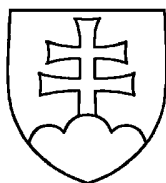


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 29.10.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/959 881, 09/154 239
(32) Dátum priority: 29.10.1997, 16.09.1998
(33) Krajina priority: US, US
(40) Dátum zverejnenia: 12.09.2000
(86) Číslo PCT: PCT/US98/22989, 29.10.1998

(21) Číslo dokumentu:

633-2000

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

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

(71) Prihlasovateľ: ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US;

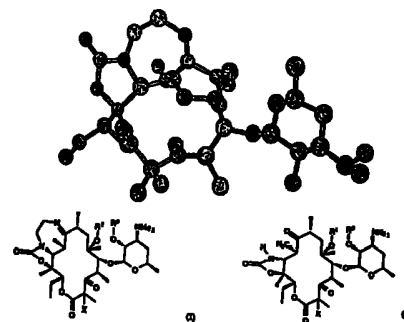
(72) Pôvodca vynálezu: Phan Ly Tam, Park City, IL, US;
Or Yat Sun, Libertyville, IL, US;
Chu Daniel T., Santa Clara, CA, US;
Plattner Jacob J., Berkeley, CA, US;
Chen Yan, Grayslake, IL, US;
Clark Richard F., Mundelein, IL, US;

(74) Zástupca: Rott, Růžička, Guttman, v. o. s., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **2-Halogén-6-O-substituované ketolidové deriváty**

(57) Anotácia:

Opísané sú deriváty všeobecného vzorca (1) alebo (2), ich farmaceuticky prijateľné soli a estery majúce antibakteriálnu aktivitu, prípravky obsahujúce terapeuticky účinné množstvo zlúčenín v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom a postupy na ich prípravu.



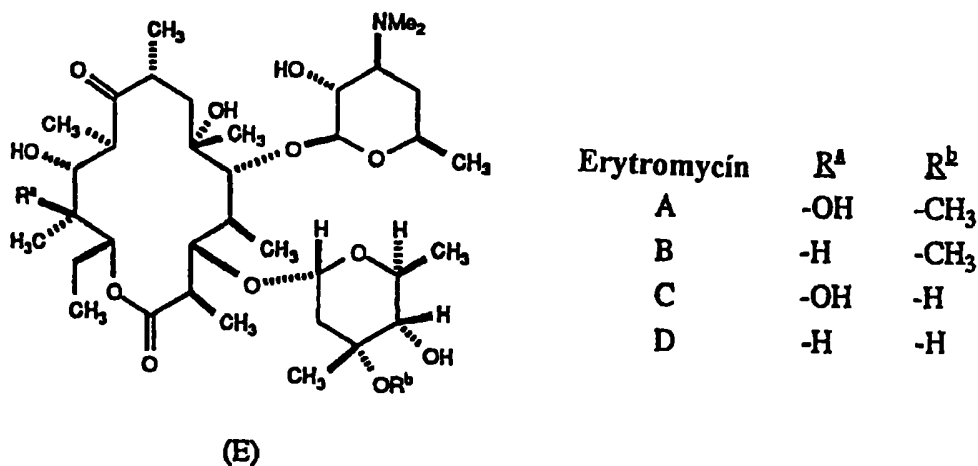
2-Halogén-6-O-substituované ketolidové deriváty

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka nových semisyntetických makrolidov, ktoré majú antibakteriálnu aktivitu, farmaceutických prípravkov obsahujúcich tieto zlúčeniny a lekárske metódy ošetrovania. Podrobnejšie sa vynález vzťahuje na 2-halogén-6-O-substituované ketolidové deriváty, spôsoby ich prípravy, prípravky obsahujúce tieto zlúčeniny a spôsoby ošetrovania bakteriálnych infekcií pomocou takých prípravkov.

Doterajší stav techniky

Erytromycíny A až D reprezentované vzorcom (E),



sú známe a silne účinné antibakteriálne agens, široko používané na liečenie a prevenciu proti bakteriálnym infekciám. Avšak, ako aj u iných antibakteriálnych agens, i u týchto boli identifikované bakteriálne kmene, ktoré majú rezistenciu alebo nedostatočnú susceptibilitu k erytromycínu. Tiež erytromycín A má iba slabú účinnosť proti Gram-negatívnym baktériám. Preto je tu stále potreba identifikovať nové deriváty erytromycínu, ktoré majú zlepšenú antibakteriálnu aktivitu, nižší potenciál na vyvinutie rezistencie, požadovanú Gram-

negatívnu aktivitu alebo nepredpokladanú selektivitu proti určeným mikroorganizmom. V dôsledku toho, mnoho výskumných tímov pripravilo chemické deriváty erytromycínu pri pokusoch získať analógy, ktoré majú modifikované alebo zlepšené profily antibiotickej aktivity.

Morimoto et al. publikuje prípravu 6-O-metylerytromycínu A v J. Antibiotics 37:187 (1984). Morimoto et al. Ďalej uverejňuje deriváty 6-O-alkylerytromycínu A v J. Antibiotics, 43:286 (1990) a patentovej prihláške U.S. 4,99,602.

Patentová prihláška US 5,444,051 opisuje deriváty 6-O-substituovaného-3-oxoerytromycínu A. Patentová prihláška PCT WO číslo 97/10251 zverejnená 20.3.1997 opisuje medziprodukty použiteľné na prípravu 6-O-metyl-3-deskladinózových derivátov erytromycínu.

Patentová prihláška U.S. 5,403,923 opisuje určité tricyklické deriváty 6-O-metylerytromycínu A (Asaka, TAISHO) zodpovedajúce patentovej prihláške PCT WO 92/09614, publikovanej 11.6.1992, a patentová prihláška U.S. 5,631,355 opisuje určité tricyklické deriváty 6-O-3-oxoerytromycínu A (Agouridas, ROUSSEL) zodpovedajúce patentovej prihláške EP 596802, publikovanej 11.5.1994.

Patentová prihláška PCT WO 97/17356, publikovaná 15.5.1997, opisuje tricyklické deriváty 6-O-metylerytromycínu A. Určité medziprodukty k predloženému vynálezu sú publikované v patentovej prihláške U.S. číslo 08/888,350.

Určité 6-O-metyl-2-halogénované ketolidy sú publikované v patentovej prihláške FR 2,742,757, publikovanej 27.6.1997.

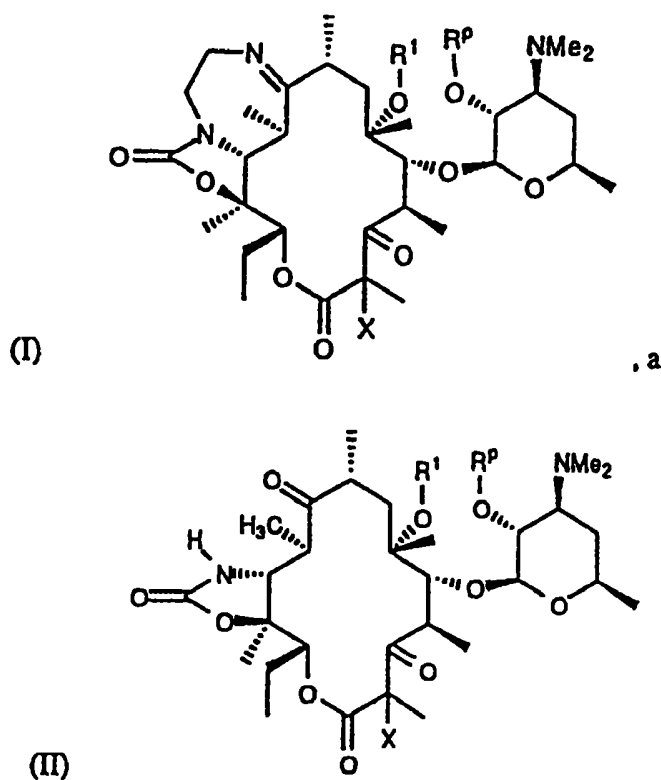
Prehľad obrázkov na výkrese

Na obrázku 1 je zobrazená 3D štruktúra zlúčeniny z príkladu 4 ukazujúca stereochemiu na 2-fluór-substituovanom atóme uhlíka.

Podstata vynálezu

Predložený vynález poskytuje nový druh 2-halogén-6-O-substituovaných ketolidových derivátov, ktoré majú antibakteriálnu aktivitu.

V rámci predloženého vynálezu sú zlúčeniny alebo ich farmaceuticky prijateľné soli a estery, ktoré majú všeobecný vzorec vybraný zo skupiny pozostávajúcej z



kde

substituent R^2 je atóm vodíka alebo skupina chrániaca hydroxy polohu;

X je F, Cl, Br alebo I; a

substituent R^1 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z

- (1) C_1 - C_6 -alkylu prípadne substituovaného jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z
 - (a) arylu,
 - (b) substituovaného arylu,
 - (c) heteroarylu,
 - (d) substituovaného heteroarylu,

- (e) $-NR^3R^4$, pričom substituenty R^3 a R^4 sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z atómu vodíka a C_1 - C_3 -alkylu alebo sa substituenty R^3 a R^4 spoja dohromady spoločne s atómom, ku ktorému sú pripojené, čím vznikne 3-členný až 7-členný kruh obsahujúci časť vybranú zo skupiny pozostávajúcej z $-O-$, $-NH-$, $-N(C_1-C_6\text{-alkyl})-$, $-N(\text{aryl}-C_1-C_6\text{-alkyl})-$, $-N(\text{substituovaný aryl}-C_1-C_6\text{-alkyl})-$, $-N(\text{hetero-aryl}-C_1-C_6\text{-alkyl})-$ a $-N(\text{substituovaný heteroaryl}-C_1-C_6\text{-alkyl})-$;
- (2) $-CH_2-CH=CH-Y$, kde substituent Y je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z
- (a) atómu vodíka,
 - (b) arylu,
 - (c) substituovaného arylu,
 - (d) heteroaryl,
 - (e) substituovaného heteroaryl,
 - (f) $-CH=H_2$,
 - (g) $-CH=CH\text{-aryl}$,
 - (h) $-CH=CH\text{-substituovaného aryl}$,
 - (i) $-CH=CH\text{-heteroaryl}$ a
 - (j) $-CH=CH\text{-substituovaného heteroaryl}$,
 - (k) (aryl)oylu,
 - (l) (substituovaného aryl)oylu,
 - (m) (heteroaryl)oylu a
 - (n) (substituovaného heteroaryl)oylu; a
- (3) $-CH_2-C\equiv C-Y$, pričom substituent Y je vyššie definovaný, s výhradou spočívajúcou v tom, že v zlúčenine vzorca (II), kde substituent R^1 je vybraný z bodu za (1), musí byť C_1 - C_6 -alkyl substituovaný.

Predložený vynález tiež poskytuje farmaceutické prípravky, ktoré obsahujú terapeuticky účinné množstvo vyššie definovanej zlúčeniny v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Predložený vynález sa ďalej vzťahuje na spôsob ošetrovania bakteriálnych infekcií u hostiteľského cicavca, pri potrebe takého ošetrovania, zahrnujúci apli-

kovanie cicavcovi, pri potrebe takého ošetrovania, terapeuticky účinného množstva vyššie definovanej zlúčeniny.

V ďalšom aspekte predloženého vynálezu sú uvedené postupy na prípravu 2-halogén-6-O-substituovaných ketolidových derivátov vyššie uvedených vzorcov (I) a (II).

Podrobný opis vynálezu

Definície

Termíny používané v opisnej časti a v priložených patentových nárokoch majú nasledujúci špecifikovaný význam:

Termín „C₁-C₃-alkyl“, „C₁-C₆-alkyl“ alebo „C₁-C₁₂-alkyl“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na nasýtený, rozvetvený alebo nerozvetvený reťazec uhlíkovodíkových radikálov získaný z uhlíkovodíkovej časti majúci alkylovú skupinu s 1 až 3, s 1 až 6 alebo s 1 až 12 uhlíkovými atómami. Príklady C₁-C₃-alkylových radikálov zahŕňujú metyl, etyl, propyl a izopropyl. Príklady C₁-C₆-alkylových radikálov zahŕňujú, ale nie sú nijako limitované, metyl, etyl, propyl, izopropyl, n-butyl, terc-butyl, neopentyl a n-hexyl. Príklady C₁-C₁₂-alkylových radikálov zahŕňujú, ale nie sú nijako limitované, všetky predchádzajúce príklady a napr. n-heptyl, n-oktyl, n-nonyl, n-decyl, n-undecyl a n-dodecyl.

Termín „alkylén“ označuje divalentnú skupinu získanú z rozvetveného alebo nerozvetveného, nasýteného uhlíkovodíkového reťazca odstránením dvoch atómov vodíka, napr. metylén, 1,2-etylén, 1,1-etylén, 1,3-propylén, 2,2-dimetylpropylén, a podobne.

Termín „C₂-C₁₂-alkenyl“ sa vzťahuje na monovalentnú skupinu získanú z uhlíkovodíkovej časti, ktorá obsahuje 2-12 atómov uhlíka a má aspoň jednu dvojitú väzbu uhlík-uhlík, odobratím jedného atómu vodíka. Príklady alkenylovej skupiny zahŕňujú napr. etenyl, propenyl, butenyl, 1-metyl-2-buten-1-yl, a podobne.

Termín „C₂-C₁₂-alkenylén“ sa vzťahuje na divalentnú skupinu získanú z uhľovodíkovej časti, ktorá obsahuje 2-12 atómov uhlíka a má aspoň jednu dvojitú väzbu uhlík-uhlík, odobratím dvoch atómov vodíka. Príklady zahŕňujú napr. 1,1-etenyl, 1,2-propenyl, 1,4-butenyl, 1-metyl-but-1-en-1,4-yl, a podobne.

Termín „C₁-C₆-alkoxy skupina“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na vyššie definovanú C₁-C₆-alkylovú skupinu pripojenú na východiskovú časť molekuly cez atóm kyslíka. Príklady C₁-C₆-alkoxy skupiny zahŕňujú, ale nie sú nijako limitované, metoxy skupinu, etoxy skupinu, propoxy skupinu, izo-propoxy skupinu, n-butoxy skupinu, terc-butoxy skupinu, neo-pentoxy skupinu a n-hexoxy skupinu.

Termín „C₁-C₃-alkylamino“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na jednu alebo dve vyššie definované C₁-C₃-alkylové skupiny pripojené na východiskovú časť molekuly cez atóm dusíka. Príklady C₁-C₃-alkylamino skupiny zahŕňujú, ale nie sú nijako limitované, metylamino, dimetylamino, etylamino, dietylamino a propylamino skupiny.

Termín „aprotické rozpúšťadlo“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na rozpúšťadlo, ktoré je relatívne inertné k protónovej aktivite, menovite nechová sa ako donor protónu. Príklady zahŕňujú, ale nie sú nijako limitované, uhľovodíky také ako napr. hexán a toluén, halogénované uhľovodíky, také ako napr. metylénchlorid, etylénchlorid, chloroform, a podobne, heteroarylové zlúčeniny, také ako napr. tetrahydrofurán a N-metylpyrolidinón a étery také ako dietyléter, bis-metoxymetyléter. Také zlúčeniny sú veľmi dobre známe kvalifikovaným v odbore a je samozrejmé, že môžu byť preferované jednotlivé rozpúšťadlá a ich zmesi pre špecifické zlúčeniny a reakčné podmienky, ktoré závisia od takých faktorov ako napr. rozpustnosť činidiel, reaktivita činidiel a preferovaných rozpätí teploty. Ďalšie informácie o aprotických rozpúšťadlách môžu byť nájdené v učebniciach organickej chémie alebo v špecializovaných monografiách, napríklad: *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“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na monocyklický alebo bicyklický karbocyklický, radikálový, kruhový systém získaný z uhľovodíkovej časti obsahujúci jeden alebo dva aromatické kruhy, odstránením jedného atómu vodíka. Príklady arylových radikálov zahŕňujú, ale nie sú nijako limitované, fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl, indenyl, a podobne.

Termín „(aryl)oyl“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na vyššie definovanú, arylovú skupinu pripojenú na východiskovú molekulu cez karbonyl.

Termín „C₃-C₇-cykloalkyl“ označuje monovalentnú skupinu získanú z monocyklického alebo bicyklického, nasýteného, karbocyklického kruhu odstránením jedného atómu vodíka. Príklady zahŕňujú cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, bicyklo[2,2,1]heptyl.

Termín „halo“ alebo „halogén“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na atóm vybraný zo skupiny pozostávajúcej z fluóru, chlóru, brómu a jódu.

Termín „alkylamino“ sa vzťahuje na skupinu majúcu štruktúru $-NHR'$, pričom substituent R' je vyššie definovaný alkyl. Príklady alkylamino skupiny zahŕňujú metylamino skupinu, etylamino skupinu, izo-propylamino skupinu, a podobne.

Termín „dialkylamino“ sa vzťahuje na skupinu majúcu štruktúru $-NR'R''$, pričom substituenty R' a R'' sú nezávisle vybrané z vyššie definovaného alkylu. Prípadne sú substituenty R' a R'' spojené dohromady, čím vytvoria $-(CH_2)_k-$, pričom index k je číslo nadobúdajúce hodnoty od 2 do 6. Príklady dialkylamino skupiny zahŕňujú dimethylamino skupinu, dietylamínokarbonyl, metyletylamino skupinu, piperidino skupinu, a podobne.

Termín „halogénalkyl“ označuje vyššie definovanú alkylovú skupinu majúcu jeden, dva alebo tri atómy halogénu pripojené na seba. Príklady takejto skupiny zahŕňujú chlórmetyl, brómetyl, trifluórmetyl, a podobne.

Termín „alkoxykarbonyl“ označuje esterovú skupinu; menovite alkoxy skupinu pripojenú na východiskovú časť molekuly cez karbonylovú skupinu, takú ako metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, a podobne.

Termín „tioalkoxy“ označuje vyššie definovanú skupinu alkylu pripojenú na východiskovú časť molekuly cez atóm síry.

Termín „karboxaldehyd“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na skupinu vzorca $-CHO$.

Termín „karboxy“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na skupinu vzorca $-CO_2H$.

