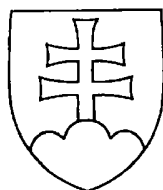


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **18. 4. 2000**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **99/04866**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **19. 4. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **FR**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **2. 5. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/FR00/00999**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/63222**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1484-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

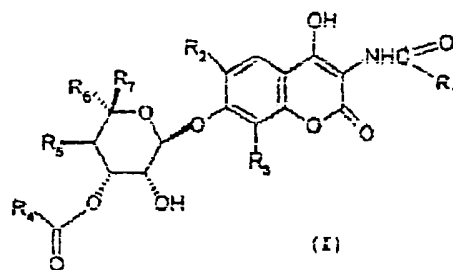
(51) Int. Cl.⁷:

C07H 17/075,
A61K 31/70,
A61P 31/04

- (71) Prihlasovateľ: **AVENTIS PHARMA S. A., Antony, FR;**
(72) Pôvodca: **Demasse Jacques, Montevrain, FR;**
Klich Michel, Villemomble, FR;
Musicki Branislav, Paris, FR;
(74) Zástupca: **JUDr. Eva Bušová, Advokátska kancelária, Bratislava, SK;**

(54) Názov **Aromatické amidy substituované ribózou, spôsob a medziprodukty na ich výrobu, ich použitie a farmaceutické kompozície na ich báze**

- (57) Anotácia:
Opísané sú aromatické amidy všeobecného vzorca (I), spôsob ich prípravy, medziprodukty na ich výrobu, ich použitie a farmaceutické kompozície na ich báze. Zlúčeniny vzorca (I) majú antibiotické vlastnosti.



Aromatické amídy substituované ribózou, spôsob a medziprodukty pre ich výrobu, ich použitie a farmaceutické kompozície na ich báze.

Oblasť techniky

Vynález sa týka aromatických amídov substituovaných ribózou, spôsobu a medziproduktov pre ich výrobu, ich použitia a farmaceutických kompozícií na ich báze.

Doterajší stav techniky

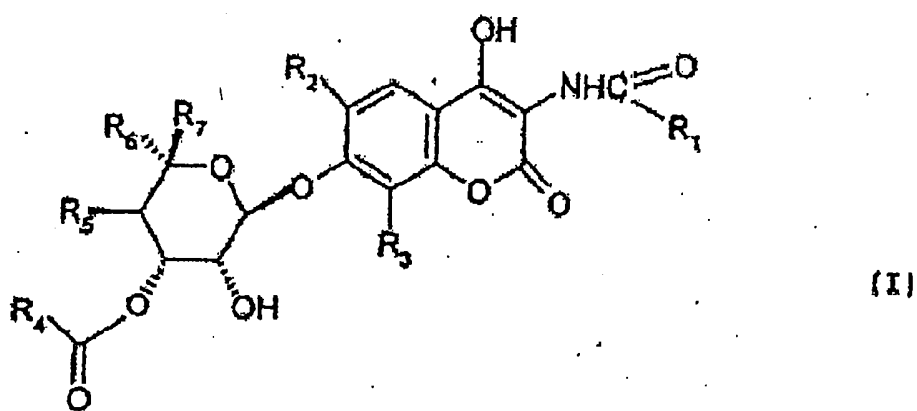
V US patente č. 3 890 297 je popísaný spôsob výroby N - acylovaných novenamínových zlúčenín. Od týchto zlúčenín sa zlúčeniny podľa vynálezu líšia substituentom aminoskupiny a často tiež inými substituentmi.

Francúzska prihláška č. 2 052 923 opisuje novenamín a jeho acylované deriváty. Zlúčeniny podľa vynálezu sa od týchto zlúčenín opäť odlišujú prínajmenšom substituentom aminoskupiny.

V publikácii W.Bell et al., J.Chem.Soc.Perkin Trans-1 (1997) (18) str. 2789-2801 je opísaná nová séria spiroketálov, ktorých štruktúra je založená na antibakteriálnej zlúčenine novobiocínu, ktorá je inhibítorom gyrázy. Novobicín a niektoré jeho deriváty sú opísané v publikácii F.W. Crow et al., J. Heterocycl. Chem. (1999) 36(2), str. 365-370. Aj od týchto zlúčenín sa zlúčeniny podľa vynálezu odlišujú prínajmenšom v substituentoch aminoskupiny.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú aromatické amídy substituované ribózou všeobecného vzorca I



kde:

R_1 predstavuje alkyl, alkenyl alebo alkynyl, O-alkyl, O-alkenyl alebo O-alkynyl, pričom sa jedná o rozvetvenú lineárnu alebo cyklickú formu, obsahujúcu až 8 atómov uhlíka, ktorý môže byť prípadne substituovaný jedným alebo viacej atómami halového prvku, alebo eventuálne prerušený atómom kyslíka, síry alebo dusíka; aryl alebo aralkyl obsahujúci až 18 atómov uhlíka, ktorý môže byť prípadne substituovaný; heterocyklický aromatický alebo nearomatický radikál, mono alebo polycyklický, ktorý môže byť prípadne substituovaný, radikál NH_2 , $NHalk_1$ alebo $NHOalk_2$: kde alk_1 a alk_2 predstavujú alkyly obsahujúce až 8 atómov uhlíka,

R_2 predstavuje atóm vodíka alebo atóm halového prvku,

R_3 predstavuje atóm vodíka, alkyl obsahujúci až 8 atómov uhlíka alebo atóm halového prvku;

R_4 predstavuje NHR' alebo $NHOR''$, v ktorom R' alebo R'' , ktoré môžu byť rovnaké alebo odlišné, znázorňujú atóm vodíka, alkyl, alkenyl alebo lineárny alkynyl, pričom sa jedná o lineárnu rozvetvenú alebo cyklickú formu obsahujúcu až 8 atómov uhlíka, aryl obsahujúci až 14 atómov uhlíka, ktorý je prípadne substituovaný;

R_5 predstavuje atóm vodíka alebo O-alkyl obsahujúci až 8 atómov uhlíka;

R_6 predstavuje alkyl alebo CH_2-O -alkyl, kde alkyl obsahuje až 8 atómov uhlíka,

R_7 predstavuje atóm vodíka alebo alkyl obsahujúci až 8 atómov uhlíka, alebo R_6 a R_7 sú spojené s atómom uhlíka, ktorý ich nesie do kruhu;

rovnako ako ich adičné soli s bázami.

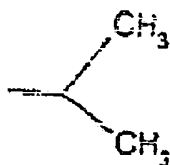
Ako príklady báz možno uviesť amínové bázy, ako je arginín, lyzín a bázy odvodené od iónov Na^+ , K^+ , NH_3^+ a $N(alk)_3^+$, kde alk je alkyl s až 8 atómami uhlíka.

Podľa definície substituentov:

- radikál alkylu, alkenylu alebo alkynylu je výhodne radikál metylu, etylu, propylu, izopropylu, n-butylu, izobutylu, terbutylu, decylu alebo dodecylu, vinylu, allylu, etynylu, propynylu, cyklobutylu, cyklopentýlu alebo cyklohexylu,
- halový prvok je výhodne fluór alebo chlór, alebo bróm,
- radikál arylu je výhodne radikál fenylu.

Predmet vynálezu je zvlášť zameraný na zlúčeninu s chemickým vzorcom (I), kde

R_1 predstavuje radikál alkylu obsahujúceho až 4 atómy uhlíka, napríklad radikál



zlúčeniny s chemickým vzorcom (I), kde R_1 predstavuje radikál benzoylu, zlúčeniny s chemickým vzorcom (I), kde R_2 predstavuje atóm vodíka, zlúčeniny s chemickým vzorcom (I), kde R_3 predstavuje radikál metylu, zlúčeniny s chemickým vzorcom (I), kde R_5 je radikál OCH_3 , zlúčeniny s chemickým vzorcom (I), kde R_6 a R_7 predstavujú radikál metylu alebo radikál etylu, rovnako ako tie, v ktorých R_6 a R_7 tvoria spoločne s uhlíkmi, ktoré je uzatvárajú, radikálny cyklopentyl.

Medzi zlúčeninami výhodnými podľa predmetu vynálezu, je možno uviesť zlúčeniny s chemickým vzorcom (I), kde R_4 predstavuje radikál $\text{NH-O-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$.

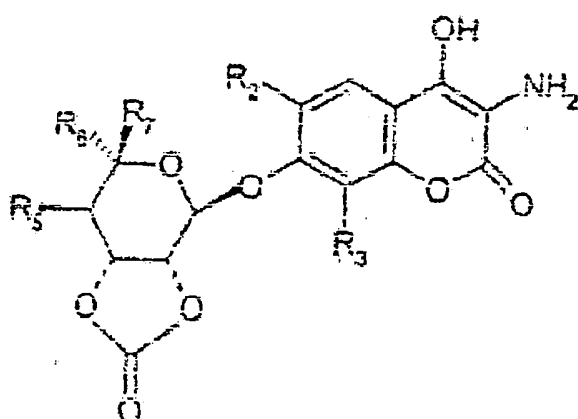
Zlúčeniny podľa predmetu vynálezu môžu byť teda užívané ako lieky pre liečenie citlivých zárodočných infekcií a zvlášť potom pre liečenie stafylokokov, ako sú napríklad infekcie krvi a stafylokoky, zhubné lícne alebo kožné stafylokoky, hnisavá infekcia kože, hnisavé zranenia, spáleniny, sneť slezinná, zápal podkožného tkaniva, erysipely a akné, stafylokoky ako sú napríklad primitívne alebo chrípkové akútne angíny, zápal pľúc a priedušiek, pľúcne hnisanie, streptokoky ako sú akútne angíny, zápal ucha, zápal dutín, šarlach, pneumokoky ako napríklad zápal pľúc, bronchitída a záškrt. Produkty predmetu vynálezu sú tiež aktívne proti bakteriálnym infekciám ako je napríklad chrípkový hemofilus.

Predmetom vynálezu sú zvlášť lieky so zhora uvedeným chemickým vzorcom, ktorý predstavuje najvýhodnejšiu zlúčeninu.

Tieto zloženia môžu byť aplikované bukálnou, rektálnou, parenterálnou alebo lokálnou cestou vhodnou aplikáciou na kožu a sliznicu, ale najvýhodnejšou aplikáciou je bukálna alebo injektálna cesta.

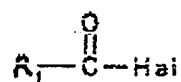
Tieto zlúčeniny môžu byť tiež v práškovej forme, ktorá je určená k rozpusteniu vhodným prostriedkom, ako je napríklad apyrogénna sterilná voda.

