,1, d(25,3 a 25,1), 22,2, 21,1, 20,3, 17,6, 15,3, 13,7, 13,2, 10,6;

HRMS m/z vypočteno $(\text{M}+\text{H})^+$ pro $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{FS}$: 861,3756. Zjištěno: 861,3751, 35.

Příklad 28

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je (2,2'-bisthien)-5-yl-, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 22 (krok 22a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu B.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 216,6, d(204,1 a 203,8), d(165,8 a 165,6), 157,2, 138,9, 136,8, 133,3, 127,8, 124,7, 124,3, 123,5, 121,5, 104,1, (98,4 a 96,8), 90,8, 83,5, 80,1, 79,0, 78,8, 70,3, 69,7, 65,8, 58,1, 51,2, 44,2, 40,5, 40,2, 38,4, 37,4, 28,2, 10 d(25,3 a 25,2), 22,3, 21,1, 20,3, 17,7, 15,4, 13,8, 13,3, 10;

HRMS m/z vypočteno $(\text{M}+\text{H})^+$ pro $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{FS}_2$: 819,3360. Zjištěno: 819,3353.

Příklad 29

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je [5-(2-pyridyl)-2-thienyl]-, X je F;

Požadovaná sloučenina se připraví z příkladu 22 (krok 22a) podle kroku a a kroku b obecného experimentálního postupu B.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 216,3, d(203,9 a 203,7), d(165,8 a 165,6), 157,2, 152,0, 149,5, 145,9, 136,5, 133,3, 124,5, 124,4, 122,0, 118,9, 104,1, d(98,4 a 96,8), 91,2, 83,4, 80,1, 80,1, 79,3, 78,7, 70,3, 69,6, 65,8, 58,1, 51,1, 44,1, 40,4, 40,1, 38,3, 37,4, 28,2, d(25,3 a 25,1), 22,2, 21,1, 20,2, 17,6, 15,3, 13,7, 13,2, 10,6.

Příklady 30 až 97 mohou být připraveny podle postupů popsanych v příkladech 1 až 29, ve schématech syntéz a popisů zde uvedených.

Příklad 30

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(3-pyridinyl)-2-pyrrolyl-, X je F;

Příklad 31

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-pyrazinyl)-2-pyrrolyl-, X je F;

Příklad 32

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(4-pyridinyl)-2-pyrrolyl-, X je F;

Příklad 33

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-pyridinyl)-2-pyrrolyl-, X je F;

Příklad 34

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 2-chinoxaliny-, X je F;

Příklad 35

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(1-methyl-2-pyridinyl)-2-pyrrolyl-, X je F;

Příklad 36

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(1-methyl-2-pyrazinyl)-2-pyrrolyl-, X je F;

Příklad 37

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-pyrazinyl)-2-furanyl-, X je F;

Příklad 38

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(3-pyridinyl)-2-furanyl-, X je F;

Příklad 39

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-pyridinyl)-2-furanyl-, X je F;

Příklad 40

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 7-[(methoxyimino)methyl]-7-chinoxalinyln-, X je F;

Příklad 41

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(3-pyridinyl)-2-thienyl-, X je F;

Příklad 42

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-pyrazinyl)-2-thienyl-, X je F;

Příklad 43

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(4-pyridinyl)-2-thienyl-, X je F;

Příklad 44

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-[5-(aminokarbonyl)-3-pyridinyl]-2-thienyl-, X je F;

Příklad 45

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-thiazoyl)-2-thienyl-, X je F;

Příklad 46

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(5-thiazolyl)-2-thienyl-, X je F;

Příklad 47

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-[2-(methyl)-5-thiazoyl]-2-thienyl-, X je F;

Příklad 48

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 7-[(hydroxyimino)methyl]-7-chinoxalinyln-, X je F;

Příklad 49

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(5-pyrimidinyl)-2-thienyl-, X je F;

Příklad 50

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-pyridmidinyl)-2-thienyl-, X je F;

Příklad 51

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-[5-(methoxykarbonyl)-3-pyridinyl]-2-thienyl-, X je F;

