

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16.12.2014**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **24.02.2016**  
(Věstník č. 8/2016)

(21) Číslo dokumentu:

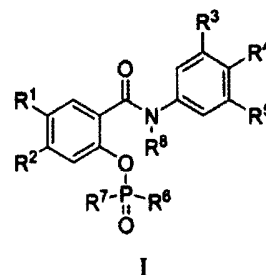
## 2014-915

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| <i>C07F 9/09</i>    | (2006.01) |
| <i>C07F 9/6584</i>  | (2006.01) |
| <i>A61K 31/6615</i> | (2006.01) |
| <i>A61K 31/663</i>  | (2006.01) |
| <i>A61P 31/06</i>   | (2006.01) |
| <i>A61P 31/10</i>   | (2006.01) |

- (71) Přihlašovatel:  
Univerzita Karlova v Praze,  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Praha 1,  
CZ
- (72) Původce:  
prof. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc., Hradec  
Králové, CZ  
PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D., Lanškroun,  
CZ  
Dr. Georgios Paraskevopoulos, Ph.D., Hradec  
Králové, CZ
- (74) Zástupce:  
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN  
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing. Dr.  
Michal Guttman, Vinohradská 37/938, 120 00  
Praha 2



- (54) Název přihlášky vynálezu:  
**Substituovaný derivát kyslíkatých kyselin  
fosforu, jeho použití a farmaceutický  
přípravek ho obsahující**

- (57) Anotace:  
Antituberkuloticky účinné látky na bázi derivátů kyslíkatých kyselin fosforu se substituovanými salicylanilidy obecného vzorce I, kde  $R^1, R^2 = H$ , halogen, nebo  $NO_2$ ;  $R^3, R^4 = H$ , halogen,  $NO_2$ , nebo  $CF_3$ ;  $R^5 = H$ , halogen, nebo  $NO_2$ ;  $R^6 = C_2$  až  $C_{16}$  alkyl,  $C_6$  až  $C_{18}$  aryl,  $C_6$  až  $C_{18}$  aryloxy, nebo  $C_6$  až  $C_{18}$  aryl  $C_2$  až  $C_{16}$  alkyloxy;  $R^7 = C_6$  až  $C_{18}$  aryl,  $C_6$  až  $C_{18}$  aryloxy,  $C_6$  až  $C_{18}$  alkyloxy, nebo chybí;  $R^8 = H$  nebo je jednoduchou vazbou na fosfor. Tyto sloučeniny lze připravit jednoduchými syntézami a vyznačují se vysokou účinností proti mykobakteriím včetně jejich multirezistentních kmenů. Vynález řeší použití tohoto typu aromatických derivátů kyslíkatých kyselin fosforu a salicylanilidů obecného vzorce I jako antituberkulotik a/nebo antimykobakteriálních léčiv. Řešením je i farmaceutický přípravek obsahující jako účinnou látku derivát obecného vzorce I.

~~21.2.2014-915~~

**Substituovaný derivát kyslíkatých kyselin fosforu, jeho použití a farmaceutický  
přípravek ho obsahující**

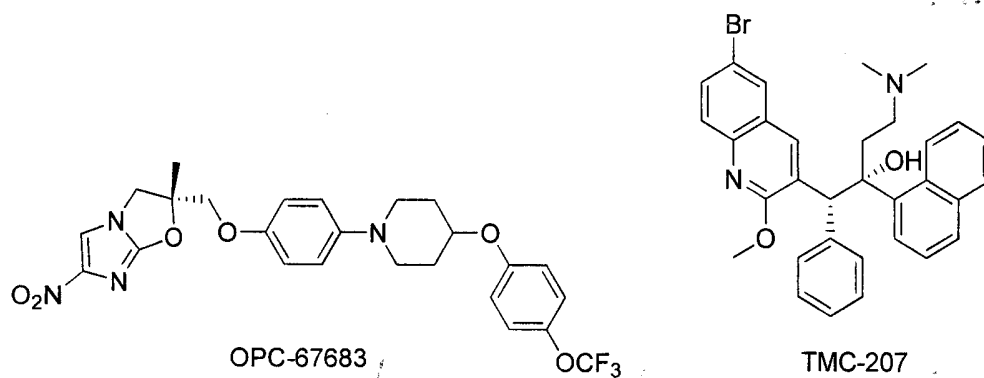
PV 2014 - 915

Oblast techniky

Vynález se týká nových aromatických derivátů kyslíkatých kyselin na bázi fosforu, které jsou účinné vůči mykobakteriím včetně multirezistentních kmenů.

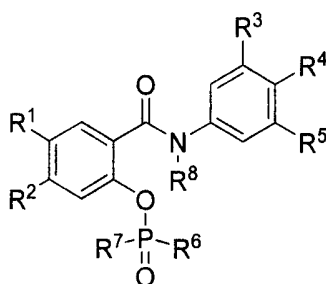
Současný stav techniky

Tuberkulóza (TB) je jedno z celosvětově nejproblematictějších infekčních onemocnění, vyvolané kmeny komplexu *Mycobacterium tuberculosis*, které se šíří kapénkovou nákazou. Toto onemocnění se stalo celosvětově závažným zdravotnickým problémem. WHO ji řadí po HIV jako nejčastější příčinu úmrtí na světě způsobených infekčními onemocněními. Každý rok nově onemocní tuberkulózou 8,9 milionů lidí a 1,6 milionů zemře na její následky (Global tuberculosis report 2013). Alarmující jsou především údaje o rostoucím počtu multirezistentní formy (MDR-TB) – rezistentní vůči isoniazidu a rifampicinu – a extenzivně rezistentní formy (XDR-TB) – rezistentní navíc vůči jakémukoli fluorochinolonu a nejméně jednomu z injekčních léčiv druhé volby – amikacinu, kapreomycinu nebo kanamycinu. XDR-TB je bohužel velmi často neléčitelná, problematická je rovněž koincidence rezistentní tuberkulózy s HIV infekcí, která obvykle končí úmrtím. Léčba rezistentní TB vyžaduje prodloužení doby z 6,9 měsíců na dva roky, kombinaci velkých dávek antituberkulotik první a druhé řady a tím i obrovskou zátěž pro organismus. Ačkoli byla nedávno zavedena dvě experimentální léčiva, delamanid, známý jako OPC-67683, a diarylchinolin bedachilin (TMC-207), léčba multirezistentní tuberkulózy a latentní formy dosud není uspokojivě vyřešena. Problematické jsou i infekce netuberkulózními (atypickými) kmeny mykobakterií (*Mycobacterium avium*, *M. kansasii*, *M. abscessus* atd.). Tato fakta stimulují vývoj nových účinných antituberkulotik, působících novým/jiným mechanismem účinku, atakujících latentní (spící) formy, které se mohou stát aktivními a pokud jsou zmutovány, mohou způsobit neléčitelnou pandemii. Současné vývojové trendy směřují k syntéze především malých molekul s následujícími parametry: minimální MIC (vůči *M. tbc.* H<sub>37</sub>Rv), vhodné fyzikálně-chemické parametry jako Lipinského pravidlo pěti, optimální toxikologický profil, vyjádřený indexem selektivity (SI).



### Podstata vynálezu

Významnou aktivitu proti *Mycobacterium tuberculosis* i proti atypickým kmenům, včetně patogenních kmenů izolovaným z nemocných pacientů, vykazují nové sloučeniny obecného vzorce I na bázi substituovaného 2-(fenylkarbamoyl)fenyl fosfenitu.



(I),

kde  $R^1, R^2 = \text{H, halogen, nebo NO}_2$ ;  $R^3, R^4 = \text{H, halogen, NO}_2, \text{ nebo CF}_3$ ;  $R^5 = \text{H, halogen, nebo NO}_2$ ;  $R^6 = \text{C}_2 \text{ až C}_{16} \text{ alkyl, C}_6 \text{ až C}_{18} \text{ aryl, C}_6 \text{ až C}_{18} \text{ aryloxy, nebo C}_6 \text{ až C}_{18} \text{ aryl C}_2 \text{ až C}_{16} \text{ alkyloxy}$ ;  $R^7 = \text{C}_6 \text{ až C}_{18} \text{ aryl, C}_6 \text{ až C}_{18} \text{ aryloxy, C}_6 \text{ až C}_{18} \text{ aryl C}_2 \text{ až C}_{16} \text{ alkyloxy, nebo chybí}$ ;  $R^8 = \text{H}$  nebo je jednoduchou vazbou na fosfor. V případě, že  $R^6$  je fenyl,  $R^7$  chybí a současně  $R^8$  je jednoduchou vazbou na fosfor, pak alespoň jeden ze substituentů  $R^1$  až  $R^5$  není vodíkem. Z hlediska ochrany nových sloučenin se nepožaduje ochrana pro 2,3-difenyl-3-hydrobenzo[e][1,3,2]oxazafosfinin-4-on 2-oxid.

Dalším aspektem tohoto vynálezu je použití sloučenin obecného vzorce I jako antituberkulotik a/nebo antimykobakteriálních léčiv. Dalším předmětem tohoto vynálezu je farmaceutický přípravek obsahující jako účinnou látku sloučeninu obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou přístupné běžnými postupy organické syntézy. Při syntéze výchozích látek pro syntézu sloučenin obecného vzorce I byla použita syntetická metoda podle práce: Krátký, M., Vinšová, J., Buchta, V., Horvati, K., Bösze, S., Stolaříková, J. New amino acid esters of salicylanilides active against MDR-TB and other microbes. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 6106-6113 (viz Schéma 1).

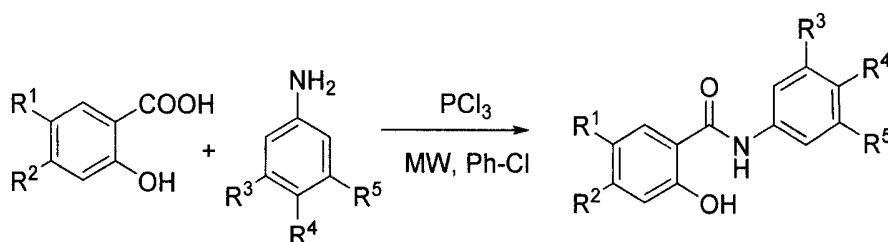
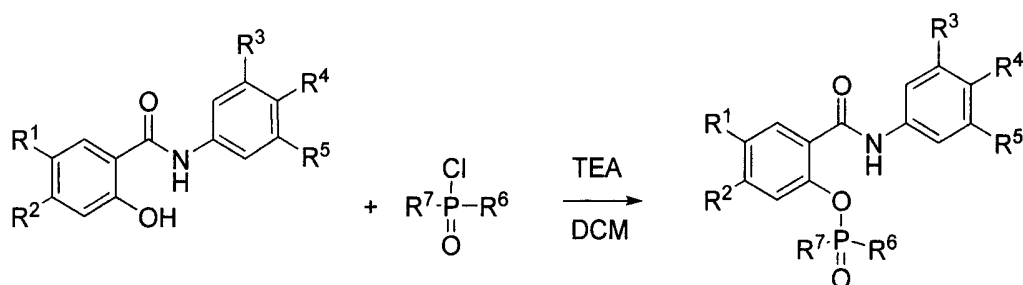


Schéma 1.