Predmet vynálezu sa ďalej týka spôsobu výroby zlúčenín s chemickým vzorcom (I), vyznačujúci sa tým, že zlúčenina s chemickým vzorcom (II):

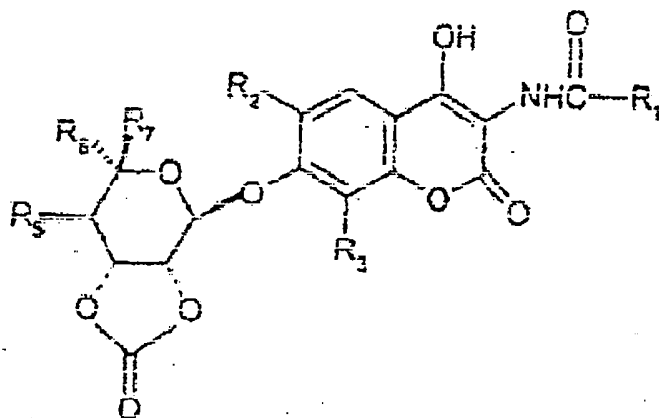


(II)

je podrobená reakcii so zlúčeninou s chemickým vzorcom



v ktorej R_1 zachováva svoj predošlý zmysel a Hal predstavuje atóm halového prvku pre získanie zlúčeniny s chemickým vzorcom (III):



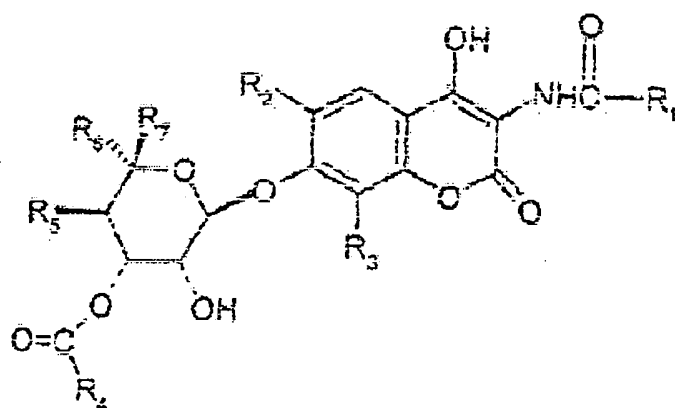
(III)

ktorá je podrobená reakcii so zlúčeninou s chemickým vzorcom (IV)



(IV)

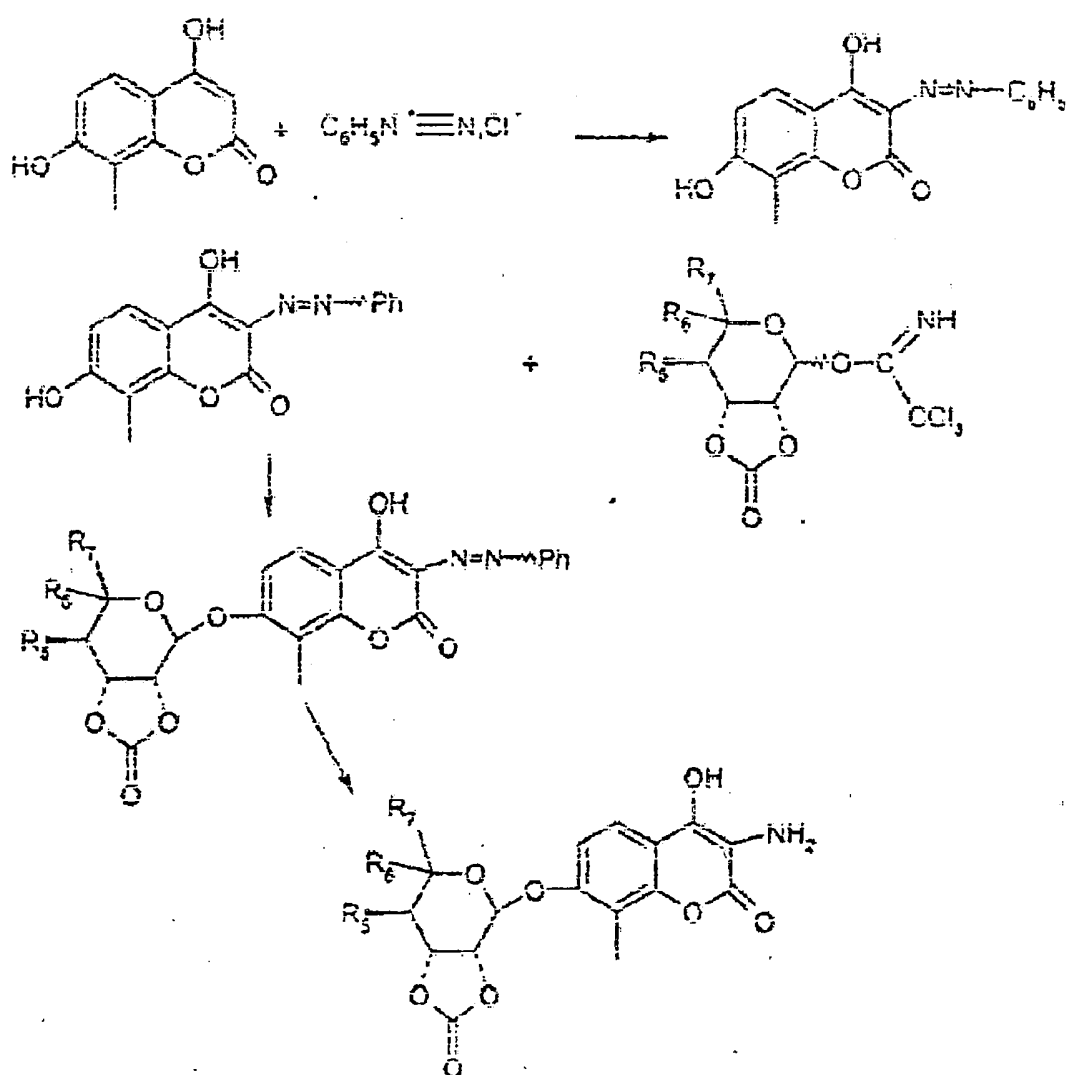
a tým je získaná zlúčenina s chemickým vzorcom



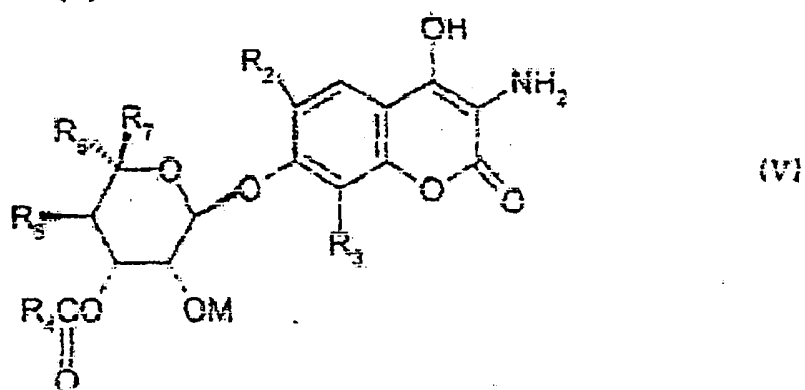
(II)

Predmetom vynálezu sú tiež nové chemické produkty zlúčenín s chemickými vzorcami (II) a (III). Podľa výhodného spôsobu výroby, Hal je atóm chlóru.

Zlúčeniny s chemickým vzorcom (II), ktoré sú využívané ako spúšťacie produkty výrobného procesu podľa vynálezu, môžu byť pripravené ako bude nižšie popísané v experimentálnej časti. Výroba zlúčenín s chemickým vzorcom (II), ktorá je popísaná v experimentálnej časti, môže byť znázornená nasledujúcim spôsobom:

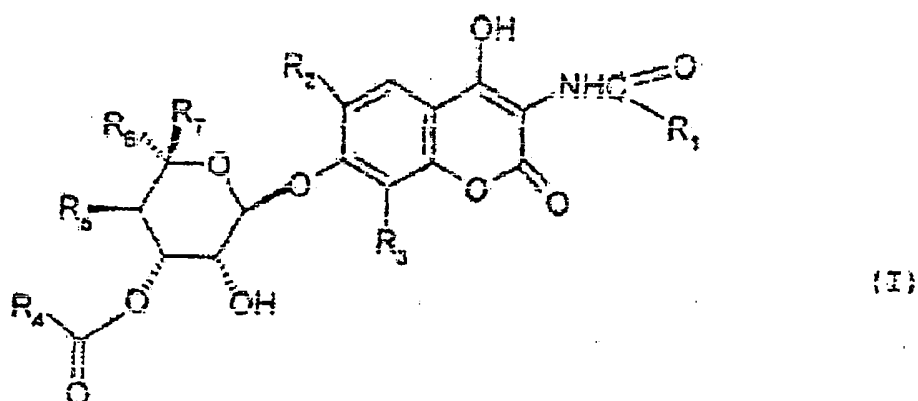


Predmet vynálezu sa ďalej týka spôsobu, vyznačujúci sa tým, že zlúčenina s chemickým vzorcom (V):



v ktorej si substituenty zachovávajú svoj predošlý zmysel a OM predstavuje radikál blokovaného hydroxylu, ktorý je

podrobený reakcii so zlúčeninou s chemickým vzorcom R_1COHal , kde R_1 si zachováva svoj predošlý zmysel a Hal predstavuje atóm halového prvku, ďalej je potom podrobený reakcii uvoľňujúcej funkciu OH, čím je získaná zlúčenina s chemickým vzorcom (I):



Produkty s chemickým vzorcom (V), ktoré sú využívané ako spúšťačie produkty, sú tiež nové a sú teda tiež predmetom vynálezu.

Zlúčeniny s chemickým vzorcom (V) môžu byť pripravené podľa postupu popísaného v experimentálnej časti. Experimentálna časť môže byť charakterizovaná nasledovne:

Príprava 1: 4, 7 - dihydroxy-8-metyl-3-(fenzylazo)-2H-1-benzopyrán-2-ón

Štádium A: $C_6H_5N+=N$, Cl^-

Pri $10^\circ C$ nalejeme 30,86 ml anilínu do 138 ml 36% roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Pridáme roztok obsahujúci 23,32 g dusitanu sodného a 123 ml vody a to pri teplote medzi 0 až $5^\circ C$. Obdržíme zlúčeninu, ktorú podrobíme pri $5^\circ C$ po 45 minút. Týmto postupom obdržíme produkt, ktorý využijeme nasledujúcim spôsobom.

Štádium B: 4, 7-dihydroxy-8-metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyrán-2-ón

33,75 g 4, 7-dihydro-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón vložíme do 1,1 1 etanolu. Pridáme 138,3 g octanu sodného a tiež 150 ml produktu, ktorý sme získali zo Štádia A. Podrobíme reakčnú zmes miešaniu po dobu 30 minút a pridáme 460 ml vody. Miešame po dobu jednej hodiny. Obdržaný produkt opláchneme vo vode alebo v metyl kyanidu a v éteri. Po uschnutí obdržíme 87,34 g požadovaného produktu.

Príprava 2: cyklický 2, 3-karbonát a 1-(2,2,2-trichloroetánimidát) 6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-L-lyxo-hexopyranózy

Štádium A: 2,3 karbonát cyklickej 6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-L-lyxohexopyranózy

Do 2:1 dichloro 1,2-etánu vložíme 50 g 6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-L-lyxohexopyranózy. Pridáme 44,3 g diimidazol karbonylu. Ponecháme odtekať po dobu 3h 30 minút a súčasne ponecháme produkt získať okolitú teplotu koncentrácií. Obdržíme 120 g produktu, ktorý chromatografujeme na kremíku prepieranom zmesou metylén chlorid/acetón 9-1. Takto získame 23,19 g požadovaného produktu.

Štádium B: cyklický 2,3 karbonát a 1-(2,2,2-trichloroetánimidát) 6-deoxy-5-C-metyl-4-0-metyl-L-lyxo-hexopyranózy

276 mg uhličitanu cesného, 18,17 g produktu pripraveného po dobu Štádia A a 16 ml kyanidu trichlorometánu vložíme do 250 ml metyl chloridu. Zmes miešame 3 hodiny. Pridáme 7 ml kyanidu trichlorometánu. Miešame 1 hodinu a obdržaný produkt usušíme a prepierame so zmesou cyklohexánu

acetátu etylu (5-5). Takto získame 27,01 g požadovaného produktu.