Termín „karboxamid“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na skupinu vzorca $-CONHR'R''$, pričom substituenty R' a R'' sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z atómu vodíka alebo alkylu alebo sú substituenty R' a R'' prípadne spojené dohromady, čím vytvoria $-(CH_2)_k-$, pričom index k nadobúda hodnoty od 2 do 6.

Termín „heteroaryl“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na cyklický aromatický radikál majúci od 5 do 10 atómov v kruhu, z ktorých je jeden atóm kruhu vybraný z atómu síry, kyslíka a dusíka; žiadny, jeden alebo dva atómy kruhu sú ďalšie heteroatómy nezávisle vybrané z atómu síry, kyslíka a dusíka; a zostávajúce atómy kruhu sú uhlík, radikál, ktorý je spojený ku zvyšku molekuly cez akékoľvek atómy kruhu, také ako napr. pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tiazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, tiadiazolyl, oxadiazolyl, tiofenyl, furanyl, chinoliny, izochinoliny, chinoxaliny, naftyridiny, a podobne. Heteroarylové skupiny tohto vynálezu môžu byť kondenzované na príslušný arylový alebo heteroarylový kruh. Príklady takýchto typov kruhových systémov zahŕňujú tieno[2,3-b]pyridyl, 1H-pyrol[2,3-b]pyridinyl, 3H-metylimidazo[4,5-b]pyridinyl, a podobne.

Termín „(heterocykl)oyl“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na vyššie definovanú, heterocyklickú skupinu pripojenú na východiskovú molekulu cez karbonyl.

Termín „heterocykloalkyl“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na nearomatické, čiastočne nenasýtené alebo úplne nasýtené 3- až 10-členné kruhové systémy, ktoré obsahujú jednoduchý kruh s 3 až 8 atómami a bicyklické alebo tricyklické, kruhové systémy, ktoré môžu zahŕňať aromatické, šesťčlenné,

arylové alebo heteroarylové kruhy kondenzované na nearomatický kruh. Tieto heterocykloalkylové kruhy obsahujú kruhové systémy, ktoré majú 1 až 3 heteroatómy nezávisle vybrané z atómu kyslíka, síry a dusíka, v ktorých heteroatómy dusík a síra môžu byť prípadne oxidované a dusík môže byť kvarternizovaný.

Reprezentatívne heterocykly zahŕňujú, ale nie sú nijako limitované, pyrrolidiny, pyrazoliny, pyrazolidiny, imidazoliny, imidazolidiny, piperidiny, piperaziny, oxazolidiny, izoxazolidiny, morfoliny, tiazolidiny, izotiazolidiny a tetrahydrofury.

Termín „heteroarylalkyl“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na vyššie definovanú, heteroarylovú skupinu pripojenú na východiskovú časť molekuly cez alkylénovú skupinu, pričom alkylénová skupina má 1 až 4 atómy uhlíka.

Termín „skupina chrániaca hydroxy polohu“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na ľahko odstrániteľnú skupinu, o ktorej je v odbore známe, že chráni hydroxylovú skupinu proti nežiaducim reakciám počas syntéz, a ktorá je selektívne odstrániteľná. Používanie skupín chrániacich hydroxy polohu je veľmi dobre známe v odbore, rovnako tak ako skupiny chrániace proti nežiaducim reakciám počas syntéz a veľa takých skupín možno nájsť napr. v T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991). Príklady skupín chrániacich hydroxy polohu zahŕňujú, ale nie sú nijako limitované, metyltiometyl, terc-dimetylsilyl, terc-butyldifenylsilyl, étery, také ako metoxymetyl a estery vrátane acetylbenzoylu, a podobne.

Termín „skupina chrániaca ketón“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na ľahko odstrániteľnú skupinu, o ktorej je v odbore známe, že chráni ketónovú skupinu proti nežiaducim reakciám počas syntéz, a ktorá je selektívne odstrániteľná. Použitie skupín chrániacich ketón je dobre známe v odbore a ďalšie informácie možno nájsť napr. v T.H. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, second edition, John Wiley and Sons, New York (1991). Príklady použitia skupín chrániacich ketón zahŕňujú, ale nie sú na ne nijako

limitované, ketály, oxímy, O-substituované oxímy napr. O-benzyloxím, O-fenyltiometyloxím, 1-izopropoxycyklohexyloxím, a podobne.

Termín „oxo“ sa vzťahuje na skupinu, kde dva atómy vodíka na jednom atóme uhlíka vo vyššie definovanom alkyle sú nahradené jedným atómom kyslíka (menovite karbonyl).

Termín „N-chrániaca skupina“ alebo „N-chránená“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na tie skupiny, ktoré majú chrániť amino skupinu proti nežiaducim reakciám počas postupu pri syntetizovaní. N-chrániace skupiny zahŕňujú karbamáty, amidy vrátane tých, ktoré obsahujú heteroarylskupiny, N-alkylderiváty, aminoacetálderiváty, N-benzylderiváty, imínderiváty, enamínderiváty a N-heteroatómderiváty. Výhodné chrániace skupiny sú formyl, acetyl, benzoyl, pivaloyl, fenylsulfonyl, benzyl, trifenylmetyl(trityl), t-butyloxykarbonyl(Boc), benzyloxykarbonyl (Cbz), nikotinoyl, a podobne. Bežne používané N-chrániace skupiny sú publikované v knihe autorov T.H.Greene and P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991), tu je uvedené ako odkaz.

Termín „chránená amino skupina“ sa vzťahuje na amino skupinu chránenú vyššie definovanou N-chrániacou skupinou zahŕňujúcou napr. benzyol, acetyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, metoxymetyl.

Termín „chránená hydroxy skupina“ sa vzťahuje na hydroxy skupinu chránenú vyššie definovanou chrániacou skupinou zahŕňujúcou napr. formyl, acetyl, benzoyl, pivaloyl, fenylsulfonyl, benzyl, trifenylmetyl(trityl), t-butyloxykarbonyl (Boc) a benzyloxykarbonyl (Cbz).

Termín „protogénne organické rozpúšťadlá“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na rozpúšťadlá uvoľňujúce protóny, také ako alkohol, napr. metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, t-butanol, a podobne. Také rozpúšťadlá sú veľmi dobre známe kvalifikovaným v odbore a je samozrejmé, že môžu preferovať jednotlivé rozpúšťadlá a ich zmesi pre špecifické zlúčeniny a reakčné podmienky, ktoré závisia od takých faktorov ako napr. rozpustnosť činidiel, reaktivita činidiel a preferovaných rozpatí teploty. Ďalšie informácie o protogénnych rozpúšťadlách môžu byť nájdené v učebniciach organickej chémie alebo v

špecializovaných monografiách, napríklad: 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“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na tu definovanú arylovú skupinu substituovanú nezávislým nahradením jedného, dvoch alebo troch atómov vodíka skupinou Cl, Br, F, I, OH, kyáno skupinou, C₁-C₃-alkylom, C₁-C₆-alkoxy skupinou, C₁-C₆-alkoxy skupinou substituovanou arylom, halogénalkylom, tioalkoxy skupinou, amino skupinou, alkylamino skupinou, dialkylamino skupinou, merkpto skupinou, nitro skupinou, karboxaldehydom, karboxylom, alkoxykarbonylom a karboxamidom. Navyše akýkoľvek substituent môže byť aryl, heteroaryl alebo heterocykloalkyl. Substituované arylové skupiny zahrnujú tiež tetrafluórfenyl a pentafluórfenyl.

Termín „substituovaný heteroaryl“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na tu definovanú heteroarylovú skupinu substituovanú nezávislým nahradením jedného, dvoch alebo troch atómov vodíka skupinou napr. Cl, Br, F, I, OH, -CN, C₁-C₃-alkylom, C₁-C₆-alkoxy skupinou, C₁-C₆-alkoxy skupinou substituovanou arylom, halogénalkylom, tioalkoxy skupinou, amino skupinou, alkylamino skupinou, dialkylamino skupinou, merkpto skupinou, nitro skupinou, karboxaldehydom, karboxy skupinou, alkoxykarbonylom a karboxamidom, N-chránenou amino skupinou, -CH(=N-OH), -CH(=N-NH₂) a -CH(=N-N=C(CH₃)₂). Navyše akýkoľvek substituent môže byť aryl, heteroaryl alebo heterocykloalkyl.

Termín „substituovaný (aryl)oyl“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na tu definovanú (aryl)ylovú skupinu substituovanú nezávislým nahradením jedného, dvoch alebo troch atómov vodíka skupinou napr. Cl, Br, F, I, OH, -CN, C₁-C₃-alkylom, C₁-C₆-alkoxy skupinou, C₁-C₆-alkoxy skupinou substituovanou arylom, halogénalkylom, tioalkoxy skupinou, amino skupinou, alkylamino skupinou, dialkylamino skupinou, merkpto skupinou, nitro skupinou, karboxaldehydom, karboxy skupinou, alkoxykarbonylom a karboxamidom, N-chránenou amino skupinou, -CH(=N-OH), -CH(=N-NH₂) a -CH(=N-N=C(CH₃)₂). Navyše akýkoľvek substituent môže byť aryl, heteroaryl alebo heterocykloalkyl.

Termín „substituovaný (heteroaryl)oyl“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na tu definovanú (heteroaryl)oylovú skupinu substituovanú nezávislým nahradením jedného, dvoch alebo troch atómov vodíka skupinou napr. Cl, Br, F, I, OH, -CN, C₁-C₃-alkyl, C₁-C₆-alkoxy skupinou, C₁-C₆-alkoxy skupinou substituovanou arylom, halogénalkylom, tioalkoxy skupinou, amino skupinou, alkylamino skupinou, dialkylamino skupinou, merkpto skupinou, nitro skupinou, karboxaldehydom, karboxy skupinou, alkoxykarbonyl a karboxamid, N-chránenou amino skupinou, -CH(=N-OH), -CH(=N-NH₂) a -CH(=N-N=C(CH₃)₂). Navyše akýkoľvek substituent môže byť aryl, heteroaryl alebo heterocykloalkyl.

V zlúčeninách predloženého vynálezu môže existovať mnoho asymetrických centier. Vyjmúc tie miesta, kde je inak poznamenané, predložený vynález predpokladá rôzne stereoizoméry a ich zmesi. Teda, kedykoľvek je väzba reprezentovaná zvlnenou čiarou, má sa za to, že môže byť prítomná zmes stereoorientovaných alebo jednotlivých izomérov určenej alebo neurčenej orientácie.

Termín „farmaceuticky prijateľná soľ“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na tie soli, ktoré sú v rozsahu rozumného lekárskeho úsudku vhodné na použitie pri kontakte s ľudskými tkanivami alebo tkanivami nižších zvierat bez toxického pôsobenia, iritácie, spôsobenia alergických reakcií, a podobne, a sú úmerné rozumnému pomeru prospešnosť/riziko. Farmaceuticky prijateľné soli sú veľmi dobre známe v odbore napr. S. M. Berge, et al., podrobne opisuje farmaceuticky prijateľné soli v J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19(1977), tu uvedené ako odkaz. Soli môžu byť pripravené in situ počas konečnej izolácie a purifikácie zlúčenín vynálezu alebo samostatne reakciou voľnej bázy reagujúcej s vhodnou organickou kyselinou. Príklady farmaceuticky prijateľných, netoxických adičných solí sú soli amino skupiny formované s takými anorganickými kyselinami ako kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina ortofosforečná, kyselina sírová alebo kyselina chloristá alebo s organickými kyselinami takými ako kyselina octová, kyselina oxalová, kyselina maleínová, kyselina vínna, kyselina citrónová, kyselina jantárová alebo kyselina malónová alebo použitím iných spôsobov používaných v odbore ako je výmena iónov. Ďalšie farmaceuticky prijateľné soli zahŕňujú adipát, alginát,

askorbát, aspartát, benzénsulfonát, benzoát, bisulfát, borát, butyrát, kafrát, kafrosulfonát, citrát, cyklopentánpropionát, diglukonát, dodecylsulfát, etánsulfonát, formiát, fumarát, glukohexonát, glycerofosfát, glukonát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, jódovodík, 2-hydroxy-etánsulfonát, laktobionát, laktát, laurát, laurylsulfát, malát, maleát, malonát, metánsulfonát, 2-naftalénsulfonát, nikotínát, nitrát, oleát, oxalát, palmitát, pamoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, fosfát, pikrát, pivalát, propionát, stearát, sukcinát, sulfát, tartrát, tiokyanát, p-toluénsulfonát, undekanoát, soli valerátu, a podobne. Reprezentatívne soli alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín zahrnujú nasledujúce katióny sodík, lítium, draslík, vápnik, horčík, a podobne. Ďalšie farmaceuticky prijateľné soli zahrnujú, pokiaľ sú vhodné, netoxický amónny ión, kvartérny amónny ión a katióny amínu formované použitím opačne nabitých iónov takých ako halogenid, hydroxid, karboxylát, sulfát, fosfát, nitrát, nižší alkylsulfonát a arylsulfonát.

Termín „farmaceuticky prijateľný ester“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na estery, ktoré sa hydrolyzujú *in vivo* a zahrnuje tie estery, ktoré sa ochotne odtrhnú v ľudskom tele a opustia východiskovú zlúčeninu alebo soľ tejto zlúčeniny. Vhodné esterové skupiny zahrnujú napr. skupiny získané z farmaceuticky prijateľných alifatických karboxylových kyselín, najmä alkánovej, alkénovej, cykloalkánovej a alkándiovej kyseliny, v ktorých každá časť alkylovej alebo alkenylovej časti má výhodne nie viac ako 6 uhlíkových atómov. Príklady jednotlivých esterov zahrnujú formiáty, acetáty, propionáty, butyráty, akryláty a etylsukcináty.

Termín „farmaceuticky prijateľný prekursor liečiva“, ako je používaný tu, sa vzťahuje na tie prekursory liečiva zlúčenín predloženého vynálezu, ktoré sú v rozsahu rozumného lekárskeho úsudku vhodné na použitie pri kontakte s ľudským tkanivom a s tkanivom nižších zvierat bez spôsobenia toxicity, iritácie, alergických reakcií, a podobne, úmerne rozumnému pomeru prospech/riziko a účinné na ich zamýšľané použitie, ako aj foriem zwitteriónu, tam kde sú možné, zlúčenín predloženého vynálezu. Termín „prekursor liečiva“ sa vzťahuje na zlúčeniny, ktoré sú rýchlo transformovateľné *in vivo* na získanie východiskovej zlúčeniny vyššie uvedeného vzorca napr. hydrolýzou v krvi.

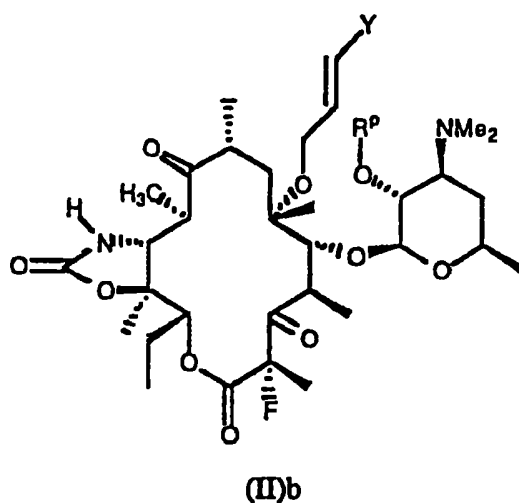
Úplné informácie sa dajú nájsť v T.Higuchi and V.Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series a v Edward B. Roche, ed , Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, oboje je tu uvedené ako odkaz.

Výhodné uskutočnenia

V prvom uskutočnení predloženého vynálezu je zlúčenina majúca vzorec (I). Označenie X je F vo výhodnom uskutočnení vzorca (I).

V druhom uskutočnení predloženého vynálezu je zlúčenina majúca vzorec (II). Označenie X je F vo výhodnom uskutočnení vzorca (II).

V treťom uskutočnení predloženého vynálezu je zlúčenina majúca vzorec (II)b



kde substituent Y a substituent R^P sú definované vyššie.

Reprezentatívne zlúčeniny vynálezu sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej zo:

Zlúčeniny vzorca (I), substituent R^P je H, substituent R^1 je metyl, X je F;
 Zlúčeniny vzorca (I), substituent R^P je H, substituent R^1 je metyl, X je Cl;
 Zlúčeniny vzorca (I), substituent R^P je H, substituent R^1 je metyl, X je Br;

Zlúčeniny vzorca (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je atóm vodíka, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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;

Zlúčeniny vzorca (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;

Zlúčeniny vzorca (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;

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

Zlúčeniny vzorca (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;

Zlúčeniny vzorca (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;

Zlúčeniny vzorca (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;

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

Zlúčeniny vzorca (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(dimetylamino)-3-chinolinyln, X je F;

Zlúčeniny vzorca (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(aminosulfonylmetyl)-3-chinolinyln, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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-chinolinyln, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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-metylamino)-3-chinolinyln, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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-chinolinyln, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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)metyl]-3-chinolinyln, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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(metyl)]-3-chinolinyln, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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-metyletylidén)aminoimino]metyl]-3-chinolinyl-, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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-kyáno)pyridinyl-, X je F;

Zlúčeniny vzorca (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je atóm vodíka, X je F;

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

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

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

Zlúčeniny vzorca (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;

Zlúčeniny vzorca (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;

Zlúčeniny vzorca (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'-bistien)-5-yl-, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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-tienyl]-, X je F;

Antibakteriálna aktivita

Testy *in vitro*

Reprezentatívne zlúčeniny predloženého vynálezu boli testované na antibakteriálnu aktivitu *in vitro* nasledovne: Pripravilo sa dvanásť Petriho misiek obsahujúcich po sebe idúce vodné roztoky testovaných zlúčenín zmiešané s 10 ml sterilizovaného BHI agaru („Brain Heart Infusion agar) (Difco 0418-01-5). Každá miska bola inokulovaná roztokom zriedeným na pomer 1:100 (alebo 1:10 pre pomaly rastúce kmene mikroorganizmov, také ako *Micrococcus* a *Streptococcus*) 32 rôznymi mikroorganizmami použitím Steersovho blokového repli-

kátora. Inokulované misky sa inkubovali pri teplote 35°-37°C počas od 20 do 24 hodín. Okrem toho sa pripravila referenčná miska použitím BHI agaru, ktorá neobsahovala testovaciu zlúčeninu a inkubovala sa na začiatku a konci každého testu.