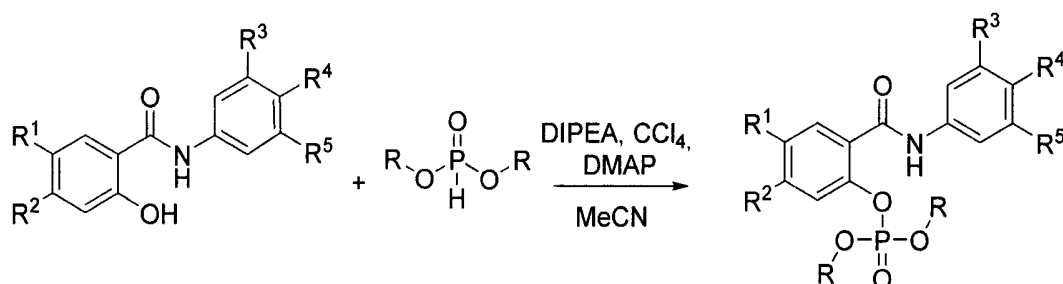
Připravený substituovaný salicylanilid byl esterifikován s chloridy příslušných kyslíkatých kyselin fosforu podle práce: Vinšová, J.; Kozic J.; Krátký, M.; Stolaříková, J.; Mandíková, J.; Trejtnar, F.; Buchta, V. Salicylanilide diethyl phosphates: Synthesis, antimicrobial activity and cytotoxicity. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 728-737 (Schéma 2).



TEA – triethylamin, DCM – dichlormethan.

Schéma 2

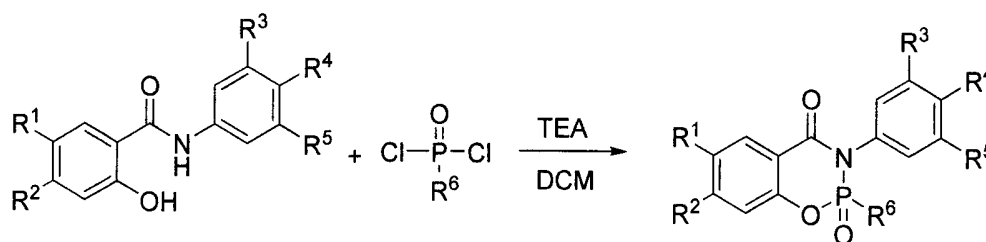
Některé deriváty I byly připraveny reakcí substituovaného salicylanilidu s fosfitem v přítomnosti báze a tetrachlormethanu (Silverberg, L. J.; Dillon, J. L.; Vemishetti, P. A simple, rapid and efficient protocol for the selective phosphorylation of phenols with dibenzyl phosphite. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 771-774; Schéma 3).



DIPEA – *N*-ethyl-*N,N*-diisopropylamin, DMAP – *N,N*-dimethylaminopyridin, MeCN – acetonitril, R = aryl, arylalkyl

Schéma 3

Výchozí salicylanilidy pro syntézu heterocyklů obecného vzorce I ( $R^7$  chybí;  $R^8$  je jednoduchou vazbou na fosfor) jsou připravovány reakcí podle Schématu 1. 2-Hydroxybenzamidy jsou pak cyklizovány modifikovanou metodou pomocí dichloridu příslušné fosfonové kyseliny či fosforodichloridátu v přítomnosti nadbytku triethylaminu ve vroucím dichlormethanu (Schéma 4).



TEA – triethylamin, DCM – dichlormethan.

Schéma 4

Příprava sloučenin obecného vzorce I není synteticky náročná a výchozí suroviny, ze kterých jsou látky připraveny, jsou snadno přístupné a levné. Oproti dříve popsaným salicylanilidovým diethyl fosfátům (Vinšová, J.; Kozic J.; Krátký, M.; Stolaříková, J.; Mandíková, J.; Trejtnar, F.; Buchta, V. Salicylanilide diethyl phosphates: Synthesis, antimicrobial activity and cytotoxicity. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 728-737) jsou tyto deriváty odvozeny od aromatických kyselin fosforu. Zavedení aromátu a větších alifatických a alicyklických zbytků do molekuly zvyšuje hydrofobicitu, která je klíčová pro průnik antimykobakteriálních látek skrze vysoce lipofilní buněčnou stěnu mykobakterií (Sarathy, J. P.; Dartois, V.; Jee, E. J. D. The Role of Transport Mechanisms in *Mycobacterium Tuberculosis* Drug Resistance and Tolerance. *Pharmaceuticals* **2012**, 5, 1210-1235). Navíc jsou obecně aromatické estery kyselin na bázi fosforu hydrolyticky stabilnější než alifatické (Kirby, A. J.; Medeiros, M.; Oliveira, P. S. M.; Orth, E. S.; Brandao, T. A. S.; Wanderlind, E. H.; Amer, A.; Williams, N. H.; Nome, F. Activating Water: Important Effects of Non-leaving Groups on the Hydrolysis of Phosphate Triesters. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14996-15004).

Připravené sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I byly testovány ve Zdravotním ústavu se sídlem v Ostravě (Oddělení bakteriologie a mykologie, laboratoř pro diagnostiku

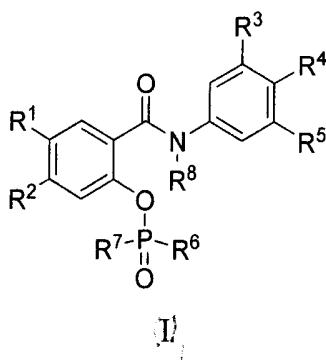
mykobakterií, Partyzánské náměstí 7, 702 00 Ostrava) za podmínek *in vitro* v Šulově tekuté půdě a stanoveny jejich minimální inhibiční koncentrace (MIC). Připravené sloučeniny byly testovány na antimykobakteriální aktivitu proti sbírkovému kmenu *Mycobacterium tuberculosis* CNCTC My 331/88 (H<sub>37</sub>Rv) a sbírkovým atypickým kmenům *M. avium* CNCTC My 330/88, *M. kansasii* CNCTC My 235/80 a klinickému izolátu 6509/96. Jejich aktivita byla vztažena vůči účinnosti isoniazidu (INH), nejčastěji používanému léčivu. Výsledky testů jsou shrnuty v tabulce č. 1.

Nejúčinnější sloučeniny odpovídající obecnému vzorci I byly dále testovány na multirezistentní kmeny mykobakterií (MDR kmeny *M. tuberculosis*) s označením 7357/1998, 9449/2007, 234/2005, Praha 1, Praha 4 a Praha 131, které byly klinicky izolovány z pacientů a jsou uloženy ve Zdravotním ústavu se sídlem v Ostravě (Oddělení bakteriologie a mykologie, laboratoř pro diagnostiku mykobakterií, Partyzánské náměstí 7, 702 00 Ostrava). Citlivosti těchto klinicky izolovaných kmenů na běžná antituberkulotika a antibiotika jsou shrnuty v tabulce č. 2. Aktivita sloučenin odpovídající obecnému vzorci I byla vztažena na účinnost isoniazidu (INH), běžně používanému léčivu. Výsledky na multilékově rezistentní kmeny jsou shrnuty v tabulce č. 3.

Podstatou vynálezu jsou nové typy salicylanilidových derivátů s kyslíkatými kyselinami fosforu – typu esterů a cyklických analogů obecného vzorce I, jejich antimykobakteriální aktivita a farmaceutický přípravek obsahující jako účinnou složku některou ze sloučenin obecného vzorce I.

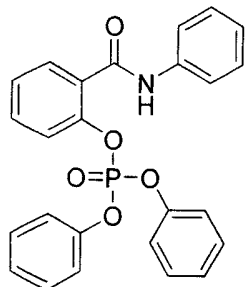
#### Příklady provedení:

V dalším textu budou uvedeny substituované aromatické deriváty kyselin fosforu obecného vzorce I



kde symboly  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$  mají výše uvedený význam.

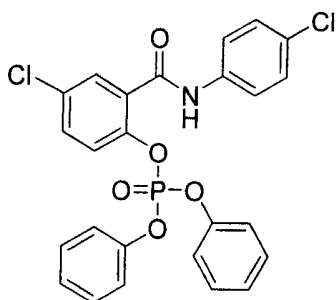
**Příklad 1:** Difenyl [2-(fenylkarbamoyl)fenyl] fosfát (1)



Sloučenina 1 se připravuje reakcí salicylanilidu (2-hydroxy-*N*-fenylbenzamid; 0,001 mol), který je suspendován v 7 ml dichlormethanu a k němuž je přidán triethylamin ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (0,0015 mol) a po 5 minutovém míchání při laboratorní teplotě je přidán postupně difenylfosforyl chlorid (0,0015 mol). Reakce je monitorována na TLC, po 60 min se odpaří do sucha, odparek je suspendován v ethyl-acetátu ( $\text{EtOAc}$ ), nerozpustný podíl je odfiltrován a filtrát je odpařen do sucha. Krystalizace provedena ze soustavy  $\text{EtOAc}$ /hexan, rekrystalizace ze stejné soustavy, produkt je promyt 2 x 5 ml studené vody, následně 2 x 5 ml hexanu a vysušen.

$\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{P}$ , M. hm. 445,40. Výtěžek: 92 %.

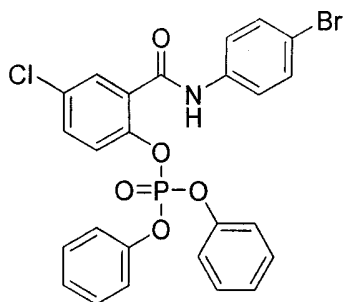
**Příklad 2:** 4-Chlor-2-[(4-chlorfenyl)karbamoyl]fenyl difenylfosfát (2)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 1, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidu se použije 5-chlor-*N*-(4-chlorfenyl)-2-hydroxybenzamid.

$\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{P}$ , M. hm. 514,29. Výtěžek: 78 %.

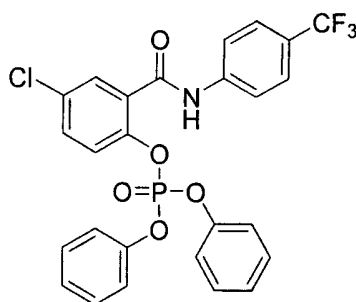
**Příklad 3:** 2-[(4-Bromfenyl)karbamoyl]-4-chlorfenyl difenylfosfát (3)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 1, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylobenzamidu se použije *N*-(4-bromfenyl)-5-chlor-2-hydroxybenzamid.