Příklad 52

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-thieno[2,3-b]pyridinyl-, X je F;

Příklad 53

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyl-, X je F;

Příklad 54

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 3*H*-3-methylimidazo[4,5-*b*]pyridinyl-, X je F;

Příklad 55

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-karboxy-3-chinolinyl-, X je F;

Příklad 56

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-thienyl)-5-thiazoyl-, X je F;

Příklad 57

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 2-(2-thienyl)-5-thiazoyl-, X je F;

Příklad 58

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 2-(3-pyridyl)-5-thiazoyl-, X je F;

Příklad 59

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(3-pyridyl)-2-thiazoyl-, X je F;

Příklad 60

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-pyrazinyl)-3-pyridinyl-, X je F;

Příklad 61

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-[(2-pyridinylamino)karbonyl]-3-pyridinyl-, X je F;

Příklad 62

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-[(3-pyridinylamino)karbonyl]-3-pyridinyl-, X je F;

Příklad 63

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-[(4-chlorfenyl)amino]karbonyl]-3-pyridinyl-, X je F;

Příklad 64

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(3-pyridinyl)-2-pyrrolyl-, X je F;

Příklad 65

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-pyrazinyl)-2-pyrrolyl-, X je F;

Příklad 66

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(4-pyridinyl)-2-pyrrolyl-, X je F;

Příklad 67

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-pyridinyl)-2-pyrrolyl-, X je F;

Příklad 68

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 2-chinoxalinylní-, X je F;

Příklad 69

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(1-methyl-2-pyridinyl)-2-pyrrolyl-, X je F;

Příklad 70

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(1-methyl-2-pyrazinyl)-2-pyrrolyl-, X je F;

Příklad 71

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-pyrazinyl)-2-furanyl-, X je F;

Příklad 72

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(3-pyridinyl)-2-furanyl-, X je F;

Příklad 73

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-pyridinyl)-2-furanyl-, X je F;

Příklad 74

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 7-[(methoxyimino)methyl]-7-chinoxalinyln-, X je F;

Příklad 75

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(3-pyridinyl)-2-thienyl-, X je F;

Příklad 76

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-pyrazinyl)-2-thienyl-, X je F;

Příklad 77

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(4-pyridinyl)-2-thienyl, X je F;

Příklad 78

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-[5-(aminokarbonyl)-3-pyridinyl]-2-thienyl-, X je F;

Příklad 79

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-thiazoyl)-2-thienyl-, X je F;

Příklad 80

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(5-thiazoyl)-2-thienyl-, X je F;

Příklad 81

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-[2-(methyl)-5-thiazoyl]-2-thienyl-, X je F;

Příklad 82

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 7-[(hydroxyimino)methyl]-7-chinoxalinyln-, X je F;

Příklad 83

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(5-pyrimidinyl)-2-thienyl-, X je F;

Příklad 84

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-pyrimidinyl)-2-thienyl-, X je F;

Příklad 85

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-[5-(methoxykarbonyl)-3-pyridinyl]-2-thienyl-, X je F;

Příklad 86

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-thieno[2,3-b]pyridinyl-, X je F;

Příklad 87

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridinyl-, X je F;

Příklad 88

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 3H-3-methylimidazo[4,5-b]pyridinyl-, X je F;

Příklad 89

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 6-karboxy-3-chinoliny-, X je F;

Příklad 90

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-thienyl)-2-thiazoyl-, X je F;

Příklad 91

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 2-(2-thienyl)-5-thiazoyl-, X je F;

Příklad 92

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 2-(3-pyridyl)-5-thiazoyl-, X je F;

Příklad 93

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(3-pyridyl)-2-thiazoyl-, X je F;

Příklad 94

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-(2-pyrazinyl)-3-pyridinyl-, X je F;

Příklad 95

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-[(2-pyridinylamino)karbonyl]-3-pyridinyl-, X je F;