Pre porovnateľnosť medzi jednotlivými testami, ako aj pre ďalšiu kontrolu boli pripravené a inkubované ďalšie misky obsahujúce zlúčeninu majúcu známu citlivosť pre mikroorganizmy, ktoré sa testovali, a ktorá spadá pod rovnakú antibiotickú skupinu ako testovacia zlúčenina.

Na tento účel sa použil Erytromycín A.

Po inkubácii sa každá miska vizuálne skúmala. Minimálna inhibičná koncentrácia („minimum inhibitory concentration“ = MIC) bola definovaná ako najnižšia koncentrácia liečiva, pri ktorej nerástli, alebo vyrástli jemne zakalené alebo riedko izolované kolónie na inokulovanom mieste v porovnaní s rastovým štandardom. Výsledky týchto testov, uvedené v tabuľke IB, demonštrujú antibakteriálnu aktivitu zlúčenín predloženého vynálezu.

Tabuľka IASkratky mikroorganizmov uvedených v tabuľke IB

Mikroorganizmus	Kód mikroorga- nizmu
<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

Tabuľka IBAntibakteriálna aktivita (MIC) vybraných zlúčenín

Kód mikro- organizmu	Príklad 1	Príklad 2	Príklad 3	Príklad 4	Ery. A štandard
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

Tabuľka IB(pokračovanie)Antibakteriálna aktivita (MIC) vybraných zlúčenín

Kód mikro- organizmu	Príklad 5	Príklad 6	Príklad 7	Príklad 8	Ery.A štandard
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

Tabuľka 1B(pokračovanie)Antibakteriálna aktivita (MIC) vybraných zlúčenín

Kód mikroorga- nizmu	Príklad 9	Príklad 10	Príklad 11	Príklad 12	Ery. A štandard
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

Tabuľka IB(pokračovanie)Antibakteriálna aktivita (MIC) vybraných zlúčenín

Kód mikroor- ganizmu	Príklad 13	Príklad 14	Príklad 15	Príklad 16	Ery.A štandard
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

Tabuľka IB(pokračovanie)

Antibakteriálna aktivita (MIC) vybraných zlúčenín

Kód mikroorga- nizmu	Priklad 17	Priklad 18	Priklad 19	Priklad 20	Ery.A štandard
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

Tabuľka 1B(pokračovanie)

Antibakteriálna aktivita (MIC) vybraných zlúčenín

Kód mikroorga- nizmu	Príklad 23	Príklad 24	Príklad 25	Príklad 26	Ery.A štandard
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

Tabuľka IB(pokračovanie)

Antibakteriálna aktivita (MIC) vybraných zlúčenín

Kód mikroorga- nizmu	Príklad 27	Príklad 28	Ery. A štandard
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

Tabuľka IC

Účinok 2-halogénsubstituenta na antibakteriálnu aktivitu (MIC) *in vitro* vybraných zlúčenín vzorca (I), substituent R^p je H, substituent R¹ je metyl

Kód mikroorganizmu	Štandard	Príklad 1	Príklad 2	Príklad 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 tabuľky IC je vidno, že zavedením fluoridu na 2-polohu ketolidov sa získajú zlúčeniny vzorca (I), ktoré poskytujú prekvapujúco zlepšenú inhibičnú aktivitu v porovnaní so zlúčeninami, kde X je atóm vodíka, Br alebo Cl.

Tabuľka ID

Porovnanie účinku 2-H substitúcie oproti 2-F substitúcii na antibakteriálnu aktivitu (MIC) *in vitro* vybraných zlúčenín vzorca (II)b

Kód mikroorganizmu	Štandard A	Príklad 5	Štandard B	Príklad 7	Štandard C	Príklad 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 tabuľky ID je vidno, že zavedením fluoridu na 2-polohu ketolidov sa získajú zlúčeniny vzorca (I), ktoré poskytujú prekvapujúco zlepšenú inhibičnú aktivitu v porovnaní so zlúčeninami, kde X je atóm vodíka (Štandard A, B, C).

Testy *in vivo*

Reprezentatívne zlúčeniny predloženého vynálezu boli testované *in vivo* na antibakteriálnu aktivitu nasledovne:

Stanovenie obranyschopnosti myši

Účinnosť tricyklických ketolidov bola vyhodnotená na myšom modeli akútnej bakteriálnej infekcie. Samičie CF-1 myši vážiace 20-28 g boli inokulované intraperitoneálne 24 hodinovou kultúrou *S. aureus* NCTC 10649 alebo *S. pneumoniae* AC6303 upravenou na približne 100-násobok 50% letálnej dávky (LD_{50}). Súčasne s každým pokusom sa expozícia dávkou LD_{50} kontrolovala s inokuláciou neošetrovaných myši s logaritmickým zriedením bakteriálneho inokula. Rozpätie 5 logaritmických zriedení bakteriálnych expozícií bolo inokulované na 5 skupín s 10 myšami (10 myši na 1 logaritmické zriedenie). 100% mortalita dávkou LD_{50} bola pozorovaná u všetkých neošetrených myši. Testované zlúčeniny boli formulované v 2% etanole v PBS a aplikované perorálne žalúdočnou sondou alebo subkutánne v 1 a 5 hodine po infikovaní. Mortalita bola stanovovaná 7 dní a stredné účinné dávky potrebné na ochranu 50% myši (ED_{50}) boli vypočítané z kumulatívnej mortality upravenou logit analýzou.

Stanovenie *H. influenzae* pľúcnej infekcie

Účinnosť tricyklických ketolidov bola testovaná na myšom modeli *H. influenzae* pľúcnej infekcie. *H. influenzae* 1435 sa nechala cez noc kultivovať v BHI. Normálne, neimunosupresívne samičky CF-1 myši vážiace 20-26 g boli inokulované intranazálne 100 mikrolitrami bujónu, ktorý obsahoval približne $4,0 \times 10^6$ cfu *H. influenzae*. Zlúčeniny boli aplikované 1, 12, 24 a 36 hodín po infikovaní perorálnou (žalúdočnou sondou) alebo subkutánnou injekciou. Bakte-

riálna záťaž bola určovaná 48 hodín po infikovaní zriedením výsevu pľúcneho tkaniva na čokoládový agar. Terapeutická dávka bola stanovená určením dávky, ktorá produkovala ≥ 2 log redukcie bakteriálnej záťaže (v porovnaní s neošetrovanou) u $\geq 70\%$ myši. Výsledky týchto testov sú uvedené v tabuľke IE.

Tabuľka IE

Účinok 2-F substitúcie na antibakteriálnu aktivitu (MIC) *in vivo* vybraných zlúčenín vzorca (I), substituent R^P je H, substituent R^I je metyl

Kód mikroorganizmu	(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

Tabuľka IF

Účinok 2-F substitúcie na antibakteriálnu aktivitu (MIC) *in vivo* vybraných zlúčenín vzorca (II)b, substituent R^P je H, substituent R^I je 6-chinolinyl-

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

Z tabuľky IE a IF je vidno, že zavedenie fluoridu na 2-polohu ketolidov poskytne prekvapujúco zlepšenú inhibičnú aktivitu *in vivo* v porovnaní so zlúčeninami, kde X je atóm vodíka.

voľňovania lieku môže byť ovládaná v závislosti od pomeru lieku k polyméru a druhu jednotlivých používaných polymérov. Príklady ďalších biologicky degradovateľných polymérov zahŕňujú poly(ortoestery) a poly(anhydridy). Depotné injektovateľné formulácie sú tiež pripravované zadržovaním lieku v lipozómoch alebo mikroemulziách, ktoré sú zlučiteľné s tkanivami tela.

Prípravky na rektálnu alebo vaginálnu aplikáciu sú výhodne čapíky, ktoré môžu byť pripravené namiešaním zlúčenín tohto vynálezu s vhodnými, nedráždivými excipientami alebo nosičmi, takými ako kakaové maslo, polyetylén-glykoly, alebo čapíky z vosku, ktoré sú pevné pri izbovej teplote, ale tekuté pri teplote tela a preto sa roztopia v konečníku alebo vaginálnej kavite a tak uvoľnia aktívnu zlúčeninu.

Dávky v pevnej forme na perorálnu aplikáciu zahŕňujú kapsuly, tabletky, pilulky, zásypy a granuly. V takýchto dávkovacích formách je aktívna zlúčenina namiešaná s aspoň jedným inertným, farmaceuticky prijateľným excipientom alebo nosičom, takým ako citrát sodný alebo fosforečnan divápenatý a/alebo a) plnivami alebo nastavovacími plnivami ako napríklad škrob, laktóza, sacharóza, glukóza, manitol a kyselina ortokremičitá, b) spojivami, takými ako napríklad karboxymetylcelulóza, algináty, želatína, polyvinylpyrolidón, sacharóza a živica, c) zvlhčovacími prostriedkami, takými ako napríklad glycerol, d) dezintegrujúcimi prostriedkami, takými ako napríklad agar-agar, uhličitan vápenatý, zemiakový alebo tapiakový škrob, kyselina algínová, určité silikáty a uhličitan vápenatý, e) inhibítormi roztokov, takými ako napríklad parafín, f) akcelerátormi absorpcie, takými ako napríklad kvartérne amóniové zlúčeniny, g) detergentami, takými ako napríklad cetylalkohol a glycerolmonostearát, h) adsorbentami takými ako napríklad kaolín a bentonitový kaolín a (i) mazivami ako napríklad mastenec, stearát vápenatý, stearát horečnatý, pevné polyetylén-glykoly, natriumlaurylsulfát a ich zmesi. V prípade kapsúl, tabletiiek a piluliek môžu tiež dávkovacie formy obsahovať pufrujúce agens.

Pevné prípravky podobného typu môžu byť tiež použité ako plnivá v ľahko naplnených a husto naplnených želatínových kapsulách s použitím takých excipientov ako laktóza alebo mliečny cukor, ako aj polyetylén-glykoly s vysokou relatívnou molekulovou hmotnosťou, a podobne.

Dávky v pevnej forme, také ako tabletky, dražé, kapsuly, pilulky a granuly môžu byť pripravené s povlakmi a puzdrami, takými ako enterické povlaky a s inými povlakmi dobre známymi v odbore farmaceutických formulácií. Dávky v pevnej forme môžu prípadne obsahovať zakaľujúce agens a môžu tiež byť bez takých prípravkov, ktoré uvoľňujú iba alebo prednostne aktívne zložky v určitej časti intestinálneho traktu, prípadne do istej miery oneskorene. Príklady zaliatych prípravkov, ktoré môžu byť používané, zahŕňujú polymérne látky a vosky.

Aktívne zlúčeniny môžu byť tiež v mikrozapuzdrenej forme s jedným alebo viacerými vyššie uvedenými excipientami. Dávky v pevnej forme, také ako tabletky, dražé, kapsuly, pilulky a granuly môžu byť pripravené s povlakmi a puzdrami, takými ako enterické povlaky, povlakmi kontrolujúcimi uvoľňovanie a s inými povlakmi dobre známymi v odbore farmaceutických formulácií. V takýchto dávkovacích formách môže byť aktívna zlúčenina primiešaná s aspoň jedným inertným riediacim roztokom, takým ako škrob, laktóza alebo sacharóza. Také dávkovacie formy môžu tiež obsahovať, čo je normálna prax, ďalšie látky iné ako inertné riediace roztoky, napr. tabletujúce lubrikanty a iné pomôcky na tabletovanie, také ako stearát horečnatý a mikrokryštalická celulóza. V prípade kapsúl, tabletiiek a piluliek môžu tiež dávkovacie formy obsahovať pufujúce agens. Môžu prípadne obsahovať zakaľujúce agens a môžu tiež byť bez takých prípravkov, ktoré uvoľňujú iba, alebo prednostne, aktívne zložky v určitej časti intestinálneho traktu, prípadne do istej miery oneskorene. Príklady prípravkov na zalievanie, ktoré môžu byť používané, zahŕňujú polymérne látky a vosky.

Formy dávky na miestnu alebo transdermálnu aplikáciu zlúčeniny tohto vynálezu ďalej zahŕňujú masti, pasty, krémy, tekuté formy na vonkajšie použitie, gély, zásypy, roztoky, spreje, inhalačné prostriedky alebo náplasti. Účinná zložka je primiešaná za sterilných podmienok s farmaceuticky prijateľným nosičom a akýmkoľvek potrebným ochranným prostriedkom alebo pufrom podľa potreby. Oftalmické formulácie, ušné kvapky, očné masti, zásypy a roztoky sú tiež zamýšľané v rozsahu predloženého vynálezu.

Farmaceutické prípravky

Farmaceutické prípravky predloženého vynálezu obsahujú terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny predloženého vynálezu formulované dovedna s jedným alebo viac farmaceuticky prijateľnými nosičmi. Termín „farmaceuticky prijateľný nosič“, ako je používaný tu, znamená netoxickú, inertnú pevnú látku, polopevnú látku alebo tekuté plnivo, riediaci roztok, opuzdrenú látku alebo pomocnú formuláciu akéhokoľvek typu. Príklady látok, ktoré môžu byť podávané ako farmaceuticky prijateľné nosiče, sú cukry ako laktóza, glukóza a sacharóza; škroby, také ako kukuričný škrob a zemiakový škrob; celulóza a jej deriváty, také ako natriumkarboxymetylcelulóza, etylcelulóza a acetát celulózy; traganť rozdrvený na prášok; slad; želatína; mastenec; excipienty také ako kakaové maslo a čapíky z vosku; oleje, také ako arašidový olej, bavlníkový olej; šafránový olej; sezamový olej; olivový olej; kukuričný olej a sójový olej; glykoly; také ako propylénglykol; estery také ako etyloléat a etyllaurát; agar; pufrované činidlá, také ako hydroxid horečnatý a hydroxid hlinitý; algínová kyselina; voda neobsahujúca pyrogén; izotonický, fyziologický roztok; Ringerov roztok; etylalkohol a roztoky, ktoré pufroujú fosfát, ako aj iné netoxické, zlučiteľné mazivá, také ako natriumlaurylsulfát a stearát horečnatý, ako aj farbiace agens, rozpojovacie prostriedky, prostriedky, ktoré vytvárajú povlak, prisladzujúce prostriedky, prostriedky vytvárajúce chuť a prostriedky uvoľňujúce vonné látky, ochranné prostriedky, v prípravkoch môžu byť tiež prítomné anti-oxidačné prípravky, podľa úsudku formulátora. Farmaceutické prípravky tohto vynálezu môžu byť aplikované ľuďom a zvieratám perorálne, rektálne, parenterálne, intracisterálne, intravaginálne, intraperitoneálne, miestne (zásypmi, masťami, kvapkami), bukálne alebo ako perorálne alebo nazálne spreje.

Dávky v tekutej forme na perorálnu aplikáciu zahŕňujú farmaceuticky prijateľné emulzie, mikroemulzie, roztoky, suspenzie, sirupy a liečebné nápoje. Okrem aktívnych zlúčenín môžu dávky v tekutej forme obsahovať inertné riediace roztoky bežne používané v odbore napr. také ako voda alebo iné rozpúšťadlá, solubilizujúce agens a emulgátory, také ako etylalkohol, izopropylalkohol, etylkarbonát, etylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylénglykol, 1,3-butylénglykol, dimetylformamid, oleje (hlavne bavlníkový, sójový, kuku-

ričný, kľúčkový, olivový, ricínový a sezamový olej), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyetylénglykoly a estery mastných kyselín sorbitanu a ich zmesi. V porovnaní s inertnými riediacimi roztokmi môžu perorálne prípravky zahŕňať tiež adjuvans, také ako detergenty, emulgátory a suspenzačné prostriedky, prisladzujúce prostriedky, prostriedky vytvárajúce chuť a prostriedky uvoľňujúce vonné látky.

Injektovateľné prípravky napr. sterilné injektovateľné vodné alebo olejnaté suspenzie môžu byť formulované, v rámci techník známych v odbore, použitím vhodných detergentov alebo dispergujúcich a suspenzačných prostriedkov. Sterilné injektovateľné prípravky môžu byť tiež sterilné injektovateľné roztoky, suspenzie alebo emulzie v netoxických, parenterálne vhodných, riediacich roztokoch alebo rozpúšťadlách ako napr. roztok v 1,3-butándiole. Medzi vhodné vehikulá a rozpúšťadlá, ktoré môžu byť použité, patrí voda, Ringierov roztok, U.S.P. a izotonický roztok chloridu sodného. Navyše sterilné, pevné oleje sú konvenčne používané ako rozpúšťadlá alebo suspenzačné médium. Na tento účel môže byť používaný akýkoľvek nedráždivý pevný olej vrátane syntetických monoglyceridov alebo diglyceridov. Navyše mastné kyseliny, také ako olejová kyselina, sú používané pri príprave injektovateľných prípravkov.

Injektovateľné formulácie môžu byť sterilizované napr. filtráciou cez bakteriálne zadržujúci filter alebo vložением sterilizujúceho agens vo forme sterilných, pevných prípravkov, ktoré môžu byť rozpustené alebo dispergované pred použitím v sterilnej vode alebo inom, sterilnom, injektovateľnom prostriedku.

Kvôli predĺženiu účinku lieku, je často žiaduce zadržať absorpciu lieku pri podkožnej intramuskulárnej injekcii. To možno doceliť použitím tekutých suspenzií kryštalických alebo amorfných látok so zlou rozpustnosťou vo vode. Miera absorpcie lieku potom závisí od jeho miery rozpúšťania, ktorá môže závisieť od kryštalickej veľkosti a kryštalickej formy. Iným spôsobom je pomalšia absorpcia parenterálne aplikovanej formy lieku docielená rozpúšťaním alebo suspenzáciou lieku v olejovom vehikule. Injektovateľné, depotné formy sú vyrobené formovaním mikroopuzdrených matric lieku v biologicky degradovateľných polyméroch, takých ako polyaktid-polyglykolid. Miera u-

Masti, pasty, krémy a gély môžu obsahovať, okrem aktívnej zlúčeniny tohto vynálezu, excipienty, také ako zvieracie a rastlinné tuky, oleje, vosky, parafíny, škroby, tragant, deriváty celulózy, polyetylénglykoly, silikóny, bentonity, kyselinu ortokremičitú, mastenec, oxid zinočnatý alebo ich zmesi.