Príklad 1: Kyselina cyklopropyl-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa: L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-cyklopropanamid

Štádium A: 7-[(2,3-O-carbonyl-6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxohexopyranozyl)oxy]]-4-hydroxy-8-metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyrán-2-ón

36,7 g produktu z Prípravy 1 a 25 g produktu z Prípravy 2 vložíme do 500 ml metyl chloridu. Pridáme 1,2 ml BF_3 , Et_2O . Miešame po dobu 20 hodín pri teplote 20°C . Pridáme 100 ml vody, následne miešame, filtrujeme a odčerpáme. Zrazeninu omyjeme v metylén chloridu, odčerpáme, omyjeme organické fázy vo vode, zlúčime, sušíme a koncentrujeme. Pridáme 500 ml éteru. Miešame 1 hodinu pri teplote 20°C a 15 minút pri teplote 0°C . Reakčné médium je oddelené, opláchnuté a omyté v éteri. Takto obdržíme 30 g požadovaného produktu (71 %).

Štádium B: 3-amino-7-[(2,3-O-karbonyl-(-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]]-4-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón

30 ml vody, 1,8 g octanu sodného a 1,7 g ditioničitanu vložíme do suspenzie obsahujúcej 1,5 g produktu z minulého štádia a 15 ml etanolu. Reakčné médium začne odtekať za 30 minút, pričom odtekanie trvá 10 minút. Filtrujeme. Teplotu zvýšime na 20°C a ochladíme na 0°C . Následne separujeme, éterom vytvoríme pastu, separujeme a sušíme. Takto obdržíme požadovaný produkt (858 mg).

Štádium C: N-[7-[(2,3-O-karbonyl-6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxohexopyranozyl)oxy]]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]cyklopropánkarboxamid

20 ml etyl acetátu vložíme do 1 g produktu z predošlého štádia. Reakčné médium je stierkou rozmiešané. Pridáme 250 mg pyridínu. Pridáme 256 mg cyklopropán chloridu kyseliny karboxylovej. Miešame 1 hodinu a 30 minút pri teplote 20° C. Rozpustíme so 100 ml etyl acetátu a 50 ml vody. Reakčné médium je preliate, omyté uhličitanom kyseliny sodné, vodou a kyselinou hydrochlorečnatou, následne je sušené, filtrované a koncentrované. Získaný produkt je chromatografovaný na kremíku pri prepieraní zmesou hexán/etyl acetátu (1-1). Takto získame požadovaný produkt.

Štádium D: Kyselina cyklopropyl-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-cyklopropanamid

82 µl cyklopropylamínu a 283 µl 1,8-diazabicyklo [5,4,0] undek-7-énu vložíme do roztoku obsahujúceho 453 mg produktu z predošlého štádia a 10 ml DMF. Miešame po dobu 20 hodín pri teplote 20° C. Prilejeme rozriedený roztok fosforečnanu monosodného. Extrakt je prenesený s etyl acetátom, pričom nasleduje omytie vodou, sušenie, filtrovanie a koncentrácia. Je získané 563 mg produktu, ktorý je chromatografovaný prepieraním zmesou heptán/etyl acetátu 30-70, Prepierame metanolom, pričom 312 mg získaného produktu tvorí pastu so zmesou etyl acetátu/metanolu 8-2. Nasleduje separácia, následne koncentrácia a týmto spôsobom je získané 113 mg požadovaného produktu. Rf = 0,18 heptán/etyl acetátu 30-70,

Príklad 2: Kyselina (1-metyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-

hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-cyklopropán-karboxamid

102 mg hydridu sodného je pridané do suspenzie obsahujúcej 237 mg hydrochloridu izopyloxyamínu a 7,5 ml DMF. Miešame po dobu 1 hodiny pri teplote 20° C. Pridáme 0,25 ml trietylamínu a produktu získaného v Štádiu C z Príkladu 1, Reakčné médium je ohriate na teplotu 50° C na dobu 3 hodín, následne je pridané 150 mg DMAP a teplota je udržiavaná na 50° C po dobu celej noci. Následne je pridané 150 mg DMAP a 132 mg hydrochloridu izopyloxyamínu.

Miešame po dobu 20 hodín pri teplote 50° C. Reakčné médium je ochladené na 20° C, následne vliate do normálneho roztoku ľadovo chladnej kyseliny chlorovodíkovej, pričom nasleduje extrakcia etyl acetátom, omytie vodou, sušenie, filtrovanie a koncentrácia. 253 mg získaného produktu je chromatografované na kremíku prepieraného zmesou heptán/etyl acetátu 3-7. Týmto spôsobom je získané 48 mg požadovaného produktu, pričom $R_f = 0,15$.

Príklad 3: Kyselina (2-propynyloxy)karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa. L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-6-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-cyklopropán-karboxamid

1,0 ml 3 molárneho roztoku LiClO_4 v Et_2O je pridané do suspenzie obsahujúcej 302 mg produktu získaného v Štádiu C z Príkladu 1 a 5 ml éteru. Zmes je rozmelovaná na prášok a následne podrobená ultrazvuku po dobu 15 minút. Miešame po dobu 5 hodín a následne pridáme 15 ml roztoku LiClO_4 / Et_2O . Reakčné médium je podrobené miešaniu po dobu 16 hodín pri teplote 20° C, zriedime etyl acetátom a omyjeme vodou, následne sušíme, filtrujeme a koncentrujeme. Získame 365 mg

produktu, ktorý je chromatografovaný na kremíku, prepieraný zmesou hexán/etyl acetátu 4-6 a následne zmesou metanol/etyl acetátu 4060, Týmto spôsobom je získané 36 mg požadovaného produktu.

Rovnako ako predošlým spôsobom sú získané nasledujúce produkty:

- Kyselina (1-metyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-benzenacetamid

- Kyselina etoxy-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl.alfa: L-lyxo-hexopyranzyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]benzenacetamid

- (1R-trans) Kyselina etoxy-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2,2-dimetyl-3-etenyl-cyklopropanamid

- Kyselina cyklopropyl-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-benzenacetamid

- Kyselina cyklopropyl-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-benzenpropanamid

- Kyselina (1-metyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-benzenpropanamid

- Kyselina butoxy-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-

metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2-metyl-propanamid

- Kyselina propoxy-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2-metyl-propanamid

- Kyselina cyklopropyl-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-cyklobutanamid

Príprava 3: 3-amino-7-[[6deoxy-5-C-meTyl-4-O-metyl-3-O-[[(2-propynyloxy) amino] karbonyl]-2-O-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl] oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón

Štádium A: 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-2-O-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-3-O[(trietylsily)oxy]-.alfa.-L-lyxo-hexopyrano-zyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón

28,0 g produktu P, ktorý je ďalej pripravený, je hydrogenovaný pod zmenšeným tlakom za prítomnosti paládia na uhlíke. Paládium je odfiltrované, nasleduje opláchnutie s THF, potom nasleduje koncentrácia pod zmenšeným tlakom. Je získané 32,48 g produktu, ktorý je očistený na kremíku prepieranom zmesou hexán/etyl acetátu 6-4.

Štádium B: 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-2-O-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-3-O[(trietylsily)oxy]-.alfa.-L-lyxo-hexopyrano-zyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-3-(fenylazo) 2H-1-benzopyrán-2-ón

3,54 g anilínu je pridané do 143 ml normálneho roztoku

kyseliny chlorovodíkovej pri teplote 0° C. Miešame po dobu 15 minút pri teplote 0° C a pridáme roztok s 2,9 g dusitanu sodného v 30 cm³ vody. Ďalej pridáme roztok s 14,39 g octanu sodného v 150 ml vody. Miešame po dobu 15 minút, následne pridáme roztok obsahujúci produkt z predošlého štádia rozpustený v 150 ml etanolu. Miešame po dobu 15 minút, za teploty 0° C a pridáme 300 ml AcOEt. Reakčné médium je preliate, omyté sodíkom kyseliny fosforečnej, sušené a koncentrované. Získame 34 g produktu, ktorý je očistený chromatografiou na kremíku prepieraného hexánom, následne zmesou hexán/etyl acetátu 60-40. Týmto spôsobom je získané 17,55 g požadovaného produktu.

Štádium C: 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-2-O-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy].alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8 metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyra-2-ón

57,5 ml molárneho roztoku Bu₄NF v THF je pridané do roztoku obsahujúceho produkt, ktorý bol získaný z predošlého štádia v 400 ml THF. Miešame po dobu 5 hodín pri teplote 0° C. Reakčné médium je omyté nasýteným roztokom NaH₂PO₄, preliaté, koncentrované a usušené. 34 g získaného produktu je očistené chromatografiou na kremíku prepieraním hexánom 60 AcOEt 40. Týmto spôsobom je získané 17,55 g požadovaného produktu.

Štádium D: 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(2-propynyloxy)-amino] karbonyl] -2-O-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-.alfa.- L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4 hydroxy-8- metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyrán-2-ón

a) 17, 55 g produktu získaného z predošlého štádia je rozpustené pri teplote 0°C v 250 ml chloridu metylénu. Je pridané 9,62 g DMAP a 9 g chloroformát paranitrofenolu.

Miešame po dobu 1 hodiny a pridáme 1,40 g chloroformátu paranitrofenolu. Reakčné médium je koncentrované pod zmenšeným tlakom.

b) V druhej banke, kde je dusík pri teplote 0° C, je hydrochlorid propargyloxy aminu suspendovaný v 250 ml DMF. Je pridané 6,7 g hydridu sodného. Reakčná zmes je miešaná po dobu 1 hodiny, pričom potom je produkt, ktorý bol získaný v štádiu a), do ktorého je predošlý roztok pridaný, vložený do 250 ml DMF pri teplote 0° C. Reakčné médium je miešané po dobu 1 hodiny, potom očistené v zmesi vodnatého roztoku kyslého fosforečnanu sodného a éteru, pričom nasleduje filtrovanie, omytie éterom a sušenie. Týmto spôsobom je získané 16,06 g požadovaného produktu.

Štádium E: 3-amino-7-([6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-
[[(2-propynyl)-oxy]
amino]karbonyl]-2-O-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-.alfa.-L-
lyxo-hexopyranozyl] oxy]
4-hydroxy-8 metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón

Suspénzia obsahujúca 16 g produktu z predošlého štádia, 22,7 g ditioničitanu sodného, 10,7 g octanu sodného, 400 ml vody a 90 ml etyl alkoholu je ponorená do olejového kúpeľa pri teplote 85° C. Reakčné médium je miešané po dobu 60 minút a následne filtrované. Filtrát je vložený do ľadového kúpeľa po dobu 2 hodín, pričom nasleduje separácia a obdržané kryštály sú omyté vodou. Po vysušení je získané 10,26 g požadovaného produktu.

