

# PATENTOVÝ SPIS

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2008-589**  
(22) Přihlášeno: **02.09.1997**  
(30) Právo přednosti: **04.09.1996 US 08/707776**  
**03.07.1997 US 08/888350**  
(40) Zveřejněno: **11.08.1999**  
**(Věstník č. 8/1999)**  
(47) Uděleno: **23.08.2012**  
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **03.10.2012**  
**(Věstník č. 40/2012)**  
(86) PCT číslo: **PCT/US1997/015506**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/009978**

(11) Číslo dokumentu:

**303 474**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:  
**C07H 17/08** (2006.01)  
**A61K 31/7048** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:  
WO 97/17356 A; WO 93/21200 A.

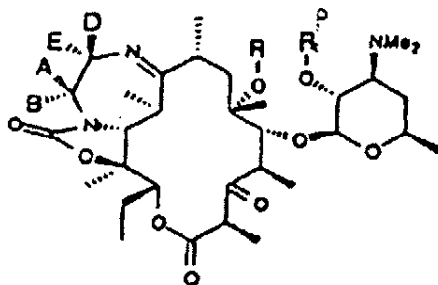
(73) Majitel patentu:  
ABBOTT LABORATORIES, 60064 Abbott Park Road,  
IL, US

(72) Původce:  
Or Yat Sun, 60048 Libertyville, IL, US  
Ma Zhenkun, 60031 Gurnee, IL, US  
Clark Richard F., 60060 Mundelein, IL, US  
Chu Daniel T., 95051 Santa Clara, CA, US  
Plattner Jacob J., 60048 Libertyville, IL, US

(74) Zástupce:  
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,  
známková a advokátní kancelář, JUDr. Ing. Michal  
Guttman, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:  
**6-O-substituovaný ketolidový derivát  
erythromycinu, způsob jeho přípravy, jeho  
použití a farmaceutická kompozice ho  
obsahující**

(57) Anotace:  
Řešení se týká antimikrobiálních sloučenin 6-O-  
substituovaných ketolidů majících vzorec IV, stejně jako  
jejich farmaceuticky přijatelných solí; farmaceutických  
prostředků obsahujících takové sloučeniny; jejich použití pro  
přípravu léčivého přípravku pro kontrolu bakteriální infekce u  
savců a způsobů pro přípravu takových sloučenin.



(v)

CZ 303474 B6

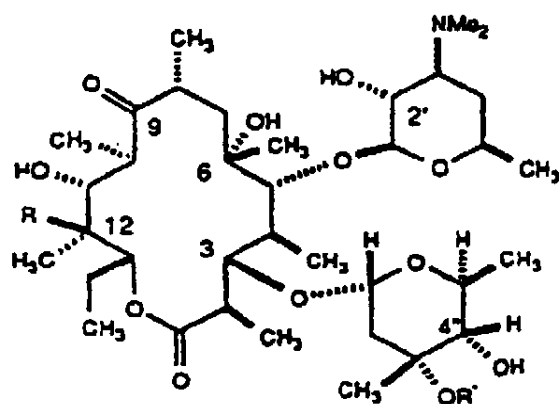
**6-O-substituovaný ketolidový derivát erythromycinu, způsob jeho přípravy, jeho použití a farmaceutická kompozice ho obsahující**

5 Oblast techniky

[0001] Předkládaný vynález se týká nových semi-syntetických makrolidů majících antibakteriální aktivitu, farmaceutických kompozic obsahujících tyto sloučeniny a jejich použití při léčení. Přesněji se předkládaný vynález týká 6-O-substituovaných ketolidových derivátů erythromycinu, kompozic obsahujících tyto sloučeniny a jejich použití při léčení bakteriálních infekcí.

Dosavadní stav techniky

15 [0002] Erythromyciny A až D, představované vzorcem I



(I)

Erythromycin

|   | R'  | R''              |
|---|-----|------------------|
| A | -OH | -CH <sub>3</sub> |
| B | -H  | -CH <sub>3</sub> |
| C | -OH | -H               |
| D | -H  | -H               |

20 jsou dobře známými i účinnými antibakteriálními prostředky, které jsou ve velkém rozsahu používány pro léčbu a prevenci bakteriálních infekcí. Nicméně, jako u jiných antibakteriálních prostředků, byly identifikovány bakteriální kmeny resistantní nebo nedostatečně citlivé na erythromycin. Dále na erythromycin A také pouze slabou aktivitu proti gramnegativním bakteriím. Proto trvá potřeba identifikace nových derivátů erythromycinu, které budou mít zlepšenou antibakteriální aktivitu, budou méně náchylné ke vzniku resistance, budou mít požadovanou aktivitu proti gramnegativním bakteriím, nebo budou mít neočekávanou selektivitu proti cílovým mikroorganismům. V důsledku toho připravili mnozí výzkumníci chemické deriváty erythromycinu s cílem získat analogy mající modifikované nebo zlepšené profily antibiotické aktivity.

30 [0003] Patent US 5 444 051 popisuje 6-O-substituované deriváty 3-oxoerythromycinu A, ve kterých jsou substituenty vybrány ze skupiny zahrnující alkyl, -CONH<sub>2</sub>, CONHC(O)alkyl a -CONHSO<sub>2</sub>alkyl. PCT přihláška WO 97/10251, publikovaná 20. března 1997, popisuje 6-O-methyl-3-deskladinosové deriváty erythromycinu.

35 [0004] Evropská patentová přihláška EP 596 802, publikovaná 11. května 1994, popisuje bicyklické deriváty 6-O-methyl-3-oxoerythromycinu A.

[0005] PCT přihláška WO 92/09614, publikovaná 11. června 1992, popisuje tricyklické deriváty 6-O-methylerythromycinu A.

40 [0006] Patentová přihláška EP-A 048 741 popisuje deriváty erythromycinu, jejich přípravu, vzniklé meziprodukty a jejich aplikaci jako léčebných prostředků. Nicméně erythromycinová

analoga publikovaná v předloženém vynálezu neobsahují  $C_9N-C_{11}N$  spojující (můstkovou) skupinu.

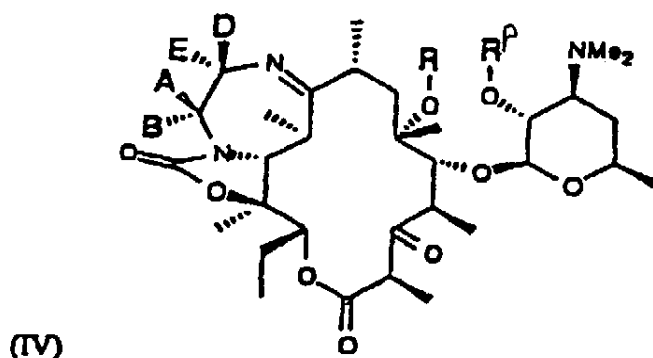
[0007] PCT přihláška WO-A 97/17356 popisuje tricyklické erythromycinové sloučeniny a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, ale není zde specifické vysvětlení, ve kterém substituent R je jiný než  $OCH_3$ .

[0008] Patentová přihláška EP-A 0 638 585 popisuje deriváty erythromycinu, zejména pak deriváty 5-O-desosaminylerythronolidu, jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou a meziproducty pro jejich přípravu. Tyto sloučeniny pouze obsahují 6-O-Me.

#### Podstata vynálezu

[0009] Předkládaný vynález obsahuje novou třídu 6-O-substituovaných derivátů erythromycinu, které mají zvýšenou stabilitu vůči kyselinám vzhledem k erythromycinu A a 6-O-methylethromycinu A a které mají zvýšenou aktivitu pro gramnegativní bakterie a grampozitivní bakterie rezistentní na makrolidy.

[0010] V jednom provedení obsahuje předkládaný vynález sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující: 6-O-substituovaný ketolidový derivát erythromycinu mající vzorec IV



nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, ve které

$R^P$  je vodík nebo benzoyl skupina;

R je vybráno ze skupiny sestávající z

(1) methyly substituovaného částí vybranou ze skupiny sestávající z

- (a) CN,
- (b) F,
- (c) arylu,
- (d) substituovaného arylu,
- (e) heteroarylu, a
- (f) substituovaného heteroarylu,

(2)  $C_2-C_{10}$ alkyly substituovaného jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z

- (a) hydroxy skupiny,

(b)  $-NR^{13}R^{14}$ , kde  $R^{13}$  a  $R^{14}$  jsou vybrány ze skupiny sestávající z

- (i) vodíku,
- (ii)  $C_1-C_{12}$ alkylu,
- (iii)  $C_1-C_{12}$ alkylu substituovaného arylem,
- (iv)  $C_1-C_{12}$ alkylu substituovaného substituovaným arylem,
- (v)  $C_1-C_{12}$ alkylu substituovaného heteroarylem, a
- (vi)  $C_1-C_{12}$ alkylu substituovaného substituovaným heteroarylem,

(c)  $=N-O-R^{10}$ , kde  $R^{10}$  je vodík,  $C_1-C_3$ -alkyl, arylem substituovaný  $C_1-C_3$ -alkyl nebo heteroarylem substituovaný  $C_1-C_3$ -alkyl,

- (d)  $-C\equiv N$ ,
- (e) arylu,
- (f) substituovaného arylu,
- (g) heteroarylu, a
- (h) substituovaného heteroarylu,

(3)  $C_3$ -alkenylu nesubstituovaného nebo substituovaného částí vybranou ze skupiny sestávající z

- (a) arylu,
- (b) substituovaného arylu,
- (c) heteroarylu, a
- (d) substituovaného heteroarylu;

a

A, B, D a E, s podmínkou, že alespoň dvě z A, B, D a E jsou vodík, jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z:

- (a) vodíku;
- (b)  $C_1-C_6$ alkylu, případně substituovaného jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z:
  - (i) arylu; a
  - (ii) substituovaného arylu;
- (c) arylu; a
- (d) substituovaného arylu;

nebo

může jakýkoliv pár substituentů sestávající z AB, AD, AE, BD, BE nebo DE spolu s atomem nebo atomy, na které jsou navázány, tvořit 3 až 7 členný kruh;

kde aryl je fenylová, naftylová, tetrahydronaftylová, indanylová nebo indenylová skupina;

kde heteroaryl je cyklický aromatický radikál mající 5 až 10 atomů v kruhu, z kterých alespoň jeden atom kruhu je vybrán z S, O a N;

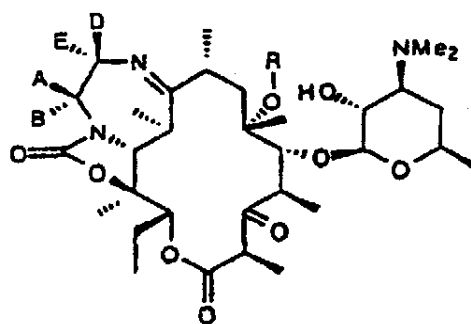
- 5 kde substituovaný aryl je aryllová skupina substituovaná nezávislou náhradou jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku Cl, Br, F, I, OH, CN, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>alkyl skupinou, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>alkoxy skupinou, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>alkoxy skupinou substituovanou arylem, halogenalkyl skupinou, thioalkoxy skupinou, amino skupinou, alkylamino skupinou, dialkylamino skupinou, merkpto skupinou, nitro skupinou, karboxaldehydem, karboxy skupinou, alkoxykarbonylem, karboxamidem, arylem, heteroarylem, nebo  
10 heterocykloalkylem, a kde substituované aryllové skupiny zahrnují tetrafluorfenyl a pentafluorfenyl; a

- kde substituovaný heteroaryl je heteroarylová skupina substituovaná nezávislou náhradou jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku Cl, Br, F, I, OH, CN, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>alkyl skupinou, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>alkoxy skupinou, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>alkoxy skupinou substituovanou arylem, halogenalkyl skupinou, thioalkoxy skupinou,  
15 amino skupinou, alkylamino skupinou, dialkylamino skupinou, merkpto skupinou, nitro skupinou, karboxaldehydem, karboxy skupinou, alkoxykarbonylem, karboxamidem, arylem, heteroarylem, nebo heterocykloalkylem.