$C_{25}H_{18}BrClNO_5P$ , M. hm. 558,74. Výtěžek: 89 %.

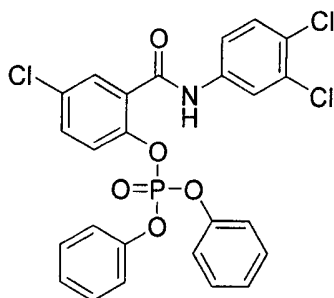
**Příklad 4:** 4-Chlor-2-{[4-(trifluormethyl)fenyl]karbamoyl}fenyl difenylfosfát (4)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 1, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylobenzamidu se použije 5-chlor-2-hydroxy-*N*-[4-(trifluormethyl)fenyl]benzamid.

$C_{26}H_{18}ClF_3NO_5P$ , M. hm. 547,85. Výtěžek: 77 %.

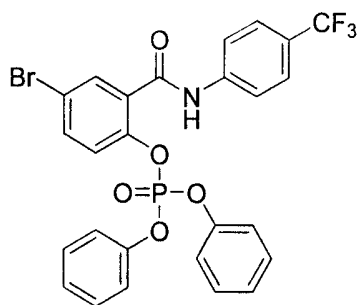
**Příklad 5:** 4-Chlor-2-[(3,4-dichlorfenyl)karbamoyl]fenyl difenylfosfát (5)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 1, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylobenzamidu se použije 5-chlor-*N*-(3,4-dichlorfenyl)-2-hydroxybenzamid.

$C_{26}H_{18}ClF_3NO_5P$ , M. hm. 548,74. Výtěžek: 86 %.

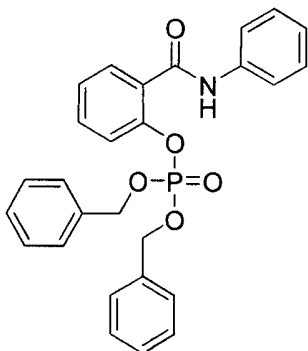
**Příklad 6:** 4-Brom-2-{[4-(trifluormethyl)fenyl]karbamoyl}fenyl difenylfosfát (6)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 1, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije 5-brom-2-hydroxy-*N*-[4-(trifluormethyl)fenyl]benzamid.

$C_{26}H_{18}BrF_3NO_5P$ , M. hm. 592,30. Výtěžek: 87 %.

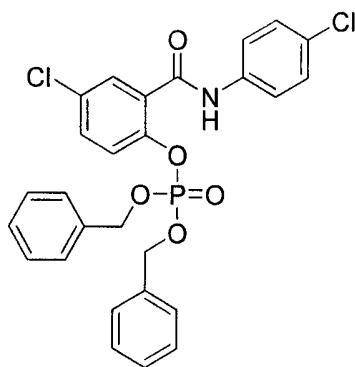
Příklad 7: Dibenzyl 2-[(fenylkarbamoyl)fenyl] fosfát (7)



Výchozí salicylanilid (2-hydroxy-*N*-fenylbenzamid; 0,001 mol) je suspendován v 9 ml acetonitrilu, přidán triethylamin (0,002 mol), *N,N*-dimethylaminopyridin (0,0001 mol) a po 5 minutách míchání za laboratorní teploty přidán tetrachlormethan (1 ml) a dibenzylfosfit (0,0014 mol). Reakce je monitorována na TLC do vymizení výchozích sloučenin (průměrně 1 hod). Po této době je reakční směs odpařena, zbytek suspendován v EtOAc, nerozpustný podíl odfiltrován a filtrát odpařen do sucha. Krystalizace a rekrystalizace se provádí ze soustavy EtOAc/hexan. Produkt je promyt 2/x 5 ml studené vody, pak 2/x 5 ml hexanu a vysušen.

$C_{27}H_{24}NO_5P$ , M. hm. 475,46. Výtěžek: 92 %.

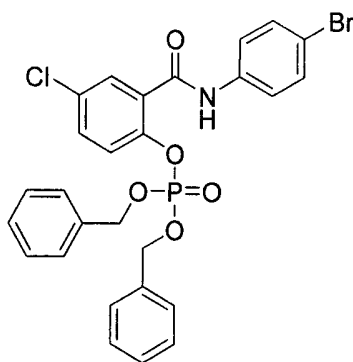
Příklad 8: Dibenzyl {4-chlor-2-[(4-chlorfenyl)karbamoyl]fenyl} fosfát (8)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 7, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije 5-chlor-*N*-(4-chlorfenyl)-2-hydroxybenzamid.

$C_{27}H_{22}Cl_2NO_5P$ , M. hm. 542,35. Výtěžek: 76 %.

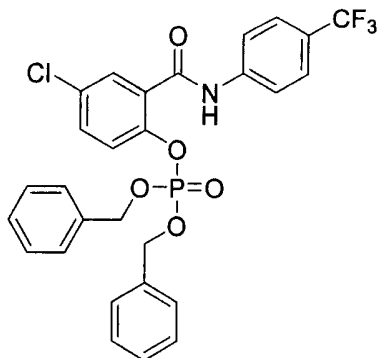
Příklad 9: Dibenzyl {2-[(4-bromfenyl)karbamoyl]-4-chlorofenyl} fosfát (9)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 7, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije *N*-(4-bromfenyl)-5-chlor-2-hydroxybenzamid.

$C_{27}H_{22}BrClNO_5P$ , M. hm. 586,80. Výtěžek: 76 %.

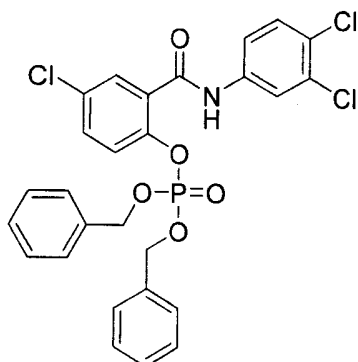
Příklad 10: Dibenzyl {4-chlor-2-[(4-trifluormethyl)fenylkarbamoyl]fenyl} fosfát (10)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 7, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije 5-chlor-2-hydroxy-*N*-[4-(trifluormethyl)fenyl]benzamid.

$C_{28}H_{22}ClF_3NO_5P$ , M. hm. 575,90. Výtěžek: 68 %.

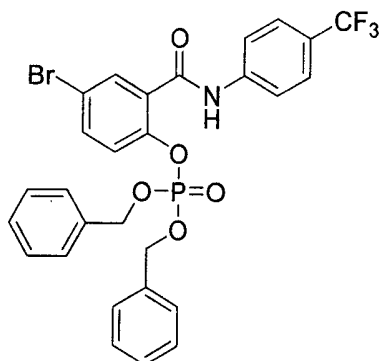
**Příklad 11:** Dibenzyl {4-chlor-2-[(3,4-dichlorfenyl)karbamoyl]fenyl} fosfát (11)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 7, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije 5-chlor-*N*-(3,4-dichlorfenyl)-2-hydroxybenzamid.

$C_{27}H_{21}Cl_3NO_5P$ , M. hm. 576,79. Výtěžek: 75 %.

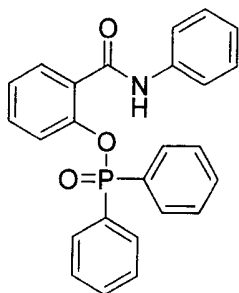
**Příklad 12:** Dibenzyl {4-brom-2-[(4-trifluormethyl)fenylkarbamoyl]fenyl} fosfát (12)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 7, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije 5-brom-2-hydroxy-*N*-[4-(trifluormethyl)fenyl]benzamid.

$C_{28}H_{22}BrF_3NO_5P$ , M. hm. 620,35. Výtěžek: 65 %.

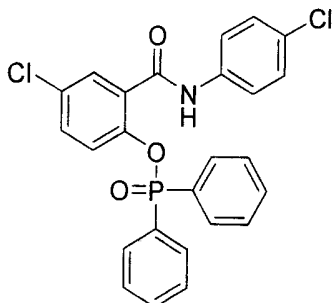
**Příklad 13:** 2-(Fenylkarbamoyl)fenyl difenylfosfinát (13)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 1, přičemž místo difenylfosforyl chloridu se použije difenylfosfinyl chlorid a krystalizace je v případě potřeby prováděna z acetonu.

$C_{25}H_{20}NO_3P$ , M. hm. 413,40. Výtěžek: 94 %.

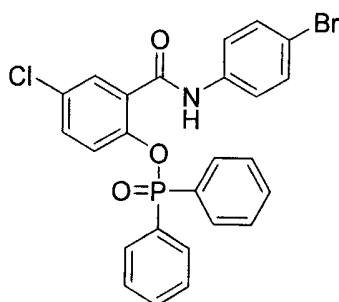
**Příklad 14:** 4-Chlor-2-[(4-chlorfenyl)karbamoyl]fenyl difenylfosfinát (14)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 1, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije 5-chlor-*N*-(4-chlorfenyl)-2-hydroxybenzamid, místo difenylfosforyl chloridu se použije difenylfosfynyl chlorid a krystalizace je v případě potřeby prováděna z acetonu.

$C_{25}H_{18}Cl_2NO_3P$ , M. hm. 482,30. Výtěžek: 86 %.

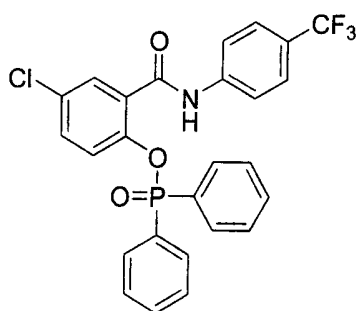
**Příklad 15:** 2-[(4-Bromfenyl)karbamoyl]-4-chlorfenyl difenylfosfinát (15)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 1, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije *N*-(4-bromfenyl)-5-chlor-2-hydroxybenzamid, místo difenylfosforyl chloridu se použije difenylfosfynyl chlorid a krystalizace je v případě potřeby prováděna z acetonu.

$C_{25}H_{18}BrClNO_3P$ , M. hm. 526,75. Výtěžek: 98 %.

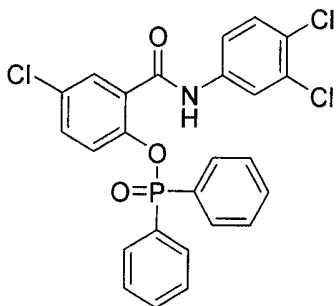
**Příklad 16:** 4-Chlor-2[(4-trifluormethylfenyl)karbamoyl]fenyl difenylfosfinát (16)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 1, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije 5-chlor-2-hydroxy-*N*-[4-(trifluormethyl)fenyl]benzamid, místo difenylfosforyl chloridu se použije difenylfosfinyl chlorid a krystalizace je v případě potřeby prováděna z acetonu.

$C_{26}H_{18}ClF_3NO_3P$ , M. hm. 515,85. Výtěžek: 95 %.