Příklad 96

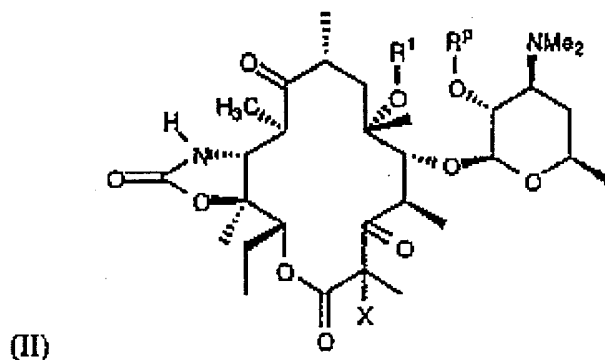
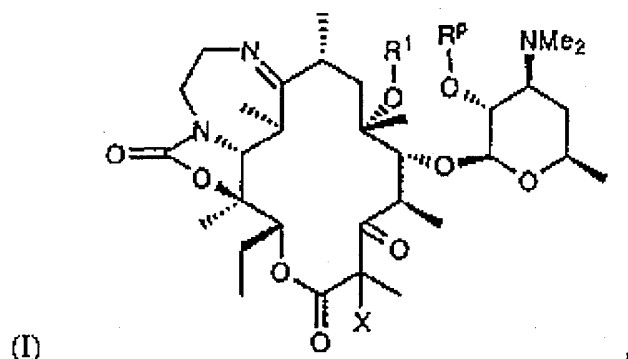
Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-[(3-pyridinylamino)karbonyl]-3-pyridinyl-, X je F;

Příklad 97

Sloučeniny vzorce (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-[[[(4-chlorfenyl)amino]karbonyl]-3-pyridinyl-, X je F;

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vybraná ze skupiny sestávající se z :



a jejich farmaceuticky přijatelných solí a esterů,

kde

substituent R^P je atom vodíku nebo skupina chránící hydroxy pozici;

X je F, Cl, Br nebo I; a

substituent R¹ je vybrán ze skupiny sestávající z

- (1) C₁-C₆-alkylu případně substituovaného jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny sestávající z
 - (a) arylu,
 - (b) substituovaného arylu,
 - (c) heteroarylu,
 - (d) substituovaného heteroarylu,
 - (e) -NR³R⁴, přičemž substituenty R³ a R⁴ jsou nezávisle vybrány ze
skupiny sestávající z atomu vodíku a C₁-C₃-alkylu nebo se
substituenty R³ a R⁴ spojí dohromady společně s atomem, ke kterému

jsou připojeny, čímž vznikne 3-členný až 7-členný kruh obsahující část vybranou ze skupiny sestávající se z -O-, -NH-, -N(C₁-C₆-alkyl)-, -N(aryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(substituovaný aryl-C₁-C₆-alkyl)-, -N(heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)- a -N(substituovaný heteroaryl-C₁-C₆-alkyl)-;

(2) -CH₂-CH=CH-Y, kde substituent Y je vybrán ze skupiny sestávající se z

- (a) atomu vodíku,
- (b) arylu,
- (c) substituovaného arylu,
- (d) heteroarylu,
- (e) substituovaného heteroarylu,
- (f) -CH=H₂,
- (g) -CH=CH-arylu,
- (h) -CH=CH-substituovaného arylu,
- (i) -CH=CH-heteroarylu a
- (j) -CH=CH-substituovaného heteroarylu,
- (k) (aryl)oylu,
- (l) (substituovaného aryl)oylu,
- (m) (heteroaryl)oylu a
- (n) (substituovaného heteroaryl)oylu; a

(3) -CH₂-C≡C-Y, přičemž substituent Y je výše definován, s výhradou spočívající v tom, že ve sloučenině vzorce (II), kde substituent R¹ je vybrán z bodu za (1), musí být C₁-C₆-alkyl substituován.