- 20 [0011] Dalším aspektem vynálezu je farmaceutická kompozice, která obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

- [0012] Ještě dalším aspektem předloženého vynálezu je použití výše uvedené sloučeniny vzorce IV pro přípravu léčivého prostředku pro kontrolu bakteriální infekce u savců.

- 25 [0013] Výhodným provedením sloučeniny vzorce IV jsou sloučeniny vzorce VII,



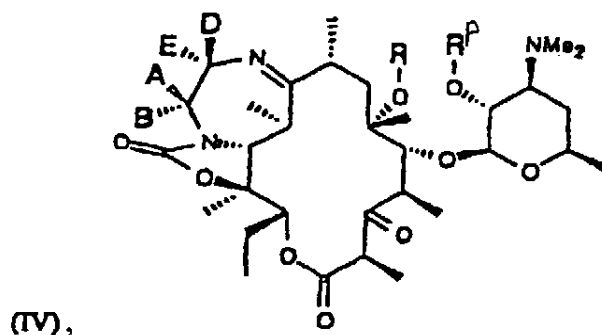
(VII),

- 30 ve kterém A, B, D, E a R mají význam definovaný v nároku 1.

[0014] Výhodným provedením sloučeniny vzorce VII, je taková, která je vybrána ze skupiny sestávající z

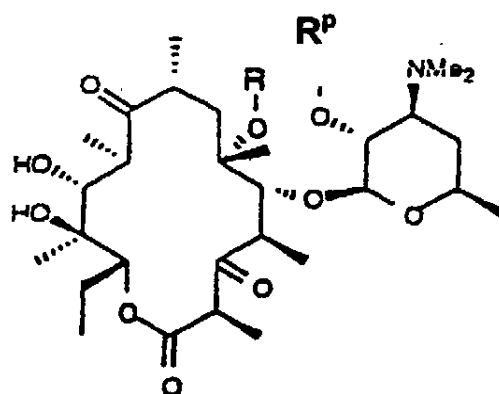
- 35 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je allyl;  
Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;  
Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je –CH<sub>2</sub>CH=NOH;  
Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;  
Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je –CH<sub>2</sub>F;  
40 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je –CH<sub>2</sub>CN;  
Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je –CH<sub>2</sub>CH(OH)CN;  
Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je –CH<sub>2</sub>–fenyl;

- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2-(4\text{-pyridyl})$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2-(4\text{-chinolyl})$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-pyridyl})$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chlorfenyl})$ ;  
 5 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-fluorfenyl})$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-methoxyfenyl})$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-fenyl}$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-pyridyl})$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-pyridyl})$ ;  
 10 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chinolyl})$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-chinolyl})$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5\text{-chinolyl})$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(5\text{-chinolyl})$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-benzoxazolyl})$ ;  
 15 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-benzimidazolyl})$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(8\text{-chinolyl})$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-fenyl}$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-(4\text{-pyridyl})$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-(4\text{-chinolyl})$ ;  
 20 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-(2\text{-chlorfenyl})$ ;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B a E jsou H, D je benzyl, R je allyl;  
 Sloučeninu vzorce VII: A je benzyl, B, D a E jsou H, R je allyl;  
 Sloučeninu vzorce VII: A a E jsou fenyl, B a D jsou H, R je allyl;  
 Sloučeninu vzorce VII: A je methyl, B, D a E jsou H, R je allyl;  
 25 Sloučeninu vzorce VII: A a D jsou methyl, B a E jsou H, R je allyl;  
 Sloučeninu vzorce VII: A a E dohromady jsou  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , B a D jsou H, R je allyl;  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$ ; a  
 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je 3-(3-chinolyl)propyl.  
 30 [0015] Dalším aspektem předloženého vynálezu je způsob přípravy sloučeniny mající vzorec IV

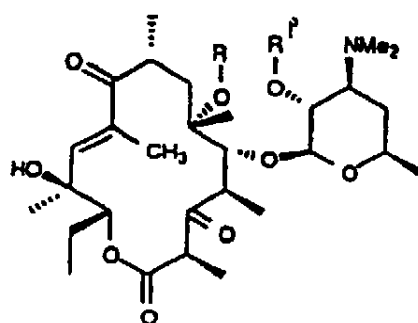


ve kterém  $R^p$ , R, A, B, D a E mají význam definovaný v nároku 1, spočívající v tom, že zahrnuje

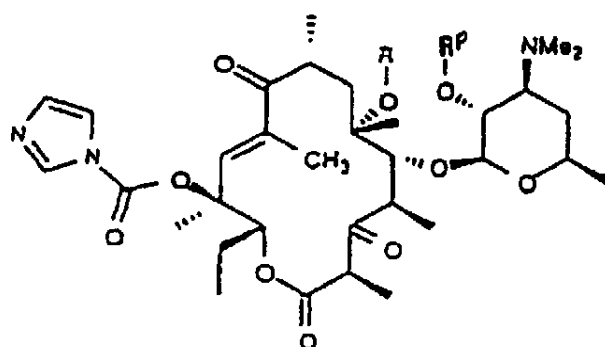
(a) reakci sloučeniny vzorce



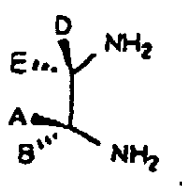
ve kterém R má shora definovaný význam a  $R^p$  je skupina chránící hydroxy funkci, s anhydridem methansulfonové kyseliny v pyridinu, poté reakci methansulfonylderivátu s aminem za vzniku sloučeniny mající vzorec



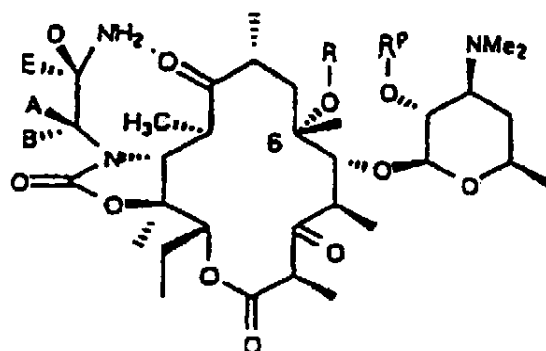
(b) reakci sloučeniny z kroku (a) s hydridem alkalického kovu a karbonyldiimidazolem za vzniku sloučeniny mající vzorec



(c) reakci sloučeniny z kroku (b) s diaminem majícím vzorec



ve kterém A, B, D a E mají shora uvedený význam, za vzniku sloučeniny mající vzorec

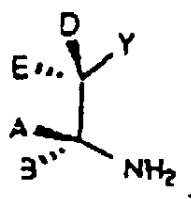


5 a

(d) cyklizaci sloučeniny z kroku (c) se zředěnou anorganickou nebo organickou kyselinou, případně odstranění chránicích skupin a izolaci požadované sloučeniny.

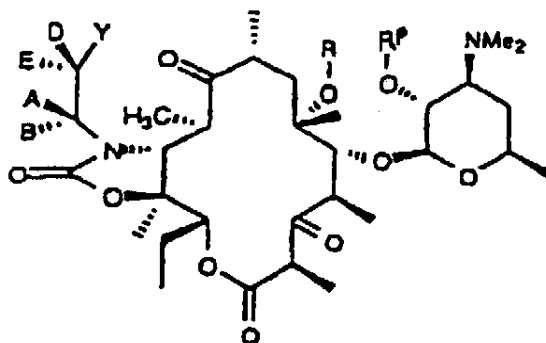
10 [0016] Výhodným provedením způsobu podle vynálezu je postup, ve kterém kroky (c) a (d) jsou nahrazeny kroky (c)–(f) sestávající z

(c) reakce sloučeniny z kroku (b) s aminem majícím vzorec



15

ve kterém A, B, D a E mají význam definovaný v nároku 1 a Y je hydroxy skupina, za vzniku sloučeniny mající vzorec

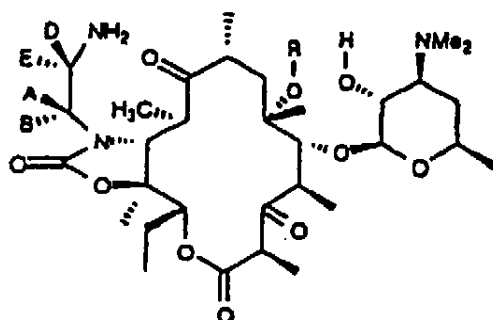


20

(d) reakci sloučeniny z kroku (c) s trifenyfosfinem a difenyfosforylazidem a diethylazodikarboxylátem v tetrahydrofuranu za vzniku sloučeniny, ve které Y je N<sub>3</sub>, a odstranění chránicích skupin za vzniku sloučeniny, ve které Y je N<sub>3</sub> a R<sup>p</sup> je H;

25

(e) reakci sloučeniny z kroku (d) s redukčním činidlem a hydridem dialkylhlinitým za vzniku sloučeniny mající vzorec

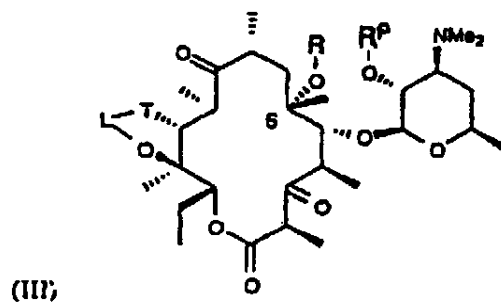
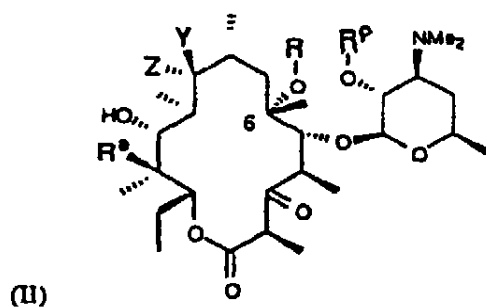


a

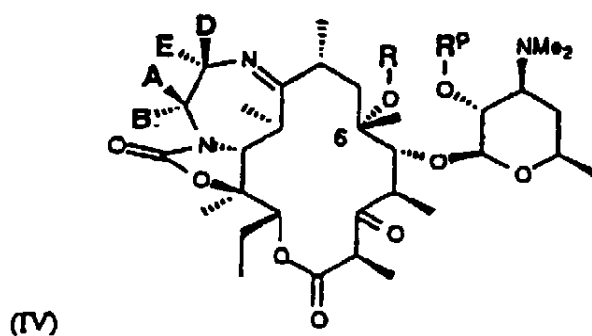
- 5 (f) cyklizaci sloučeniny z kroku (e) s anorganickou nebo organickou kyselinou a izolaci požadované sloučeniny.