Produkt P: 7-[[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-2-O-
(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)
3-O-(trietylsilyl)-.alfa.- L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-
(difenylmetoxy)-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón

Štádium A: 4-(difenylnmetoxy)-8-metyl-7-(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)-2H-1benzopyrán-2-ón

55 g 4-hydroxy-8-metyl-7-(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)-2H-1-benzopyrán-2-ón je vložené do 250 ml bezvodného dimetylformamidu ohriateho na 40° C a následne je po kvapkách vložený roztok obsahujúci 58,3 g difenyldiazometánu, ktorý je rozpustený v 250 ml DMF. Pridávanie je uskutočnené po dobu 3 hodín a to pri udržiavaní teploty na 40° C. Niekoľko porcií 3 g difenyldiazometánu je znovu pridané a miešané po dobu jednej hodiny za teploty 40° C. Reakčné médium je očistené v 2 l éteru síry. Organický roztok je omytý vo vodnatom roztoku bikarbonátu sodného s roztokom uhličitanu sodného (0,1 M), s vodou a so soľnou vodou, pričom nasleduje odparenie do sucha. Zvyšok je miešaný v zmesi izopropyl éter-hexánu (1-2), pričom nasleduje separácia a sušenie nerozpustnej časti. Týmto spôsobom je získané 20,5 g požadovaného produktu.

TLC CH₂Cl₂ -AcOEt (95-5). R_f = 0,44

Štádium B: 4-(difenylnetoxi)-7-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón

35 ml 0,9 M roztoku kyseliny soľnej v metanole je pridané do roztoku obsahujúceho zmes 20 g produktu zo Štádia A, 100 ml dichlorometánu a 100 ml metanolu. Zmes je podrobená miešaniu po dobu 2 hodín a okolitej teplote a rozpúšťadlo ponecháme odpariť. Zvyšok je rozptýlený do absolútneho etanolu ochladeného na 0° C. Nerozpustná časť je separovaná, následne prepláchnutá ľadovo studeným alkoholom a potom éterom síry a usušená. Takto je získané 15,53 g produktu, ktorý je rozpustený v éteri, je separovaný a usušený. Týmto spôsobom je získané 14,54 g požadovaného produktu.

NMR¹ H Mhz, CDCl₃ , ppm)

δ 2,31 (s, 3H), 5,62 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, J = Hz), 7,75 (d, 1H, J = Hz), 6,99 do 7,10 (m, - H), 7.30 do 7.42 (m, - H).

Štádium C: 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.- L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-(difenylnetoxy)-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón

Zmes 91,13 g produktu zo Štádia B, 58,6 g 6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-L-lyxohexopyránózy a 80 g trifenylnfosfínu v 900 ml dichlorometánu je ochladená na 0° C. Po kvapkách pridáme 60 ml diizopropylazodikarboxylátu. Miešame po dobu 1 hodiny za okolitej teploty. Je pridané 34 g trifenylnfosfínu a 25 ml diizopropylazodikarboxylátu. Miešame po dobu 1 hodiny pri okolitej teplote. Pridáme 34 g trifenylnfosfínu a 25 ml diizopropylazodikarboxylátu a miešame po dobu 12 hodín pri okolitej teplote. Reakčné médium je koncentrované vo vakuu, následne chromatografované prepláchnutím zmesi toluénu/izopropyl alkoholu (95-5). Po zlúčení častí, odparení rozpúšťadiel a rekryštalizácii z izopropyl éteru je získané 86,33 g požadovaného produktu.

NMR¹ H (300 Mhz, CDCl₃ , ppm)

δ 1,13 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.69 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 3.38 (d, 1H, J= 10 Hz), 3.60 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.64 (d, 1H, J= 1,5 Hz), 6, (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.39 (m, 10 H).

Štádium D: 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-(trietylsilyl)-.alfa.-L-lyxohexopyranozyl]oxy]-4-

(difenylmetoxy)-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón

26,6 g imidazolu a 70,15 ml diizopropyl-etylaminu je pridané do roztoku ochladeného na 0° C, ktorý obsahuje 80 g produktu z predchádzajúceho štádia a 600 ml dichlorometánu. Po kvapkách pridávame 33,5 ml chloridu trietylsilylu. Miešame po dobu 1 hodiny pri okolitej teplote. Reakčné médium je omyté vodným roztokom fosforečnanu dihydrogen sodného, 1 M, vodou a soľnou vodou, následne je usušené na síranu horečnatom, filtrované a koncentrované. Takto je získané 98,58 g produktu, ktorý je očistený chromatografiou na kremíku prepieraného zmesou dichlorometán acetónu (0,8 až 1 %). Týmto spôsobom je získané 46,5 g požadovaného produktu.

NMR¹ H (300 Mhz, CDCl₃ -d₆, ppm)

δ 0,60 (q, -H, J = - Hz), 0,74 (q, -H, J = - Hz), 0,97 (t, -H, J = -Hz), 1,00 (t, -H, J = -Hz), 1,10 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.74 (s, 1H), 3.31 (d, 1H, J = Hz), 3.54 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.29 (dd, 1H, J = Hz), 5.50 (s, 1H), 5.65 (d, 1H, J = Hz), 6.35 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J=Hz), 7.81 (d, 1H, J=Hz), 7.40 (m).

Štádium E: 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-2-O-(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)-3-O-(trietylsilyl)-alfa-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-(difenylmetoxy)-8-metyl-2H-1benzopyrán-2-ón

19 ml dihydropyránu a 400 mg PTSA je pridané do roztoku obsahujúceho 67 g produktu z predošlého štádia a 1 litra dichlorometánu. Miešame po dobu 40 minút za okolitej teploty a následne pridáme 300 mg PTSA. Po 30 minútach je pridané 100 mg PTSA, následne ďalších 100 mg PTSA. Miešame po ďalších 20 minút a následne je pridaný kyslý uhličitan sodný. Miešame po dobu 10 minút, pričom reakčné médium je rozpustené v zmesi

hexán/etyl acetátu (1-2), omyté vodou a soľnou vodou, následne je usušené a filtrované a nasleduje odparenie rozpúšťadiel. Obdržaný produkt bol chromatografovaný prepláchnutím zmesou heptán/etyl acetátu (4-1). Týmto spôsobom je získané 77,9 g požadovaného produktu.

NMR¹ H (300 Mhz, DMSO-d₆, ppm)

δ 0,64 (q, -H, J= -Hz), 0,73 (q, -H, J= -Hz), 0,95 do 1,32 (-H), 2.25 (s, -H), 2.27 (s, -H), 3.30 (d, -H, J= Hz), 3.4 (d, -H, J= Hz), 3.50 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.53 (s, -H), 3.54 (s, -H), 4.04 do 4.15, 4.36 (dd, -H, J -Hz), 4.94 (1), 4.96 (b), 5.50 (bs, H), 5.65 (bs), 6.37 (s, 1H), 7.15 (d, -H, J= -Hz), 7.19 (d, -HH, J= Hz), 7.81 (m, 1H), 7.30 do 7.44, 1,47 do 2.00

Príklad 4: Kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa. L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-benzamid

60 µl trietylamínu a 50 µl benzyl chloridu je pridané do roztoku obsahujúceho 200 mg produktu z Prípravy 3 a 4 ml metylén chloridu. Miešame po dobu 1 hodiny a 30 minút pri teplote 0° C. Následne teplotu zvýšime na 20° C. Reakčné médium je naliate do zmesi ľadu a monofosforečnanu sodného, pričom nasleduje extrakcia metylén chloridom, sušenie, filtrácia a koncentrácia. Je pridané 400 ml metanolu pri 20° C, 40 mg TSOH a H₂O. Miešame po dobu 2 hodín a pri teplote 20° C, nasleduje rozriedenie metylén chloridom, omytie vodou, sušenie, filtrovanie a koncentrácia. Takto je získané 90 mg produktu. Vodná časť je extrahovaná etyl acetátom, pričom nasleduje sušenie, filtrovanie a koncentrácia. Je získané 75 mg produktu. Týchto 90 mg a 75 mg sa zlúči. Podrobíme

chromatografii na kremíku preplachovanom metylén chloridom, etyl acetátom, kyselinou octovou 80-20-1. Týmto spôsobom je získané 105 mg požadovaného produktu.

Príklad 5: Kyselina (2-propynyloxy) karbamická 3'-ester 7-((6-deoxy-6-C-metyl-4-O-metyl-.alfa. L-manopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-3-[1-(metoxyimino)etyl]8 -metyl-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2-ón.

139 mg kyseliny 2-metoxyliminopropanoickej a 250 mg pentafluorofenolu je rozpustené pri teplote 20° C v 10 ml metylén chloridu. Je pridané 270 mg DCC, ktoré je rozpustené v 10 ml metylén chloridu. Miešame po dobu 2 hodín a 30 minút pri teplote 20° C, pričom nasleduje filtrácia. Filtrát je koncentrovaný, následne znovu rozpustený v 10 ml DMF. Takto získaných 5 mg roztoku je miešané pri teplote 20° C v dusíkatom prostredí a je pridané 250 mg produktu z Prípravy 3. Miešame po dobu 16 hodín a za teploty 20° C, pričom nasleduje rozpustenie s metylén chloridom, omytie vodou, sušenie, filtrácia a koncentrácia. Získaný zvyšok je rozpustený v 5 ml metanolu pri teplote 20° C. Pridáme 80 mg TSOH a 1H₂O. Miešame po dobu 5 hodín a pri teplote 20° C. Reakčné médium je očistené chromatografiou na kremíku preplachovanom zmesou metyl chloridu, etyl acetátu a kyseliny octovej 80-20-1, následne hexán etyl acetátom 50-50. Týmto spôsobom je získané 100 mg požadovaného produktu, rf= 0,1,

Príklad 6: N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(2-propynyloxy) amino] karbonyl]-.alfa. L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-bydroxy-8 metyl-2-oxo-2H-1benzopyrán-3-yl]-2-(2-pyridinylmetoxy)-acetamid

Štádium A: etyl 2-[(2-pyridinyl)metoxy]-acetát

0,530 g hydridu sodného sa pridá po dobu 20 minút pri 0° C do roztoku 1 g 2-hydroxymetylpyridínu a DMF. 1,6 ml chlórretyl acetátu je pridané pri 0° C. Pridáme 2 ml roztoku sodnej kyseliny fosfátovej, potom je reakčné médium koncentrované pod zmenšeným tlakom. Získaný produkt je chromatografovaný na kremíku prepieranom so zmesou metylén chloridu a metanolu 90-10, Je získané 4,5g produktu, ktorý je chromatografovaný na kremíku, prepieranom so zmesou metylén chloridu a metanolu 90-10, Po vyčistení je získané 1,30g požadovaného produktu.

Štádium B: 2 - [(pyridinyl)metoxy] kyselina octová

3,7 ml 2 N uhličitanu sodného je pridané do roztoku, obsahujúceho 1,3 g produktu, získaného podľa predchádzajúceho štádia, a 10 ml etanolu. Mieša sa po dobu 1 hodiny, reakčné médium je nastavené na pH menšie ako 7 pridaním bežného roztoku kyseliny soľnej, nasleduje koncentrácia pod zníženým tlakom, naviazanie acetónu a filtrácia. Matečné destiláty sú koncentrované a je získané 1,01g žiadaného produktu.

Štádium C: N-[7-[[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(2-propynyloxy) amino] karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8 metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2-(2-pyridinylmetoxy)-acetamid

0,2 g produktu z Prípravy 3, 0,065g produktu zo Štádia B, 0,053g HOBt a 0,075g EDCS a 6 ml metylén chloridu sa mieša po dobu 30 minút. Po skoncentrovaní do sucha, je získaný produkt, ktorý je chromatografovaný na kremíku prepieranom s metylén chloridom a metanolom 90-10, Je získané 148 mg produktu, ktorý je naviazaný v metanole, pridá sa 40mg PTSA. Získaný produkt je chromatografovaný prepiera sa so zmesou metylén chloridu a metanolu 90-10, Získa sa 0,110g žiadaného produktu.