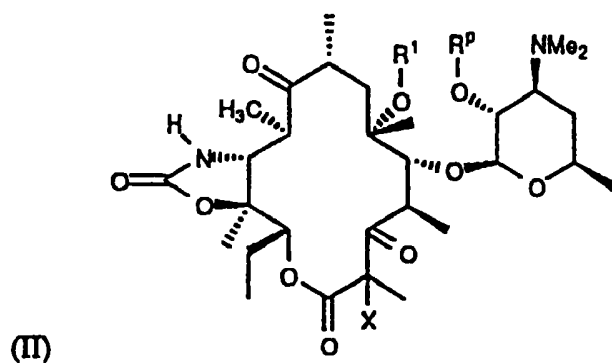
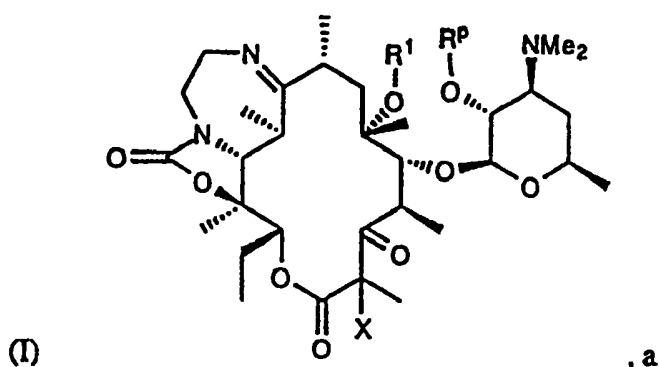
Zásypy a spreje môžu obsahovať, okrem aktívnej zlúčeniny tohto vynálezu, excipienty také ako laktóza, mastenec, kyselinu ortokremičitú, hydroxid hlinitý, silikát vápenatý a polyamidový prášok alebo zmesi týchto látok. Spreje môžu ďalej obsahovať obvyklé hnacie látky také ako chlórfluóruhľovodíky.

Transdermálne náplasti majú navyše výhodu v tom, že poskytujú presné dodanie zlúčeniny do tela. Také dávkovacie formy môžu byť vytvorené rozpustením alebo dispergovaním zlúčeniny vo vhodnom médiu. Prostriedky na zvýšenie absorpcie môžu byť používané na zvýšenie prestupu zlúčeniny cez pokožku. Miera zvýšenia môže byť ovládaná buď riadením prestupu cez membránu a/alebo dispergovaním zlúčeniny v polymérnej matrici alebo v géle.

Podľa spôsobov ošetrovania v predloženom vynáleze sú bakteriálne infekcie ošetrované alebo sa im predchádza, u pacientov takých ako ľudia alebo nižšie cicavce, aplikovaním terapeuticky účinného množstva zlúčeniny vynálezu pacientovi v takých množstvách a v takom čase, ktoré sú nevyhnutne nutné na dosiahnutie požadovaného výsledku. Termínom „terapeuticky účinné množstvo“ zlúčeniny vynálezu sa myslí dostačujúce množstvo zlúčeniny vynálezu na ošetrovanie bakteriálnych infekcií v rozumnom pomere prospech/riziko použiteľné na akékoľvek lekárske ošetrovanie. Avšak je zrejmé, že celkové denné užívanie zlúčenín a prípravkov predloženého vynálezu záleží od rozhodnutia ošetrojúceho lekára po rozumnom lekárskom úsudku. Špecifická, terapeuticky účinná hladina dávky pre akéhokoľvek jednotlivého pacienta bude záležať od rôznych faktorov zahrnujúcich ochorenie, ktoré je ošetrované a intenzitu tohto ochorenia; aktivitu používanej špecifickej zlúčeniny; používanie špecifického prípravku; vek, telesnú váhu, celkové zdravie, pohlavie a životosprávu pacienta; dobu aplikácie, spôsob aplikácie a mieru exkrécie používanej špecifickej zlúčeniny; dobu trvania ošetrovania; lieky používané v kombinácii alebo v zhode s používanou špecifickou zlúčeninou; a podobné faktory dobre známe v lekárskej praxi.

Celková denná dávka zlúčenín tohto vynálezu aplikovaná ľuďom alebo iným cicavcom v jedinej alebo delenej dávke môže byť v množstve napríklad od 0,01 do 50 mg/kg telesnej váhy alebo lepšie od 0,1 do 25 mg/kg telesnej váhy. Jednotlivé dávky prípravkov môžu obsahovať také množstvá alebo ich zlomky na vytvorenie dennej dávky. Vo všeobecnosti zahrnujú režimy ošetrovania podľa predloženého vynálezu aplikovanie, pri potrebe takého ošetrovania, pacientovi od asi 10 mg do asi 2000 mg zlúčenín(y) predloženého vynálezu denne v jedinej alebo delených dávkach.

Postup prípravy zlúčeniny majúcej všeobecný vzorec



kde

substituent R^p je atóm vodíka alebo skupina chrániaca hydroxy polohu
označenie X je F, Cl, Br alebo I; a

substituent R^1 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z

- (1) C_1 - C_6 -alkylu prípadne substituovaného jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z

- (a) arylu,
- (b) substituovaného arylu,
- (c) heteroarylu,
- (d) substituovaného heteroarylu,
- (e) $-NR^3R^4$, pričom substituenty R^3 a R^4 sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z atómu vodíka a C_1 - C_3 -alkylu alebo sa substituenty R^3 a R^4 spoja dohromady spoločne s atómom, ku ktorému sú pripojené, čím vznikne 3-členný až 7-členný kruh obsahujúci časť vybranú zo skupiny pozostávajúcej 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 $-N(substituovaný\ heteroaryl-C_1-C_6-alkyl)-$;

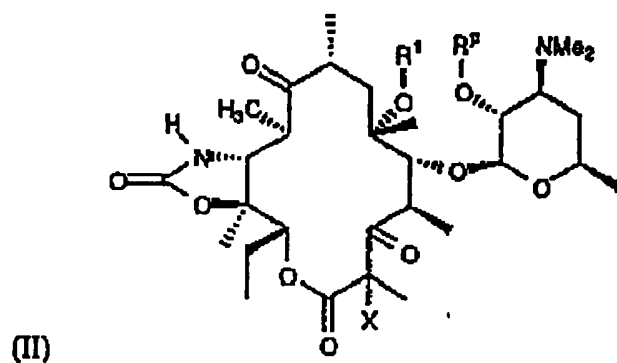
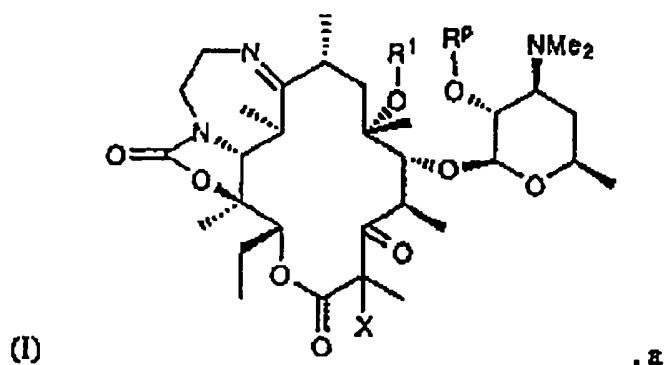
(2) $-CH_2-CH=CH-Y$, kde substituent Y je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z

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

(3) $-CH_2-C\equiv C-Y$, pričom substituent Y je vyššie definovaný, s výhradou spočívajúcou v tom, že v zlúčenine vzorca (II), kde substituent R^1 je vybraný z bodu za (1), musí byť C_1 - C_6 -alkyl substituovaný,

zahrnuje

(a) reakciu zlúčeniny vybranej zo skupiny pozostávajúcej z



s halogenačným činidlom a prípadné sňatie chrániacej skupiny.

Vo výhodnom spôsobe vyššie opísaného postupu je halogenačné činidlo vybrané zo skupiny pozostávajúcej z N-fluórbenzénsulfónimidu za prítomnosti bázy, 10% F₂ v kyseline mravčej, 3,5-dichlór-1-fluórpyridínium-tetrafluórborátu, 3,5-dichlór-1-fluórpyridíniumtriflátu, (CF₃SO₂)₂NF, N-fluór-N-metyl-p-toluénsulfónamidu za prítomnosti bázy, N-fluórpyridínium-triflátu, N-fluórperfluórpiperidínu za prítomnosti bázy, hexachlóretánu za prítomnosti bázy, CF₃CF₂CH₂ICl₂, SO₂Cl₂, SOCl₂, CF₃SO₂Cl za prítomnosti bázy, Cl₂, NaOCl za prítomnosti kyseliny octovej, Br₂•pyridín•HBr, Br₂/kyselina octová, N-brómsukcínimidu za prítomnosti bázy, LDA/BrCH₂CH₂Br, LDA/CBr₄, N-jódsukcínimidu za prítomnosti bázy a I₂.

Vo výhodnom spôsobe vyššie opísaného postupu má produkt vzorec (I), kde X znamená F a halogenačné činidlo je N-fluórbenzénsulfónimid za prítomnosti hydridu sodného.

V ďalšom výhodnom spôsobe vyššie opísaného postupu má produkt vzorec (II), kde X znamená F a halogenačné činidlo je N-fluórbenzénsulfónimid za prítomnosti hydridu sodného. Vo výhodnejšom spôsobe postupu je produkt vzorca (II), kde X znamená F, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$ a substituent Y je (3-chinolyl) a halogenačné činidlo je N-fluórbenzénsulfónimid za prítomnosti hydridu sodného.

Skratky

Skratky, ktoré boli použité v opisoch schém a v nasledujúcich príkladoch, sú: DMF pre dimetylformamid; LDA pre diizopropylamid lítny; MeOH pre metanol; THF pre tetrahydrofurán; a triflát pre trifluórmétánsulfonát.

Syntetické metódy

Zlúčeniny a postupy predloženého vynálezu budú lepšie pochopené v spojitosti s nasledujúcimi schémami 1 – 4, ktoré ilustrujú spôsoby, ktorými je možné pripraviť zlúčeniny predloženého vynálezu. Zlúčeniny predloženého vynálezu sú pripravené nižšie opísanými, reprezentatívnymi spôsobmi. Substituenty X, R^p a R^1 sú definované vyššie. Schémy 1 – 4 sú uvedené v nasledujúcom texte nižšie.

Príprava zlúčenín vynálezu vzorca (I) – (II) z erytromycínu A je načrtnutá v schémach 1 – 5. Príprava chráneného erytromycínu A je opísaná v nasledujúcich patentových prihláškach Spojených štátov, US 4,990,602; US 4,331,803, US 4,680,368 a US 4,670,549, ktoré sú tu uvedené ako odkaz. Tiež európska patentová prihláška EP 260,938 je tu uvedená ako odkaz.

Ako je uvedené v schéme 1, je na C-9-karbonyl zlúčeniny 1 zavedená chrániaca skupina - oxím na získanie zlúčeniny 2, kde V znamená $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^a$ alebo $=\text{N}-\text{O}-\text{C}(\text{R}^b)(\text{R}^c)-\text{O}-\text{R}^a$, pričom substituent R^a je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z nesubstituovaného C_1-C_{12} -alkylu, C_1-C_{12} -alkylu substituovaného arylom, C_1-C_{12} -alkylu substituovaného substituovaným arylom, C_1-C_{12} -alkylu substituovaného heteroarylom, C_1-C_{12} -alkylu substituovaného substituovaným heteroarylom, C_3-C_{12} -cykloalkylu, $-\text{Si}-(\text{R}^*)(\text{R}^{**})(\text{R}^{***})$, kde substituenty R^* , R^{**} a R^{***} sú nezávisle vybrané z C_1-C_{12} -alkylu a $-\text{Si}-(\text{aryl})_3$ a substituenty R^b a R^c

sú každý nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z (a) atómu vodíka, (b) nesubstituovaného C_1 - C_{12} -alkylu, (c) C_1 - C_{12} -alkylu substituovaného arylom a (d) C_1 - C_{12} -alkylu substituovaného substituovaným arylom alebo sú substituenty R^b a R^c spojené dohromady s atómom uhlíka, ku ktorému sú pripojené, čím vznikne C_3 - C_{12} -cykloalkylový kruh. Zvlášť výhodná karbonyl chrániaca skupina V je O-(1-izopropoxycyklohexyl)oxím.

Skupiny 2'-hydroxy a 4''-hydroxy zlúčeniny 2 sú chránené reakciou s vhodným činidlom chrániacim hydroxy polohu, takým ako je opísané v T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Son, Inc., 1991, tu je uvedené ako odkaz. Činidlá chrániace hydroxy polohu zahŕňujú napr. anhydrid kyseliny octovej, anhydrid kyseliny benzoovej, benzylchlórformiát, hexametyldisilazán alebo trialkylsilylchlorid v aprotickom rozpúšťadle. Príklady aprotických rozpúšťadiel zahŕňujú dichlórmetán, chloroform, tetrahydrofurán (THF), N-metylpyrolidinón, dimetylsulfoxid, dietylsulfoxid, N,N-dimetylformamid (DMF), N,N-dimetylacetamid, triamid hexametylfosforečnej kyseliny, ich zmesi alebo zmes jedného z týchto rozpúšťadiel s éterom, tetrahydrofuránom, 1,2-dimetoxyetánom, acetonitrilom, etylacetátom, acetónom, a podobne. Aprotické rozpúšťadlá neovplyvňujú reakciu a sú výhodne dichlórmetán, chloroform, DMF, tetrahydrofurán (THF), N-metylpyrolidinón alebo ich zmesi. Chránenie 2'-hydroxy a 4''-hydroxy skupín zlúčeniny 2 môže byť docielené postupne alebo súčasne na získanie zlúčeniny 3, pričom substituent R^p je skupina chrániaca hydroxy polohu. Výhodné chrániace skupiny R^p zahŕňujú acetyl, benzoyl a trimetylsilyl.

6-hydroxy skupina zlúčeniny 3 sa potom alkyluje reakciou s alkylačným činidlom za prítomnosti bázy na získanie zlúčeniny 4. Alkylačné činidlá zahŕňujú alkylchloridy, alkylbromidy, alkyljodidy alebo alkylsulfonáty. Špecifické príklady alkylačných činidiel zahŕňujú alylbromid, propargylbromid, benzylbromid, 2-fluóretylbromid, 4-nitrobenzylbromid, 4-chlórbenzylbromid, 4-metoxybenzylbromid, α -bróm-p-tolunitril, cinnamylbromid, metyl-(4-brómkrotonan), krotylbromid, 1-bróm-2-pentén, 3-bróm-1-propenylfenylsulfón, 3-bróm-1-trimetylsilyl-1-propín, 3-bróm-2-oktín, 1-bróm-2-butín, 2-pikolylochlorid, 3-pikolylochlorid, 4-pikolylochlorid, 4-brómmetylochlinolín,

brómacetonitril, epichlórhydrín, brómfluórmétán, brómnitrométán, metylbrómacetát, metoxymetylchlorid, brómacetamid, 2-brómacetofenón, 1-bróm-2-butanón, bróm-chlórmetán, brómmetylfenylsulfón, 1,3-dibróm-1-propén, a podobne.

Príklady alkylsulfonátov zahŕňujú: alyl-O-tozylát, 3-fenylpropyl-O-trifluórmétánsulfonát, n-butyl-O-metánsulfonát, a podobne. Príklady používaných aprotických rozpúšťadiel zahŕňujú také rozpúšťadlá ako dimetylsulfoxid, dietylsulfoxid, N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, N-metyl-2-pyrrolidón, triamid hexametylfosforečnej kyseliny, ich zmesi alebo zmesi jedného z týchto rozpúšťadiel s éterom, tetrahydrofuránom, 1,2-dimetoxyetánom, acetonitrilom, etylacetátom, acetónom, a podobne. Príklady báz, ktoré môžu byť používané, zahŕňujú hydroxid draselný, hydroxid cézny, hydroxid tetraalkylamónny, hydrid sodný, hydrid draselný, izopropoxid draselný, terc-butoxid draselný, izobutoxid draselný, a podobne.

Sňatie chrániacej skupiny 2'-hydroxyl a 4''-hydroxyl skupiny na získanie zlúčeniny (5) je potom uskutočnené podľa spôsobov opísaných v literatúre, napríklad T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Son, Inc. (1991), tu uvedené ako odkaz. Podmienky používané pre sňatie chrániacej skupiny 2'-hydroxyl a 4''-hydroxyl skupiny majú obvykle za následok konverziu substituenta X na =N-OH. Napríklad pri používaní kyseliny octovej v acetonitrile a vode má za výsledok sňatie chrániacej skupiny pre 2'-hydroxyl a 4''-hydroxyl skupiny a konverziu X z =N-O-R^a alebo =N-O-C(R^b)(R^c)-O-R^a na =N-OH, kde substituenty R^a, R^b a R^c sú definované vyššie). Pokiaľ toto nie je vyžadované, je konverzia uskutočnená v oddelenom kroku.

Deoximačná reakcia môže byť uskutočnená podľa spôsobov opísaných v literatúre napríklad T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Son, Inc. (1991), tu uvedené ako odkaz, a ďalšími. Príklady deoximačných činidiel zahŕňujú anorganické zlúčeniny oxidu siričitého, také ako hydrogénsiričitan sodný, disíran sodný, tiosíran sodný, síran sodný, siričitan sodný, hydrosulfit sodný, disiričitan sodný, ditionan sodný, tiosíran draselný, disiričitan draselný, a podobne. Príklady používa-

ných protických rozpúšťadiel zahrnujú vodu, metanol, etanol, propanol, izopropanol, trimetylsilanol alebo zmes jedného alebo viac vyššie uvedených rozpúšťadiel a podobne. Deoximačná reakcia je ľahšie uskutočniteľná za prítomnosti organickej kyseliny, takej ako kyselina mravčia, kyselina octová a kyselina trifluóroctová. Množstvo použitej kyseliny je od asi 1 do asi 10 ekvivalentov množstva použitej zlúčeniny (5). V rámci výhodného uskutočnenia je deoximácia uskutočňovaná použitím organickej kyseliny, takej ako kyselina mravčia v etanole a vode na získanie požadovaného 6-O-substituovaného erytromycínu (6), kde substituent R^1 je definovaný vyššie. Vo výhodnom postupe tohto vynálezu je v zlúčenine 6 substituent R^1 metyl alebo alyl.