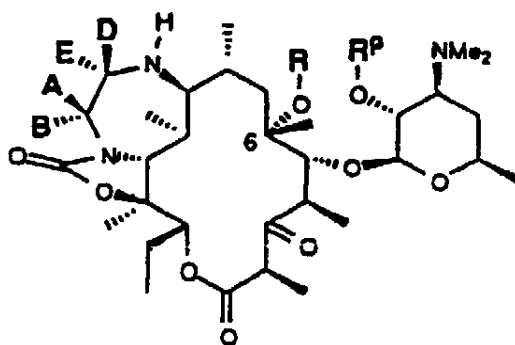
10 [0017] Dále se uvádějí i související sloučeniny 6-*O*-substituovaných makrolidových derivátů vzorce II, III, IV, V, případně vzorce VI, VII, VIII i IX stejných původců, protože v dalším testu budou uvedeny odkazy na tyto sloučeniny.

[0018] Popisuje se zde i způsob přípravy těchto derivátů vzorce II, III, IV, IV-A a V, jakož i VI, VII, VIII i IX nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery nebo proléčiva:



15

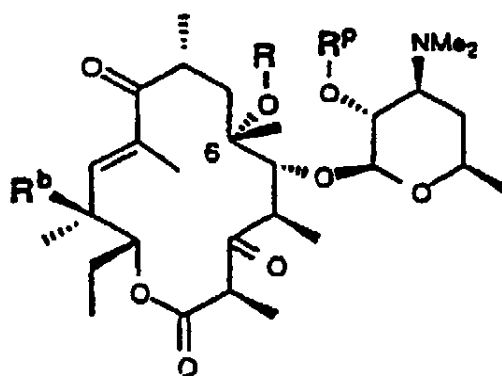




(TV-A)

;

a



(V)

;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery nebo proléčiva, kde buď

5

Y a Z dohromady definují skupinu X, kde

X je vybráno ze skupiny zahrnující

10

(1) = O;

(2) = N-OH;

(3) = N-O-R<sup>1</sup>, kde R<sup>1</sup> je vybrán ze skupiny zahrnující:

(a) nesubstituovaný C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>alkyl,

15

(b) C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>alkyl substituovaný arylem,

(c) C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>alkyl substituovaný substituovaným arylem,

(d) C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>alkyl substituovaný heteroarylem,

(e) C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>alkyl substituovaný substituovaným heteroarylem,

(f) C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>cykloalkyl, a

20

(g) -Si-(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) a (R<sup>4</sup>), kde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> jsou každý nezávisle vybrány z C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>alkylu a arylu; a

(4) = N-O-C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-O-R<sup>1</sup>, kde R<sup>1</sup> má shora definovaný význam a R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující:

25

(a) vodík,

(b) nesubstituovaný C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>alkyl,

(c) C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>alkyl substituovaný arylem,

- (d)  $C_1-C_{12}$ alkyl substituovaný substituovaným arylem,
- (e)  $C_1-C_{12}$ alkyl substituovaný heteroarylem,
- (f)  $C_1-C_{12}$ alkyl substituovaný substituovaným heteroarylem nebo

5 tvoří  $R^5$  a  $R^6$  dohromady s atomem, na který jsou navázány,  $C_3-C_{12}$ cykloalkylový kruh;  
nebo

jeden z Y a Z je vodík a druhý je vybrán ze skupiny zahrnující

- 10 (1) vodík,
- (2) hydroxyskupinu,
- (3) chráněnou hydroxyskupinu, a
- (4)  $NR^7R^8$ , kde  $R^7$  a  $R^8$  jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík a  $C_1-C_6$ alkyl, nebo tvoří  $R^7$  a  $R^8$  dohromady s atome dusíku, na který jsou navázány, 3- až 7-členný kruh, který může, pokud se jedná o 5-ti až 7 členný kruh, případně obsahovat heterofunkční skupinu vybranou ze skupiny zahrnující  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-N-(C_1-C_6alkyl)-$ ,  $-N(aryl)-$ ,  $-N(aryl-C_1-C_6alkyl)-$ ,  $-N(substituovaný\ aryl-C_1-C_6alkyl)-$ ,  $-N(heteroaryl)-$ ,  $-N(heteroaryl-C_1-C_6alkyl)-$ ,  $-N(substituovaný\ heteroaryl-C_1-C_6alkyl)-$  a  $-S-$  nebo  $-S(O)_n-$ , kde n je 1 nebo 2,

20  $R^a$  je vodík nebo hydroxyskupina;

$R^b$  je vybrán ze skupiny sestávající z hydroxylové skupiny,  $-O-C(O)-NH_2-$  a  $-O-C(O)-$ imidazoly;

25  $R^p$  je vodík nebo skupina chránící hydroxylovou funkci;

L je methylen nebo karbonyl, s podmínkou, že pokud L je methylen, tak T je  $-O-$ ,

30 T je vybráno ze skupiny zahrnující  $-O-$ ,  $-NH-$  a  $-N(W-R^d)-$ , kde

W chybí nebo je vybráno ze skupiny zahrnující  $-O-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-N=CH-$  a  $-NH-$ ; a

$R^d$  je vybrán ze skupiny zahrnující

- 35 (1) vodík,
- (2)  $C_1-C_6$ alkyl volitelně substituovaný jedním nebo i více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující:
- 40 (a) aryl,
- (b) substituovaný aryl,
- (c) heteroaryl,
- (d) substituovaný heteroaryl,
- (e) hydroxyskupinu,
- 45 (f)  $C_1-C_6$ alkoxyskupinu,
- (g)  $NR^7R^8$ , kde  $R^7$  a  $R^8$  mají shora definovaný význam, a
- (h)  $CH_2-M-R^9$ , kde M je vybráno ze skupiny zahrnující
- (i)  $-C(O)-NH-$ ,

- (ii)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ,  
 (iii)  $-\text{NH}-$ ,  
 (iv)  $-\text{N}=-$ ,  
 (v)  $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ ,  
 5 (vi)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ,  
 (vii)  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ,  
 (viii)  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ,  
 (ix)  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ,  
 (x)  $-\text{O}-$ ,  
 10 (xi)  $-\text{S}(\text{O})_n-$ , kde  $n$  je 0, 1 nebo 2,  
 (xii)  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ,  
 (xiii)  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ , a  
 (xiv)  $-\text{C}(\text{O})-$ ,
- 15  $\text{R}^9$  je vybrán ze skupiny zahrnující
- (i)  $\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl, volitelně substituovaný substituentem vybraným ze skupiny zahrnující
- 20 (aa) aryl,  
 (bb) substituovaný aryl,  
 (cc) heteroaryl, a  
 (dd) substituovaný heteroaryl,
- 25 (ii) aryl,  
 (iii) substituovaný aryl,  
 (iv) heteroaryl,  
 (v) substituovaný heteroaryl, a  
 (vi) heterocykloalkyl,
- 30 (3)  $\text{C}_3-\text{C}_7$ -cykloalkyl,  
 (4) aryl,  
 (5) substituovaný aryl,  
 (6) heteroaryl, a  
 35 (7) substituovaný heteroaryl;
- $\text{R}$  je vybrán ze skupiny zahrnující
- (1) methyl substituovaný skupinou vybranou ze skupiny zahrnující
- 40 (a)  $\text{CN}$ ,  
 (b)  $\text{F}$ ,

- (c)  $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ , kde  $\text{R}^{10}$  je  $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl nebo arylem substituovaný  $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl nebo heteroarylem substituovaný  $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl,
- (d)  $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{10}$ , kde  $n$  je 0, 1 nebo 2 a  $\text{R}^{10}$  má shora definovaný význam,
- (e)  $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$ , kde  $\text{R}^{10}$  má shora definovaný význam,
- 5 (f)  $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ , kde  $\text{R}^{11}$  a  $\text{R}^{12}$  jsou nezávisle vybrány z vodíku,  $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkylu,  $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkylu substituovaného arylem, substituovaného arylu, heteroarylu, substituovaného heteroarylu,
- (g) aryl,
- (h) substituovaný aryl,
- 10 (i) heteroaryl, a
- (j) substituovaný heteroaryl,
- (2)  $\text{C}_2\text{--C}_{10}$ alkyl,
- 15 (3)  $\text{C}_2\text{--C}_{10}$ alkyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující
- (a) halogen,
- (b) hydroxyskupinu,
- 20 (c)  $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkoxyskupinu,
- (d)  $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkoxy- $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkoxyskupinu,
- (e) oxoskupinu,
- (f)  $-\text{N}_3$ ,
- (g)  $-\text{CHO}$ ,
- 25 (h)  $-\text{O}-\text{SO}_2\text{--}(\text{substituovaný } \text{C}_1\text{--C}_6\text{alkyl})$ ,
- (i)  $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ , kde  $\text{R}^{13}$  a  $\text{R}^{14}$  jsou vybrány ze skupiny zahrnující
- (i) vodík,
- (ii)  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ alkyl,
- 30 (iii) substituovaný  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ alkyl,
- (iv)  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ alkenyl,
- (v) substituovaný  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ alkenyl,
- (vi)  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ alkynyl,
- (vii) substituovaný  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ alkynyl,
- 35 (viii) aryl,
- (ix)  $\text{C}_3\text{--C}_8$ cykloalkyl,
- (x) substituovaný  $\text{C}_3\text{--C}_8$ cykloalkyl,
- (xi) substituovaný aryl,
- (xii) heterocykloalkyl,
- 40 (xiii) substituovaný heterocykloalkyl,
- (xiv)  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ alkyl substituovaný arylem,

- (xv)  $C_1-C_{12}$ alkyl substituovaný substituovaným arylem,  
 (xvi)  $C_1-C_{12}$ alkyl substituovaný heterocykloalkylem,  
 (xvii)  $C_1-C_{12}$ alkyl substituovaný substituovaným heterocykloalkylem,  
 (xviii)  $C_1-C_{12}$ alkyl substituovaný  $C_3-C_8$ cykloalkylem,  
 5 (xix)  $C_1-C_{12}$ alkyl substituovaný substituovaným  $C_3-C_8$ cykloalkylem,  
 (xx) heteroaryl,  
 (xxi) substituovaný heteroaryl,  
 (xxii)  $C_1-C_{12}$ alkyl substituovaný heteroarylem, a  
 (xxiii)  $C_1-C_{12}$ alkyl substituovaný substituovaným heteroarylem,  
 10 nebo tvoří  $R^{13}$  a  $R^{14}$  spolu s atomem, na který jsou navázány, 3 až 10 členný heterocykloalkylový kruh, který může být substituován jedním nebo více substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující
- 15 (i) halogen,  
 (ii) hydroxyskupinu,  
 (iii)  $C_1-C_3$ alkoxyskupinou,  
 (iv)  $C_1-C_3$ alkoxy- $C_1-C_3$ alkoxyskupinou,  
 (v) oxoskupinu,  
 20 (vi)  $C_1-C_3$ alkyl,  
 (vii) halogen- $C_1-C_3$ alkyl, a  
 (viii)  $C_1-C_3$ alkoxy- $C_1-C_3$ alkyl,
- (j)  $-CO_2R^{10}$ , kde  $R^{10}$  má shora definovaný význam,  
 25 (k)  $-C(O)NR^{11}R^{12}$ , kde  $R^{11}$  a  $R^{12}$  mají shora definovaný význam,  
 (l)  $=N-O-R^{10}$ , kde  $R^{10}$  má shora definovaný význam,  
 (m)  $-C\equiv N$ ,  
 (n)  $O-S(O)_nR^{10}$ , kde  $n$  je 0, 1 nebo 2 a  $R^{10}$  má shora definovaný význam,  
 (o) aryl,  
 30 (p) substituovaný aryl,  
 (q) heteroaryl,  
 (r) substituovaný heteroaryl,  
 (s)  $C_3-C_8$ cykloalkyl,  
 (t) substituovaný  $C_3-C_8$ cykloalkyl,  
 35 (u)  $C_1-C_{12}$ alkyl substituovaný heteroarylem,  
 (v) heterocykloalkyl,  
 (w) substituovaný heterocykloalkyl,  
 (x)  $NHC(O)R^{10}$ , kde  $R^{10}$  má shora definovaný význam,  
 (y)  $NHC(O)NR^{11}R^{12}$ , kde  $R^{11}$  a  $R^{12}$  mají shora definovaný význam,  
 40 (z)  $=N-NR^{13}R^{14}$ , kde  $R^{13}$  a  $R^{14}$  mají shora definovaný význam,