Príklad 7: Kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2-[(1,2,5-tiadiazol-3-yl)oxy]-acetamid

Štádium A: 2-[(1,2,5-tiadiazol-3-yl)oxy]-kyselina octová

5,93 ml 2N roztoku uhličitanu sodného je pridané do roztoku obsahujúceho 1 g éteru 2-[(1,2,5-tiadiazol-3-yl)oxy]-kyseliny octovej a 5ml etanolu. Miešame po dobu 2 hodín. Reakčné médium je prispôsobená pH 5-6 pridaním roztoku kyseliny soľnej, nasleduje koncentrovanie a týmto spôsobom je získané 1,054 g produktu. Chromatografujeme na kremíku prepieranom zmesou metylén chlorid metanol 90-10,

Štádium B: Kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2-[(1,2,5-tiadiazol-3-yl)oxy]-acetamid

0,105 g produktu z predošlého štádia je očistené pri 0° C v 10 ml metylén chloridu. Pridáme 2 kvapky DMF a 0,126 ml oxalylchloridu. Reakčné médium je miešané po dobu 30 minút, následne je koncentrované pod zmenšeným tlakom a vložené do metylén chloridu. Pridáme 0,164 ml pyridínu a 0,200 g produktu z Prípravy 3, ktorý je rozpustený v 10 ml metylén chloridu. Miešame po dobu 20 minút. Reakčné médium je očistené v ľadovo chladnom roztoku chloridu sodného, pričom nasleduje extrakcia metylén chloridom a sušenie. Získaný produkt je chromatografovaný na kremíku prepieranom zmesou metylén chlorid metanol 90-10, 76 mg získaného produktu je vložené do 4 ml metanolu. Pridáme 22 mg PTSA a miešame po dobu 30 minút, pričom nasleduje koncentrácia pod zmenšeným tlakom. Získaný produkt je očistený chromatografiou na kremíku prepieranom

zmesou metyl chloridu a metanolu 95-5. Týmto spôsobom je získané 30 mg požadovaného produktu.

Rovnako ako predošlým spôsobom sú získané nasledujúce produkty:

- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2-[(5-metyl-izotiazol-3-yl)oxy]-acetamid

- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2-[[2'-etyl-[2,5'-bitiazol]-4-yl)metoxy]-acetamid

- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-oxy)-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2-[(1-oxido-2-pyridinyl)metoxy]-acetamid

- kyselina (trans)-(2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2,2-dimetyl-3-(2-metylpropyl)-cyklopropánkarboxamid

- kyselina (1R-trans) (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2,2-dimetyl-3-etyl-cyklopropánkarboxamid

- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1

benzopyrán-3-yl]- 2-fenoxy-acetamid

- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]- benzamid

- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]- 2- propyl-cyklopropankarboxamid

- kyselina trans-(2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]- 2-(metoxymetyl)-cyklopropankarboxamid

- kyselina trans-(2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester 2-(butoxymetyl)-N-[7[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-cyklopropankarboxamid

- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]- benzén-acetamid

- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]- 2-(1-hydroxy-Propyl)-cyklopropánkarboxamid

- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]- 2- [(fenyl-metoxymetyl)-cyklopropánkarboxamid

- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]- 4-pyridinkarboxamid 1-oxid

- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]- 3-pyridinkarboxamid 1-oxid

- 2-propenyl 7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(2-propynyloxy) amino]karbonyl]-.alfa.L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán -3-karbamat

- kyselina (2-propynyloxy)-karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.L-lyxo-hexopyranozyl)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]- 5-tiazolekarboxamid

- N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(2-propynyloxy) amino]karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-alfa-(hydroxymetyl)-benzenacetamid (izomér A)

- N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(2-propynyloxy) amino]karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-alfa-(hydroxymetyl)-benzenacetamid (izomér B)

- N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-.alfa. L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]- 4-metyl-1-piperazín karboxamid

- N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[[2-propynyloxy)amino]karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]- 3-hydroxy-2-fenoxy-propanamid (izomér A)

- N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[[2-propynyloxy)amino]karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]- 3-hydroxy-2-fenoxy-propanamid (izomér B)

- N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[[2-propynyloxy)amino]karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]- 5-metyl-4-hexénamid

- N-[7-[[6-deoxy-5-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[[2-propynyloxy)amino]karbonyl]-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozyl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]- 2,2,2-tritluoroacetamid

Príprava 4: 6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-2,3-O-(1-metyl etylidén)-L-lyxohexopyranóza

Štádium A: [4S-[4-.alfa.,5-.alfa.(S*)]]-[β, β-dietyl-2,2-dimetyl-5-(hydroxymetyl)-α-metoxo-1,3-dioxolán-4-etanol

400 ml 1M etyl magnézia borečovalého, rozpusteného v THF je vložené do 250 ml tetrahydrofuránu (THF), pričom miešame po dobu 15 minút a následne vložíme 25,2 g .Delta.-laktón 2-O - metyl - 3,4- O - (1 - metyletylidén) - L- kyseliny arabónovej a 126 ml THF. Miešame po dobu 1 hodiny a 30 minút, zatiaľ čo sa teplota reakčného média vráti k okolitej teplote. Reakčné médium je očistené vo zmesi 480 g ľadovo chladnej vody (1:1) a miešame po dobu 15 minút. Vodná časť je odliata a je pridané

Po usušení je získané 32,9 g požadovaného produktu.

39 g produktu z predošlého štádia je vložené do 390 ml tetrahydrofuránu (THF). Reakčné médium je ochladené na 0° C, následne je vložené 120 ml 1,5 M roztoku DTBAH v toluénu a to pri držaní teploty na 0° C. Miešame 1 hodinu a 30 minút pri voľnom zvyšovaní teploty. 500 ml 1M vodného roztoku sodíku a dvojitého vápna a draslíku je očistené v reakčnom médiu pri držaní teploty pod 20° C. Miešame po dobu 1

hodiny a pri okolitej teplote. Po odliatí je vodná časť extrahovaná s metyl chloridom. Organické fázy sú zlúčené (THF + metylén chlorid), sušené na síranu horečnatom, filtrované a následne odparené do sucha. Týmto spôsobom je možné získať 36,46 g požadovaného produktu.

Štádium D: 6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-L-lyxohexopyranóza

67,7 g produktu z predošlého štádia, 183 ml 0,1N kyseliny sírove sú vložené do 183 ml vody. Reakčné médium je ohriaté na 70° C po dobu 2 hodín a 30 minút a následne je ponechané, aby sa teplota vrátila na okolitú teplotu. Následne je pridané uhličitan bárnatý, aby upravil pH zhruba na 7-8. Médium je filtrované, následne preplachované 60 ml vody. Filtrát je koncentrovaný vo vákuu pri 45° C. Zvyšok je pridaný do 50 ml etyl acetátu, následne je roztok ponechaný odparovaniu do sucha vo vákuu. Táto operácia sa opakuje 3x za sebou, pričom každá z týchto častí je s pridaním 50 ml AcOEt. Získaný olej je rozpustený v 50 ml metylén chloridu. Reakčné médium je znovu filtrované. Po odparení metylén chloridu je získané 55,87 g produktu. Ten je zobrať a pridaný do 80 ml éteru a je miešaný po dobu 3 hodín a pri okolitej teplote, nasleduje separácia, prepláchnutie minimálnym množstvom éteru, nasleduje sušenie v rúre vo vákuu pri 45° C. Týmto spôsobom je získané 28,32 g požadovaného produktu. M.p. = 100° C

Príklad 8: N-[7-[[6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(5-metyl-1H-pyrol-5-yl)karbonyl)-.alfa. L-lyxohexopyranozyl)oxyl-4-hydroxy-6-metyl-2-oxo-2H 1-benzopyrán-3-yl]-2-metyl-propánamid

Štádium A: 6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-L-lyxohexopyranóza cyklická2,3-karbonát

Zmes 3,083g 6- deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-L-lyxohexopyranózy a 50 ml metylén chloridu je ochladená na 0° C. Pridá sa 3,4 g 1,1. karbonyldiimidazolu a 0,168 ml 1,8-diazo-bicyklo[5-4-0]-undek-7-énu, nasleduje priliatie 30 ml 1M roztoku hydrofosforečnanu sodného a extrakcia s metylén chloridom. Organické fázy sú premyté s vodou, sušené, filtrované a koncentrované. Je získané 4,09 g surového produktu, ktorý je použitý ,ako je popísané v nasledujúcom štádiu.

Štádium B: 6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-L-lyxo-hexopyranozid cyklický 2,3-karbonát a 1-(2,2,2-trichloroetánimidát)

3,05 g trichloroacetónitrilu sa po kvapkách pridá k zmesi 78 mg uhličitanu cesného, 20 ml metylén chloridu a 3,97g produktu podľa Štádia A. Zmes je miešaná po 16 hodín za okolitej teploty, nasleduje filtrácia a koncentrácia. Získa sa 5,29g požadovaného produktu.

Štádium C: 7-[(2,3-O-karbonyl-6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-, alfa.-L-lyxo-hexopyranozil)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyrán-2-ón

0,13 ml eterátu trifluoridu boritého $[BF_3 (OEt)_2]$ je vložené do zmesi obsahujúcej 90 ml metylén chloridu, 3,10 g 4,7-dihydroxy-8-metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyrán-2-ónu a 4,7 g produktu z predchádzajúceho štádia, pričom nasleduje filtrácia a koncentrácia. Je získané 7,05 g produktu, ktorý je očistený FLASH chromatografiou na kremíku prepieranom zmesou metylén chlorid izopropanolu 95-5. Takto je získaný produkt, ktorý kryštalizuje z éteru, nasleduje separácia a sušenie pod zníženým tlakom. Touto cestou je získané 2,32 g požadovaného

Štádium D: 3-amino-7-[(2,3-O-karbonyl-6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl,alfa,-L-lyxo-hexopyranozil)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón

Štádium E: N-[7-[(2,3-O-karbonyl-6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl)-.alfa.-L-lyxo-hyxopyranozil)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2-metylpropanamid

Štádium F: N-[7-[(6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-
-alfa,-L-lyxohexopyranozil)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-
benzopyrán-3-yl]-2-metylpropánamid

Roztok obsahujúci 303 mg produktu z predošlého štádia, 5 ml metanolu a 1,4 ml 0,5 N vodného roztoku hydroxidu sodného je miešané po dobu 2 hodín. 50 ml 1 M vodného roztoku hydrofosforečnanu sodného je očistené a následne extrahované

metylén chloridom, omyté vodou, sušené, filtrované a koncentrované. Týmto spôsobom je získané 270 mg požadovaného produktu.

Štádium G: N-[7-[(6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-3-O-[(5-metyl-1H-pyrol-5-yl)karbonyl)-.alfa.-L-lyxo-hexopyranozil)oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2-metyl-propánamid

260 mg produktu získaného v predošlom štádiu, 4 ml dimetylformamidu, 0,168 ml (1,8-diaza-bicyklo[5-4-0]-undek-7-énu) a 152 mg 2-2-2-trichloroetyl 5-metyl 2-pyrolkarboxylátu je miešané po dobu 4 hodín za okolitej teploty. Reakčné médium je očistené v 20 ml 1 M vodného roztoku hydrofosforečnanu sodného, nasleduje extrakcia etyl acetátom. Organické fázy sú zlúčené, sušené, filtrované a koncentrované. Je získané 260 mg surového produktu, ktorý je očistený chromatografiou na kremíku prepieranom zmesou metylén chlorid metanolu 95-5. K 110 mg takého produktu je pridané 27 mikrolitrů 1,8-diaza-bicyklo [5,4,0]-undek-7-énu a 3 ml metylén chloridu. Miešame po dobu 1 hodiny za okolitej teploty, nasleduje očistenie v 3 ml 1 M vodného roztoku hydrofosforečnanu sodného. Podrobíme extrakcii s metylén chloridom. Organické fázy sú omyté vodou, zlúčené a sušené na síranu horečnatom, filtrované a koncentrované. Týmto spôsobom je získané 100 mg požadovaného produktu.