Schéma 2 ilustruje spôsoby používané na prípravu medziproduktov predloženého vynálezu. 6-O-substituovaná zlúčenina 6 sa môže konvertovať na hydroxy-chránenú zlúčeninu 7 vyššie opísanými postupmi.

Zlúčenina 7 sa hydrolyzuje slabou, vodnou kyselinou alebo enzymaticky na odstránenie kladinózovej časti, čím sa získa zlúčenina 8. Reprezentatívne kyseliny zahrnujú zriedenú kyselinu chlorovodíkovú, kyselinu sírovú, kyselinu chloristú, kyselinu chlóractovú, kyselinu dichlóractovú alebo kyselinu trifluóroctovú. Vhodné rozpúšťadlá pre reakciu zahrnujú metanol, etanol, izopropanol, butanol, acetón, a podobne. Priebeh reakcií je väčšinou od 0,5 do 24 hodín. Reakčná teplota sa pohybuje v rozmedzí od -10 do 60°C .

Zlúčenina 8 sa môže konvertovať na zlúčeninu 9 oxidáciou 3-hydroxy skupiny na oxo skupinu buď spôsobom Corey-Kim(ovej) reakcie s N-chlórsukcínimid-dimetylsulfidom a alebo modifikovaným postupom Swernovej oxidácie použitím karbodiimid-dimetylsulfoxidu. Vo výhodnej reakcii je zlúčenina 8 pridaná do predformovaného komplexu N-chlórsukcínimidu a dimetylsulfidu v chloračnom rozpúšťadle, takom ako metylénchlorid, pri teplote v rozmedzí od -10 do 25°C . Po 0,5 až 4 hodinovom miešaní sa pridá terciárny amín, taký ako trietylamin alebo Huningova báza, na získanie ketónu 9.

Zlúčenina 9 sa potom nechá reagovať s prebytkom hexametyldisilazidu sodného alebo hydridovou bázou za prítomnosti karbonyldiimidazolu v aprotickom rozpúšťadle počas od asi 8 hodín do asi 24 hodín pri teplote od

-30°C do izbovej teploty na získanie zlúčeniny 10. Hydridová báza môže byť napríklad hydrid sodný, hydrid draselný, hydrid lítny a aprotické rozpúšťadlo môže byť jedno z vyššie definovaných. Podľa potreby je možné reakciu chlaďiť alebo zahrievať v rozmedzí teplôt od -20°C do 70°C, výhodne od asi 0°C do asi izbovej teploty. Reakcia vyžaduje na úplné prebehnutie čas od asi 0,5 hodiny do asi 10 dní, výhodne od asi 10 hodín do 2 dní. Časti tejto reakčnej sekvencie vychádzajú z postupu opísaného v Baker et al., J. Org. Chem., 1988, 53, 2340, tu je uvedené ako odkaz.

Iným spôsobom je možné pripraviť zlúčeninu 11 tak, že sa zlúčenina 7 nechá reagovať s bázou za prítomnosti karbonyldiimidazolu, ako je uvedené vyššie. Zlúčenina 11 sa potom konvertuje na zlúčeniny 12 a 13 v schéme 3 pred odstránením kladinózy formovaním cyklického karbamátu.

Schéma 3 ilustruje niekoľko postupov prípravy zlúčenín vzorcov (I) a (II). Pre odborníkov bude jednoduché sa rozhodnúť, ktorý postup je najvhodnejší na získanie požadovaného produktu.

V prvom postupe sa nechá zlúčenina 10 reagovať s etyléndiamínom v príslušnom rozpúšťadle, takom ako vodný acetonitril, DMF alebo vodný DMF, a cyklizuje reakciou medziproduktu (nie je uvedený) so zriedenou kyselinou, takou ako kyselina octová alebo HCl v príslušnom organickom rozpúšťadle, takom ako etanol alebo propanol, na získanie zlúčeniny 12.

V inom postupe sa nechá zlúčenina 10 reagovať s vodným amoniakom, čím sa formuje cyklický karbamát 13.

Schéma 3 tiež opisuje reprezentatívne príklady ďalšieho spracovania časti na 6-polohe zlúčenín predloženého vynálezu. Požadovaná 6-O-substituovaná zlúčenina sa môže pripraviť buď priamo, ako je uvedené vyššie, a alebo sa môže chemicky modifikovať pôvodne pripravená 6-O-substituovaná zlúčenina.

Napríklad zlúčenina 13A, kde substituent R¹ je 6-O-aryl, sa môže nechať reagovať s arylhalogenidom, substituovaným arylhalogenidom, heteroarylhalogenidom alebo substituovaným heteroarylhalogenidom za podmienok podľa

Hecka v prítomnosti (Pd^{2+} alebo Pd^0 , fosfinu a amínu alebo anorganickej bázy (k nahliadnutiu Organic Reactions, 1982, 27, 345 – 390) na získanie zlúčeniny 14, kde Y znamená aryl, substituovaný aryl, heteroaryl a substituovaný heteroaryl.

Iným spôsobom sa môže zlúčenina 13A, kde substituent R^1 je 6-O-aryl, nechať reagovať s nenasýteným halogenidovým činidlom vybraným zo skupiny pozostávajúcej z halogén- $\text{CH}=\text{CH}$ -arylu, halogén- $\text{CH}=\text{CH}$ -substituovaného arylu, halogén- $\text{CH}=\text{CH}$ -heteroarylu, halogén- $\text{CH}=\text{CH}$ -substituovaného heteroarylu za podmienok podľa Hecka v prítomnosti (Pd^{2+} alebo Pd , fosfinu a amínu alebo anorganickej bázy na získanie zlúčeniny 14, kde substituent Y znamená aryl, substituovaný aryl, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, $-\text{CH}=\text{CH}$ -aryl, $-\text{CH}=\text{CH}$ -substituovaný aryl, $-\text{CH}=\text{CH}$ -heteroaryl, $-\text{CH}=\text{CH}$ -substituovaný heteroaryl.

V ďalšom inom spôsobe sa zlúčenina, kde substituent R^1 je 6-O- $\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH-CH}=\text{H}_2$, môže pripraviť podľa schémy 1 použitím 1-bróm-2,4-pentadiénu namiesto alylbromidu.

To umožňuje pripraviť zlúčeninu 14, kde substituent R^1 je $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH-CH}=\text{CH}_2$. Vzápäti sa táto zlúčenina môže nechať reagovať s arylhalogenidom, substituovaným arylhalogenidom, heteroarylhalogenidom alebo substituovaným heteroarylhalogenidom za podmienok podľa Hecka na získanie zlúčeniny 14, kde substituent Y je $-\text{CH}=\text{CH}$ -aryl, $-\text{CH}=\text{CH}$ -aryl, $-\text{CH}=\text{CH}$ -substituovaný aryl, $-\text{CH}=\text{CH}$ -heteroaryl alebo $-\text{CH}=\text{CH}$ -substituovaný heteroaryl.

Tiež v schéme 3 sa nechá zlúčenina 13B, kde substituent R^1 je propargyl, reagovať s arylhalogenidom, substituovaným arylhalogenidom, heteroarylhalogenidom, substituovaným heteroarylhalogenidom alebo nenasýteným halogenidovým činidlom vybraným zo skupiny majúcej vzorec halogén- $\text{CH}=\text{CH}$ -aryl, halogén- $\text{CH}=\text{CH}$ -substituovaný aryl, halogén- $\text{CH}=\text{CH}$ -heteroaryl, halogén- $\text{CH}=\text{CH}$ -substituovaný heteroaryl za prítomnosti $\text{Pd}(\text{trifenylfosfín})_2\text{Cl}_2$ a CuI v prítomnosti organického amínu, takého ako trietylamin, na získanie zlúčeniny 15, kde substituent Y je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl alebo substituova-

ný heteroaryl, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}$ -aryl, $-\text{CH}=\text{CH}$ -substituovaný aryl, $-\text{CH}=\text{CH}$ -heteroaryl alebo $-\text{CH}=\text{CH}$ -substitu-ovaný heteroaryl. Zlúčenina 15 sa môže ďalej selektívne redukovať na korešpondujúci cis-olefín 14 katalytickou hydrogenáciou v etanole za atmosférického tlaku v prítomnosti 5% Pd/BaSO₄ a chinolínu (Rao et al., J. Org. Chem., 1986, 51: 4158 – 4159). Tiež v schéme 3 sa môže nechať zlúčenina 13B, kde substituent R¹ je propargyl, reagovať s prípadne substituovaným halogenidom heteroarylovej kyseliny alebo prípadne substituovaným halogenidom arylovej kyseliny za vyššie uvedených podmienok na získanie zlúčeniny 15, kde substituent Y je substituovaný alebo nesubstituovaný (aryl)oyl alebo (heteroaryl)oyl.

Iným spôsobom sa môže zlúčenina 13B nechať reagovať s derivátom kyseliny boritej HB(OR^{zz}), kde substituent R^{zz} je H alebo C₁-C₆-alkyl, v aprotickom rozpúšťadle pri teplote od 0°C do izbovej teploty na získanie esteru kyseliny boritej (nie je uvedený), ktorý sa potom nechá reagovať s Pd(trifenylfosfínom)₄ a arylhalogenidom, substituovaným arylhalogenidom, heteroarylhalogenidom alebo substituovaným heteroarylhalogenidom za podmienok Suzukiho reakcie na získanie substituovaných zlúčenín 14.

Tiež v schéme 5 sa nechá zlúčenina 13B, kde substituent R¹ je propargyl, reagovať s halogenidom prípadne substituovanej heteroarylovej kyseliny alebo s halogenidom prípadne substituovanej arylovej kyseliny na získanie zlúčeniny 15, kde substituent Y je substituovaný alebo nesubstituovaný (aryl)oyl alebo (heteroaryl)oyl.