(aa) =N-R<sup>9</sup>, kde R<sup>9</sup> má shora definovaný význam,

(bb) =N-NHC(O)R<sup>10</sup>, kde R<sup>10</sup> má shora definovaný význam, a

(cc) =N-NHC(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, kde R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> mají shora definovaný význam;

5 (4) C<sub>3</sub>-alkenyl substituovaný částí vybranou ze skupiny zahrnující

(a) halogen,

(b) -CHO,

(c) -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, kde R<sup>10</sup> má shora definovaný význam,

10 (d) -C(O)-R<sup>9</sup>, kde R<sup>9</sup> má shora definovaný význam,

(e) -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, kde R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> mají shora definovaný význam,

(f) -C≡N,

(g) aryl,

(h) substituovaný aryl,

15 (i) heteroaryl,

(j) substituovaný heteroaryl,

(k) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cykloalkyl, a

(l) C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>alkyl substituovaný heteroarylem,

20 (5) C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>alkenyl;

(6) C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>alkenyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující

25 (a) halogen,

(b) C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>alkoxyskupinu,

(c) oxoskupinu,

(d) -CHO,

(e) -CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, kde R<sup>10</sup> má shora definovaný význam,

30 (f) -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, kde R<sup>11</sup> a R<sup>12</sup> mají shora definovaný význam,

(g) -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, kde R<sup>13</sup> a R<sup>14</sup> mají shora definovaný význam,

(h) =N-O-R<sup>10</sup>, kde R<sup>10</sup> má shora definovaný význam,

(i) -C≡N,

(j) O-S(O)<sub>n</sub>R<sup>10</sup>, kde n je 0, 1 nebo 2 a R<sup>10</sup> má shora definovaný význam,

35 (k) aryl,

(l) substituovaný aryl,

(m) heteroaryl,

(n) substituovaný heteroaryl,

(o) C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cykloalkyl,

40 (p) C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>alkyl substituovaný heteroarylem,

(q) NHC(O)R<sup>10</sup>, kde R<sup>10</sup> má shora definovaný význam,

- (r)  $\text{NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$ , kde  $\text{R}^{11}$  a  $\text{R}^{12}$  mají shora definovaný význam,  
 (s)  $=\text{N-NR}^{13}\text{R}^{14}$ , kde  $\text{R}^{13}$  a  $\text{R}^{14}$  mají shora definovaný význam,  
 (t)  $=\text{N-R}^9$ , kde  $\text{R}^9$  má shora definovaný význam,  
 (u)  $=\text{N-NHC(O)R}^{10}$ , kde  $\text{R}^{10}$  má shora definovaný význam, a  
 5 (v)  $=\text{N-NHC(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$ , kde  $\text{R}^{11}$  a  $\text{R}^{12}$  mají shora definovaný význam;
- (7)  $\text{C}_3\text{--C}_{10}$ alkynyl; a
- 10 (8)  $\text{C}_3\text{--C}_{10}$ alkynyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující
- (a) trialkylsilyl,  
 (b) aryl,  
 (c) substituovaný aryl,  
 15 (d) heteroaryl, a  
 (e) substituovaný heteroaryl;
- a
- 20 A, B, D a E, s podmínkou, že alespoň dvě z A, B, D a E jsou vodík, jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující:
- (a) vodík,
- 25 (b)  $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující:
- (i) aryl;  
 (ii) substituovaný aryl;  
 30 (iii) heteroaryl;  
 (iv) substituovaný heteroaryl;  
 (v) heterocykloalkyl;  
 (vi) hydroxyskupinu;  
 (vii)  $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkoxyskupinu;  
 35 (viii) halogen vybraný z Br, Cl, F nebo I; a  
 (ix)  $\text{NR}^7\text{R}^8$ , kde  $\text{R}^7$  a  $\text{R}^8$  mají shora definovaný význam;
- (c)  $\text{C}_3\text{--C}_7$ cykloalkyl;  
 (d) aryl;  
 40 (e) substituovaný aryl;  
 (f) heteroaryl;  
 (g) substituovaný heteroaryl;  
 (h) heterocykloalkyl; a

(i) skupinu vybranou z výše uvedeného bodu (b), která je dále substituovaná  $-M-R^9$ , kde M a  $R^9$  mají shora definovaný význam;

nebo

může kterýkoliv pár substituentů sestávajících z AB, AD, AE, BD, BE nebo DE spolu s atomem nebo atomy, na které jsou navázány, tvořit 3- až 7-členný kruh, volitelně obsahující heterofunkční skupinu vybranou ze skupiny zahrnující  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-N-(C_1-C_6\text{alkyl})-$ ,  $-N(\text{aryl})-$ ,  $-N(\text{aryl}-C_1-C_6\text{alkyl})-$ ,  $-N(\text{substituovaný aryl}-C_1-C_6\text{alkyl})-$ ,  $-N(\text{heteroaryl})-$ ,  $-N(\text{heteroaryl}-C_1-C_6\text{alkyl})-$ ,  $-N(\text{substituovaný heteroaryl}-C_1-C_6\text{alkyl})-$  a  $-S-$  nebo  $-S(O)_n-$ , kde n je 1 nebo 2,  $-C(O)-NH-$ ,  $-C(O)-NR^{12}$ , kde  $R^{12}$  má shora definovaný význam,  $-NH-C(O)-$ ,  $-NR^{12}-C(O)-$ , kde  $R^{12}$  má shora definovaný význam a  $-C(=NH)-NH-$ .

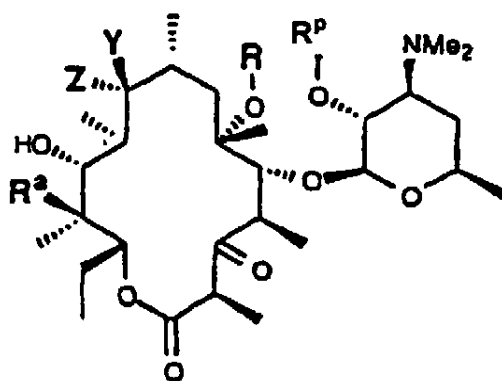
[0019] Předkládaný vynález také obsahuje farmaceutické kompozice obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny, jak je definován výše, v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

[0020] Sloučeniny podle vynálezu jsou určeny k léčení bakteriálních infekcí v hostitelském savci, který potřebuje takovou terapii, kde uvedenému savci je podáno terapeuticky účinné množství sloučeniny, jak je definována výše.

[0021] V dalším aspektu obsahuje předkládaný vynález způsob přípravy shora uvedených 6-O-substituovaných makrolidových derivátů vzorce II, III, I, IV-A a V.

Detailní popis vynálezu

[0022] Uvádí se zde sloučeniny vzorce II

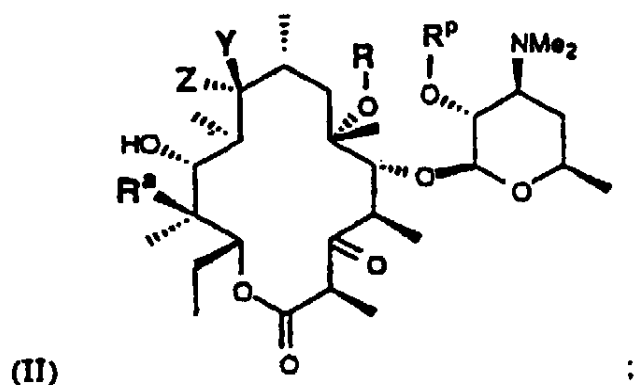


ve kterém X, Y, R, Ra a  $R^p$  mají shora uvedený význam.

[0023] Reprezentativní sloučeninou vzorce II je sloučenina vzorce (II), kde  $R^a$  je OH,  $R^p$  je benzoyl, R je allyl.

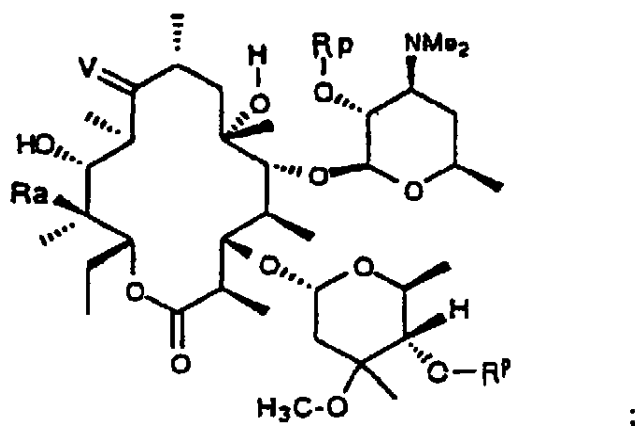
[0024] Ve výhodném provedení sloučenin vzorce II jsou sloučeniny, ve kterých  $R^a$  je hydroxy skupina a  $R^p$  je vodík.

[0025] Dále se uvádí způsob přípravy 6-O-substituovaných makrolidových sloučenin vzorce:

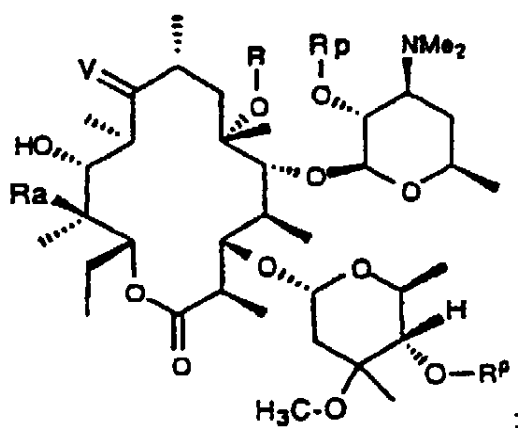


ve kterém Z, Y, R<sup>a</sup>, R<sup>p</sup> a R mají shora definovaný význam, přičemž zahrnuje:

- 5 (a) reakci sloučeniny vzorce



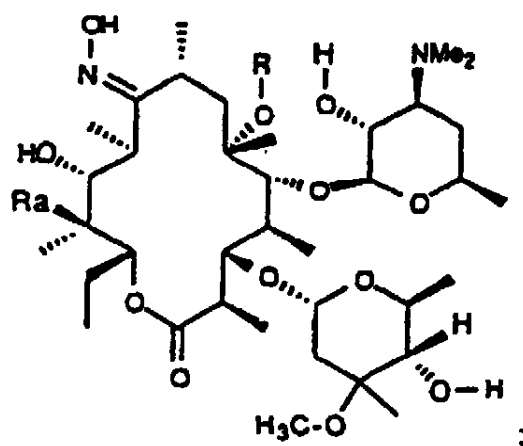
- 10 ve kterém R<sup>p</sup> je skupina chránící hydroxylovou funkci a V je =N-O-R<sup>1</sup> nebo =N-O-C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-O-R<sup>1</sup>, kde R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> mají shora definovaný význam, s báží v aprotickém rozpouštědle a po ní reakci s alkylačním činidlem za vzniku sloučeniny mající vzorec