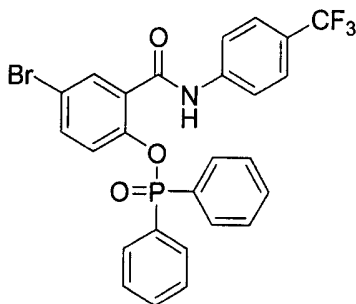
Příklad 17: 4-Chlor-2-[(3,4-dichlorfenyl)karbamoyl]fenyl difenylfosfinát (17)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 1, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije 5-chlor-*N*-(3,4-dichlorfenyl)-2-hydroxybenzamid, místo difenylfosforyl chloridu se použije difenylfosfinyl chlorid a krystalizace je v případě potřeby prováděna z acetonu.

$C_{25}H_{17}Cl_3NO_3P$ , M. hm. 516,74. Výtěžek: 90 %.

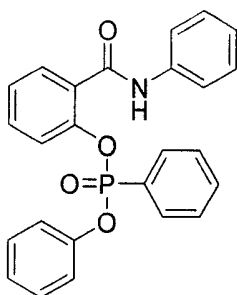
Příklad 18: 4-Brom-2-[(4-trifluormethylfenyl)karbamoyl]fenyl difenylfosfinát (18)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 1, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije 5-brom-2-hydroxy-*N*-[4-(trifluormethyl)fenyl]benzamid, místo difenylfosforyl chloridu se použije difenylfosfinyl chlorid a krystalizace je v případě potřeby prováděna z acetonu.

$C_{26}H_{18}BrF_3NO_3P$ , M. hm. 560,20. Výtěžek: 97 % teorie.

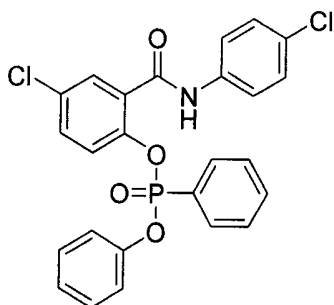
Příklad 19: Fenyl [2-(fenylkarbamoyl)fenyl] fenylfosfonát (19)



Dichlorid fenylfosfonové kyseliny (0,001 mol) je rozpuštěn v 5 ml benzenu a po částech se přidá roztok fenolu (0,001 mol) a triethylaminu (0,001 mol) v 5 ml benzenu. Směs se ponechá reagovat 12 hodin (monitorace pomocí TLC), pak se přidá po částech roztok příslušného salicylanilidu (0,001 mol) s triethylaminem (0,0012 mol) v 5 ml DCM, reakce se monitoruje na TLC po dobu 180 min za laboratorní teploty. Nerozpustný podíl je odfiltrován, filtrát je odpařen do sucha a je provedena krystalizace z EtOAc/hexanu. Produkt se promyje 2x 5 ml studené vody a 2x 5 ml hexanu a vysuší. V případě potřeby se provede další rekrystalizace ze stejné soustavy.

$C_{25}H_{20}NO_4P$ , M. hm. 429,40. Výtěžek: 81 %.

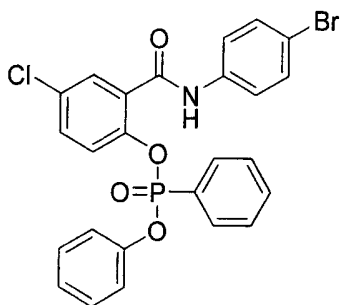
**Příklad 20:** 4-Chlor-2-[(4-chlorfenyl)karbamoyl]fenyl fenyl fenylfosfonát (**20**)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 19, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije 5-chlor-*N*-(4-chlorfenyl)-2-hydroxybenzamid.

$C_{25}H_{18}Cl_2NO_4P$ , M. hm. 498,29. Výtěžek: 62 %.

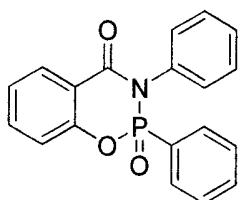
**Příklad 21:** 2-[(4-Bromfenyl)karbamoyl]-4-chlorfenyl fenyl fenylfosfonát (**21**)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 19, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije *N*-(4-bromfenyl)-5-chlor-2-hydroxybenzamid.

$C_{25}H_{18}BrClNO_4P$ , M. hm. 542,75. Výtěžek: 52 %.

Příklad 22: 2,3-Difenyl-3-hydrobenzo[*e*][1,3,2]oxazafosfinin-4-on 2-oxid (22)

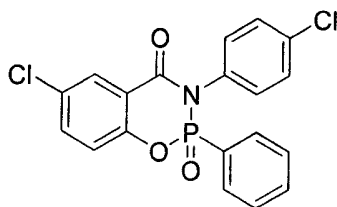


Sloučenina se připravuje reakcí salicylanilidu (0,001 mol), který je suspendován v 7 ml dichlormethanu a k němuž je za laboratorní teploty přidán triethylamin ( $Et_3N$ ) (0,004 mol). Po 5 minutovém míchání je přidán dichlorid fenylfosfonové kyseliny (0,002 mol). Reakční směs je přivedena pod zpětným chladičem k varu a ponechá se za této teploty reagovat po dobu 3 hodin (monitorace pomocí TLC). Po ochlazení se reakční směs odpaří do sucha, odparek je suspendován v ethyl-acetátu ( $EtOAc$ ), nerozpustný podíl odfiltrován a filtrát je odpařen do sucha. Krystalizace se provádí z  $EtOAc$ , získaný produkt je promyt 2x 5 ml studené vody, následně 2x 5 ml hexanu a vysušen.

$C_{19}H_{14}NO_3P$ , M. hm. 335,30. Výtěžek: 77 %.

Tato sloučenina byla připravena již dříve, avšak jinou metodou (Kostka, K., Porada, M. Synthese und zytostatische Wirkung einiger 2-Phenyl-3-alkyl(aryl)-2,3-dihydro-1,3,2( $\lambda^5$ )-benzoxazaphosphorin-4-on-Derivate. *Arch. Pharm.* **1992**, 325, 325-328).

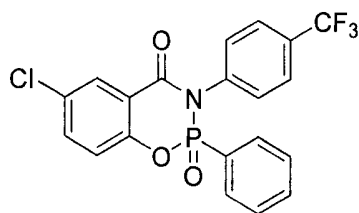
Příklad 23: 6-Chlor-3-(4-chlorfenyl)-2-fenyl-3-hydrobenzo[*e*][1,3,2]oxazafosfinin-4-on 2-oxid (23)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 22, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije 5-chlor-*N*-(4-chlorfenyl)-2-hydroxybenzamid.

$C_{19}H_{12}Cl_2NO_3P$ , M. hm. 404,18. Výtěžek: 84 %.

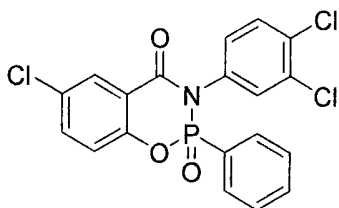
**Příklad 24:** 6-Chlor-2-fenyl-3-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-hydrobenzo[*e*][1,3,2]oxazafosfinin-4-on 2-oxid (**24**)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 22, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije 5-chlor-2-hydroxy-*N*-[4-(trifluormethyl)fenyl]benzamid.

$C_{20}H_{12}ClF_3NO_3P$ , M. hm. 437,74. Výtěžek: 76 %.

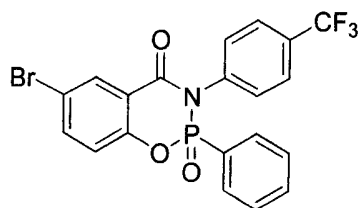
**Příklad 25:** 6-Chlor-3-(3,4-dichlorfenyl)-2-fenyl-3-hydrobenzo[*e*][1,3,2]oxazafosfinin-4-on 2-oxid (**25**)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 22, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije 5-chlor-*N*-(3,4-dichlorfenyl)-2-hydroxybenzamid.

$C_{19}H_{11}Cl_3NO_3P$ , M. hm. 438,62. Výtěžek: 72 %.

**Příklad 26:** 6-Brom-2-fenyl-3-[4-(trifluormethyl)fenyl]-3-hydrobenzo[*e*][1,3,2]oxazafosfinin-4-on 2-oxid (**26**)



Postupuje se stejně jako u Příkladu 22, přičemž místo výchozího 2-hydroxy-*N*-fenylbenzamidů se použije 5-brom-2-hydroxy-*N*-[4-(trifluormethyl)fenyl]benzamid.

$C_{20}H_{12}BrF_3NO_3P$ , M. hm. 482,19. Výtěžek: 47 %.

Tabulka 1. Minimální inhibiční koncentrace ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ) *in vitro* látek obecného vzorce I – mikrometoda pro stanovení minimálních inhibičních koncentrací léků v Šulově půdě v plastických P–destičkách po 14 a 21 dnech inkubace pro *M. tuberculosis* a *M. avium* a po 7, 14 a 21 dnech inkubace pro oba kmeny *M. kansasii*

|    | <i>M. tuberculosis</i><br>My 331/88 | <i>M. avium</i><br>My 330/88 | <i>M. kansasii</i><br>My 6509/96 | <i>M. kansasii</i><br>My 235/80 |
|----|-------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 1  | 125 / 250                           | 125 / 125                    | 125 / 250 / 250                  | 250 / 500 / 500                 |
| 2  | 4 / 4                               | 16 / 16                      | 8 / 8 / 8                        | 4 / 8 / 8                       |
| 3  | 4 / 8                               | 16 / 16                      | 8 / 8 / 8                        | 4 / 8 / 16                      |
| 4  | 2 / 2                               | 8 / 8                        | 4 / 4 / 4                        | 2 / 4 / 4                       |
| 5  | 2 / 2                               | 16 / 16                      | 4 / 4 / 8                        | 4 / 8 / 8                       |
| 6  | 2 / 2                               | 8 / 8                        | 4 / 4 / 4                        | 2 / 4 / 8                       |
| 7  | 125 / 250                           | 500 / 500                    | 125 / 250 / 250                  | 250 / 500 / 500                 |
| 8  | 16 / 16                             | 32 / 62,5                    | 16 / 32 / 32                     | 16 / 32 / 32                    |
| 9  | 8 / 16                              | 62,5 / 62,5                  | 32 / 32 / 32                     | 32 / 32 / 32                    |
| 10 | 2 / 4                               | 32 / 32                      | 16 / 16 / 16                     | 16 / 32 / 32                    |
| 11 | 32 / 32                             | 125 / 125                    | 125 / 125 / 125                  | 62,5 / 62,5 / 62,5              |
| 12 | 8 / 8                               | 32 / 62,5                    | 8 / 16 / 16                      | 8 / 16 / 16                     |
| 13 | 62,5 / 125                          | 125 / 125                    | 250 / 250 / 250                  | 62,5 / 125 / 250                |
| 14 | 4 / 4                               | 16 / 16                      | 8 / 8 / 8                        | 4 / 8 / 8                       |
| 15 | 4 / 4                               | 16 / 16                      | 8 / 8 / 8                        | 4 / 8 / 8                       |
| 16 | 1 / 2                               | 8 / 8                        | 4 / 4 / 4                        | 2 / 4 / 4                       |
| 17 | 2 / 2                               | 16 / 32                      | 4 / 8 / 8                        | 4 / 8 / 8                       |
| 18 | 2 / 2                               | 8 / 16                       | 4 / 4 / 4                        | 4 / 8 / 8                       |
| 19 | 250 / 250                           | 250 / 500                    | 250 / 500 / 500                  | 500 / 500 / 500                 |
| 20 | 4 / 4                               | 16 / 16                      | 8 / 8 / 8                        | 4 / 8 / 8                       |
| 21 | 4 / 4                               | 16 / 16                      | 8 / 8 / 8                        | 4 / 8 / 8                       |