2. Sloučenina podle nároku 1, která je vybrána ze skupiny sestávající se z:

Sloučeniny vzorce (I), substituent R^p je H, substituent R¹ je methyl, X je F;

Sloučeniny vzorce (I), substituent R^p je H, substituent R¹ je methyl, X je Cl;

Sloučeniny vzorce (I), substituent R^p je H, substituent R¹ je methyl, X je Br;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R¹ je -CH₂-CH=CH-Y, substituent Y je atom vodíku, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R¹ je -CH₂-CH=CH-Y, substituent Y je (3-chinolyl), X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-nitro-3-chinolinyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je fenyl, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-tert-butoxykarbonylamino-3-chinolinyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-amino-3-chinolyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-chinolinyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 3-(1,8-naftiridinyl)-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-chinoxalinylnyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(dimethylamino)-3-chinolinyl, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(aminosulfonylmethyl)-3-chinolinyl, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(aminokarbonyl)-3-chinolinyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(N-methylamino)-3-chinolinyl, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(formyl)-3-chinolinyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-[(hydroxyimino)methyl]-3-chinolinyl, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-[aminoimino(methyl)]-3-chinolinyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-[[[(1-methylethyliden)aminoimino]methyl]-3-chinolinyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 3-(5-kyano)pyridinyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je atom vodíku, X je F;

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je fenyلكarbonyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 2-thienylkarbonyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je (6-chlor-3-pyridinyl)karbonyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 3-chinolinyl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 8-sulfonylamino-3-chinolinyl, X je F;

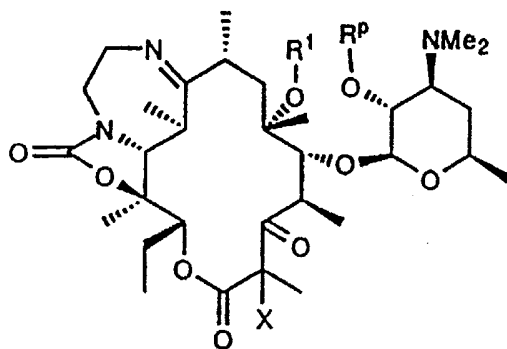
Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je (2,2'-bisthien)-5-yl-, X je F;

Sloučeniny vzorce (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je [5-(2-pyridyl)-2-thienyl]-, X je F;

3. Farmaceutický přípravek pro ošetření bakteriálních infekcí obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny z nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo ester v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

4. Způsob pro ošetření bakteriálních infekcí zahrnující aplikování savci, při potřebě takového ošetření, farmaceutický přípravek obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny z nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl nebo ester.

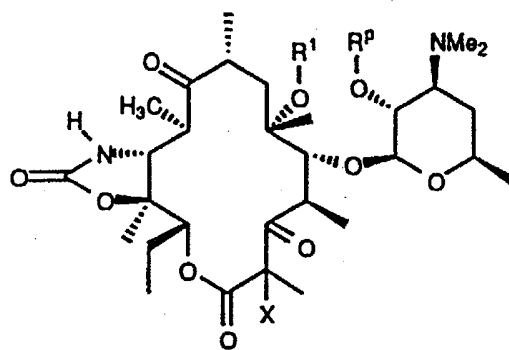
5. Sloučenina podle nároku 1 mající vzorec (I)



(I)

6. Sloučenina podle nároku 5, kde X je F.

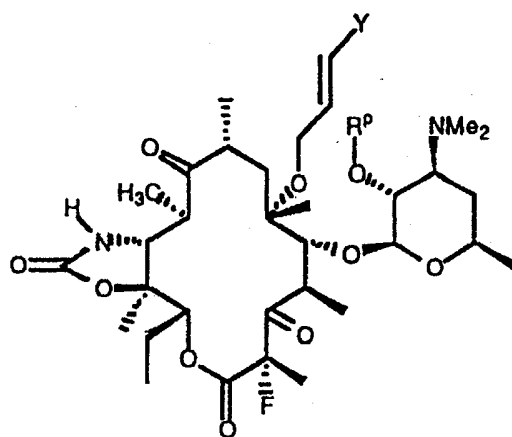
7. Sloučenina podle nároku 1 mající vzorec (II)



(II)