M.p. = 140-142° C.

Príklad 9: Kyselina (2-propynyloxy)- karbamická 3'-ester N-[7-[(6-deoxy-5-C-etyl-6-C-metyl-4-O-metyl-.alfa.L-lyxo-hexopyranozil)-oxy]-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2-metyl-propánamid

Príprava 5: [7r-(7.alfa.,8.beta.,9.beta.,10.alfa.)]-4-hydroxy)-7-[[10-metoxý-8-[(tetra hydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-9-[(trietyl-silyl)-oxy]-6-oxaspiro[4,5]dekán-7-yl)oxy]-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón

20 ml roztoku dibrómbutánu (106 ml dibrómbutánu je 200 ml THF) je vložené do zmesi obsahujúcej 43 g horčíka, 100 ml THF a jódový kryštál. Reakčná zmes je umiestnená pod ultrazvuk. Pridá sa 1,7 litrov THF. Pridá sa zvyšok dibróminátového roztoku. Mieša sa po dobu 2 hodín a 30 minút. Pri 17° C sa pridá roztok obsahujúci 80,37 g delta-laktónu 2-0-metyl-3,4-0-(1-metyletylidén)-L-kyseliny arabónovej a 1 liter THF. Mieša sa po dobu 4,5 hodín pri okolitej teplote. Reakčné médium sa schladí na 0° C a pridá sa nasýtený roztok chloridu amónneho. Po usadení je odstránená organická fáza a extrakcia je realizovaná s roztokom etyl octanu s 20% heptánu, nasleduje omytie, sušenie a odparovanie do sucha. Získa sa 111,85 g požadovaného produktu.

Štádium B: [3'As-(3'a.alfa.,7'.alfa,7'a.beta.)]-7'-metoxy-dihydro-spino[cyklopentán-1,6'-[6H]-1,3-dioxolo[4,5-c]pyrán]-4' (3aH)-ón

221 g PySO_3 je pridané do roztoku obsahujúceho 111 g produktu pripraveného v Štádiu A a zmesi jedného litra metylén chloridu, 1 liter DMSO, 0,607 l trietylaminu. Miešame po dobu 2 hodín pri okolitej teplote.

Reakčné médium je očistené vo vodnom roztoku kyslej fosfatázy sodíku, pričom nasleduje extrakcia s etyl acetátom, heptánovou zmesou (1-1), sušenie, filtrovanie a odparenie do sucha. Týmto spôsobom je získané 57,7 g požadovaného produktu.

Štádium C: [8R-(8.alfa.,9.alfa,10.beta)]-10-metoxy-6-oxaspino [4,5]-dekán-7,8,9-triol

157 ml 1,5 M roztoku hydridu dibutylhliníku v toluéne je pridané za teploty -5°C do roztoku obsahujúceho 56 g produktu z predošlého štádia a 300 ml THF.

Je miešané za teploty -3°C po dobu 1 hodiny. Pridáme 1 liter 1 M roztoku dvojitého vínanu sodíku a draslíku. Miešame po dobu 15 minút za okolitej teploty. Reakčné médium je extrahované zmesou etyl acetátu heptánu 1-1, omyté vodou, následne soľnou vodou, sušené a odparené do sucha. Vzniklý zvyšok je miešaný pri teplote 70°C za prítomnosti 150 ml 0,1 N roztoku kyseliny sírovej a 150 ml vody po dobu 2,5 hodín. Reakčné médium je ochladené na okolitú teplotu, pričom nasleduje filtrácia a odparenie do sucha. Týmto spôsobom je získané 49 g požadovaného produktu.

Štádium D: [7R-(7.alfa.,8.beta.,9.beta.,10.alfa.)]-7-[(8,9-dihydroxy-10-metoxy-6-oxaspino[4,5]-dekán-7-yl)oxy]-4-(difenylmetoxy)-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón

45,30 g DIAD je pridané po kvapkách za teploty 0° C do zmesi obsahujúcej 49 g produktu z Prípravy 3, 73 g 4-(difenylmetoxy)-7-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón, ktorý bol pripravený tak, ako je popísané v Príprave 6 a 59 g trifenylfosfínu. Miešame po dobu 1,5 hodiny za okolitej teploty. 1 ekvivalent trifenylfosfínu a DIAD sú pridané pri teplote 0° C. Rozpúšťadlá sú odparené, nasleduje ich prenesenie do éteru a požadovaný produkt je získaný.

Štádium E: [7R-(7.alfa.,8.beta.,9.beta.,10.alfa.)]-4-(difenyl-metóxy)-7-[[8-hydroxy-10-metóxy-9-[(trietylsilyl)oxyl]-6-oxaspiro[4,5]-dekán-7-yl)oxyl]-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-on

15,21 g chloridu trietyl sílanu je pridané za teploty 0° C do roztoku obsahujúceho 48 g produktu z predchádzajúceho štádia a 400 ml chloridu metylénu. Reakčné médium je miešané po dobu 1 hodiny pri teplote 0° C, omyté 1 M roztokom fosforečnanu kyseliny sodnej, vyplákané vodou a následne sušené. Získaný produkt je chromatografovaný na kremíku prepieranom zmesou chlorid metylén acetónu 99-1 a následne zmesou toluénu terbutylmetyléteru. Týmto spôsobom je získané 28,37 g požadovaného produktu.

Štádium F: [7R-(7.alfa.,8.beta.,9.beta.,10.alfa.)]-4-(difenyl-metoxi)-7-[[10-metoxi-8-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-9-[(trietyl-sily)oxy]-6-oxaspiro[4,5]-dekán-7-yl)oxy]-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón

7,57 ml 2,3-dihydropyránu a 400 mg paratoluénu kyseliny sulfónovej je pridané do roztoku obsahujúceho 28,1 g produktu z predošlého štádia a 250 ml dichlorometánu. Miešame po dobu 1 hodiny za okolitej teploty. Je pridaný bikarbonát sodíku a reakčné médium je miešané po dobu 20 minút za okolitej teploty

a je omyté vodou. Organické fázy sú sušené na síranu sodnom. Získaný produkt je chromatografovaný na kremíku prepieranom zmesou heptán-etyl acetátu 4,1. Týmto spôsobom je získané 16,81 g požadovaného produktu.

Štádium G: [7R-(7.alfa.,8.beta.,9.beta.,10.alfa.)]-4-(hydroxy)-7-[[10-metoxý-8[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-9-[(trietylsilyl)-oxy]-6-oxaspiro[4,5]-dekán-7-yl)oxy]-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón

Roztok 16,19 g produktu z predchádzajúceho štádia a 150 ml THF je miešané vo vodíkovej atmosfére za prítomnosti 810 mg paládia na uhlíku. Po filtrácii je získané 15,1 g požadovaného produktu.

Príprava 6: 4-(difenylnmetoxy)-7-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón

Štádium A: 4-(difenylnmetoxy)-8-metyl-7-(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)-2H-1-benzopyrán-2-ón

55 g 4-hydroxy-8-metyl-7-(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)-2H-1-benzopyrán-2-ónu je vložené do 250 ml bezvodného dimetylformamidu ohriateho na 40° C a následne je po kvapkách pridaný roztok obsahujúci 58,3 g difenyldiazometánu v 250 ml DMF. Miešame po dobu 3 hodín, pričom teplota je udržiavaná na 40° C. Niekoľko porcií 3 g difenyldiazometánu je opäť pridané, pričom miešame po dobu 1 hodiny za teploty 40° C. Reakčné médium je očistené v 2 litroch éteru síry. Organický roztok je omytý vo vodnom roztoku bikarbonát sodíku, roztokom sódy (0,1 M), vodou a soľnou vodou, pričom nasleduje odparenie do sucha. Získaný zvyšok je miešaný v zmesi éter-hexán izopropylu (1-2) a nasleduje separácia. Nerozpustná časť je usušená. Týmto spôsobom je získané 20,5 g požadovaného produktu.

TLC CH_2Cl_2 -AcOET 59565°. $R_f = 0,44$.

Štádium B: 4-(difenylmetoxy)-7-hydroxy-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón

35 ml 0,9 M roztoku kyseliny chlorovodíkovej v metanole je pridané do roztoku obsahujúceho zmes 20 g produktu zo Štádia A, 100 ml dichlórmetánu a 100 ml metanolu. Miešame po dobu 2 hodín za okolitej teploty a rozpúšťadlá sú odparené. Vzniklý zvyšok je rozptýlený v absolútnom etanole ochladenom na 0° C. Nerozpustná časť je oddelená a vyplákaná s ľadovo chladným alkoholom, následne s éterom síry. Po sušení je získané 15,53 g produktu, ktorý je rozptýlený v éteri, separovaný a sušený. Týmto spôsobom je získané 14,54 g požadovaného produktu.

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm)

δ 2.31(s, 3H), 5.62(s, 1H), 6.35(s, 1H), 6.78(d, 1H, $J =$ - Hz), 7.75(d, 1H, $J =$ - Hz), 6.99 do 7.10(m, - H), 7.30 do 7.42(m, -H).

Príklad 10: [7R-(7. α ., 8. β , 9. β , 10. α)]- (2-propynyloxy)-karbamát 8-hydroxy-7-[4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-3-(benzoylamino)-2H-1-benzopyrán-7-yl]-10-metoxo-6-oxaspiro[4,5]dekán-9-ylu

Štádium A: [7R-(7. α ., 8. β , 9. β , 10. α)]-4-hydroxy-7-[10-metoxo-9-[(trietylsilyl)oxy-6-oxaspiro[4,5]dekán-7-yl]oxy]-8-metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyrán-2 ón

(1,44 ml) anilínu je pridané po kvapkách do vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej (27 ml), pričom sa topí

ochladená na 0° C. Táto zmes je miešaná pri teplote 0° C po dobu 5 minút. Vodný roztok dusitanu sodného (1,18 g; v roztoku v 10 ml vody) je následne pridaný po kvapkách. Po miešaní, ktoré trvá 20 minút a prebieha za teploty 0° C, je pridaný (6,41 g) octanu sodného a opäť je miešaný po dobu ďalších 10 minút. Následne je pridaný etanol (30 ml). Pri teplote, ktorá sa stále udržiava na 0° C, sa po kvapkách pridá roztok obsahujúci [7R-(7.α., 8.β, 9.β, 10.α)]-4-hydroxy-7-[[10-metoxi-8-[(tetrahydro-2H-pyrán-2-yl)oxy]-9-[(triethylsilyl)oxy]-6-oxaspiro[4,5]dekán-7-yl]oxy]-8-metyl-2H-1-benzopyrán-2-ón z Prípravy 5 a 13,15 mmólov v 30 ml THF. Táto zmes je miešaná po dobu 40 minút pri teplote 0° C. Reakčný roztok je očistený vo vodnom roztoku fosforečnanu dihydrogen sodíku (1M; 100 ml). Je ponechané extrakcii so zmesou AcOEt-heptánu (1:1). Organický roztok je omytý vodou, následne sušený na síranu sodnom, filtrovaný, koncentrovaný do sucha. Týmto spôsobom je získaný požadovaný produkt.