- 15 ve kterém R<sup>a</sup> a R<sup>p</sup> mají shora definovaný význam a V je =N-O-R<sup>1</sup> nebo =N-O-C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)-O-R<sup>1</sup>, kde R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> a R<sup>6</sup> mají shora definovaný význam a R je „alkylová skupina“ odvozená od odpovídajícího alkylačního činidla;

- (b) odstranění chránících skupin z 2' a 4'' hydroxylové funkce za vzniku sloučeniny vzorce

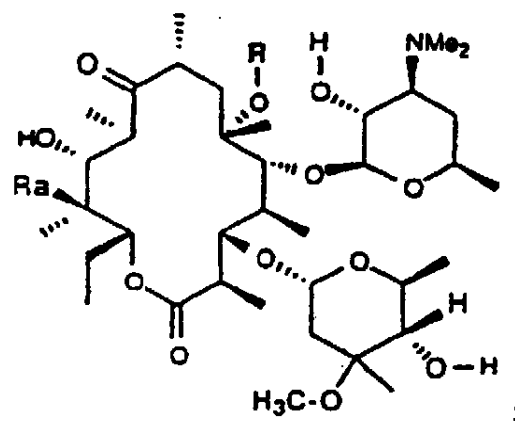
20



ve kterém  $R^a$  má shora definovaný význam a R je „alkylová skupina“ odvozená od odpovídajícího alkylačního činidla;

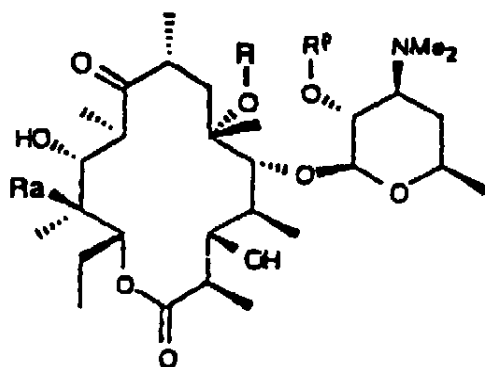
5

(c) deoximaci v přítomnosti kyseliny ve vhodném rozpouštědle za vzniku požadovaného meziproduktu majícího vzorec



10

(d) odstranění kladinosové části hydrolýzou s kyselinou a chránění 2' hydroxylové skupiny reakcí s činidlem chránícím hydroxylovou funkci za vzniku 3-hydroxy-erythromycinové sloučeniny mající vzorec



15

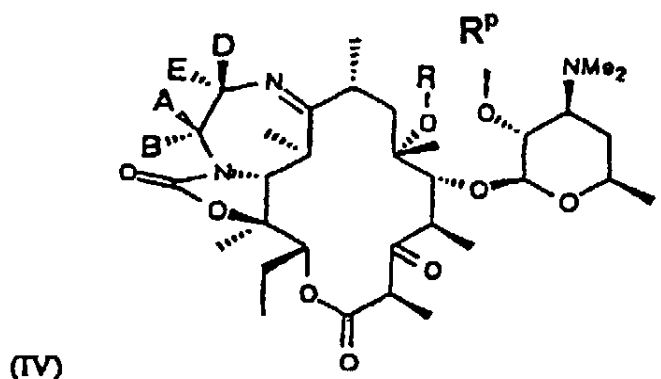
a

(e) oxidaci 3-hydroxylové skupiny, případně odstranění skupiny chránící 2'-hydroxylovou funkci a izolaci požadované sloučeniny.

20

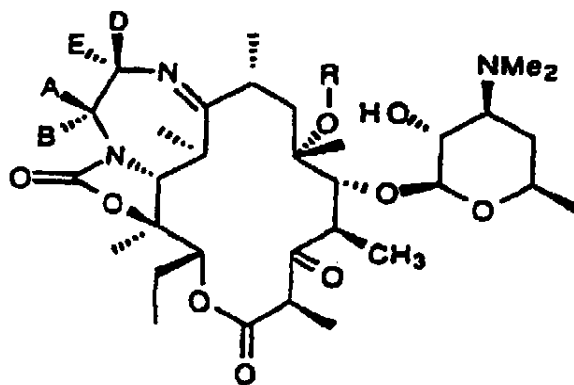
[0026] Ve výhodném provedení způsobu uvedeného výše je v kroku (a) báze vybrána ze skupiny sestávající z hydroxidu draselného, hydroxidu cesného, hydroxidu tetraalkylamonného, hydridu sodného, hydridu draselného, isopropoxidu draselného, *tert*-butoxidu draselného a isobutoxidu draselného, alkylační činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující allylbromid, propargylbromid, benzylbromid, 2-fluorethylbromid, 4-nitrobenzylbromid, 4-chlorbenzylbromid, 4-methoxybenzylbromid,  $\alpha$ -brom-*p*-tolunitril, cinnamylbromid, methyl-4-bromkrotonát, krotylbromid, 1-brom-2-penten, 3-brom-1-propenylfenyl-sulfon, 3-brom-1-trimethylsilyl-1-propyn, 3-brom-oktyn, 1-brom-2-butyln, 2-pikolylochlid, 3-pikolylochlid, 4-pikolylochlid, 4-brom-methylchinolin, bromacetonitril, epichlorhydrid, bromfluormethan, bromnitromethan, methylbromaceát, methoxymethylchlorid, bromacetamid, 2-bromacetofenon, 1-brom-2-butanon, bromchlor-methan, brommethyl-fenyl-sulfon, 1,3-dibrom-1-propen, allyl-*O*-tosylát, 3-fenylpropyl-*O*-trifluormethansulfonát a *n*-butyl-*O*-methansulfonát, a reakce je prováděna při teplotě od asi -15 do asi 50 °C po dobu od 0,5 hodiny do 10 dnů; v kroku (b) je odstranění chránicích skupin provedeno použitím kyseliny octové ve vodě a acetonitrilu; a v kroku (c) je deoximačním činidlem anorganická sloučenina obsahující oxid síry vybrána ze skupiny zahrnující hydrogensířičitan sodný, pyrosíran sodný, thiosíran sodný, síran sodný, hydrogensířičitan sodný, metahydrosířičitan sodný, dithioničitan sodný, thiosíran draselný a metahydrosířičitan draselný, nebo anorganická dusitanová sůl v přítomnosti kyseliny vybrána ze skupiny zahrnující dusitan sodný a dusitan draselný, a rozpouštědlo je vybráno ze skupiny zahrnující vodu, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, trimethylsilanol nebo směsi jednoho nebo více těchto rozpouštědel; v kroku (d) je činidlo chránící hydroxylovou funkci vybráno ze skupiny sestávající z trialkylsilylhalogenidu, acylanhydridu nebo acylhalogenidu; v kroku (e) je oxidační činidlo vybráno ze skupiny sestávající z *N*-chlorsukcinimid-dimethylsulfidu a karboimiddimethylsulfoxidu a případně je odstranění chránicích skupin provedeno mícháním v methanolu.

[0027] V provedení předloženého vynálezu jsou zahrnuty sloučeniny mající vzorec IV



ve kterém R, R<sup>p</sup>, A, B, D a E mají shora definovaný význam.

[0028] Ve výhodnějším provedení sloučenin vzorce IV podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny mající vzorec VII,



ve kterém A, B, D, E a R mají shora definovaný význam

- 5 [0029] Sloučeniny reprezentující provedení vzorce VII zahrnují, ale není to nikterak omezeno, ty sloučeniny, které byly uvedeny v odstavci [0014] výše.

[0030] Výhodné sloučeniny vzorce VII jsou ty sloučeniny, které jsou vybrány ze skupiny sestávající z:

10

Sloučeniny vzorce (VII): A, B, D a E jsou H, R je allyl;

Sloučeniny vzorce (VII): A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$ ; a

Sloučeniny vzorce (VII): A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-chinolyl})$ .

15

Definice

[0031] Následující termíny mají v předkládaném vynálezu a připojených patentových nárocích následující významy.

20

[0032] Termín „ $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl“, „ $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkyl“ a „ $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ alkyl“ označují nasycené uhlovodíkové radikály s přímým nebo rozvětveným řetězcem odvozené od uhlovodíkové části obsahující od jednoho do třech, resp. od jednoho do šesti, resp. od jednoho do dvanácti atomů uhlíku, odstraněním jednoho atomu vodíku. Příklady  $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkylových radikálů zahrnují, ale není to nikterak omezeno, methyl, ethyl, propyl a isopropyl, příklady  $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylových radikálů zahrnují, ale není to nikterak omezeno, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl a *n*-hexyl. Příklady  $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ alkylových radikálů zahrnují, ale není to nikterak omezeno, všechny výše uvedené příklady, stejně jako *n*-heptyl, *n*-oktyl, *n*-nonyl, *n*-decylyl, *n*-undecyl a *n*-dedecyl.

25

30

[0033] Termín „ $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkoxy“, jak je používán v předloženém vynálezu, zahrnuje  $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkylovou skupinu, mající shora definovaný význam, vázanou na mateřskou molekulu prostřednictvím atomu kyslíku. Příklady  $\text{C}_1\text{--C}_6$ alkoxyskupiny zahrnují, ale není to nikterak omezeno, methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, isopropoxyskupinu, *n*-butoxyskupinu, *tert*-butoxyskupinu, neopentoxyskupinu a *n*-hexoxyskupinu.

35

[0034] Termín „ $\text{C}_1\text{--C}_{12}$ alkenyl“ se vztahuje na monovalentní skupinu odvozenou od uhlovodíkové skupiny obsahující od dvou do dvanácti atomů uhlíku a mající alespoň jednu dvojnou vazbu typu uhlík–uhlík vzniklou odstraněním jednoho atomu vodíku. Alkenylové skupiny zahrnují, ale není to nikterak omezeno, ethenyl, propenyl, butenyl, 1-methyl-2-buten-1-yl a podobně.

40

[0035] Termín „ $\text{C}_2\text{--C}_{12}$ alkynyl“ se vztahuje na monovalentní skupinu odvozenou od uhlovodíkové skupiny obsahující od dvou do dvanácti atomů uhlíku a mající alespoň jednu trojnou vazbu uhlík–uhlík vzniklou odstraněním jednoho atomu vodíku. Příklady alkynylové skupiny zahrnují ethynyl, 2-propynyl (propargyl), 1-propynyl a podobně.

[0036] Termín „alkylen“ se vztahuje na divalentní skupinu odvozenou od nasyceného uhlovodíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem odstraněním dvou atomů uhlíku, např. methylen, 1,2-ethylen, 1,1-ethylen, 1,3-propylen, 2,2-dimethylpropylen a podobně.

5

[0037] Termín „C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>alkylamino“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na jednu nebo dvě C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>alkylové skupiny, jak byly definovány výše, připojené na mateřskou molekulu prostřednictvím atomu dusíku. Příklady C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>alkylamin skupiny zahrnují, ale není to nikterak omezeno, methylamino skupinu, dimethylamino skupinu, ethylamino skupinu, diethylamino skupinu a propylamino skupinu.