|           |             |               |                       |                 |
|-----------|-------------|---------------|-----------------------|-----------------|
| 22        | >500 / >500 | >500 / >500   | 500 / 500 / 500       | 500 / 500 / 500 |
| 23        | 4 / 4       | 16 / 16       | 16 / 16 / 16          | 8 / 16 / 16     |
| 24        | 0,5 / 1     | 8 / 8         | 8 / 8 / 8             | 8 / 8 / 8       |
| 25        | 2 / 2       | 16 / 16       | 16 / 16 / 16          | 8 / 8 / 8       |
| 26        | 1 / 1       | 8 / 8         | 8 / 8 / 8             | 4 / 8 / 8       |
| isoniazid | 1 / 1       | > 250 / > 250 | > 250 / > 250 / > 250 | 4 / 8 / 8       |

Tabulka 2. Minimální inhibiční koncentrace ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ) *in vitro* běžně používaných antibiotik a antituberkulotik - mikrometoda pro stanovení minimálních inhibičních koncentrací léků v Šulově půdě v plastických P-destičkách – pro multirezistentní kmeny *M. tuberculosis*.

| <i>M. tuberculosis</i> | 7357/1998 | 234/2005 | 9449/2007 | Praha 1 | Praha 4 | Praha 131 |
|------------------------|-----------|----------|-----------|---------|---------|-----------|
| Streptomycin           | >27,5 R   | 27,5 R   | >27,5 R   | 13,7 R  | >27,5 R | >27,5 R   |
| Isoniazid              | 14,6 R    | 14,6 R   | 58,3 R    | 14,6 R  | 14,6 R  | 14,6 R    |
| Etambutol              | 19,6 R    | 19,6 R   | 9,8 C     | 39,2 R  | 19,6 R  | 39,2 R    |
| Rifampicin             | >9,7 R    | >9,7 R   | >9,7 R    | >9,7 R  | >9,7 R  | >9,7 R    |
| Ofloxacin              | 11,1 R    | 0,69 C   | 2,75 C    | 1,38 C  | >22,2 R | 22,2 R    |
| Gentamicin             | 1,05 C    | 0,26 C   | 1,05 C    | 1,05 C  | 0,52 C  | >8,37 R   |
| Clofazimin             | 0,13 C    | 0,06 C   | 0,13 C    | 0,53 R  | 0,53 R  | 0,26 C    |
| Amikacin               | 0,85 C    | 0,43 C   | 0,43 C    | 0,43 C  | 0,85 C  | >27,2 R   |

R – kmen rezistentní k danému antituberkulotiku

C – kmen citlivý k danému antituberkulotiku

Tabulka 3. Minimální inhibiční koncentrace ( $\mu\text{mol.l}^{-1}$ ) *in vitro* látek obecného vzorce I – mikrometoda pro stanovení minimálních inhibičních koncentrací léků v Šulově půdě v plastických P-destičkách, po 14 a 21 dnech inkubace pro multirezistentní kmeny *M. tuberculosis*.

|    | <i>M. tuberculosis</i> (MDR kmeny) |           |           |         |         |           |
|----|------------------------------------|-----------|-----------|---------|---------|-----------|
|    | 234/2005                           | 9449/2007 | 7357/1998 | Praha 1 | Praha 4 | Praha 131 |
| 16 | 1/1                                | 1/1       | 1/1       | 1/1     | 1/1     | 1/1       |
| 24 | 1/1                                | 1/1       | 1/1       | 1/1     | 1/1     | 1/1       |
| 26 | 1/1                                | 1/1       | 1/1       | 1/1     | 1/1     | 1/1       |