Štádium B: [7R-(7.α., 8.β, 9.β, 10.α)]-7-[(8,9-dihydro-10-metoxi-6-oxaspiro[4,5]dekán-7-yl]oxy]-4-hydroxy-8-metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyrán-2-ón

Roztok fluoridu tetrabutylamónia (1M v THF; 20 ml) je pridaný po kvapkách do roztoku, pričom tento roztok je ochladený na 0° C, obsahujúceho predošlý produkt v bezvodnom tetrahydrofuráne (170 ml). Pri voľne stúpajúcej teplote je roztok miešaný po dobu 1 hodiny za okolitej teploty. Fluorid tetrabutylamónia (1M v THF; 20 ml) je znovu pridaný a je miešaný po ďalšiu hodinu. Reakčný roztok je očistený vo vodnom roztoku dihydrofosforečnanu sodného (100 ml). Extrahuje sa s AcOEt-zmes heptánu (80-20). Organický roztok je omytý vo vode, potom sušený na síranu horečnatom, filtrovaný a koncentrovaný do sucha. Je získané 9 g surového produktu,

ktorý je očistený chromatografiou pri prepieraní zmesou
acetón-dichlormetánu (94:6).

Štádium C: [3'aR-(3'a.α., 4'α., 7'α., 7'a.α)]-4'-[[4-dihydro-8-metyl-3-(fenylazo)-2H-1-benzopyrán-7-yl]oxy]-7'-metoxy-tetrahydro-spiro[cyklopentán-1, 6'[6H-1, 3]dioxolo[4, 5-c]pyrán]-2'-ón

Zmes produktu zo Štádia B (2,42 g) a karbonyldiimidazol (1,6 g) v bezvodnom tetrahydrofuráne (30 ml) je zobriatý k odtoku. Po 45 minútach ochladená reakčná zmes je očistená vo vodnom roztoku hydrosíranu sodného (10 % sol.: 20 ml), následne je prevedená extrakcia s dichlorometánom. Organická fáza je sušená na síranu horečnatom a nasleduje filtrácia a odparenie do sucha. Vzniknutý zvyšok je očistený chromatografiou na kremíku prepieranom zmesou acetón dichlorometánu (95-5). Je získané 2,35 g požadovaného produktu.

Štádium D: [3'aR-(3'a.α.,4'α.,7'α.,7'a.α)] -4'- [[3-amino-4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-7-yl]oxy]-7'-metoxy-tetrahydro-spiro[cyklopentán-1,6'[6H-1,3]dioxolo[4,5-c]pyrán]-2'-ón

Roztok obsahujúci produkt z predošlého štádia v tetrahydrofuránu (30 ml) je rázne premiešaný za okolitej teploty a za prítomnosti Pd/C (0,250 G: 10 %) vo vodíkovej atmosfére. Po 40 minútach je reakcia ukončená. Katalyzátor je eliminovaný filtráciou, po ktorej nasleduje odparenie do sucha. Vzniknutý zvyšok je konkrétoizovaný v zmesi pentán - éteru v ultrazvuku a následne izolovaný filtráciou. Po usušení je získané 1,85 g požadovaného produktu.

Štádium E: [3'aR-(3'a.α., 4'α., 7'α., 7'a.α)]-N-[4-hydroxy-7-[(7'-metoxy-2'-oxotetrahydro-spiro (cyklopentán-1, 6' [6H-

1,3]dioxolo[4,5-c]pyrán]-4'-yl)oxy]-8 metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-benzamid

Trietylamín (177 μ l) je vložené po kvapkách do suspenzie ochladenej na 0° C produktu z predošlého štádia v dichlorometáne (5 ml). 134 μ l benzoyl chloridu je pridané injekčnou striekačkou. Reakčný roztok je miešaný po dobu 1 hodiny pri teplote 0° C. Trietylamín (18 μ l) a benzoyl chloridu (13 μ l) sú opäť pridané a reakčná zmes je miešaná po ďalšiu hodinu pri teplote 0° C. Reakčný roztok je očistený vo vodnom roztoku dihydrofosforečnanu sodného (1M: 100 ml). Je ponechaná extrakcia so zmesou AcOEt-heptánu (80:20). Organický roztok je omytý vo vode, následne je sušený na síranu horečnatom, filtrovaný a koncentrovaný do sucha. Vzniklý zvyšok je očistený chromatografiou prepieranou so zmesou heptán-acetát etylu (2:1). Týmto spôsobom je získané 420 mg požadovaného produktu.

Štádium F: [7R-(7. α ., 8 β ., 9 β ., 10. α)]-(2-propynyloxy)-karbamát 8 -hydroxy-7-[4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-3-(benzoylamino)-2H-1-benzopyrán-7-yl]-10-metoxo-6-oxaspiro[4,5]dekán-9-yl

O-propargylhydroxyamín (822 mg) a perchlorát lítia (82 mg) sú pridané postupne do roztoku produktu z predošlého štádia v pyridínu (usušenom na drasle; 4 ml). Reakčné médium je miešané po dobu 2,5 dňa pri okolitej teplote. Reakčný roztok je očistený vo vodnom roztoku hydrosíranu sodného (10 %: 100 ml). Je extrahované s AcOEt-heptán zmesou (80-20). Organický roztok je omytý vodou, následne je sušený na síranu horečnatom, filtrovaný a koncentrovaný do sucha. Je získané 497 mg surového produktu, ktorý je chromatografovaný na kremíku prepieranom zmesou dichlorometán-metanolu (94:6). Týmto spôsobom je získané 263 mg požadovaného produktu.

Príklad 11: [7R-(7.α., 8 β., 9 β., 10.α)]-(2-propynyloxy)-karbamát 7-[4-hydroxy-8-metyl-3-[(2-metyl-1-oxo-propyl) amino]-2-oxo-2H-1-benzopyrán-7-yl]-10-metoxy-6-oxaspiro[4,5]dekán-9-ylu

Štádium A: [3'aR-(3'a.α., 4'α., 7'α., 7'a.α)]-N-[4-hydroxy-7-[(7'-metoxy-2'-oxotetrahydro-spiro[cyklopentán-1,6' (6H-1,3)dioxolo[4,5-c]pyrán]-4'-yl)oxy]-8-metyl-2-oxo-2H-1-benzopyrán-3-yl]-2-metyl-propánamid

Roztok, obsahujúci 810 mg produktu zo Štádia C z predošlého príkladu, menovite [3'aR-(3'a.α., 4'α., 7'α., 7'a.α)]-4'-[[4-hydroxy-8-metyl-3-fenylazo)-2-oxo-2H-1-benzopyrán-7-yl]oxy]-7'-metoxy-tetrahydro-spiro[cyklopentán-1,6' (6H-1,3)dioxolo-[4,5c]pyrán]-2'-ón je ponechaný hydrogenácii po dobu 2 hodín vo vodíkovej atmosfére za prítomnosti paládia na uhlíku takým spôsobom, aby bolo dosiahnuté požadovaného 3-amino produktu. Reakčné médium je filtrované, vyplákané v THF a rozpúšťadlo je odparené. Pridáme 10 ml chloridu metylénu, 240 µl trietylamínu a potom 165 µl chloridu kyseliny izopropyllickej za teploty 0° C. Miešame po dobu 1 hodiny za teploty 0° C a riedime chloridom metylu, pričom nasleduje omytie fosforečnanom kyseliny sodnej a nasleduje chromatografovanie na kremíku prepieranom hexán/etyl acetát zmesou 2-1. Týmto spôsobom je získané 680 mg požadovaného produktu.

Štádium B: [7R-(7.α., 8 β., 9 β., 10.α)]-(2-propynyloxy)-karbamát 7-[4-hydroxy-8-metyl-3-[(2-metyl-1-oxo-propyl) amino]-2-oxo-2H-1-benzopyrán-7-yl]-10-metoxy-6-oxaspiro[4,5]dekán-9-ylu

Roztok obsahujúci 680 mg produktu z predchádzajúceho

dobu 2,5 dní. Reakčný roztok je očistený v 10% vodnom roztoku hydrosíranu sodného a je extrahovaný so zmesou hexán etyl acetátu 1-1. Organická fáza je sušená a rozpúšťadlá sú odparené. Získaný produkt je chromatografovaný na kremíku prepieranom zmesou chloridu metylénu/acetátu etylu/kyseliny octovej 60-20-1. Týmto spôsobom je získané 310 mg požadovaného produktu.

Tabletky boli pripravené tak, že obsahujú:

Mastový základ o.s.f. 1 g

Roztoky vhodné k injekciám boli pripravené z produktov obsahujúcich soľ.

A - Metóda rozpustenia v kvapalnom prostredí

Bolo vyrobené väčšie množstvo lúb, v ktorých je distribuované rovnaké množstvo sterilného nutričného prostriedku. Zvyšujúce sa množstvo produktu k štúdiu je distribuované v jednotlivých tubách, pričom každá tuba je

naočkovaná bakteriálnym rodom. Po inkubácii po dobu 24 hodín v termostate pri 37°C, je vyhodnotený rast znehybnenia presvietením, čo umožňuje zistiť minimálne inhibičné koncentrácie (M.I.C.), vyjadrené v mikrogramoch / cm³.

Aktivita in vitro.

M.I.C. v µg/ml.

V nasledujúcich rodoch:

		Prík. 10	Prík. 11
Staph. aureus	011HT18	≤0,04	≤0,04
Staph. epidermidis	0126042	≤0,04	≤0,04
Staph. Coag. Negative			
	012HT5	0,08	0,15
Strepto. pyogene	02A1UC1	0,16	0,08
Strepto pneumoniae	030B12	≤0,04	≤0,04
Entero caecium	02D3IP2	0,63	0,32
Entero faecalis	02D2UC5	1,2	0,63

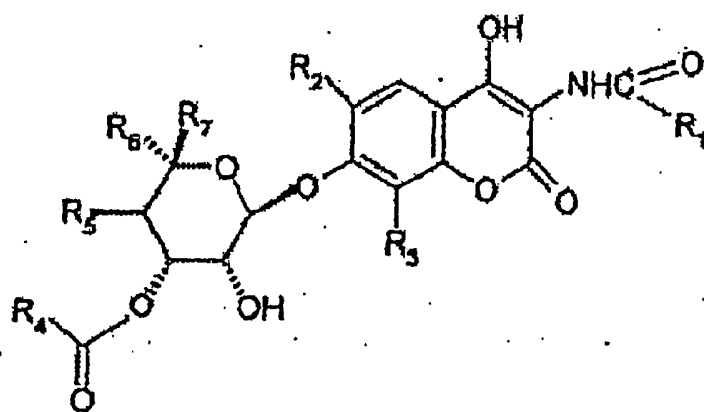
Produkty z príkladov a zvlášť produkty z Príkladov 10 a 11 majú znamenitú aktivitu.