Schéma 1

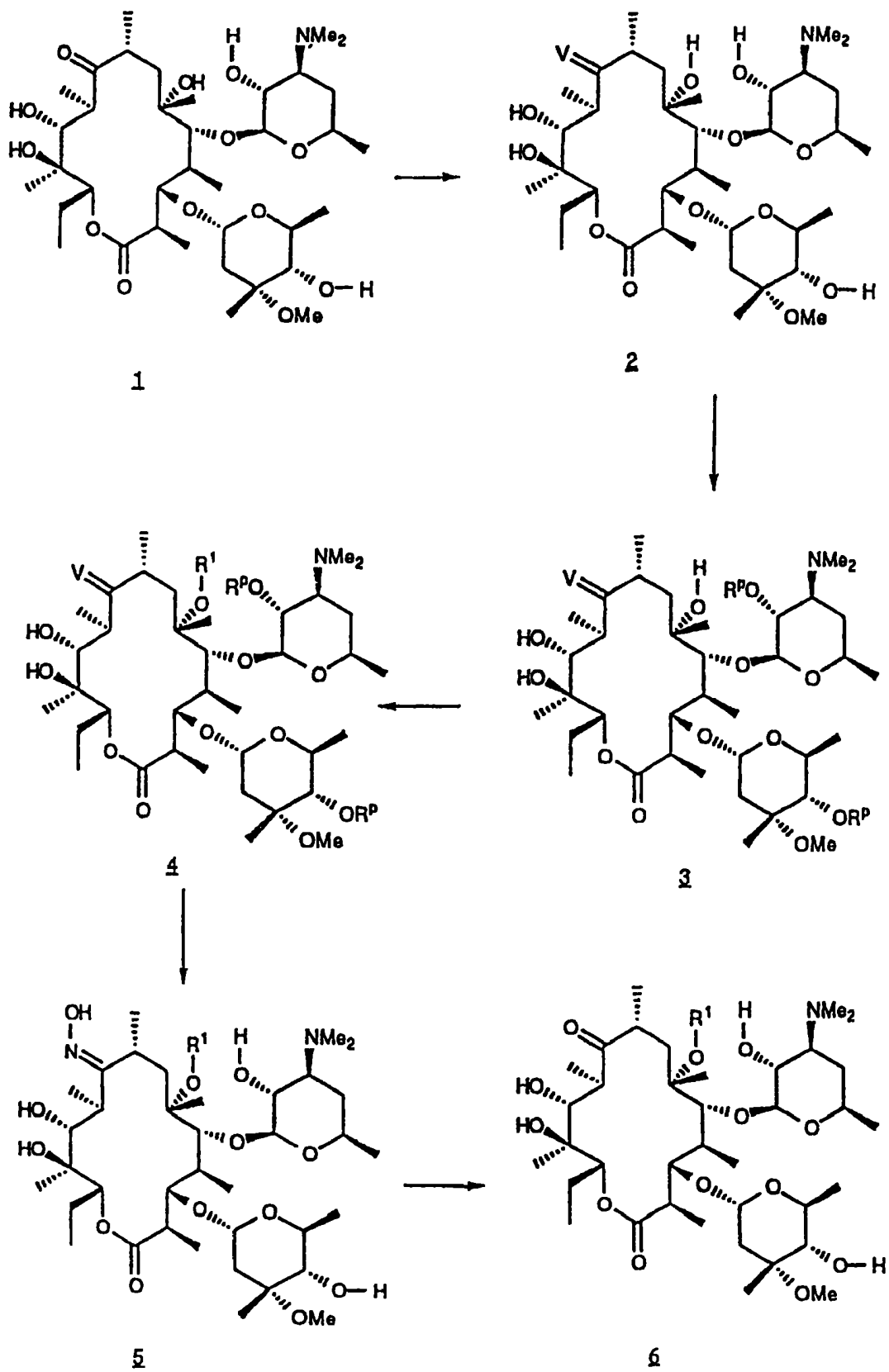


Schéma 2

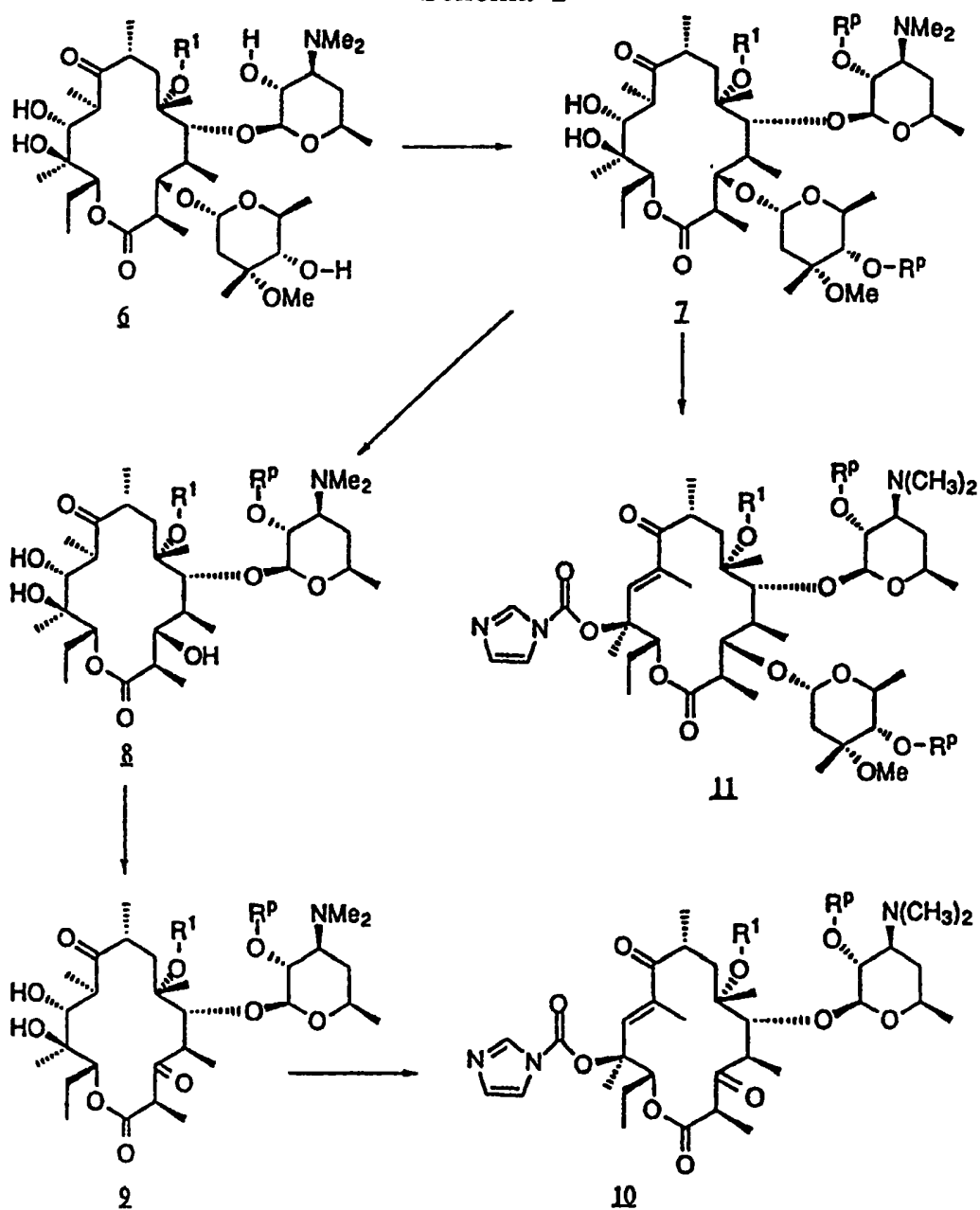


Schéma 3

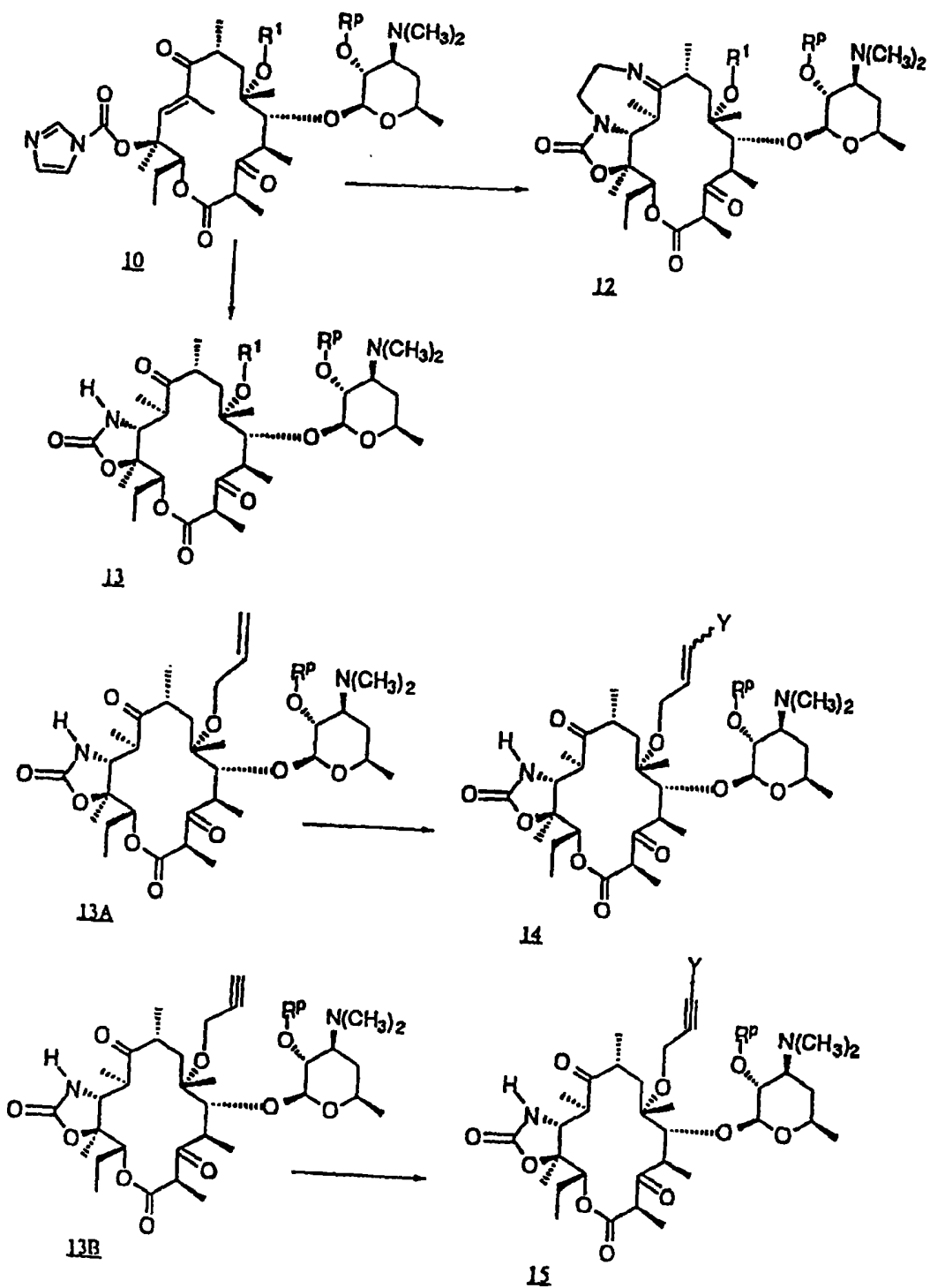


Schéma 4

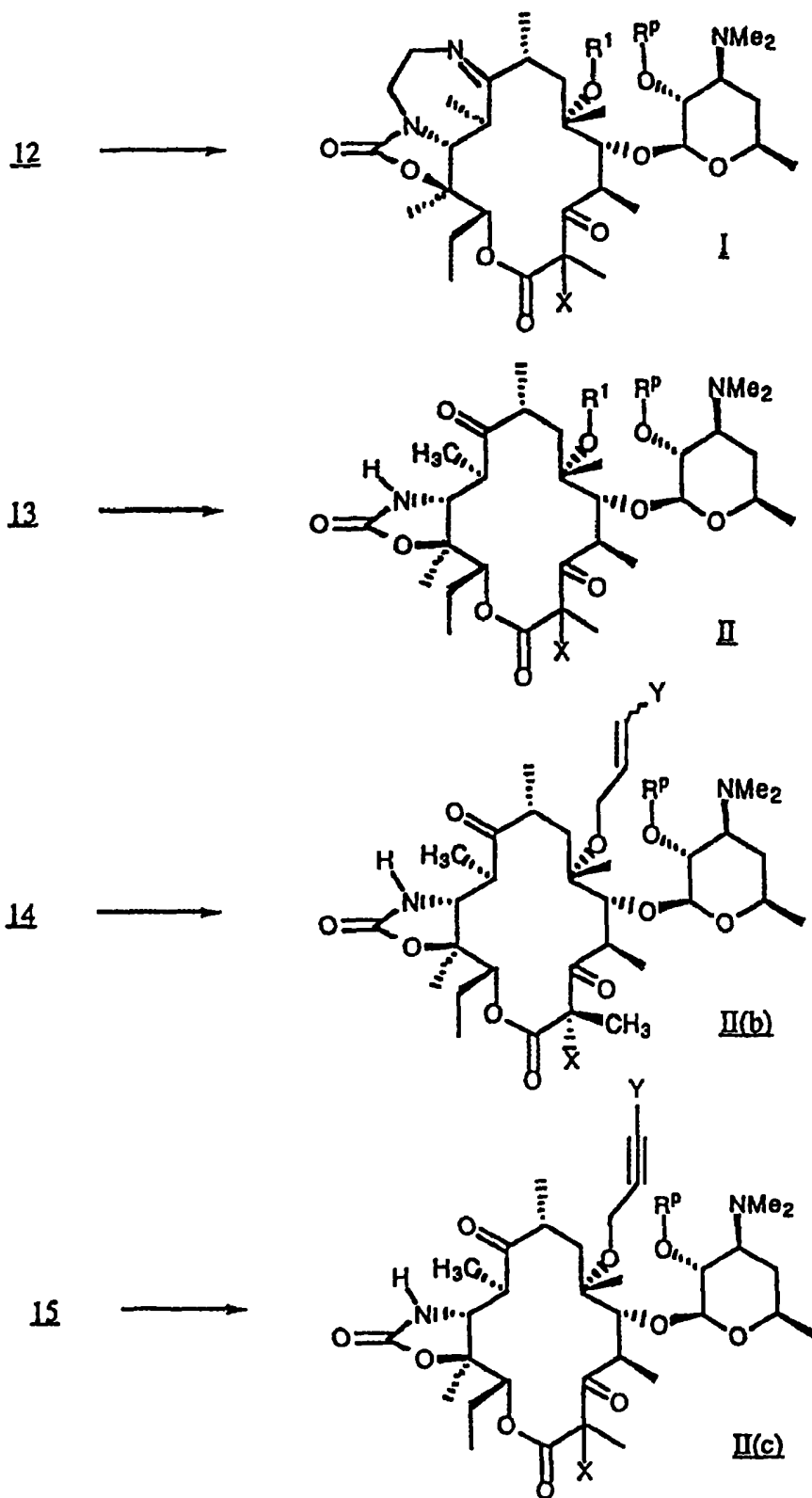


Schéma 4 ilustruje postup, ktorým sa môžu zlúčeniny 12, 13, 14 a 15 konvertovať na zlúčeniny vzorcov (I) a (II) reakciou s halogenačným činidlom. Toto činidlo reaguje tak, že nahradí atóm vodíka atómom halogénu na C-2

polohe makrolidu. Pre tento postup môžu byť vhodné rôzne halogenačné činidlá.

Fluoračné činidlá zahrnujú, ale nie sú nijako limitované, N-fluórbenzénsulfónimid za prítomnosti bázy, 10% F_2 v kyseline mravčej, 3,5-dichlór-1-fluórpyridíniumtetrafluórborát, 3,5-dichlór-1-fluórpyridíniumtriflát, $(CF_3SO_2)_2NF$, N-fluór-N-metyl-p-toluénsulfónamid za prítomnosti bázy, N-fluórpyridíniumtriflát, N-fluórperfluórpyridín za prítomnosti bázy.

Chloračné činidlá zahrnujú, ale nie sú nijako limitované, hexachlóretán v prítomnosti bázy, $CF_3CF_2CH_2ICl_2$, SO_2Cl_2 , $SOCl_2$, CF_3SO_2Cl v prítomnosti bázy, Cl_2 , $NaOCl$ v prítomnosti kyseliny octovej.

Bromačné činidlá zahrnujú, ale nie sú nijako limitované, $Br_2 \cdot \text{pyridín} \cdot HBr$, Br_2 /kyselina octová, N-brómsukcínimid za prítomnosti bázy, $LDA/BrCH_2CH_2Br$ alebo LDA/CBr_4 .

Vhodné jodačné činidlo je napr. N-jódsukcínimid v prítomnosti bázy alebo I_2 .

Vhodné bázy pre halogenačné reakcie, v ktorých je nutná ich prítomnosť, sú také zlúčeniny ako napr. hydridy alkalického kovu, taký ako NaH a KH , alebo amínové bázy, také ako LDA alebo trietylamin. Ako je známe v tomto odbo-
re, môžu odlišné činidlá vyžadovať iné typy báz.

Výhodné halogenačné činidlo je N-fluórbenzénsulfónimid v prítomnosti NaH .

Príklady uskutočnenia vynálezu

Predložený vynález bude lepšie pochopený v spojení s nasledujúcimi príkladmi, ktoré ilustrujú spôsoby, pomocou ktorých môžu byť zlúčeniny vynálezu pripravené a nemajú nijako limitovať rozsah vynálezu, ktorý je plne definovaný v priložených patentových nárokoch.

Príklad 1

Zlúčenina vzorca (I), substituent R^P je H, substituent R^1 je metyl, X je F;

Krok 1a: Zlúčenina vzorca (I), substituent R^P je benzoyl, substituent R^1 je metyl, X je F;

Do roztoku zlúčeniny 12 zo schémy 3, kde substituent R^P je benzoyl a substituent R^1 je metyl (1,00 g, 1,35 mmol, pripravenej podľa patentovej prihlášky U.S. 5,631,355) v DMF (10 ml) pri teplote 0°C sa pridá NaH (60% s olejom, 108 mg, 2,70 mmol) a zmes sa mieša počas 30 minút. Do tohto roztoku sa pridá N-fluórbenzénsulfónimid (510 mg, 1,62 mmol, Aldrich) a zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 3 hodín. Potom sa zmes vychytáva v 2-propylacetáte a roztok sa premyje vodným hydrogénuhličitanom sodným a soľankou, suší nad Na_2SO_4 a koncentruje vo vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (mobilná fáza – 2:1 hexány:acetón) sa získa požadovaná zlúčenina (615 mg).

Krok 1b: Zlúčenina vzorca (I), substituent R^P je H, substituent R^1 je metyl, X je F;

Vzorka zlúčeniny z kroku 1a (600 mg, 0,791 mmol) v metanole (25 ml) sa zahrieva pri refluxe počas 24 hodín na odstránenie 2'-benzoyl skupiny. Metanol sa odstráni vo vákuu a surový produkt sa purifikuje chromatografiou na stĺpci silikagélu (mobilná fáza – 3% metanol v dichlórmetáne) na získanie požadovanej zlúčeniny (420 mg).

MS (DCI/ NH_3) m/z 656 ($M+H$)⁺;

^{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 vypočítané ($M+H$)⁺ pre $\text{C}_{33}\text{H}_{55}\text{FN}_3\text{O}_9$: 656,3922. Zistené: 656,3914.

Príklad 2

Zlúčenina vzorca (I), substituent R^p je H, substituent R^1 je metyl, X je Cl;

Do roztoku zlúčeniny 12 zo schémy 3, kde substituent R^p je H a substituent R^1 je metyl (130 mg, 0,204 mmol, pripravenej podľa patentovej prihlášky U.S. 5,631,355) v N-metylpyrolidinóne (1,5 ml) sa pridá hexachlóretán (50 mg, 0,214 mmol) a uhličitan sodný (43 mg, 0,408 mmol). Zmes sa mieša počas 3 dní pri izbovej teplote, pridá sa ďalší hexachlóretán (50 mg), uhličitan sodný (50 mg) a zmes sa mieša pri teplote 60°C počas 24 hodín. Zmes sa vychytáva vo 2-propanole a roztok sa premyje vodným 5% hydrogénuhličitanom sodným a soľankou, suší nad Na_2SO_4 a koncentruje vo vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (mobilná fáza – acetón) sa získa požadovaná zlúčenina (67 mg).

MS m/z 672 ($M+H$)⁺;

^{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 vypočítané ($M+H$)⁺ pre $C_{33}H_{55}ClN_3O_9$: 672,3627. Zistené: 672,3624.

Príklad 3

Zlúčenina vzorca (I), substituent R^p je H, substituent R^1 je metyl, X je Br;

Do roztoku zlúčeniny 12 zo schémy 3, kde substituent R^p je H a substituent R^1 je metyl (500 mg, 0,785 mmol, pripravenej podľa patentovej prihlášky U.S. 5,631,355) v 1:1 dichlórmétán/pyridíne (4 ml) sa pridá pyridín•HBr₃ (352 mg, 1,10 mmol). Zmes sa mieša cez noc pri izbovej teplote, pridá sa ďalší pyridín•HBr₃ (2 ekvivalenty) a zmes sa mieša pri izbovej teplote počas 5 hodín. Potom sa zháša vodným uhličitanom sodným a nasýteným, vodným tiosíranom sodným na pH 10. Zmes sa extrahuje dichlórmétánom, ktorý sa premyje vodným uhličitanom sodným a soľankou, suší nad síranom sodným a koncentruje

vo vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (mobilná fáza – 3 – 5% (2M NH₃ v metanole) v dichlórmetáne) sa získa požadovaná zlúčenina (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.

Príklad 4

Zlúčenina vzorca (II)b, substituent R^P je H, substituent R¹ je –CH₂–CH=CH–Y, substituent Y je atóm vodíka, X je F;

Krok 4a: Zlúčenina vzorca (II)b, substituent R^P je benzoyl, substituent R¹ je –CH₂–CH=CH–Y, substituent Y je atóm vodíka,

Do roztoku zlúčeniny 14 zo schémy 4, kde substituent R^P je acetyl a substituent Y je atóm vodíka (2,00 g, 1 ekvivalent) v DMF (20 ml) pri teplote 0°C sa pridá NaH (60% s olejom, 235 mg, 2 ekvivalenty) a zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 30 minút. Do tohto roztoku sa pridá N-fluórbenzénsulfónimid (1,02 g, 1,1 ekvivalentu) a zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 3 hodín. Zmes sa vychytáva v izopropylacetáte a roztok sa postupne premyje vodným NaHCO₃ a soľankou, suší (Na₂SO₄), filtruje a koncentruje. Chromatografiou zvyšku na stĺpci silikagélu (mobilná fáza – 10 – 20% acetón v hexánoch) sa získa požadovaná zlúčenina.

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: Zlúčenina vzorca (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je atóm vodíka

Vzorka zlúčeniny z kroku 4a (400 mg, 0,572 mmol) v metanole (10 ml) sa mieša pri izbovej teplote počas 24 hodín na odstránenie 2'-acetyl skupiny. Metanol sa odstráni vo vákuu a surový produkt sa purifikuje chromatografiou na stĺpci silikagélu (mobilná fáza -3% metanol v dichlórmétáne) na získanie 360 mg požadovanej zlúčeniny.

^{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 vypočítané $(\text{M}+\text{Na})^+$ pre $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{FNa}$: 679,3576. Zistené: 679,3572.

Príklad 5

Zlúčenina vzorca (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: Zlúčenina vzorca (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 vzorky zlúčeniny 14 zo schémy 3, kde substituent R^p je benzoyl a Y je (3-chinolyl) (275 mg, 0,316 mmol, pripravenej podľa patentovej prihlášky U.S. číslo 08/888,350) v DMF (2 ml) pri teplote 0°C sa pridá NaH (60% s olejom, 25 mg, 0,632 mmol) a zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 30 minút. Do tohto roztoku sa pridá N-fluórbenzénsulfónimid (119 mg, 0,379 mmol) a zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 3 hodín a pri izbovej teplote počas 3 hodín. Zmes sa vychytáva v propylacetáte a roztok sa premyje vodným, 10% hydroxidom amónnym a soľankou, suší nad síranom sodným a koncentruje vo vákuu. Chromatografiou na stĺpci silikagélu (mobilná fáza - 10 - 20% acetón v hexánoch) sa získa požadovaná zlúčenina (141 mg).

MS m/z 888 ($M+H$)⁺.

Krok 5b: Zlúčenina vzorca (I), substituent R^p je H, substituent R^1 je metyl, X je F;

Vzorka zlúčeniny z kroku 5a (140 mg, 0,158 mmol) v metanole (30 ml) sa zahrieva pri refluxe počas 24 hodín na odstránenie 2'-benzoyl skupiny. Metanol sa odstráni vo vákuu a surový produkt sa purifikuje chromatografiou na stĺpci silikagélu (mobilná fáza – 3% metanol v dichlórmétáne) na získanie požadovanej zlúčeniny (114 mg).