Tabulka 4. NMR a IČ spektra látek obecného vzorce I

|   | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                  | <sup>13</sup> C NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8,98 (1H, s, NH), 7,94 (1H, d, <i>J</i> = 8,1 Hz), 7,56-7,49 (4H, m), 7,29-7,07 (14H, m).                                                                       | <sup>13</sup> C NMR (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 162,85, 149,87 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz), 146,37 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 137,92, 132,32 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz), 131,84, 129,95, 128,78, 126,57 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz), 126,00 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz), 124,24, 121,03 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz), 119,95 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz), 119,93, 119,84.  |
|   | IČ (ATR-Ge): 3272, 1645, 1609, 1557, 1488, 1450, 1441, 1312, 1194, 1180, 1030, 1011, 966, 954, 934, 783, 757, 748, 686.                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 2 | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,15 (1H, s, NH), 7,88 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,49-7,41 (3H, m), 7,28 (4H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,21-7,15 (9H, m).                                       | <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 161,53, 149,70 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz), 144,67 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz), 136,30, 132,41 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz), 132,23 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz), 131,61, 130,05, 130,04, 129,34, 128,76, 126,24 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz), 122,69 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz), 121,06, 119,91 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz). |
|   | IČ (ATR-Ge): 3316, 1681, 1600, 1531, 1490, 1480, 1313, 1267, 1190, 1183, 1163, 1107, 1026, 1014, 981, 970, 950, 911, 824, 775, 766, 692.                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 3 | <sup>1</sup> H NMR (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9,16 (1H, s, NH), 7,87 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,48-7,41 (2H, m), 7,40-7,36 (2H, m), 7,35-7,32 (2H, m), 7,28 (4H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,21-7,15 (6H, m). | <sup>13</sup> C NMR (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 161,56, 149,68 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 144,65 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz), 136,80, 132,22 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz), 131,70, 131,58 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz), 130,05, 130,04, 129,55, 126,24 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz), 122,67 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz), 121,38, 119,90 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 116,98. |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | $\bar{I}C$ (ATR-Ge): 3249, 1687, 1677, 1600, 1590, 1538, 1487, 1317, 1287, 1191, 1181, 1157, 1007, 966, 938, 911, 818, 777, 766, 689.                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 4 | $^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 9.36 (1H, s, NH), 7.85 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.50-7.42 (4H, m), 7.25 (4H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.18-7.12 (6H, m).                                                                                                | $^{13}C$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 161.95, 149.65 (d, $J = 7.7$ Hz), 144.62 (d, $J = 7.3$ Hz), 140.73, 132.54, 132.40 (d, $J = 1.5$ Hz), 131.60 (d, $J = 0.9$ Hz), 130.05, 130.04, 126.30 (d, $J = 1.3$ Hz), 126.06 (q, $J = 32.8$ Hz), 125.97 (q, $J = 3.7$ Hz), 124.08 (q, $J = 272.1$ Hz), 122.83 (d, $J = 2.3$ Hz), 119.93 (d, $J = 4.8$ Hz), 119.45. |
|   | $\bar{I}C$ (ATR-Ge): 3279, 1691, 1674, 1603, 1534, 1481, 1411, 1320, 1285, 1261, 1183, 1163, 1139, 1115, 1067, 1013, 961, 910, 839, 832, 795, 772, 758, 689.                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 5 | $^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 9.28 (1H, s, NH), 7.82 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.50-7.40 (2H, m), 7.35-7.13 (12H, m).                                                                                                                                          | $^{13}C$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 161.74, 149.61 (d, $J = 7.7$ Hz), 144.45 (d, $J = 7.3$ Hz), 137.13, 132.39, 132.38 (d, $J = 1.7$ Hz), 131.55 (d, $J = 0.9$ Hz), 130.17, 130.11, 130.06, 130.05, 127.43, 126.28 (d, $J = 1.3$ Hz), 122.84 (d, $J = 2.3$ Hz), 121.31, 119.93 (d, $J = 4.7$ Hz), 118.90.                                                   |
|   | $\bar{I}C$ (ATR-Ge): 3299, 1681, 1598, 1537, 1476, 1315, 1266, 1171, 1158, 1149, 1105, 1013, 962, 953, 910, 835, 804, 775, 766, 747, 688.                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 6 | $^1H$ NMR (500 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 9.36 (1H, s, NH), 8.01 (1H, dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 7.26 (4H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.19-7.13 (6H, m). | $^{13}C$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 161.84, 149.62 (d, $J = 7.6$ Hz), 145.18 (d, $J = 7.3$ Hz), 140.70, 135.34 (d, $J = 1.6$ Hz), 134.48 (d, $J = 0.7$ Hz), 130.03, 130.02, 129.63, 126.28 (d, $J = 1.4$ Hz), 126.03 (q, $J = 32.8$ Hz), 125.94 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.06 (q, $J = 272.2$ Hz), 123.05 (d, $J = 2.2$ Hz), 119.91 (d, $J = 4.7$ Hz), 119.43. |
|   | $\bar{I}C$ (ATR-Ge): 3284, 1683, 1634, 1591, 1540, 1488, 1412, 1323, 1286, 1263, 1192, 1163, 1114, 1066, 1025, 1101, 966, 906, 846, 768, 755, 688.                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 7 | $^1H$ NMR (300 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 9.19 (1H, s, NH), 7.94 (1H, d, $J =$                                                                                                                                                                                                                      | $^{13}C$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$ ): $\delta$ 162.97, 146.76 (d, $J = 7.0$ Hz), 138.15, 134.68 (d,                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|    |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 7.8 Hz), 7.67 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.44-7.22 (15H, m), 7.12 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 5.11 (4H, d, $J = 8.7$ Hz).                                                                                                                | $J = 6.6$ Hz), 131.63, 128.91 (d, $J = 5.2$ Hz), 128.63, 128.09, 125.94 (d, $J = 1.2$ Hz), 124.27, 120.91 (d, $J = 2.4$ Hz), 119.87, 70.67 (d, $J = 5.9$ Hz).                                                                                                                                                                                             |
|    | IC (ATR-Ge): 3252, 1675, 1600, 1548, 1488, 1444, 1328, 1257, 1246, 1225, 1040, 1020, 1003, 969, 887, 750, 741, 731, 693.                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 8  | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO): $\delta$ 9.29 (1H, s, NH), 7.89 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.38-7.23 (13H, m), 7.18 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.16-5.06 (4H, m).                                         | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, DMSO): $\delta$ 161.51, 145.13 (d, $J = 7.1$ Hz), 135.54, 134.44 (d, $J = 6.2$ Hz), 132.15 (d, $J = 1.5$ Hz), 131.70 (d, $J = 1.8$ Hz), 131.52, 129.45, 129.14, 128.99, 128.76, 128.23, 122.55 (d, $J = 2.3$ Hz), 121.14, 71.05 (d, $J = 5.8$ Hz).                                                                          |
|    | IC (ATR-Ge): 3260, 1674, 1591, 1524, 1492, 1475, 1400, 1308, 1263, 1235, 1214, 1036, 1016, 981, 956, 939, 912, 879, 818, 778, 748, 738, 700.                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 9  | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.31 (1H, s, NH), 7.88 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.38-7.23 (11H, m), 7.18 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.15-5.06 (4H, m). | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, DMSO): $\delta$ 161.53, 145.10 (d, $J = 7.1$ Hz), 137.04, 134.42 (d, $J = 6.2$ Hz), 132.14 (d, $J = 1.5$ Hz), 131.92, 131.48, 129.12, 128.74, 128.28, 128.21, 122.53 (d, $J = 2.3$ Hz), 121.44, 117.06, 71.02 (d, $J = 6.0$ Hz).                                                                                            |
|    | IC (ATR-Ge): 3289, 1674, 1649, 1604, 1541, 1489, 1456, 1403, 1315, 1245, 1215, 1072, 1008, 956, 894, 825, 781, 737, 697.                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 10 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.51 (1H, s, NH), 7.88 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.36-7.21 (11H, m), 7.18 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 5.15-5.06 (4H, m). | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, DMSO): $\delta$ 161.85, 145.13 (d, $J = 7.1$ Hz), 140.97, 134.38 (d, $J = 6.2$ Hz), 132.32 (d, $J = 1.5$ Hz), 131.72 (d, $J = 1.8$ Hz), 131.52, 129.15, 128.74, 128.70, 128.20, 126.18 (q, $J = 3.8$ Hz), 126.15 (q, $J = 32.8$ Hz), 124.05 (q, $J = 272.2$ Hz), 122.61 (d, $J = 2.3$ Hz), 119.59, 71.08 (d, $J = 5.9$ Hz). |
|    | IC (ATR-Ge): 3257, 1681, 1607, 1548, 1479, 1413, 1319, 1284, 1266, 1215, 1154, 1116, 1065, 1044, 1028, 1101, 976, 956, 911, 897, 843, 822, 738, 727, 695.                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.65 (1H, s, NH), 7.97 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.73 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 7.36-7.23 (13H, m), 4.99 (4H, d, $J = 8.3$ Hz).                                                               | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, DMSO): $\delta$ 162.38, 148.35 (d, $J = 7.0$ Hz), 138.28, 136.90 (d, $J = 6.9$ Hz), 132.35, 132.02 (d, $J = 1.5$ Hz), 131.21, 130.36, 129.59, 128.37, 128.09, 127.54, 127.00, 123.29 (d, $J = 1.8$ Hz), 121.47, 119.42, 68.87 (d, $J = 6.3$ Hz).                                                                    |
|    | IR (ATR-Ge): 3341, 1666, 1588, 1527, 1477, 1456, 1405, 1386, 1308, 1264, 1242, 1214, 1081, 1014, 957, 912, 879, 864, 855, 823, 765, 742, 696.                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 12 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.48 (1H, s, NH), 8.03 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 7.36-7.21 (10H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.3$ Hz), 5.15-5.06 (4H, m). | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, DMSO): $\delta$ 161.73, 145.69 (d, $J = 7.0$ Hz), 140.97, 135.31 (d, $J = 1.5$ Hz), 134.48, 134.37 (d, $J = 6.2$ Hz), 129.17, 128.75, 128.21, 126.19 (q, $J = 3.8$ Hz), 126.17 (q, $J = 32.8$ Hz), 124.05 (q, $J = 272.1$ Hz), 122.91 (d, $J = 2.3$ Hz), 119.59, 119.21 (d, $J = 1.9$ Hz), 71.11 (d, $J = 5.8$ Hz). |
|    | IR (ATR-Ge): 3326, 1682, 1605, 1545, 1480, 1456, 1412, 1319, 1280, 1267, 1218, 1153, 1109, 1062, 1028, 1000, 957, 906, 896, 851, 830, 812, 743, 735, 700, 678.                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 13 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.45 (1H, s, NH), 7.92-7.87 (5H, m), 7.57 (2H, dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 7.49-7.43 (6H, m), 7.27-7.17 (4H, m), 7.09-7.05 (2H, m).                                                                                           | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 163.58, 147.44 (d, $J = 8.4$ Hz), 138.17, 133.03 (d, $J = 2.9$ Hz), 131.94, 131.84 (d, $J = 10.8$ Hz), 131.45, 129.51 (d, $J = 137.7$ Hz), 128.88 (d, $J = 13.7$ Hz), 128.73, 128.36 (d, $J = 4.9$ Hz), 125.29, 124.10, 120.93 (d, $J = 3.8$ Hz), 119.76.                               |
|    | IR (ATR-Ge): 3230, 1669, 1600, 1548, 1491, 1450, 1439, 1329, 1237, 1208, 1129, 1113, 1095, 939, 916, 887, 764, 753, 729, 695.                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 14 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.95 (1H, s, NH), 7.86-7.80 (4H, m), 7.78 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.59 (2H, dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.51-7.45 (6H, m), 7.22-7.18 (2H,                                                                                      | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, DMSO): $\delta$ 162.45, 145.54 (d, $J = 8.4$ Hz), 136.75, 133.34 (d, $J = 2.9$ Hz), 131.77 (d, $J = 10.8$ Hz), 131.61, 131.11, 130.24 (d, $J = 4.8$ Hz), 129.18, 129.01 (d, $J = 13.7$ Hz), 128.91                                                                                                                  |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | m), 7.06 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.8$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 1.3$ Hz).                                                                                                                                                                                                                                            | (d, $J = 137.7$ Hz), 128.77, 128.36 (d, $J = 4.0$ Hz), 122.25 (d, $J = 3.7$ Hz), 121.00.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|    | IC (ATR-Ge): 3247, 1676, 1608, 1545, 1494, 1479, 1440, 1407, 1319, 1218, 1206, 1132, 1110, 1101, 958, 931, 903, 822, 780, 751, 730, 691.                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 15 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.96 (1H, s, NH), 7.86-7.80 (4H, m), 7.78 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.59 (2H, dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.48-7.42 (6H, m), 7.37-7.34 (2H, m), 7.05 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.8$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 1.3$ Hz).                                       | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, DMSO): $\delta$ 162.47, 145.53 (d, $J = 8.4$ Hz), 137.25, 133.35 (d, $J = 2.9$ Hz), 131.78 (d, $J = 10.9$ Hz), 131.70, 131.62, 131.12, 130.22 (d, $J = 4.8$ Hz), 129.02 (d, $J = 13.8$ Hz), 128.89 (d, $J = 137.7$ Hz), 128.33 (d, $J = 3.9$ Hz), 122.25 (d, $J = 3.7$ Hz), 121.34, 116.85.                                                |
|    | IC (ATR-Ge): 3247, 1677, 1607, 1591, 1543, 1490, 1476, 1440, 1406, 1319, 1218, 1206, 1179, 1132, 1106, 1074, 1007, 958, 931, 903, 822, 779, 751, 731, 692.                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 16 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 10.25 (1H, s, NH), 7.86-7.80 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.59 (2H, dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47-7.41 (4H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.8$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz). | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, DMSO): $\delta$ 162.91, 145.49 (d, $J = 8.3$ Hz), 141.24, 133.38 (d, $J = 2.9$ Hz), 131.74 (d, $J = 10.7$ Hz), 131.11, 131.07, 131.03, 130.25 (d, $J = 4.8$ Hz), 129.02 (d, $J = 13.7$ Hz), 128.83 (d, $J = 137.7$ Hz), 126.00 (q, $J = 3.7$ Hz), 125.95 (q, $J = 32.7$ Hz), 124.09 (q, $J = 272.2$ Hz), 122.27 (d, $J = 3.7$ Hz), 119.47. |
|    | IC (ATR-Ge): 3300, 1667, 1605, 1545, 1480, 1442, 1411, 1319, 1273, 1237, 1217, 1153, 1115, 1065, 935, 903, 856, 837, 788, 751, 727, 694.                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 17 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 10.24 (1H, s, NH), 8.20 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.85-7.80 (4H, m), 7.74 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.59 (2H, dt, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.3$ Hz), 7.49-7.42 (6H, m), 7.29 (1H, d, $J = 9.0$ Hz),                                                                                       | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, DMSO): $\delta$ 162.71, 145.50 (d, $J = 8.4$ Hz), 137.75, 133.44 (d, $J = 2.9$ Hz), 132.43, 131.68 (d, $J = 10.9$ Hz), 131.67, 131.00, 130.94, 130.26, 130.07 (d, $J = 4.8$ Hz), 129.04 (d, $J = 13.8$ Hz), 128.77 (d, $J = 138.1$ Hz), 127.28,                                                                                            |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 7.02 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.8$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz).                                                                                                                                                                                                                                                | 122.06 (d, $J = 3.7$ Hz), 121.42, 119.11.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|    | IC (ATR-Ge): 3255, 1681, 1610, 1590, 1535, 1528, 1476, 1439, 1381, 1312, 1234, 1214, 1179, 1131, 1102, 957, 928, 895, 878, 815, 755, 729, 696.                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 18 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 10.28 (1H, s, NH), 7.91 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.84-7.79 (4H, m), 7.70 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (2H, dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.46-7.41 (4H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.8$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 1.0$ Hz). | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, DMSO): $\delta$ 162.83, 146.07 (d, $J = 8.4$ Hz), 141.27, 134.64, 133.93, 133.37 (d, $J = 2.8$ Hz), 131.73 (d, $J = 10.9$ Hz), 130.57 (d, $J = 4.9$ Hz), 129.02 (d, $J = 13.7$ Hz), 128.81 (d, $J = 137.8$ Hz), 126.00 (q, $J = 3.9$ Hz), 125.94 (q, $J = 32.8$ Hz), 124.10 (q, $J = 272.1$ Hz), 122.53 (d, $J = 3.7$ Hz), 119.47, 118.48.                                                              |
|    | IC (ATR-Ge): 3257, 1739, 1678, 1609, 1547, 1475, 1440, 1414, 1323, 1270, 1228, 1208, 1164, 1155, 1132, 1115, 1094, 1067, 926, 889, 847, 818, 779, 746, 732, 691.                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 19 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.21 (1H, s, NH), 7.97-7.91 (3H, m), 7.62 (1H, dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.49-7.42 (2H, m), 7.39 (1H, dt, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.7$ Hz), 7.31-7.25 (4H, m), 7.23-7.18 (2H, m), 7.14-7.07 (4H, m).                                            | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 163.08, 149.82 (d, $J = 7.4$ Hz), 146.57 (d, $J = 8.0$ Hz), 138.13, 133.83 (d, $J = 3.3$ Hz), 132.29 (d, $J = 10.7$ Hz), 132.13 (d, $J = 1.4$ Hz), 131.77, 129.81 (d, $J = 0.8$ Hz), 128.95 (d, $J = 16.1$ Hz), 128.80, 125.98 (d, $J = 1.1$ Hz), 125.53 (d, $J = 192.6$ Hz), 125.50 (d, $J = 1.1$ Hz), 124.18, 121.36 (d, $J = 2.9$ Hz), 120.36 (d, $J = 4.4$ Hz), 119.81. |
|    | IC (ATR-Ge): 3246, 1670, 1599, 1548, 1491, 1450, 1442, 1329, 1254, 1238, 1211, 1191, 1161, 1131, 1096, 947, 933, 913, 889, 779, 751, 691.                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 20 | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.47 (1H, s, NH), 7.97-7.88 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.67 (1H, dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz),                                                                                                                                                                   | $^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 161.82, 149.52 (d, $J = 7.7$ Hz), 144.75 (d, $J = 8.0$ Hz), 136.52, 134.20 (d, $J = 3.1$ Hz), 132.29 (d, $J = 10.7$ Hz), 131.99 (d, $J = 1.6$                                                                                                                                                                                                                                |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 7.55-7.45 (4H, m), 7.31 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 7.24-7.17 (4H, m), 7.13-7.05 (4H, m).                                                                                                                                                                    | Hz), 131.79 (d, $J = 1.7$ Hz), 131.57, 131.56, 130.11 (d, $J = 4.9$ Hz), 129.91 (d, $J = 0.8$ Hz), 129.13 (d, $J = 16.1$ Hz), 128.80, 125.77 (d, $J = 1.4$ Hz), 124.98 (d, $J = 191.2$ Hz), 122.92 (d, $J = 2.7$ Hz), 120.97, 120.34 (d, $J = 4.3$ Hz).                                                                                                                                                                                                        |
|    | IC (ATR-Ge): 3249, 1670, 1598, 1542, 1490, 1475, 1439, 1407, 1314, 1272, 1252, 1215, 1193, 1165, 1131, 1111, 947, 932, 910, 903, 836, 821, 776, 746, 719, 688.                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 21 | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.48 (1H, s, NH), 7.97-7.88 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.67 (1H, dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.6$ Hz), 7.45-7.34 (4H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.7$ Hz), 7.24-7.17 (4H, m), 7.13-7.05 (4H, m). | $^{13}\text{C}$ NMR (75 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 161.82, 149.50 (d, $J = 7.7$ Hz), 144.73 (d, $J = 7.9$ Hz), 137.02, 134.21 (d, $J = 3.2$ Hz), 132.29 (d, $J = 10.7$ Hz), 132.00 (d, $J = 1.5$ Hz), 131.80 (d, $J = 1.9$ Hz), 131.74, 131.57, 130.12 (d, $J = 5.0$ Hz), 129.91 (d, $J = 0.8$ Hz), 129.14 (d, $J = 16.0$ Hz), 125.79 (d, $J = 1.1$ Hz), 124.97 (d, $J = 191.8$ Hz), 122.92 (d, $J = 2.8$ Hz), 121.30, 120.34 (d, $J = 4.2$ Hz), 116.91. |
|    | IC (ATR-Ge): 3250, 1672, 1591, 1539, 1488, 1439, 1406, 1313, 1294, 1272, 1252, 1216, 1194, 1165, 1131, 1110, 947, 933, 906, 902, 834, 819, 775, 746, 716, 688.                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 22 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO): $\delta$ 8.23 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.0$ Hz), 7.78-7.72 (2H, m), 7.69-7.64 (1H, m), 7.58 (1H, dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 7.45-7.26 (7H, m), 7.21-7.17 (2H, m).                                                           | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, DMSO): $\delta$ 162.12 (d, $J = 5.0$ Hz), 151.22 (d, $J = 7.9$ Hz), 135.68, 134.83 (d, $J = 3.3$ Hz), 133.34 (d, $J = 3.3$ Hz), 132.31 (d, $J = 11.1$ Hz), 130.45, 129.75 (d, $J = 2.4$ Hz), 129.28, 128.67 (d, $J = 16.0$ Hz), 126.45 (d, $J = 183.5$ Hz), 124.99, 118.87 (d, $J = 8.9$ Hz), 117.57 (d, $J = 2.3$ Hz).                                                                                                          |
|    | IC (ATR-Ge): 1692, 1610, 1486, 1456, 1438, 1304, 1271, 1217, 1128, 1121, 930, 793, 780, 754, 747, 726, 695, 689.                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 23 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$                                                                                                                                                                                                                 | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 160.94 (d,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|    |                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 8.16 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.76-7.69 (2H, m), 7.63-7.59 (2H, m), 7.47-7.42 (2H, m), 7.28 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.20 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).                                                                  | $J = 4.9$ Hz), 149.54 (d, $J = 8.2$ Hz), 135.75, 134.29 (d, $J = 3.2$ Hz), 132.31 (d, $J = 11.2$ Hz), 130.94 (d, $J = 2.4$ Hz), 130.77, 129.86, 129.64 (d, $J = 0.8$ Hz), 128.92 (d, $J = 16.1$ Hz), 128.69, 125.56 (d, $J = 183.5$ Hz), 121.33, 120.54 (d, $J = 9.0$ Hz), 118.55 (d, $J = 2.3$ Hz).                                                                                                                                |
|    | IC (ATR-Ge): 1652, 1630, 1609, 1553, 1491, 1419, 1322, 1288, 1221, 1175, 1140, 1112, 1101, 1011, 997, 936, 904, 823, 754, 745, 721, 695, 657.                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 24 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.17 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.76-7.69 (2H, m), 7.63-7.58 (4H, m), 7.48-7.43 (2H, m), 7.28 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.20 (1H, t, $J = 8.8$ Hz).                                       | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 160.81 (d, $J = 4.4$ Hz), 149.49 (d, $J = 8.1$ Hz), 135.90, 134.43 (d, $J = 3.3$ Hz), 132.29 (d, $J = 11.2$ Hz), 130.98 (q, $J = 33.1$ Hz), 130.88, 130.12 (d, $J = 2.4$ Hz), 129.89, 128.99 (d, $J = 16.1$ Hz), 126.48 (q, $J = 3.6$ Hz), 125.42 (d, $J = 183.2$ Hz), 123.49 (q, $J = 273.0$ Hz), 120.56 (d, $J = 8.9$ Hz), 118.47 (d, $J = 2.3$ Hz).                    |
|    | IC (ATR-Ge): 1652, 1603, 1538, 1480, 1440, 1416, 1325, 1273, 1221, 1204, 1185, 1170, 1107, 1069, 1017, 992, 935, 901, 843, 823, 749, 726, 694.                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 25 | $^1\text{H}$ NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.17 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.78-7.72 (2H, m), 7.67-7.62 (2H, m), 7.51-7.46 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30-7.28 (1H, m), 7.23 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.07-7.03 (1H, m). | $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz, DMSO): $\delta$ 160.79 (d, $J = 4.7$ Hz), 149.49 (d, $J = 8.1$ Hz), 135.93, 134.50 (d, $J = 3.2$ Hz), 133.58 (d, $J = 1.5$ Hz), 133.30 (d, $J = 1.0$ Hz), 132.51 (d, $J = 3.6$ Hz), 132.34 (d, $J = 11.2$ Hz), 131.61 (d, $J = 2.4$ Hz), 130.94, 130.91, 129.91, 129.06 (d, $J = 16.1$ Hz), 128.96 (d, $J = 2.4$ Hz), 125.31 (d, $J = 183.1$ Hz), 120.58 (d, $J = 8.9$ Hz), 118.42 (d, $J = 2.3$ Hz). |
|    | IC (ATR-Ge): 1682, 1608, 1474, 1442, 1418, 1314, 1289, 1265, 1216, 1137, 1128, 1034, 937, 906, 827, 819, 766, 749, 731, 701, 691.                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 26 | $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO): $\delta$                                                                                                                                                                                                | $^{13}\text{C}$ NMR (76 MHz, DMSO): $\delta$ 160.35 (d,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.1$ Hz), 7.95-7.84 (2H, m), 7.75 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 7.55-7.42 (4H, m). | $J = 4.4$ Hz), 149.74 (d, $J = 8.1$ Hz), 139.11, 137.65 (d, $J = 1.5$ Hz), 134.87 (d, $J = 3.0$ Hz), 132.81 (d, $J = 11.9$ Hz), 131.89, 130.65 (d, $J = 2.2$ Hz), 129.36 (d, $J = 16.8$ Hz), 129.22 (q, $J = 32.6$ Hz), 126.57 (q, $J = 3.4$ Hz), 124.99 (d, $J = 181.9$ Hz), 123.91 (q, $J = 274.3$ Hz), 121.83 (d, $J = 8.8$ Hz), 119.30 (d, $J = 2.4$ Hz), 117.26. |
| IČ (ATR-Ge): 1684, 1604, 1471, 1441, 1412, 1333, 1311, 1276, 1265, 1216, 1167, 1132, 1115, 1070, 1035, 1024, 934, 868, 824, 801, 749, 733, 692.                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Tabulka 5. Elementární analýza látek obecného vzorce I