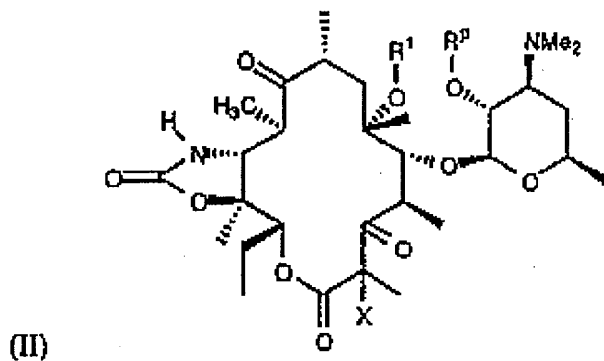
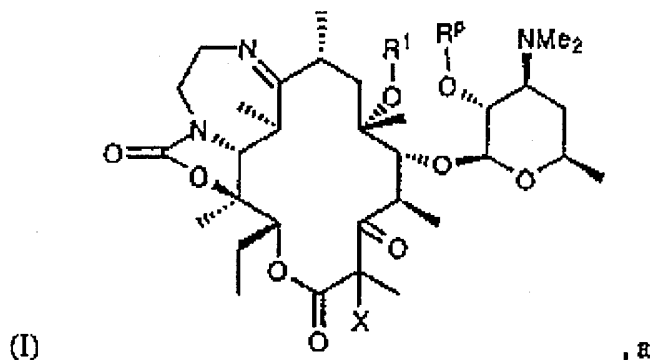
8. Sloučenina podle nároku 7, kde X je F.

9. Sloučenina podle nároku 1 mající vzorec (II)b



(II)b

10. Způsob přípravy sloučeniny mající vzorec



kde

substituent R^p je atom vodíku nebo skupina chránící hydroxy pozici;

X je F, Cl, Br nebo I; a

substituent R¹ je vybrán ze skupiny sestávající se z

- (1) C₁-C₆-alkylu případně substituovaného jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny sestávající se z
 - (a) arylu,
 - (b) substituovaného arylu,
 - (c) heteroarylu,
 - (d) substituovaného heteroarylu,
 - (e) -NR³R⁴, přičemž substituenty R³ a R⁴ jsou nezávisle vybrány ze
skupiny sestávající se z atomu vodíku a C₁-C₃-alkylu nebo se
substituenty R³ a R⁴ spojí dohromady společně s atomem, ke kterému
jsou připojeny, čímž vznikne 3-členný až 7-členný kruh obsahující část

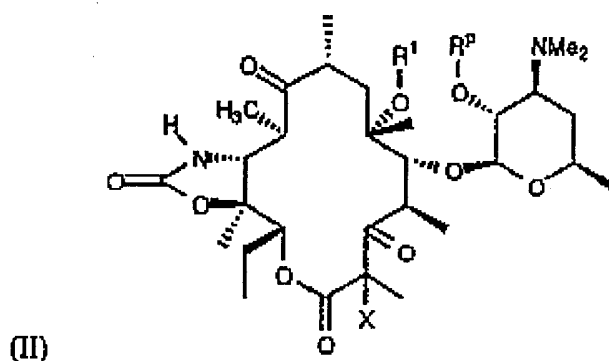
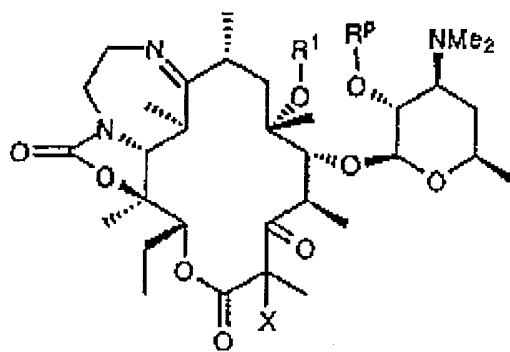
vybranou ze skupiny sestávající se z $-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_6\text{-alkyl})-$,
 $-N(\text{aryl}-C_1-C_6\text{-alkyl})-$, $-N(\text{substituovaný aryl}-C_1-C_6\text{-alkyl})-$,
 $-N(\text{heteroaryl}-C_1-C_6\text{-alkyl})-$ a
 $-N(\text{substituovaný heteroaryl}-C_1-C_6\text{-alkyl})-$;