10

[0038] Termín „oxo“ se vztahuje na skupinu, ve které jsou dva atomy vodíku na jednom atomu uhlíku v alkylové skupině, mající shora definovaný význam, nahrazeny jedním atomem kyslíku (t.j. karbonylová skupina).

15

[0039] Termín „aprotické rozpouštědlo“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na rozpouštědlo, které je relativně inertní z hlediska protonové aktivity, t.j., nepůsobí jako donor protonu. Příklady zahrnují, ale není to nikterak omezeno, uhlovodíky, např. hexan a toluen, např. halogenuhlovodíky, např. dichlormethan, dichlorethan, chloroform a podobně, heteroarylové sloučeniny, např. tetrahydrofuran a *N*-methylpyrrolidon, a ethery, např. diethylether, bis-methoxymethylether. Takové sloučeniny jsou odborníkům v oboru dobře známe, stejně jako to, která konkrétní rozpouštědla nebo jejich směsi jsou výhodná pro určité sloučeniny a reakční podmínky v závislosti na faktorech, např. rozpustnost činidel, reaktivita činidel a výhodné rozmezí teplot. Další popis aprotických rozpouštědel je uveden v učebnicích organické chemie nebo ve specializovaných monografiích, např.: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4. vydání, vydal John A. Riddick *et al.*, Vol. II, in Techniques of Chemistry Series, John Wiley and Sons, NY, 1986.

20

25

[0040] Termín „aryl“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na mono- nebo bicyklický karbocyklický kruhový systém, který má jeden nebo dva aromatické kruhy, zahrnující, ale není to nikterak omezeno, fenylyl, naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl, indenyl a podobně. Arylové skupiny (včetně bicyklických arylových skupin) mohou být nesubstituované nebo substituované jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z nižšího alkylu, substituovaného nižšího alkylu, halogenalkylu, alkoxy skupiny, thioalkoxy skupiny, amino skupiny, alkylamino skupiny, dialkylamino skupiny, acylamino skupiny, kyano skupiny, halogenu, merkaptu skupiny, nitroskupiny, karboxaldehydu, karboxy skupiny, alkoxykarbonylu a karboxamidu. Kromě toho, substituované arylové skupiny zahrnující tetrafluorfenyl a pentafluorfenyl.

30

35

[0041] Termín „C<sub>3</sub>–C<sub>12</sub>cykloalkyl“ se vztahuje na monovalentní skupinu odvozenou od monocyklické nebo bicyklické nasycené karbocyklické sloučeniny odstraněním jednoho atomu vodíku. Příklady zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, bicyklo[2.2.1]heptyl a bicyklo[2.2.2]oktyl.

40

[0042] Termíny „halo“ nebo „halogen“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na atom vybraný z fluoru, chloru, bromu a jodu.

45

[0043] Termín „alkylamino skupina“ se vztahuje na skupinu mající strukturu –NHR', kde R' je alkyl, mající shora definovaný význam. Příklady alkylaminoskupiny skupin zahrnují methylamino skupiny, ethylamino skupiny, *iso*-propylamino skupiny a podobně.

50

[0044] Termín „dialkylamino skupiny“ se vztahuje na skupinu mající strukturu –NR'–R'', kde R' a R'' jsou nezávisle vybrány z alkylu, majícího shora definovaný význam. Navíc R' a R'' spolu dohromady mohou být volitelně –(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>, kde k je celé číslo od 2 do 6. Příklady dialkylamino

skupiny zahrnují dimethylamino skupinu, diethylamino karbonyl, methylethylamino skupinu, piperidino skupinu a podobně.

5 [0045] Termín „halogenalkyl“ se vztahuje na alkylovou skupinu, mající shora definovaný význam, která má na sebe navázaný jeden, dva nebo tři atomy halogenu. Příklady takových skupin zahrnují chlormethyl, bromethyl, trifluormethyl a podobně.

10 [0046] Termín „alkoxykarbonyl“ se vztahuje na esterovou skupinu; t.j. alkoxy skupinu připojenou na mateřskou molekulu prostřednictvím karbonylové skupiny, např. methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl a podobně.

[0047] Termín „thioalkoxy skupina“ se vztahuje na alkylovou skupinu mající shora definovaný význam připojenou na mateřskou molekulu prostřednictvím atomu síry.

15 [0048] Termín „karboxaldehyd“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na skupinu vzorce  $-CHO$ .

[0049] Termín „karboxy skupina“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na skupinu vzorce  $-CO_2H$ .

20 [0050] Termín „karboxamid“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na skupinu vzorce  $-CONHR'R''$ , kde  $R'$  a  $R''$  jsou nezávisle vybrány z vodíku nebo alkyly, nebo mohou být případně  $R'$  a  $R''$  spolu dohromady  $-(CH_2)_k$ , kde  $k$  je celé číslo od 2 do 6.

25 [0051] Termín „heteroaryl“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na cyklický aromatický radikál mající od pěti do deseti atomů v kruhu, kdy jeden atom kruhu je vybrán z S, O a N; nula, jeden nebo dva atomy kruhu jsou další heteroatomy nezávisle vybrané z S, O a N; a zbylé atomy kruhu jsou uhlík, radikál, který je navázan na zbytek molekuly přes jakýkoliv atom kruhu; příkladem je pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiofenyl, furanyl, chinoliny, isochinoliny a podobně.

30 [0052] Termín „heterocykloalkyl“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na nearomatický částečně nenasycený nebo zcela nasycený 3- až 10-členný kruhový systém, který obsahuje jeden kruh o 3 až 8 atomech a bi- nebo tricyklické kruhové systémy, které mohou obsahovat aromatické 6-ti členné arylové nebo heteroarylové kruhy kondenzované k nearomatickému kruhu. Tyto heterocykloalkylové kruhy zahrnují ty, které mají jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, kde dusíkové a sírové heteroatomy mohou být případně oxidované a dusíkový heteroatom může být popřípadě kvarterizován.

40 [0053] Příklady heterocyklů zahrnují, ale není to nikterak omezeno, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, morfolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl a tetrahydrofuryl.

45 [0054] Specifické heterocykloalkylové kruhy použitelné při přípravě sloučenin podle předloženého vynálezu zahrnují:

3-methyl-4-(3-methylfenyl)piperazin, 3-methylpiperidin, 4-(bis-(4-fluorfenyl)methyl)-piperazin, 4-(difenylmethyl)piperazin, 4-(ethoxykarbonyl)piperazin, 4-(ethoxykarbonylmethyl)-piperazin, 4-(fenylmethyl)piperazin, 4-(1-fenylethyl)piperazin, 4-(1,1-dimethylethoxykarbonyl)piperazin, 4-(2-(bis-(2-propenyl)amino)ethyl)piperazin, 4-(2-diethylamino)ethylpiperazin, 4-(2-chlorfenyl)piperazin, 4-(2-kyanofenyl)piperazin, 4-(2-ethoxyfenyl)piperazin, 4-(2-ethylfenyl)piperazin, 4-(2-fluorfenyl)piperazin, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin, 4-(2-methoxyethyl)piperazin, 4-(2-methoxyfenyl)piperazin, 4-(2-methylfenyl)piperazin, 4-(2-methylthiofenyl)piperazin, 4-(2-nitrofenyl)piperazin, 4-(2-nitrofenyl)piperazin, 4-(2-fenyl-

ethyl)piperazin, 4-(2-pyridyl)piperazin, 4-(2-pyrimidinyl)piperazin, 4-(2,3-dimethylfenyl)-  
 piperazin, 4-(2,4-difluorfenyl)piperazin, 4-(2,4-dimethoxyfenyl)piperazin, 4-(2,4-dimethyl-  
 fenyl)piperazin, 4-(2,5-dimethylfenyl)piperazin, 4-(2,6-dimethylfenyl)piperazin, 4-(3-chlor-  
 fenyl)piperazin, 4-(3-methylfenyl)piperazin, 4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin, 4-(3,4-dichlor-  
 fenyl)piperazin, 4-(3,4-dimethoxyfenyl)piperazin, 4-(3,4-dimethylfenyl)piperazin, 4-(3,4-  
 methylenedioxyfenyl)piperazin, 4-(3,4,5-trimethoxyfenyl)piperazin, 4-(3,5-dichlorfenyl)-  
 piperazin, 4-(3,5-dimethoxyfenyl)piperazin, 4-(4-fenylmethoxy)fenyl)piperazin, 4-(4-(1,1-  
 dimethylethyl)fenylmethyl)piperazin, 4-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)piperazin, 4-(4-chlor-  
 fenyl)-3-methylpiperazin, 4-(4-chlorfenyl)piperazin, 4-(4-chlorfenyl)piperazin, 4-(4-chlor-  
 fenylmethyl)piperazin, 4-(4-fluorfenyl)piperazin, 4-(4-methoxyfenyl)piperazin, 4-(4-methyl-  
 fenyl)piperazin, 4-(4-nitrofenyl)piperazin, 4-(4-trifluormethylfenyl)piperazin, 4-cyklohexyl-  
 piperazin, 4-ethylpiperazin, 4-hydroxy-4-(4-chlorfenyl)methylpiperidin, 4-hydroxy-4-fenyl-  
 piperidin, 4-hydroxypyrrolidin, 4-methylpiperazin, 4-fenylpiperazin, 4-piperidinylpiperazin, 4-  
 ((2-furanyl)karbonyl)piperazin, 4-((1,3-dioxolan-5-yl)methyl)piperazin, 6-fluor-1,2,3,4-tetra-  
 hydro-2-methylchinolin, 1,4-diazacykloheptan, 2,3-dihydroindolyl, 3,3-dimethylpiperidin, 4,4-  
 ethylenedioxy-piperidin, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, 1,2,3,4-tetrahydrochinolin, azacyklooktan,  
 dekahydrochinolin, piperazin, piperidin, pyrrolidin, thiomorfolin a triazol.

[0055] Termín „heteroarylkyl“, jak je používán v předloženém vynálezu, znamená hetero-  
 arylovou skupinu, jak je definována výše, navázanou na mateřskou molekulu prostřednictvím  
 alkylenové skupiny, mající jeden až čtyři atomy uhlíku.

[0056] Termín „chránicí skupina hydroxylové funkce“, jak je používán v předloženém vynálezu,  
 se vztahuje na snadno odstranitelnou skupinu, o které je známo, že chrání hydroxyskupinu před  
 nežádoucí reakcí v průběhu syntézy, a která je selektivně odstranitelná. Použití chránicích skupin  
 hydroxylové funkce je dobře známo v tomto oboru a pro tento účel se používá mnoho takových  
 chránicích skupin, viz. např. T. H. Greene a P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic  
 Synthesis*, 2<sup>nd</sup> edition, John Wiley and Sons, New York (1991). Příklady chránicích skupin  
 hydroxylové funkce zahrnují, ale není to nikterak omezeno, methylthiomethyl, *tert*-dimethyl-  
 silyl, *tert*-butyldifenylsilyl, ethers, např. methoxymethyl a estery včetně acetylbenzoyle  
 a podobně.

[0057] Termín „skupina chránicí keton“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na  
 snadno odstranitelnou skupinu, o které je známo, že chrání ketonovou skupinu před nežádoucím  
 reakcím v průběhu syntézy, a která je selektivně odstranitelná. Použití skupin chránicích keton je  
 dobře známo v tomto oboru a k tomuto účelu se používá mnoho takových chránicích skupin, viz  
 např. T. H. Greene a P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> edition, John  
 Wiley and Sons, New York (1991). Příklady skupin chránicích keton zahrnují, ale není to nikter-  
 ak omezeno, ketaly, oximy, *O*-substituované oximy, např. *O*-benzyloxim, *O*-fenylthiomethyl-  
 oxim, 1-isopropoxy-cyklohexyloxim a podobně.