|    | Vypočteno                | Změřeno                  |
|----|--------------------------|--------------------------|
| 1  | C 67,41, H 4,53, N 3,14. | C 67,34, H 4,32, N 3,07  |
| 2  | C 58,38, H 3,53, N 2,72  | C 58,35, H 4,48, N 2,39  |
| 3  | C 53,74, H 3,25, N 2,51. | C 53,60, H 3,12, N 2,53  |
| 4  | C 57,00, H 3,31, N 2,56  | C 56,85, H 3,17, N 2,37  |
| 5  | C 54,72, H 3,12, N 2,55  | C 54,49, H 3,02, N 2,35  |
| 6  | C 52,72, H 3,06, N 2,36  | C 52,61, H 2,89, N 2,44  |
| 7  | C 68,49, H 5,11, N 2,96  | C 59,23, H 5,08, N 2,84  |
| 8  | C 59,79, H 4,09, N 2,58  | C 59,59, H 4,12, N 2,30  |
| 9  | C 55,26, H 3,78, N 2,39  | C 55,17, H 3,63, N 2,38  |
| 10 | C 58,40, H 3,85, N 2,43  | C 58,17, H 3,76, N 2,32  |
| 11 | C 56,22, H 3,67, N 2,43  | C 56,03, H 3,65, N 2,16  |
| 12 | C 54,21, H 3,57, N 2,26  | C 54,05, H 3,47, N 2,08  |
| 13 | C 72,63, H 4,88, N 3,39  | C 72,50, H, 5,00, N 3,14 |
| 14 | C 62,26, H 3,76, N 2,90  | C 62,00, H 3,48, N, 2,56 |
| 15 | C 57,00, H 3,44, N 2,66  | C 57,07, H 3,12, N 2,46  |
| 16 | C 60,54, H 3,52, N 2,72  | C 60,28, H 3,40, N 2,56  |
| 17 | C 58,11, H 3,32, N 2,71  | C 57,90, H 3,12, N 2,58  |
| 18 | C 55,73, H 3,24, N 2,50  | C 55,64, H 3,07, N 2,42  |
| 19 | C 69,93, H 4,69, N 3,26  | C 70,02, H 4,50, N 3,03  |

|           |                            |                         |
|-----------|----------------------------|-------------------------|
| <b>20</b> | C 60.26, H 3,64, N 2.81    | C 60,15, H 3,44 N 2,63  |
| <b>21</b> | C 55.32, H 3,34, N 2.58    | C 55,28, H 3,17, N 2,24 |
| <b>22</b> | C, 68,06; H, 4,21; N, 4,18 | C 68,12, H 4,24, N 4,28 |
| <b>23</b> | C, 56,46; H, 2,99; N, 3,47 | C 56,69, H 2,90, N 3,68 |
| <b>24</b> | C, 54,88; H, 2,76; N, 3,20 | C 54,65, H 2,56, N 3,45 |
| <b>25</b> | C, 52,03; H, 2,53; N, 3,19 | C 51,80, H 2,33, N 3,43 |
| <b>26</b> | C, 49,82; H, 2,51; N, 2,90 | C 49,98, H 2,40, N 3,18 |