B - Znehybnenie gyrázy B

Produkty sú tlmiče gyrázy B; dávka lieku pri 50 %
skrúcanej DNA je nižšia ako 5 µg/ml.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Aromatické amídy substituované ribózou
všeobecného vzorca I



(I)

kdé:

R₁ predstavuje alkyl, alkenyl alebo alkynyl, O-alkyl, O-alkenyl alebo O-alkynyl, pričom sa jedná o rozvetvenú lineárnu alebo cyklickú formu, obsahujúcu až 8 atómov uhlíka, ktorý môže byť prípadne substituovaný jedným alebo viacej atómami halového prvku, alebo eventuálne prerušený atómom kyslíka, síry alebo dusíka; aryl alebo aralkyl obsahujúci až 18 atómov uhlíka, ktorý môže byť prípadne substituovaný; heterocyklický aromatický alebo nearomatický radikál, mono alebo polycyklický, ktorý môže byť prípadne substituovaný, radikál NH₂, NHalk₁ alebo NHOalk₂: kde alk₁ a alk₂ predstavujú alkyly obsahujúce až 8 atómov uhlíka,

R₂ predstavuje atóm vodíka alebo atóm halového prvku,

R_3 predstavuje atóm vodíka, alkyl obsahujúci až 8 atómov uhlíka alebo atóm halového prvku;

R_4 predstavuje NHR' alebo $NHOR''$, v ktorom R' alebo R'' , ktoré môžu byť rovnaké alebo odlišné, znázorňujú atóm vodíka, alkyl, alkenyl alebo lineárny alkynyl, pričom sa jedná o lineárnu rozvetvenú alebo cyklickú formu obsahujúcu až 8 atómov uhlíka, aryl obsahujúci až 14 atómov uhlíka, ktorý je prípadne substituovaný;

R_5 predstavuje atóm vodíka alebo O-alkyl obsahujúci až 8 atómov uhlíka;

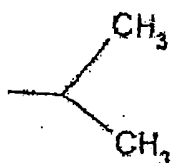
R_6 predstavuje alkyl alebo CH_2-O -alkyl, kde alkyl obsahuje až 8 atómov uhlíka,

R_7 predstavuje atóm vodíka alebo alkyl obsahujúci až 8 atómov uhlíka, alebo R_6 a R_7 sú spojené s atómom uhlíka, ktorý ich nesie do kruhu;

rovnako ako ich adičné soli s bázami.

2. Amídy všeobecného vzorca (I), podľa nároku 1, kde R_1 predstavuje alkyl obsahujúci až 4 atómy uhlíka.

3. Amídy všeobecného vzorca (I), podľa nároku 2, kde R predstavuje skupinu



4. Amídy všeobecného vzorca (I), podľa nároku 1, kde R_4 predstavuje benzoyl.
5. Amídy všeobecného vzorca (I), podľa jedného z nárokov 1 až 4, kde R_2 predstavuje atóm vodíka.
6. Amídy všeobecného vzorca (I), podľa jedného z nárokov 1 až 5, kde R_3 predstavuje metyl.
7. Amídy všeobecného vzorca (I), podľa jedného z nárokov 1 až 6, kde R_5 je OCH_3 .
8. Amídy všeobecného vzorca (I), podľa jedného z nárokov 1 až 7, kde R_6 a R_7 sú metyly.
9. Amídy všeobecného vzorca (I), podľa jedného z nárokov 1 až 7, kde R_6 a R_7 sú etyly.
10. Amídy všeobecného vzorca (I), podľa jedného z nárokov 1 až 7, kde R_6 a R_7 tvoria spolu s atómami uhlíka, ktoré ich nesú, cyklopentyl.

11. Amídy všeobecného vzorca (I), podľa jedného z nárokov 1. až 7, kde R_4 predstavuje radikál $NH-O-CH_2-C\equiv CH$.

12. Amídy všeobecného vzorca (I), podľa nároku 1, ktorým je 8-hydroxy-7-[4-hydroxy-8-metyl-2-oxo-3-(benzoylamino)-2H-1-benzopyrán-7-yl]-10-metoxo-6-oxaspiro[4,5]dekán-9-yl-[7R-(7 α , 8 β , 9 β , 10 α)]-(2-propynyloxy)karbamát.

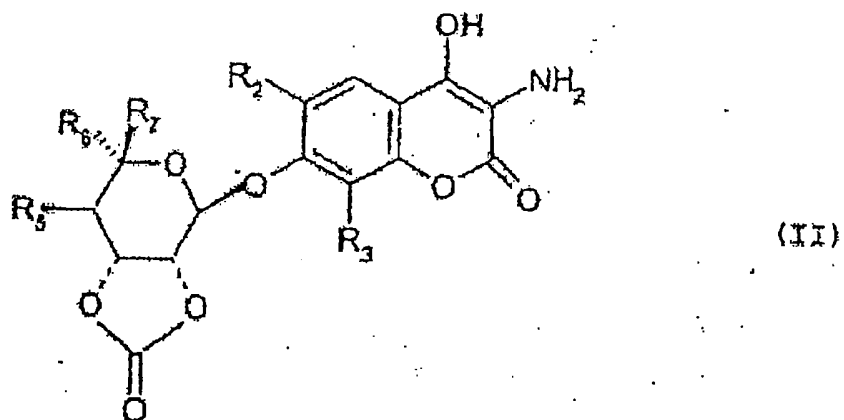
13. Amídy všeobecného vzorca (I), podľa nároku 1, ktorým je 7-[4-hydroxy-8-metyl-3-[(2-metyl-1-oxopropyl)-2-oxo-2H-1-benzopyrán-7-yl]-10-metoxo-6-oxaspiro[4,5]dekán-9-yl-[7R-(7 α , 8 β , 9 β , 10 α)]-(2-propynyloxy)karbamát.

14. Amídy všeobecného vzorca (I), podľa nároku 1, rovnako ako ich adičné soli s farmaceuticky prijateľnými kyselinami na použitie ako liečivá.

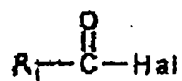
15. Amídy všeobecného vzorca (I), podľa nároku 12 alebo 13, rovnako ako ich adičné soli s farmaceuticky prijateľnými kyselinami na použitie ako liečivá.

16. Farmaceutická kompozícia, v ý z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje aspoň jedno liečivo podľa nároku 14 alebo 15.

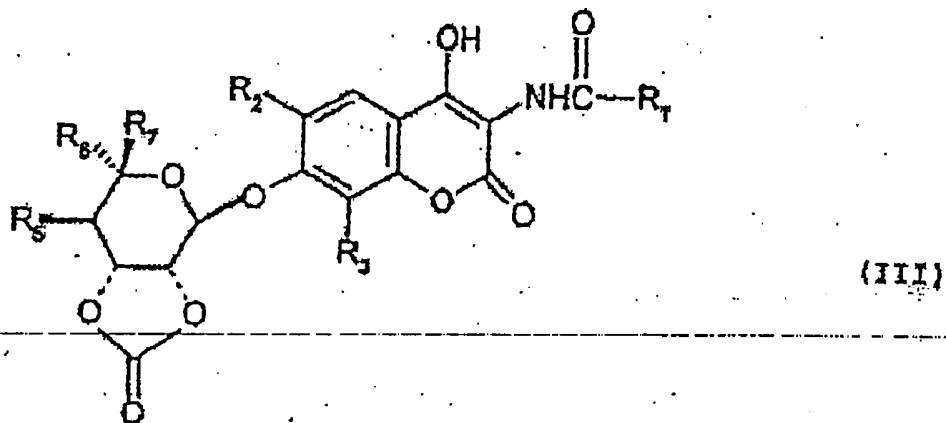
17. Spôsob výroby amídov všeobecného vzorca (I), podľa nároku 1, v ý z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina vzorca (II):



nechá reagovať so zlúčeninou vzorca



v ktorom R si zachováva svoj význam a Hal predstavuje atóm halového prvku za vzniku zlúčeniny vzorca (III):

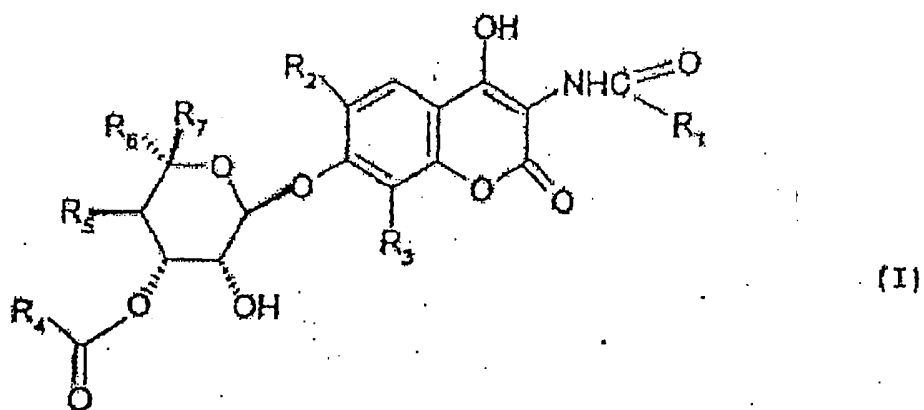


ktorá sa nechá reagovať so zlúčeninou vzorca IV

R_4, H

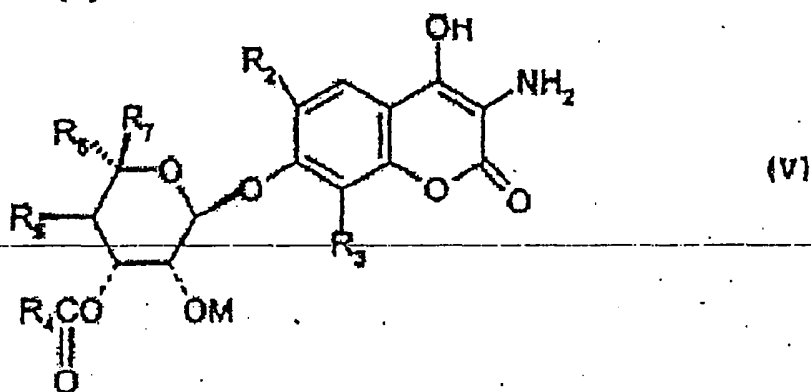
(IV)

Za vzniku zlúčeniny vzorca I

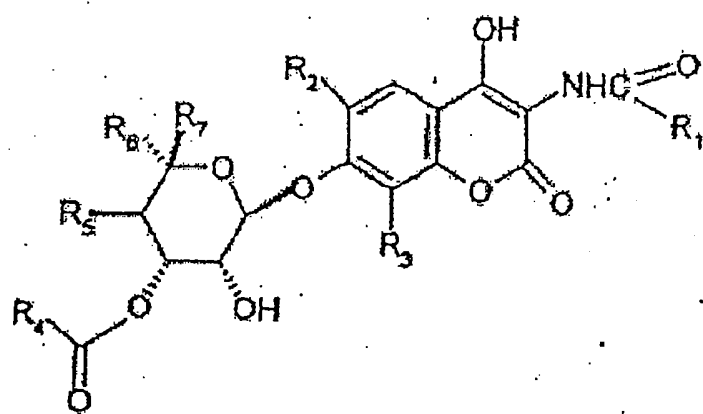


18. Zlúčeniny vzorca II a III definované v nároku 17.

19. Spôsob podľa nároku 17, v y z n a č u j ú c i s a
t ý m, že zlúčenina vzorca (V):



v ktorej si substituenty zachovávajú svoj predošlý význam a OM predstavuje blokový hydroxyl, sa nechá reagovať so zlúčeninou vzorca R_1COHal , kde si R_1 ponecháva svoj predošlý význam a Hal predstavuje atóm halového prvku a následne prostriedkom uvoľňujúcim hydroxyskupinu, za vzniku zlúčeniny vzorca I.



(I)

20) Zlúčeniny vzorca V, definované v nároku 19.