MS (DCI/ NH_3) m/z 784 ($M+H$)⁺;

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) 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 vypočítané ($M+H$)⁺ pre $C_{42}H_{39}FN_3O_{10}$: 784,4184. Zistené: 784,4196

Všeobecný experimentálny postup A: použitím Heckovej reakcie na prípravu zlúčenín vzorca (II)b, kde substituent Y je iný ako atóm vodíka, substituent R^p je atóm vodíka, X je F

Krok a: Zlúčenina vzorca (II)b, substituent Y je iný ako atóm vodíka, substituent R^p je $-C(O)CH_3$ alebo $-C(O)C_6H_5$, X je F

Zmes obsahujúca zlúčeninu vzorca II(b), kde substituent Y je atóm vodíka, X je F a substituent R^p je $-C(O)CH_3$ alebo $-C(O)C_6H_5$ (1 ekvivalent), $Pd(OC(O)CH_3)_2$ (0,2 ekvivalenty), tri-*o*-tolylfosfín (0,4 ekvivalenty) v acetonitrile sa odplyňuje, vyplachuje dusíkom, nechá sa postupne reagovať

s trietylaminom (2 ekvivalenty) a arylhalogenidom (2 ekvivalenty), zahrieva sa pri teplote 90°C počas 24 hodín, zriedi etylacetátom, premyje postupne vodným NaHCO₃ a soľankou, suší (Na₂SO₄), filtruje a koncentruje. Zvyšok sa chromatografuje na stĺpci silikagélu na získanie požadovanej zlúčeniny chránenej na polohe 2

Krok b: Zlúčenina vzorca (II)b, substituent Y je iný ako atóm vodíka, substituent R^p je atóm vodíka, X je F

Konverzia zlúčenín vzorca II(b), kde substituent Y je iný ako atóm vodíka, substituent R^p je -C(O)CH₃ alebo -C(O)C₆H₅ a X je F, na zlúčeniny vzorca II(b), kde substituent Y je iný ako atóm vodíka, substituent R^p je atóm vodíka a X je F, sa uskutočňuje miešaním zlúčeniny vzorca II(b), kde substituent Y je iný ako atóm vodíka, X je F a substituent R^p je -C(O)CH₃ alebo -C(O)C₆H₅ pri refluxe alebo pri izbovej teplote v metanole cez noc. Chromatografiou na stĺpci silikagélu sa získa požadovaná zlúčenina.

Příklad 6

Zlúčenina vzorca (II)b, substituent R^p je H, substituent R¹ je -CH₂-CH=CH-Y, substituent Y je 6-nitro-3-chinolín-yl-, X je F;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 4 (krok 4a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho postupu A.

¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) 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 vypočítané (M+H)⁺ pre C₄₂H₅₈N₄O₁₂F: 829,4035. Zistené: 829,4044.

Príklad 7

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

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 4 (krok 4a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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.

Príklad 8

Zlúčenina vzorca (II)b, substituent R^p je H, substituent R^l je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-terc-butoxykarbonylamino-3-chinolinyl-, X je F;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 4 (krok 4a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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 vypočítané ($\text{M}+\text{H}$)⁺ pre $\text{C}_{47}\text{H}_{68}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{F}$: 899,4812. Zistené: 899,4816.

Príklad 9

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

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 4 (krok 4a)) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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 vypočítané $(\text{M}+\text{H})^+$ pre $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{F}$: 799,4288. Zistené: 799,4274.

Príklad 10

Zlúčenina vzorca (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;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 4 (krok 4a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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 vypočítané $(\text{M}+\text{H})^+$ pre $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{F}$: 784,4184, Zistené: 784,4172,

Príklad 11

Zlúčenina vzorca (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;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 4 (krok 4a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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 vypočítané $(\text{M}+\text{H})^+$ pre $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{F}$: 785,4132. Zistené: 785,4132.

Príklad 12

Zlúčenina vzorca (II)b, substituent R^p je H, substituent R^l je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-chinoxalinylný, X je F;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 4 (krok 4a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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 vypočítané $(\text{M}+\text{H})^+$ pre $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{F}$: 785,4131. Zistené: 785,4133.

Príklad 13

Zlúčenina vzorca (II)b, substituent R^p je H, substituent R^l je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(dimetylamino)-3-chinolinylný, X je F;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 4 (krok 4a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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 vypočítané $(\text{M}+\text{H})^+$ pre $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{F}$: 827,4601. Zistené: 827,4605.

Príklad 14

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

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 4 (krok 4a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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 vypočítané $(\text{M}+\text{H})^+$ pre $\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{SF}$: 877,4063. Zistené: 877,4065.

Príklad 15

Zlúčenina vzorca (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;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 4 (krok 4a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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 vypočítané $(\text{M}+\text{H})^+$ pre $\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{F}$: 827,4237. Zistené: 827,4236.

Príklad 16

Zlúčenina vzorca (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-metylamino)-3-chinolinyl, X je F;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 4 (krok 4a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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 vypočítané $(\text{M}+\text{H})^+$ pre $\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{F}$: 813,4445. Zistené: 813,4436.

Príklad 17

Zlúčenina vzorca (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;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 4 (krok 4a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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 vypočítané $(\text{M}+\text{H})^+$ pre $\text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{F}$: 812,4134. Zistené: 812,4128.

Priklad 18

Zlúčenina vzorca (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)metyl]-3-chinoliny, X je F;

Vzorka z príkladu 17 v metanole sa nechá reagovať pri izbovej teplote s koncentrovaným hydroxyamínhydrochloridom a chromatografuje sa na stĺpci silikagélu na získanie požadovanej zlúčeniny.

^{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 vypočítané $(\text{M}+\text{H})^+$ pre $\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{F}$: 827,4237. Zistené: 827,4228.

Priklad 19

Zlúčenina vzorca (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(metyl)]-3-chinoliny, X je F;

Vzorka z príkladu 17 v metanole sa nechá reagovať pri izbovej teplote s koncentrovaným hydrazínom a chromatografuje sa na stĺpci silikagélu na získanie požadovanej zlúčeniny.

^{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 vypočítané $(\text{M}+\text{H})^+$ pre $\text{C}_{43}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{F}$: 826,4397. Zistené: 826,4395.

Príklad 20

Zlúčenina vzorca (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-metyletylidén)aminoimino]metyl]-3-chinolinyl-, X je F;

Vzorka z príkladu 19 v metanole sa nechá reagovať pri izbovej teplote s koncentrovaným acetónom a chromatografuje sa na stĺpci silikagélu na získanie požadovanej zlúčeniny.

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.

Príklad 21

Zlúčenina vzorca (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-kyáno)pyridinyl-, X je F;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 4 (krok 4a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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 vypočítané $(\text{M}+\text{H})^+$ pre $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{F}$: 759,3579. Zistené: 759,3573.

Príklad 22

Zlúčenina vzorca (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je atóm vodíka, X je F;

Krok 22a: Zlúčenina vzorca (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 atóm vodíka, X je F;

Zlúčenina 15 zo schémy 3, kde substituent R^p je acetyl a substituent Y je atóm vodíka, sa spracováva podľa postupu zo schémy 4a na získanie požadovanej zlúčeniny.

MS (DCI/ NH_3) m/z 697 $(\text{M}+\text{H})^+$;

^{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: Zlúčenina vzorca (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je atóm vodíka, X je F;

Zlúčenina opísaná v kroku 22a sa spracováva podľa postupu z kroku 4b na získanie požadovanej zlúčeniny.

Všeobecný experimentálny postup B: použitím Sonogashirovej reakcie na prípravu zlúčenín vzorca II(c), kde substituent Y je iný ako atóm vodíka, substituent R^p je atóm vodíka, X je F

Krok a: Zlúčenina vzorca (II), substituent R^p je $-C(O)CH_3$, substituent R^1 je $-CH_2-C\equiv C-Y$, substituent Y je iný ako atóm vodíka, X je F;

Zmes zlúčeniny vzorca II(c), kde substituent Y je atóm vodíka, substituent R^p je $-C(O)CH_3$ a X je F (1 ekvivalent) a $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,02 ekvivalenty) v 5:1 acetonitril:trietylamine, sa odplyňuje a vyplachuje dusíkom, nechá sa postupne reagovať s CuI (0,01 ekvivalenty) a arylhalogenidom (2 – 3 ekvivalenty), mieša sa pri izbovej teplote počas 10 minút, zahrieva pri teplote $70^\circ C$ počas 6 – 24 hodín, zriedi etylacetátom alebo izopropylacetátom, postupne premyje vodou a soľankou, suší (Na_2SO_4) a chromatografuje na stĺpci silikagélu, čím sa získa zlúčenina vzorca II(c) chránená na polohe 2', kde substituent Y je iný ako atóm vodíka H a substituent R^p $-C(O)CH_3$.

Krok b: Zlúčenina vzorca (II), substituent R^p je atóm vodíka, substituent R^1 je $-CH_2-C\equiv C-Y$, substituent Y je iný ako atóm vodíka, X je F;

Konverzia zlúčenín vzorca II(c), kde substituent Y je iný ako atóm vodíka, substituent R^p je $-C(O)CH_3$ a X je F, na zlúčeniny vzorca II(c), kde substituent Y je iný ako atóm vodíka, substituent R^p je atóm vodíka a X je F, sa uskutočňuje miešaním zlúčeniny vzorca II(c), kde substituent Y je iný ako atóm vodíka, X je F a substituent R^p je $-C(O)CH_3$ pri refluxe alebo pri izbovej teplote v metanole cez noc. Chromatografiou na stĺpci silikagélu sa získa požadovaná zlúčenina.

Príklad 23

Zlúčenina vzorca (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-CH_2-C\equiv C-Y$, substituent Y je fenyلكarbonyl-, X je F;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 22 (krok 22a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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 vypočítané $(\text{M}+\text{H})^+$ pre $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{F}$: 759,3868. Zistené: 759,3888.

Príklad 24

Zlúčenina vzorca (II), substituent R^p je H, substituent R^l je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 2-tienylkarbonyl-, X je F;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 22 (krok 22a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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 vypočítané $(\text{M}+\text{H})^+$ pre $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{FS}$: 765,3427. Zistené: 765,3429.

Príklad 25

Zlúčenina vzorca (II), substituent R^p je H, substituent R^l je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je (6-chlór-3-pyridinyl)karbonyl-, X je F;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 22 (krok 22a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho postupu B.

MS (DCI/NH₃) m/z 794 (M+H)⁺;

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ parciálne 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).

Príklad 26

Zlúčenina vzorca (II), substituent R^p je H, substituent R¹ je -CH₂-C≡C-Y, substituent Y je 3-chinolinyl-, X je F;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 22 (krok 22a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho postupu B.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 vypočítané pre C₄₂H₅₆FN₃O₁₀: C, 64,52, H, 7,22, N, 5,37. Zistené: C, 64,26, H, 7,37, N, 5,04.

HRMS m/z vypočítané (M+H)⁺ pre C₄₂H₅₇N₃O₁₀FS: 782,4028. Zistené: 782,4003.

Príklad 27

Zlúčenina vzorca (II), substituent R^p je H, substituent R¹ je -CH₂-C≡C-Y, substituent Y je 8-sulfonylamino-3-chinolinyl, X je F;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 22 (krok 22a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho postupu B.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 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 vypočítané $(M+H)^+$ pre $C_{42}H_{58}N_4O_{12}FS$: 861,3756. Zistené: 861,3751, 35.

Príklad 28

Zlúčenina vzorca (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-CH_2-C\equiv C-Y$, substituent Y je (2,2'-bistien)-5-yl-, X je F;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 22 (krok 22a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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 vypočítané $(M+H)^+$ pre $C_{41}H_{56}N_2O_{10}FS_2$: 819,3360. Zistené: 819,3353.

Príklad 29

Zlúčenina vzorca (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-CH_2-C\equiv C-Y$, substituent Y je [5-(2-pyridyl)-2-tienyl]-, X je F;

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z príkladu 22 (krok 22a) podľa kroku a a kroku b všeobecného experimentálneho 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.

Zlúčeniny príkladov 30 až 97 môžu byť pripravené podľa postupov opísaných v príkladoch 1 až 29, v schémach syntéz a opisov tu uvedených.

Príklad 30

Zlúčenina vzorca (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-pyrolyl-, X je F;

Príklad 31

Zlúčenina vzorca (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-pyrolyl-, X je F;

Príklad 32

Zlúčenina vzorca (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-pyrolyl-, X je F;

Príklad 33

Zlúčenina vzorca (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-pyrolyl-, X je F;

Príklad 34

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

Príklad 35

Zlúčenina vzorca (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-metyl-2-pyridinyl)-2-pyrolyl-, X je F;

Príklad 36

Zlúčenina vzorca (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-metyl-2-pyrazinyl)-2-pyrolyl-, X je F;

Příklad 37

Zlúčenina vzorca (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

Zlúčenina vzorca (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

Zlúčenina vzorca (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

Zlúčenina vzorca (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 7-[(metoxyimino)metyl]-7-chinoxalinyln-, X je F;

Příklad 41

Zlúčenina vzorca (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-tienyl-, X je F;

Příklad 42

Zlúčenina vzorca (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-tienyl-, X je F;

Příklad 43

Zlúčenina vzorca (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-tienyl-, X je F;

Příklad 44

Zlúčenina vzorca (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-tienyl-, X je F;

Příklad 45

Zlúčenina vzorca (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-tiazoyl)-2-tienyl-, X je F;

Příklad 46

Zlúčenina vzorca (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-tiazolyl)-2-tienyl-, X je F;

Příklad 47

Zlúčenina vzorca (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-(metyl)-5-tiazoyl]-2-tienyl-, X je F;

Příklad 48

Zlúčenina vzorca (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)metyl]-7-chinoxalinyln-, X je F;

Příklad 49

Zlúčenina vzorca (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-pyrimidinyln)-2-tienyl-, X je F;

Příklad 50

Zlúčenina vzorca (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-pyridmidinyln)-2-tienyl-, X je F;

Příklad 51

Zlúčenina vzorca (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-(metoxykarbonyl)-3-pyridinyln)-2-tienyl-, X je F;

Příklad 52

Zlúčenina vzorca (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 5-tieno[2,3-b]pyridinyln-, X je F;

Príklad 53

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

Príklad 54

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

Príklad 55

Zlúčenina vzorca (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;

Príklad 56

Zlúčenina vzorca (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-tienyl)-5-tiazoyl-, X je F;

Príklad 57

Zlúčenina vzorca (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-tienyl)-5-tiazoyl-, X je F;

Príklad 58

Zlúčenina vzorca (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-tiazoyl-, X je F;

Príklad 59

Zlúčenina vzorca (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-tiazoyl-, X je F;

Príklad 60

Zlúčenina vzorca (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;

Príklad 61

Zlúčenina vzorca (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;

Príklad 62

Zlúčenina vzorca (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;

Príklad 63

Zlúčenina vzorca (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-chlórfenyl)amino]karbonyl]-3-pyridinyl-, X je F;

Príklad 64

Zlúčenina vzorca (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-pyrol-yl-, X je F;

Príklad 65

Zlúčenina vzorca (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-pyrol-yl-, X je F;

Príklad 66

Zlúčenina vzorca (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-pyrol-yl-, X je F;

Príklad 67

Zlúčenina vzorca (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-pyrol-yl-, X je F;

Príklad 68

Zlúčenina vzorca (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-chinoxaliny-yl-, X je F;

Príklad 69

Zlúčenina vzorca (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-metyl-2-pyridinyl)-2-pyrol-yl-, X je F;

Príklad 70

Zlúčenina vzorca (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-metyl-2-pyrazinyl)-2-pyrol-yl-, X je F;

Príklad 71

Zlúčenina vzorca (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-furan-yl-, X je F;

Príklad 72

Zlúčenina vzorca (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-furan-yl-, X je F;

Príklad 73

Zlúčenina vzorca (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-furan-yl-, X je F;

Príklad 74

Zlúčenina vzorca (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-[(metoxyimino)metyl]-7-chinoxalin-yl-, X je F;

Príklad 75

Zlúčenina vzorca (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-tien-yl-, X je F;

Príklad 76

Zlúčenina vzorca (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-tien-yl-, X je F;

Příklad 77

Zlúčenina vzorca (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-tienyl, X je F;

Příklad 78

Zlúčenina vzorca (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-tienyl-, X je F;

Příklad 79

Zlúčenina vzorca (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-tiazoyl)-2-tienyl-, X je F;

Příklad 80

Zlúčenina vzorca (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-tiazoyl)-2-tienyl-, X je F;

Příklad 81

Zlúčenina vzorca (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-(metyl)-5-tiazoyl]-2-tienyl-, X je F;

Příklad 82

Zlúčenina vzorca (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)metyl]-7-chinoxalinylnyl-, X je F;

Příklad 83

Zlúčenina vzorca (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-tienyl-, X je F;

Příklad 84

Zlúčenina vzorca (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-tienyl-, X je F;

Příklad 85

Zlúčenina vzorca (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-(metoxykarbonyl)-3-pyridinyl]-2-tienyl-, X je F;

Příklad 86

Zlúčenina vzorca (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-tieno[2,3-b]pyridinyl-, X je F;

Příklad 87

Zlúčenina vzorca (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-pyrololo[2,3-b]pyridinyl-, X je F;

Příklad 88

Zlúčenina vzorca (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-metylimidazo[4,5-b]pyridinyl-, X je F;

Příklad 89

Zlúčenina vzorca (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-chinolinyl-, X je F;

Příklad 90

Zlúčenina vzorca (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-tienyl)-2-tiazoyl-, X je F;

Příklad 91

Zlúčenina vzorca (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-tienyl)-5-tiazoyl-, X je F;

Příklad 92

Zlúčenina vzorca (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-tiazoyl-, X je F;

Príklad 93

Zlúčenina vzorca (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-tiazoyl-, X je F;

Príklad 94

Zlúčenina vzorca (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;

Príklad 95

Zlúčenina vzorca (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;

Príklad 96

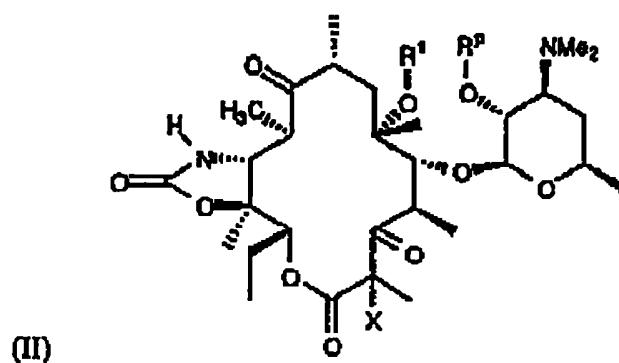
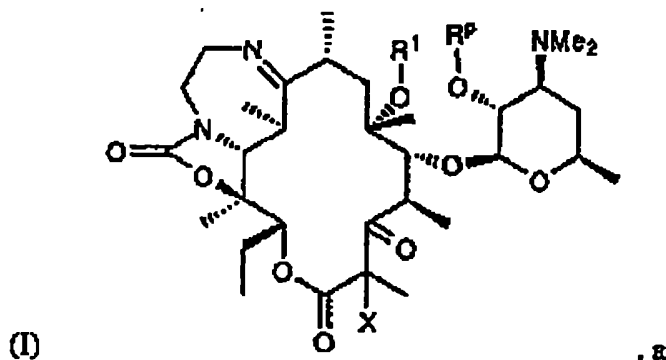
Zlúčenina vzorca (II)c, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je 5-[(3-pyridinylamino)karbonyl]-3-pyridinyl-, X je F;