## Příklady farmaceutických přípravků – tablet

Při výrobě pevných lékových forem se postupuje technologií obvyklou v tomto oboru, tedy vlhkou či suchou granulací, která je odborníkovi v oboru dostatečně známa. Jsou využívány běžné a zavedené pomocné látky a přísady dodávající lékové formě požadované fyzikální vlastnosti.

### Příklady na suchou granulaci

#### Příklad 1: obsah léčivé látky 100 mg v tabletě

Léčivá látka obecného vzorce I (16) 0,1

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| Mikrokrystalická celulóza     | 0,075  |
| Sodná sůl karboxymethylškrobu | 0,0035 |
| Magnesium-stearát             | 0,0005 |
| Koloidní oxid křemičitý       | 0,0005 |

#### Příklad 2: obsah léčivé látky 200 mg v tabletě

Léčivá látka obecného vzorce I (24) 0,2

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| Mikrokrystalická celulóza     | 0,095 |
| Sodná sůl karboxymethylškrobu | 0,007 |
| Magnesium-stearát             | 0,001 |
| Koloidní oxid křemičitý       | 0,001 |

#### Příklad 3: obsah léčivé látky 300 mg v tabletě

Léčivá látka obecného vzorce I (4) 0,3

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| Mikrokrystalická celulóza     | 0,115  |
| Sodná sůl karboxymethylškrobu | 0,0105 |
| Magnesium-stearát             | 0,0015 |
| Koloidní oxid křemičitý       | 0,0015 |

#### Příklad 4: obsah léčivé látky 400 mg v tabletě

Léčivá látka obecného vzorce I (6) 0,4

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| Mikrokrystalická celulóza     | 0,135 |
| Sodná sůl karboxymethylškrobu | 0,014 |
| Magnesium-stearát             | 0,002 |

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| Koloidní oxid křemičitý | 0,002 |
|-------------------------|-------|

Příklad 5: obsah léčivé látky 500 mg v tabletě

|                                    |        |
|------------------------------------|--------|
| Léčivá látka obecného vzorce I (5) | 0,5    |
| Mikrokrystalická celulóza          | 0,155  |
| Sodná sůl karboxymethylškrobu      | 0,0175 |
| Magnesium-stearát                  | 0,0025 |
| Koloidní oxid křemičitý            | 0,0025 |

Léčivá látka se smísí a homogenně promísí s jednotlivými pomocnými látkami tabletoviny a směs se obvyklým způsobem tabletuje na tabletovacím lisu.

Příklady pro vlhkou granulaci

Příklad 6: obsah léčivé látky 100 mg v tabletě

|                                     |        |
|-------------------------------------|--------|
| Léčivá látka obecného vzorce I (26) | 0,1    |
| Bramborový škrob                    | 0,048  |
| Laktosa                             | 0,027  |
| Sodná sůl karboxymethylškrobu       | 0,0035 |
| Povidon                             | 0,003  |
| Talek                               | 0,002  |
| Magnesium-stearát                   | 0,0005 |

Příklad 7: obsah léčivé látky 200 mg v tabletě

|                                     |         |
|-------------------------------------|---------|
| Léčivá látka obecného vzorce I (17) | 0,2     |
| Bramborový škrob                    | 0,060   |
| Laktosa                             | 0,034   |
| Sodná sůl karboxymethylškrobu       | 0,007   |
| Povidon                             | 0,006   |
| Talek                               | 0,004   |
| Magnesium-stearát                   | 0,00075 |

Příklad 8: obsah léčivé látky 300 mg v tabletě

|                                     |       |
|-------------------------------------|-------|
| Léčivá látka obecného vzorce I (16) | 0,3   |
| Bramborový škrob                    | 0,072 |

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| Laktosa                       | 0,041  |
| Sodná sůl karboxymethylškrobu | 0,0105 |
| Povidon                       | 0,009  |
| Talek                         | 0,006  |
| Magnesium-stearát             | 0,001  |

Příklad 9: obsah léčivé látky 400 mg v tabletě

Léčivá látka obecného vzorce I (24) 0,4

|                               |         |
|-------------------------------|---------|
| Bramborový škrob              | 0,084   |
| Laktosa                       | 0,048   |
| Sodná sůl karboxymethylškrobu | 0,014   |
| Povidon                       | 0,012   |
| Talek                         | 0,008   |
| Magnesium-stearát             | 0,00125 |

Příklad 10: obsah léčivé látky 500 mg v tabletě

Léčivá látka obecného vzorce I (25) 0,5

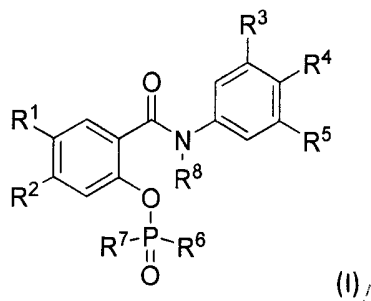
|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| Bramborový škrob              | 0,096  |
| Laktosa                       | 0,056  |
| Sodná sůl karboxymethylškrobu | 0,018  |
| Povidon                       | 0,015  |
| Talek                         | 0,012  |
| Magnesium-stearát             | 0,0015 |

Léčivá látka se postupně smíchá s laktosou a škrobem, směs se zgranuluje povidonem, vysušený granulát se smísí se sodnou solí karboxymethylškrobu, stearanem hořečnatým a talkem a vzniklá směs se obvyklým způsobem tabletuje na tabletovacím lisu.

## PATENTOVÉ NÁROKY

*21 2014 415*

1. Substituovaný derivát kyslíkatých kyselin fosforu obecného vzorce I



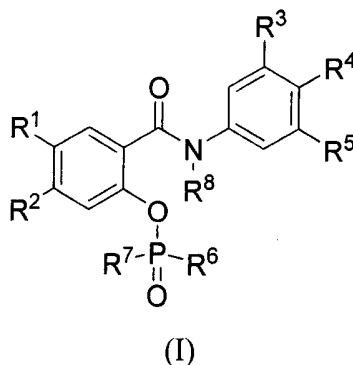
kde  $R^1, R^2$  znamená H, halogen, nebo  $\text{NO}_2$ ;  $R^3, R^4$  znamená H, halogen,  $\text{NO}_2$ , nebo  $\text{CF}_3$ ;  $R^5$  znamená H, halogen, nebo  $\text{NO}_2$ ;  $R^6$  znamená  $\text{C}_2$  až  $\text{C}_{16}$  alkyl,  $\text{C}_6$  až  $\text{C}_{18}$  aryl,  $\text{C}_6$  až  $\text{C}_{18}$  aryloxy, nebo  $\text{C}_6$  až  $\text{C}_{18}$  aryl  $\text{C}_2$  až  $\text{C}_{16}$  alkyloxy;  $R^7$  ~~ne~~  $\text{C}_6$  až  $\text{C}_{18}$  aryl,  $\text{C}_6$  až  $\text{C}_{18}$  aryloxy,  $\text{C}_6$  až  $\text{C}_{18}$  aryl  $\text{C}_2$  až  $\text{C}_{16}$  alkyloxy, nebo chybí;  $R^8$  znamená H nebo je jednoduchou vazbou na fosfor pro použití jako antituberkulotikum a/nebo antimykobakteriální léčivo.

2. Použití substituovaného derivátu kyslíkatých kyselin fosforu obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva k léčení tuberkulózy a/nebo jiných mykobakteriálních infekcí.

3. Farmaceutický přípravek vyznačující se tím, že obsahuje jako účinnou složku substituovaný derivát kyslíkatých kyselin fosforu obecného vzorce I podle nároku 1.

4. Farmaceutický přípravek podle nároku 3, vyznačující se tím, že obsahuje jeden nebo více farmaceuticky přijatelných excipientů.

5. Substituovaný derivát kyslíkatých kyselin fosforu obecného vzorce I



kde  $R^1, R^2$  znamená H, halogen, nebo  $\text{NO}_2$ ;  $R^3, R^4$  znamená H, halogen,  $\text{NO}_2$ , nebo  $\text{CF}_3$ ;  $R^5$  znamená H, halogen, nebo  $\text{NO}_2$ ;  $R^6$  znamená  $\text{C}_2$  až  $\text{C}_{16}$  alkyl,  $\text{C}_6$  až  $\text{C}_{18}$  aryl,  $\text{C}_6$  až  $\text{C}_{18}$

aryloxy, nebo  $C_6$  až  $C_{18}$  aryl  $C_2$  až  $C_{16}$  alkyloxy;  $R^7$  znamená  $C_6$  až  $C_{18}$  aryl,  $C_6$  až  $C_{18}$  aryloxy,  $C_6$  až  $C_{18}$  aryl  $C_2$  až  $C_{16}$  alkyloxy, nebo chybí;  $R^8$  znamená H nebo je jednoduchou vazbou na fosfor, s tou výhradou, že když  $R^6$  je fenyl,  $R^7$  chybí a současně  $R^8$  je jednoduchou vazbou na fosfor, pak alespoň jeden ze substituentů  $R^1$  až  $R^5$  není vodíkem.

6. Substituovaný derivát kyslíkatých kyselin fosforu obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , a  $R^7$  mají výše uvedený význam,  $R^8$  je vodík.

7. Substituovaný derivát kyslíkatých kyselin fosforu obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  mají výše uvedený význam,  $R^8$  je jednoduchou vazbou na fosfor a  $R^7$  chybí.