(2) $-CH_2-CH=CH-Y$, kde substituent Y je vybrán ze skupiny sestávající se z

- (a) atomu vodíku,
- (b) arylu,
- (c) substituovaného arylu,
- (d) heteroarylu,
- (e) substituovaného heteroarylu,
- (f) $-CH=H_2$,
- (g) $-CH=CH\text{-aryl}$,
- (h) $-CH=CH\text{-substituovaného arylu}$,
- (i) $-CH=CH\text{-heteroarylu}$ a
- (j) $-CH=CH\text{-substituovaného heteroarylu}$,
- (k) (aryl)oylu,
- (l) (substituovaného aryl)oylu,
- (m) (heteroaryl)oylu a
- (n) (substituovaného heteroaryl)oylu; a

(3) $-CH_2-C\equiv C-Y$, přičemž substituent Y je výše definován s výhradou spočívající v tom, že ve sloučenině vzorce (II), kde substituent R^1 je vybrán z bodu za (1), musí být $C_1-C_6\text{-alkyl}$ musí být substituován,
 vyznačující se tím, že
 zahrnuje

- (a) reakci sloučeniny vybrané ze skupiny sestávající se z



s halogenačním činidlem a případně sejmutí chránicí skupiny.

11. Způsob podle nároku 9, vyznačující se tím, že halogenační činidlo je vybráno ze skupiny sestávající se z N-fluorbenzensulfonimidu za přítomnosti báze, 10% F_2 v kyselině mravenčí, 3,5-dichlor-1-fluorpyridiniumtetrafluorborátu, 3,5-dichlor-1-fluorpyridiniumtriflátu, $(CF_3SO_2)_2NF$, N-fluor-N-methyl-p-toluensulfonamidu za přítomnosti báze, N-fluorpyridiniumtriflátu, N-fluorperfluoropiperidinu za přítomnosti báze, hexachlorethanu za přítomnosti báze, $CF_3CF_2CH_2ICl_2$, SO_2Cl_2 , $SOCl_2$, CF_3SO_2Cl za přítomnosti báze, Cl_2 , $NaOCl$ za přítomnosti kyseliny octové, $Br_2 \cdot \text{pyridin} \cdot HBr$, $Br_2/\text{kyselina octová}$, N-bromsukcinimidu za přítomnosti báze, $LDA/BrCH_2CH_2Br$, LDA/CBr_4 , N-jodsukcinimidu za přítomnosti báze a I_2 .