Príklad 97

Zlúčenina vzorca (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-chlórfenylamino]karbonyl]-3-pyridinyl-, X je F.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina vybraná zo skupiny pozostávajúcej z :



a ich farmaceuticky prijateľných solí a esterov,
kde

substituent R^2 je atóm vodíka alebo skupina chrániaca hydroxy polohu;

X je F, Cl, Br alebo I; a

substituent R^1 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z

- (1) C_1 - C_6 -alkylu prípadne substituovaného jedným alebo viac substitu-
entami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z

- (a) arylu,
- (b) substituovaného arylu,
- (c) heteroarylu,
- (d) substituovaného heteroarylu,
- (e) $-NR^3R^4$, pričom substituenty R^3 a R^4 sú nezávisle vybrané zo
skupiny pozostávajúcej z atómu vodíka a C_1 - C_3 -alkylu alebo
sa substituenty R^3 a R^4 spoja dohromady spoločne s atómom,
ku ktorému sú pripojené, čím vznikne 3-členný až 7-členný

kruh obsahujúci časť vybranú zo skupiny pozostávajúcej 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 vybraný zo skupiny pozostávajúcej z

- (a) atómu vodíka,
- (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) $-CH_2-C\equiv C-Y$, pričom substituent Y je vyššie definovaný,

s výhradou spočívajúcou v tom, že v zlúčeninách vzorca (II), kde substituent R^1 je vybraný z bodu za (1), musí byť $C_1-C_6\text{-alkyl}$ substituovaný.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorá je vybraná zo skupiny pozostávajúcej zo:

Zlúčeniny vzorca (I), substituent R^p je H, substituent R^1 je metyl, X je F;

Zlúčeniny vzorca (I), substituent R^p je H, substituent R^1 je metyl, X je Cl;

Zlúčeniny vzorca (I), substituent R^p je H, substituent R^1 je metyl, X je Br;

Zlúčeniny vzorca (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je atóm vodíka, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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;

Zlúčeniny vzorca (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-chinolinylný, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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;

Zlúčeniny vzorca (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-terc-butoxykarbonylamino-3-chinolinylný, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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-chinolinylný, X je F;

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

Zlúčeniny vzorca (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-naftyridinylný), X je F;

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

Zlúčeniny vzorca (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(dimetylamino)-3-chinolinylný, X je F;

Zlúčeniny vzorca (II)b, substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$, substituent Y je 6-(aminosulfonylmetyl)-3-chinolinylný, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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-chinolinylný, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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-metylamino)-3-chinolinylný, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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-chinolinylný, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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)metyl]-3-chinolinylný, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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(metyl)]-3-chinolinylný, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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-metyletylidén)aminoimino]metyl]-3-chinolinylný, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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-kyáno)pyridinylný, X je F;

Zlúčeniny vzorca (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je atóm vodíka, X je F;

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

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

Zlúčeniny vzorca (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je (6-chlór-3-pyridinylný)karbonylný, X je F;

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

Zlúčeniny vzorca (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-chinolinylný, X je F;

Zlúčeniny vzorca (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'-bistien)-5-yl-, X je F;

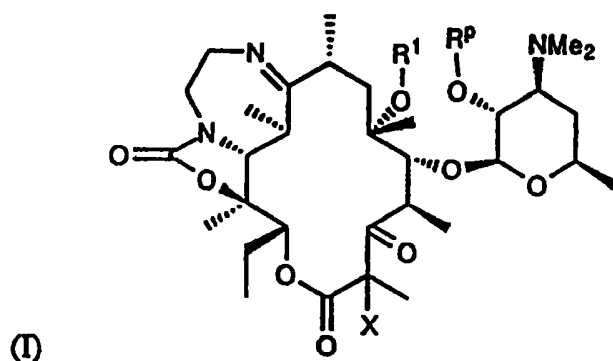
Zlúčeniny vzorca (II), substituent R^p je H, substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, substituent Y je [5-(2-pyridyl)-2-tienyl]-, X je F.

3. Farmaceutický prípravok na ošetrovanie bakteriálnych infekcií obsahujúci terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny z nároku 1 alebo jej farmaceu-

ticky prijateľnú soľ alebo ester v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom.

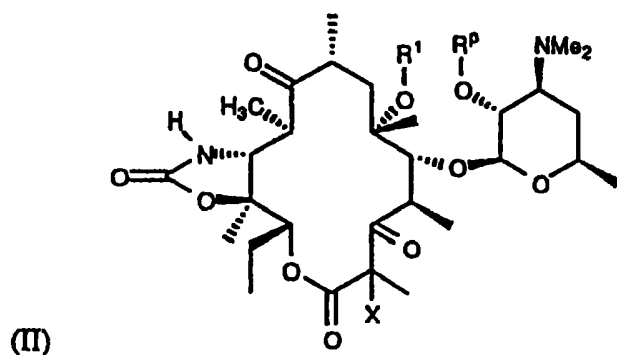
4. Spôsob na ošetrovanie bakteriálnych infekcií zahrnujúci aplikovanie cicavcovi, pri potrebe takého ošetrovania, farmaceutického prípravku obsahujúceho terapeuticky účinné množstvo zlúčeniny z nároku 1 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli alebo esteru.

5. Zlúčenina podľa nároku 1 majúca vzorec (I)



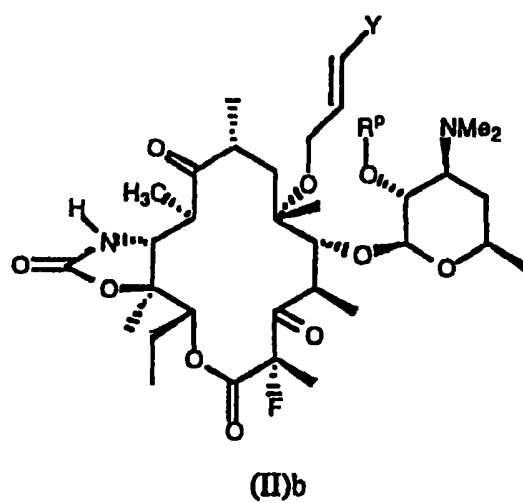
6. Zlúčenina podľa nároku 5, kde X je F.

7. Zlúčenina podľa nároku 1 majúca vzorec (II)

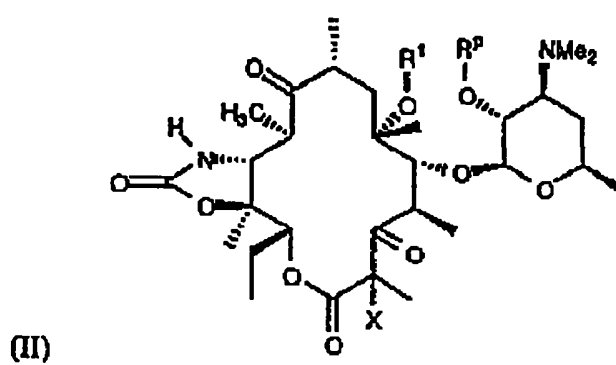
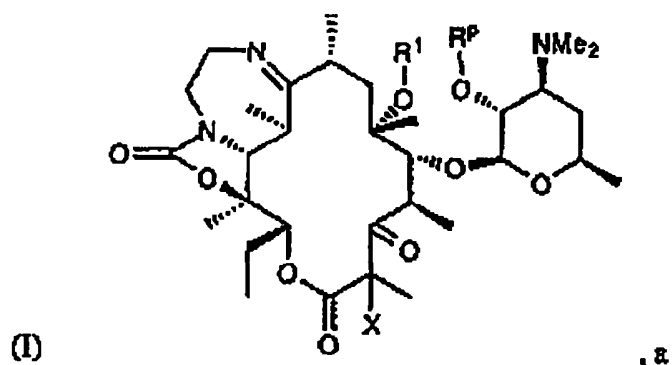


8. Zlúčenina podľa nároku 7, kde X je F.

9. Zlúčenina podľa nároku 1 majúca vzorec (II)b



10. Spôsob prípravy zlúčeniny majúcej vzorec



kde

substituent R^p je atóm vodíka alebo skupina chrániaca hydroxy polohu;

X je F, Cl, Br alebo I; a

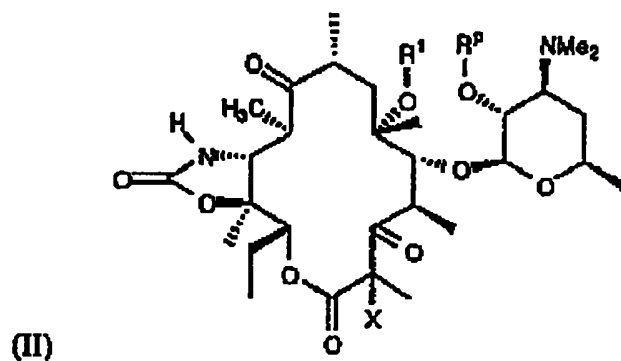
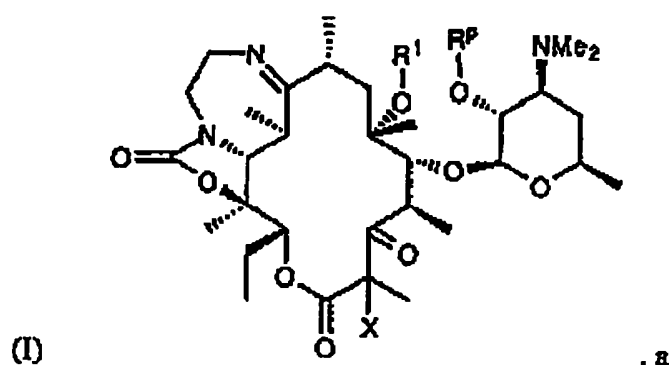
substituent R^1 je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z

- (1) C_1 - C_6 -alkylu prípadne substituovaného jedným alebo viac substituentami vybranými zo skupiny pozostávajúcej z
 - (a) arylu,
 - (b) substituovaného arylu,
 - (c) heteroarylu,
 - (d) substituovaného heteroarylu,
 - (e) $-NR^3R^4$, pričom substituenty R^3 a R^4 sú nezávisle vybrané zo skupiny pozostávajúcej z atómu vodíka a C_1 - C_3 -alkylu alebo sa substituenty R^3 a R^4 spoja dohromady spoločne s atómom, ku ktorému sú pripojené, čím vznikne 3-členný až 7-členný kruh obsahujúci časť vybranú zo skupiny pozostávajúcej 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) $-CH_2-CH=CH-Y$, kde substituent Y je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z
 - (a) atómu vodíka,
 - (b) arylu,
 - (c) substituovaného arylu,
 - (d) heteroarylu,
 - (e) substituovaného heteroarylu,
 - (f) $-CH=H_2$,
 - (g) $-CH=CH-aryl$,
 - (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) $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Y}$, pričom substituent Y je vyššie definovaný, s výhradou spočívajúcou v tom, že v zlúčeninách vzorca (II), kde substituent R^1 je vybraný z bodu za (1), musí byť $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyl substituovaný, vyznačujúci sa tým, že
zahrnuje

(a) reakciu zlúčeniny vybranej zo skupiny pozostávajúcej z



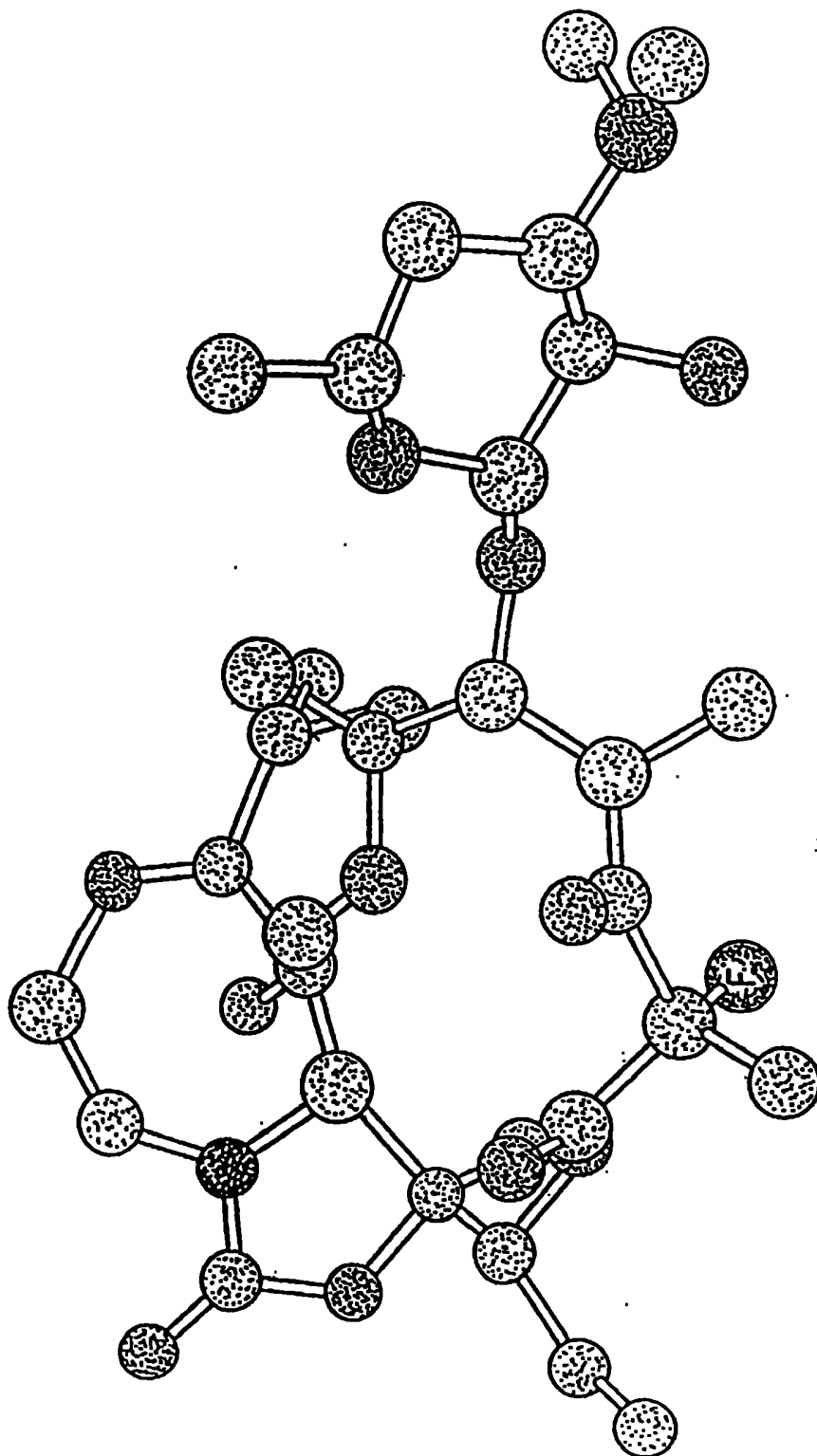
s halogenačným činidlom a prípadné sňatie chrániacej skupiny.

11. Spôsob podľa nároku 9, vyznačujúci sa tým, že halogenačné činidlo je vybrané zo skupiny pozostávajúcej z N-fluórbenzénsulfónimidu za prítomnosti bázy, 10% F_2 v kyseline mravčej, 3,5-dichlór-1-fluórpyridíniumtetrafluórborátu, 3,5-dichlór-1-fluórpyridíniumtriflátu, $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NF}$, N-fluór-N-metyl-p-toluénsulfónamidu za prítomnosti bázy, N-fluórpyridíniumtriflátu, N-fluórperfluórpiperidínu za prítomnosti bázy, hexachlóretánu za prítomnosti bázy, $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{ICl}_2$, SO_2Cl_2 , SOCl_2 ,

$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ za prítomnosti bázy, Cl_2 , NaOCl za prítomnosti kyseliny octovej, $\text{Br}_2 \cdot \text{pyridín} \cdot \text{HBr}$, $\text{Br}_2/\text{kyselina octová}$, N -brómsukcínimidu za prítomnosti bázy, $\text{LDA}/\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, LDA/CBr_4 , N -jódsukcínimidu za prítomnosti bázy a I_2 .

12. Spôsob podľa nároku 9, **vyznačujúci sa tým**, že produkt má vzorec (I), X je F a halogenačné činidlo je N -fluórbenzénsulfónimid za prítomnosti hydridu sodného.
13. Spôsob podľa nároku 9, **vyznačujúci sa tým**, že produkt má vzorec (II), X je F a halogenačné činidlo je N -fluórbenzénsulfónimid za prítomnosti hydridu sodného.
14. Spôsob podľa nároku 13, **vyznačujúci sa tým**, že substituent R^1 je $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Y}$ a substituent Y je vybraný zo skupiny pozostávajúcej z (3-chinolyl), 6-nitro-3-chinolinylný-, fenyl-, 6-terc-butoxykarbonylamino-3-chinolinylný-6-amino-3-chinolinylný-, 6-chinolinylný-, 3-(1,8-naftyridinylný)-, 6-chinoxalinylný-, 6-(dimetylamino)-3-chinolinylný-, 6-(aminosulfonylmetyl)-3-chinolinylný-, 6-(aminokarbonyl)-3-chinolinylný-, 6-(N -metylamino)-3-chinolinylný-, 6-(formyl)-3-chinolinylný-, 6-[(hydroxyimino)metyl]-3-chinolinylný-, 6-[aminoimino(metyl)]-3-chinolinylný-, 6-[[1-metyletylidén)aminoimino]metyl]-3-chinolinylný- a 3-(5-kyáno)pyridinylný-.

1/1



Obrázok 1