[0058] Termín „chráněná hydroxy skupina“ se vztahuje na hydroxyskupinu chráněnou skupinou  
 chránicí hydroxylovou funkcí, jak je definováno výše, zahrnující např. benzoyle, acetylové,  
 trimethylsilylové, triethylsilylové a methoxymethylové skupiny.

[0059] Termín „protogenní organické rozpouštědlo“, jak je používán v předloženém vynálezu, se  
 vztahuje na rozpouštědlo, které má tendenci poskytovat protony, jako jsou alkoholy, např. metha-  
 nol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, *tert*-butanol a podobně. Taková rozpouštědla jsou  
 odborníkům v oboru dobře známá a bude jim zřejmé, že jednotlivá rozpouštědla nebo jejich  
 směsi jsou vhodná pro určité sloučeniny a reakční podmínky, v závislosti na takových faktorech,  
 např. rozpustnost činidel, reaktivita činidel a výhodné rozmezí teplot. Další popis aprotických  
 rozpouštědel je uveden v učebnicích organické chemie nebo ve specializovaných monografiích,  
 např.: *Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4<sup>th</sup> ed., edited by John  
 A. Riddick *et al.*, Svazek II, in the *Techniques of Chemistry Series*, John Wiley and Sons,  
 NY, 1986.

[0060] Termín „substituovaný aryl“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na zde definovanou arylovou skupinu, která je substituována nezávislým nahrazením jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku skupinou Cl, Br, F, I, OH, CN, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>alkyl, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>alkoxy, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>alkoxy substituovanou arylem, halogenalkylem, thioalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, merkaptó, nitro, karboxaldehydem, karboxy, alkoxykarbonyl a karboxamid. Dále jakýkoliv substituent může být arylová, heteroarylová nebo heterocykloalkylová skupina. Substituované arylové skupiny dále zahrnují tetrafluorfenyl a pentafluorfenyl.

[0061] Termín „substituovaný heteroaryl“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na zde definovanou heteroarylovou skupinu substituovanou nezávislým nahrazením jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku skupinou Cl, Br, F, I, OH, CN, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>alkyl, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>alkoxy, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>alkoxy substituovanou arylem, halogenalkyl, thioalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, merkaptó, nitro, karboxaldehyd, karboxy, alkoxykarbonyl a karboxamid. Dále jakýkoliv substituent může být arylová, heteroarylová nebo heterocykloalkylová skupina.

[0062] Termín „substituovaný heterocykloalkyl“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na heterocykloalkylovou skupinu, jak je zde definována, substituovanou nezávislým nahrazením jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku skupinou Cl, Br, F, I, OH, CN, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>alkyl, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>alkoxy, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>alkoxy substituovanou arylem, halogenalkyl, thioalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, merkaptó, nitro, karboxaldehyd, karboxy, alkoxykarbonyl a karboxamid. Dále jakýkoliv substituent může být arylová, heteroarylová nebo heterocykloalkylová skupina.

[0063] Ve uváděných sloučeninách může existovat mnoho center asymetrie. Pokud není uvedeno jinak, zahrnuje předkládaný vynález různé stereoizomery a jejich směsi. Tudíž pokud je vazba znázorněna vlnovkou, tak může představovat směs stereoizomerů nebo konkrétní izomer v určité nebo neurčené orientaci.

[0064] Termín „farmaceuticky přijatelné soli“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na ty soli, které jsou, podle lékařského hodnocení, vhodné pro použití ke kontaktu s tkáněmi lidí a nižších zvířat bez nežádoucí toxicity, iritace, alergické odpovědi a podobně, a které mají přijatelný poměr benefit/riziko. Farmaceuticky přijatelné soli jsou v oboru dobře známy. Například, S. M. Berge *et al.* popisuje podrobně farmaceuticky přijatelné soli v J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1 až 19 (1977). Soli mohou být připraveny *in situ* během konečné izolace a purifikace sloučenin podle předloženého vynálezu, nebo mohou být připraveny separátně reakcí volné báze s vhodnou organickou kyselinou. Příklady farmaceuticky přijatelných, netoxických adičních solí s kyselinou zahrnují soli amino skupiny vytvořené s anorganickými kyselinami, např. kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová a kyselina chloristá, nebo s organickými kyselinami, např. kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina maleinová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina jantarová nebo kyselina jablečná nebo soli vytvořené jinými způsoby, např. iontový výměna. Další farmaceuticky přijatelné soli zahrnují adipát, alginát, askorbát, aspartát, benzensulfonát, benzoát, kyselý síran, boritan, butyrát, kafran, kafrosulfonát, citrát, cyklopentanpropionát, diglukonát, dodecylsíran, ethansulfonát, formiát, fumarát, glukohexanoát, glycerofosfát, glukonát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, hydrojodid, 2-hydroxy-ethansulfonát, laktobionát, laktát, laurát, laurylsulfát, malát, maleinan, malonát, methansulfonát, 2-naftalensulfonát, nikotinát, dusičnan, oleát, šťavelan, palmitát, pamoát, pektinát, persíran, 3-fenylpropionát, fosforečnan, pikrát, pivalát, propionát, stearát, sukcínát, síran, vinan, thiokyanatan, *p*-toluensulfonát, undekanoát, valerát a podobně. Příklady solí alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin zahrnují sodné, lithné, draselné, vápenaté, hořečnaté soli a podobně. Další farmaceuticky přijatelné soli zahrnují, je-li to vhodné, netoxické amoniové, kvartérní amoniové a aminové kationty tvořené s protiionty jako jsou halogeny, hydroxid, karboxylát, síran, fosforečnan, dusitan, nižší alkylsulfonát a arylsulfonát.

[0065] Termín „farmaceuticky přijatelný ester“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na estery, které se hydrolyzují *in vivo* a zahrnuje ty estery, které se snadno štěpí v lidském

těle za vzniku původní sloučeniny nebo její soli. Vhodné esterové skupiny zahrnují, např. estery odvozené od farmaceuticky přijatelných alifatických karboxylových kyselin, zejména alkanových, alkenových, cykloalkanových a alkandiových kyselin, ve kterých alkylová nebo alkenylová část nemá výhodně více než 6 atomů uhlíku. Příklady výhodných esterů zahrnují formiáty, acetáty, propionáty, butyráty, akryláty a ethylsukcináty.

[0066] Termín „farmaceuticky přijatelná proléčiva“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na ty proléčiva sloučenin podle předloženého vynálezu, která jsou, podle lékařského hodnocení, vhodná pro použití ke kontaktu s tkáněmi lidí a nižších zvířat bez nežádoucí toxicity, iritace, alergické odpovědi a podobně, a která mají přijatelný poměr benefit/riziko, a která jsou účinná pro zamýšlené použití, stěně jako zwitteriontové formy sloučenin podle předloženého vynálezu, jsou-li možné. Termín „proléčivo“ se vztahuje na sloučeninu, která je rychle transformována *in vivo* za vzniku mateřské sloučeniny výše uvedeného vzorce, např. hydrolýzou v krvi. Podrobný popis je uveden v T. Higuchi a V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, svazek 14, A.C.S. Symposium Series, a v Edward B. Roche, ed., Boreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

#### Antibakteriální aktivita

[0067] Reprezentativní sloučeniny podle předloženého vynálezu byly testovány *in vitro* na antibakteriální aktivitu následujícím způsobem: Bylo připraveno dvanáct Petriho misek obsahujících postupná vodná ředění testovaných sloučenin ve směsi s 10 ml sterilizovaného Brain Heart Infusion (BHI) agaru (Difco 0418-01-5). Každá miska byla inokulována 1:100 (nebo 1:10 pro pomalu rostoucí kmeny, např. *Micrococcus* a *Streptococcus*) ředěním až 32 různých mikroorganismů za použití replikátorového bloku Steers. Inokulované misky byly inkubovány při teplotě 35 až 37 °C po dobu 20 až 24 hodin. Kromě toho byla připravena kontrolní miska za použití BHI agaru neobsahujícího testovanou sloučeninu a byla inkubována na začátku a na konci každého testu.

[0068] Dále byla také připravena další miska obsahující sloučeninu se známým účinkem na testovaný organismus a náležící do stejné skupiny antibiotik jako testovaná sloučenina a tato byla inkubována jako další kontrola, jakož i pro srovnání mezi testy. Pro tento účel byl použit erythromycin A.

[0069] Po inkubaci byla každá miska odečítána vizuálně. Minimální inhibiční koncentrace (MIC) byla definována jako nejnižší koncentrace léku zastavující růst, což bylo mírné zamlžení kolonií nebo řídce izolované kolonie na místě inokulace ve srovnání s kontrolní kulturou. Výsledky tohoto testu, které jsou uvedeny v tabulce 2, ukazují antibakteriální aktivitu sloučenin podle předloženého vynálezu.

Tabulka I

Antibakteriální aktivita (MIC) vybraných sloučenin

| Mikroorganismus                          | Kód organismu | Ery A standard |
|------------------------------------------|---------------|----------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P  | AA            | 0,2            |
| <i>Staphylococcus aureus</i> A5177       | BB            | 3,1            |
| <i>Staphylococcus aureus</i> A-5278      | CC            | >100           |
| <i>Staphylococcus aureus</i> CMX 642A    | DD            | 0,39           |
| <i>Staphylococcus aureus</i> NCTC10649M  | EE            | 0,39           |
| <i>Staphylococcus aureus</i> CMX 553     | FF            | 0,39           |
| <i>Staphylococcus aureus</i> 1775        | GG            | >100           |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> 3519   | HH            | 0,39           |
| <i>Enterococcus faecium</i> ATCC 8043    | II            | 0,05           |
| <i>Streptococcus bovis</i> A-5169        | JJ            | 0,02           |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> CMX 508  | KK            | 0,05           |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> EES61      | LL            | 0,05           |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> 930        | MM            | >100           |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> PIU 2548   | NN            | 6,2            |
| <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341      | OO            | 0,05           |
| <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 4698      | PP            | 0,2            |
| <i>Escherichia coli</i> JUHL             | QQ            | >100           |
| <i>Escherichia coli</i> SS               | RR            | 0,78           |
| <i>Escherichia coli</i> DC-2             | SS            | > 100          |
| <i>Candida albicans</i> CCH 442          | TT            | >100           |
| <i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 114  | UU            | 3,1            |
| <i>Nocardia Asteroides</i> ATCC9970      | VV            | 0,1            |
| <i>Haemophilis Influenzae</i> DILL AMP R | WW            | 4              |
| <i>Streptococcus Pneumonia</i> ATCC6303  | XX            | 0,06           |
| <i>Streptococcus Pneumonia</i> GYR 1171  | YY            | 0,06           |
| <i>Streptococcus Pneumoma</i> 5979       | ZZ            | >128           |
| <i>Streptococcus Pneumoma</i> 5649       | ZZA           | 16             |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 1 | Příklad 2 | Příklad 3 | Příklad 5 | Příklad 7 | Příklad 8 | Příklad 9 |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| AA            | 12,5      | 3,1       | 25        | 6,2       | 3,1       | 25        | 3,1       |
| BB            | 50        | 3,1       | >100      | 6,2       | 3,1       | 25        | 1,56      |
| CC            | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      |
| DD            | 50        | 3,1       | 100       | 12,5      | 3,1       | 6,2       | 6,2       |
| EE            | 6,2       | 1,56      | 25        | 12,5      | 3,1       | 6,2       | 0,78      |
| FF            | 25        | 3,1       | 25        | 12,5      | 3,1       | 50        | 3,1       |
| GG            | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      |
| HH            | 50        | 6,2       | 50        | 6,2       | 3,1       | 100       | 3 1       |
| II            | 12,5      | 6,2       | 25        | 6,2       | 1,56      | 6,2       | 0,78      |
| JJ            | 25        | 3,1       | 25        | 1,56      | 0,78      | 3,1       | 0,05      |
| KK            | 6,2       | 1,56      | 25        | 1,56      | 0,78      | 6,2       | 0,39      |
| LL            | .*        | 3,1       | 100       | 3 1       | 1,56      | 6,2       | 0,39      |
| MM            | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      |
| NN            | 12 5      | 3,1       | 100       | 6,2       | 31        | 12,5      | 0,78      |
| OO            | 3,1       | 1,56      | 12,5      | 0,78      | 0,39      | 6,2       | 0,2       |
| PP            | 6 2       | 3,1       | 100       | 6,2       | 1,56      | 12,5      | 0,78      |
| QQ            | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | 25        |
| R,R           | 12,5      | 3,1       | 50        | 62        | 3,1       | 6,2       | 0,39      |
| SS            | >100      | >100      | >100      | >100      | 100       | >100      | 25        |
| TT            | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      | >100      |
| UU            | >100      | 25        | 100       | >100      | 100       | 100       | 6,2       |
| VV            | 6,2       | 0,2       | 12,5      | 6,2       | 0,78      | 12,5      | 0,2       |
| WW            | >128      | -         | -         | >128      | -         | -         | 16        |
| XX            | 4         |           | -         | 8         | -         | -         | 0,25      |
| YY            | 4         | -         | -         | 4         | -         | -         | 0,25      |
| ZZ            | >128      | -         | -         | >128      | -         | -         | >64       |
| ZZA           | 8         | -         | -         | 16        | -         | -         | 4         |