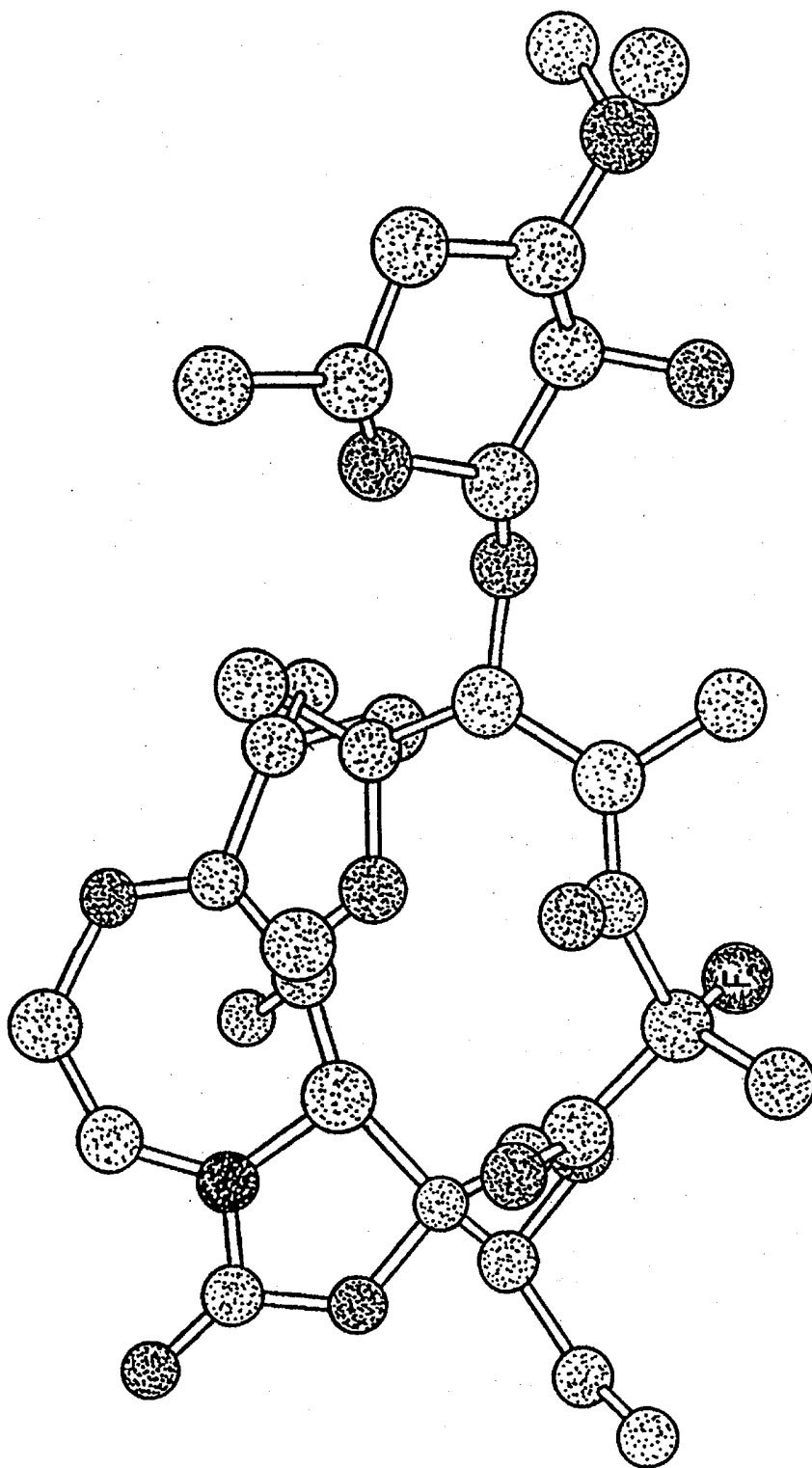
12. Způsob podle nároku 9, vyznačující se tím, že produkt je vzorce (I), X je F a halogenační činidlo je N-fluorbenzensulfonimid za přítomnosti hydridu sodného.

13. Způsob podle nároku 9, vyznačující se tím, že produkt má vzorec (II), X je F a halogenační činidlo je N-fluorbenzensulfonimid za přítomnosti hydridu sodného.

14. Způsob podle nároku 13, vyznačující se tím, že substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$ a substituent Y je vybrán ze skupiny sestávající se z (3-chinolyl), 6-nitro-3-chinolinyln-, fenyl-, 6-*tert*-butoxykarbonylamino-3-chinolinyln-6-amino-3-chinolinyln-, 6-chinolinyln-, 3-(1,8-naftyridinyln-), 6-chinoxalinyln-, 6-(dimethylamino)-3-chinolinyln-, 6-(aminosulfonylmethyl)-3-chinolinyln-, 6-(aminokarbonyl)-3-chinolinyln-, 6-(N-methylamino)-3-chinolinyln-, 6-(formyl)-3-chinolinyln-, 6-[(hydroxyimino)methyl]-3-chinolinyln-, 6-[aminoimino(methyl)]-3-chinolinyln-, 6-[[1-methylethyliden)aminoimino]methyl]-3-chinolinyln- a 3-(5-kyano)pyridinyln-.

25.04.00

1/1



OBRÁZEK 1