\* chybějící data jsou označena "-"

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 10 | Příklad 12 | Příklad 14 | Příklad 15 | Příklad 16 | Příklad 17 | Příklad 18 |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| AA            | 6,2        | 6,2        | 1,56       | 6,2        | 1,56       | 1,56       | 0,2        |
| BB            | 6,2        | 3,1        | 1,56       | 6,2        | 1,56       | 1,56       | 0,2        |
| CC            | >100       | >100       | >100       | >100       | >100       | 50         | >100       |
| DD            | 6,2        | 6,2        | 3,1        | 6,2        | 1,56       | 1,56       | 0,2        |
| EE            | 6,2        | 6,2        | 3,1        | 6,2        | 1,56       | 1,56       | 0,2        |
| FF            | 6,2        | 6,2        | 3,1        | 6,2        | 1,56       | 1,56       | 0,2        |
| GG            | >100       | >100       | >100       | >100       | >100       | 50         | >100       |
| HH            | 6,2        | 12,5       | 1,56       | 6,2        | 1,56       | 1,56       | 0,2        |
| II            | 6,2        | 1,56       | 0,78       | 1,56       | 0,78       | 1,56       | 0,2        |
| JJ            | 0,2        | 0,2        | 0,2        | 0,2        | 0,2        | 0,39       | -          |
| KK            | 1,56       | 0,78       | 0,2        | 0,2        | 0,39       | 0,78       | 0,2        |
| LL            | 0,39       | 0,39       | 0,39       | 0,39       | 0,39       | 0,78       | 0,2        |
| MM            | >100       | >100       | 50         | 100        | >100       | 25         | 100        |
| NN            | 1,56       | 1,56       | 0,78       | 3,1        | 0,78       | 0,78       | 0,1        |
| OO            | 0,2        | 0,39       | 0,39       | 0,78       | 0,2        | 0,39       | -          |
| PP            | 1,56       | 0,78       | 0,78       | 3 1        | 0,78       | 0,78       | 0,2        |
| QQ            | >100       | >100       | >100       | >100       | >100       | >100       | >100       |
| RR            | 1,56       | 0,39       | 6,2        | 6,2        | 6,2        | 12,5       | 0,39       |
| SS            | >100       | >100       | >100       | >100       | >100       | >100       | >100       |
| TT            | >100       | >100       | >100       | >100       | >100       | 50         | >100       |
| UU            | 12,5       | -          | 3,1        | 6,2        | 3,2        | 3,1        | -          |
| VV            | 1,56       | 0,39       | 3,1        | 1,56       | 1,56       | 3,1        | 0,1        |
| WW            | 64         | 32         | 128        | >64        | 128        | 64         | 16         |
| XX            | 2          | 0,25       | 1          | 1          | 1          | 1          | 0,03       |
| YY            | 2          | -          | 0,25       | 1          | 0,25       | 0,5        | -          |
| ZZ            | >128       | >128       | 128        | 32         | 128        | 32         | 128        |
| ZZA           | 4          | 2          | 2          | 1          | 2          | 2          | 0,25       |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 71 | Příklad 72 | Příklad 73 | Příklad 74 | Příklad 75 | Příklad 102 | Příklad 103 |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| AA            | 0,78       | 0,1        | 0,39       | 0,2        | 0,1        | 0,78        | 0,1         |
| BB            | 0,39       | 0,1        | 0,39       | 0,2        | 0,1        | 1,56        | 0,1         |
| CC            | >100       | >100       | 100        | >100       | >100       | >100        | >100        |
| DD            | 1,56       | 0,1        | 0,39       | 0,2        | 0,1        | 1,56        | 0,1         |
| EE            | 0,78       | 0,1        | 0,39       | 0,2        | 0,1        | 0,78        | 0,1         |
| FF            | 3,1        | 0,2        | 0,39       | 0,2        | 0,1        | 1,56        | 0,1         |
| GG            | >100       | 100        | 100        | >100       | >100       | >100        | >100        |
| HH            | 3,1        | 0,1        | 0,39       | 0,2        | 0,1        | 1,56        | 0,1         |
| II            | 1,56       | 0,05       | 0,1        | 0,1        | 0,1        | 0,78        | 0,05        |
| JJ            | 0,2        | 0,01       | 0,05       | 0,05       | <0,005     | 0,2         | 0,01        |
| KK            | 0,2        | 0,01       | 0,05       | 0,05       | 0,01       | 0,2         | 0,02        |
| LL            | 0,39       | 0,005      | 0,05       | 0,05       | 0,02       | 0,2         | 0,02        |
| MM            | >100       | 50         | 12,5       | 50         | 3,1        | >100        | 100         |
| NN            | 0,39       | 0,2        | 0,2        | 0,39       | 0,1        | 0,2         | 0,1         |
| OO            | -          | 0,01       | 0,1        | 0,05       | 0,02       | 0,2         | 0,01        |
| PP            | 0,78       | 0,1        | 0,2        | 0,2        | 0,2        | 0,78        | 0,1         |
| QQ            | >100       | -          | >100       | >100       | 50         | >100        | 100         |
| RR            | 3,1        | 0,78       | 3,1        | 3,1        | 0,39       | 1,56        | 0,39        |
| SS            | >100       | >100       | >100       | >100       | >100       | >100        | 100         |
| TT            | >100       | >100       | >100       | >100       | 100        | >100        | >100        |
| UU            | 25         | 0,78       | 0,78       | 0,39       | 0,39       | 25          | 0,2         |
| VV            | 0,39       | 0,1        | 0,39       | 0,39       | 0,05       | 1,56        | 0,02        |
| WW            | 64         | 8          | 16         | 4          | 2          | 64          | 4           |
| XX            | 0,25       | 0,06       | 0,125      | 0,125      | 0,03       | 0,5         | 0,03        |
| YY            | 0,25       | 0,06       | 0,125      | 0,125      | 0,03       | 0,25        | 0,03        |
| ZZ            | >128       | 64         | 64         | 32         | 64         | >64         | 128         |
| ZZA           | 1          | 0,5        | 1          | 0,5        | 0,5        | 0,25        | 0,25        |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 104 | Příklad 171 | Příklad 172 | Příklad 173 | Příklad 174 | Příklad 175 | Příklad 176 |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| AA            | 0,05        | 0,1         | 100         | 12,5        | 3,1         | 0,2         | 1,56        |
| BB            | 0,05        | 0,05        | 100         | 50          | 3,1         | 0,39        | 0,78        |
| CC            | >100        | >100        | 100         | 100         | >100        | 25          | >100        |
| DD            | 0,05        | 0,05        | 100         | 12,5        | 3,1         | 0,78        | 1,56        |
| EE            | 0,1         | 0,02        | 100         | 12,5        | 3,1         | 0,78        | 0,78        |
| FF            | 0,1         | 0,05        | > 100       | 12,5        | 3,1         | 0,78        | 0,78        |
| GG            | >100        | >100        | 100         | 100         | >100        | 12,5        | 100         |
| HH            | 0,05        | 0,2         | 100         | 12,5        | 3,1         | 0,78        | 0,78        |
| II            | 0,05        | 0,05        | 100         | 1,56        | 3,1         | 0,02        | 0,2         |
| JJ            | 0,01        | ≤0,005      | 25          | 0,78        | 0,2         | 0,02        | 0,05        |
| KK            | 0,01        | 0,02        | 50          | 0,78        | 0,39        | 0,02        | 0,005       |
| LL            | ≤0,005      | ≤0,005      | 50          | 0,78        | 0,39        | 0,01        | 0,05        |
| NN            | 1,56        | 25          | 50          | 50          | >100        | 3,1         | 50          |
| NN            | 0,1         | 0,2         | 25          | 3,1         | 1,56        | 0,39        | 0,2         |
| OO            | ≤0,005      | 0,01        | 50          | 0,78        | 0,39        | 0,05        | 0,05        |
| PP            | 0,05        | 0,39        | 100         | 3 1         | 0,78        | 0,1         | 0,2         |
| QQ            | 50          | 25          | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        |
| RR            | 0,39        | 0,39        | >100        | 50          | 12,5        | 0,78        | 3,1         |
| SS            | 50          | 25          | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        |
| TT            | >100        | >100        | >100        | 100         | >100        | >100        | >100        |
| UU            | 0,39        | 0,78        | 50          | 3,1         | 3,1         | 0,78        | 0,78        |
| VV            | 0,01        | 0,05        | 25          | 6,2         | 0,78        | 0,39        | 1,56        |
| WW            | 2           | 2           | >128        | 128         | 128         | 64          | 64          |
| XX            | 0,03        | 0,03        | 16          | 2           | 1           | 0,03        | 0,25        |
| YY            | 0,03        | 0,03        | 16          | 2           | 1           | 0,03        | 0,25        |
| ZZ            | 16          | >16         | 64          | 32          | >128        | 8           | 64          |
| ZZA           | 0,25        | 1           | 32          | 4           | 2           | 2           | 0,25        |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 179 | Příklad 180 | Příklad 181 | Příklad 182 | Příklad 183 | Příklad 184 | Příklad 185  |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| AA            | 6,2         | 0,1         | 6,3         | 0,39        | 25          | 3,1         | 0,1          |
| BB            | 6,2         | 0,1         | 6,2         | 0,2         | 25          | 1,56        | 0,1          |
| CC            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100         |
| DD            | 6,2         | 0,1         | 6,2         | 0,39        | 25          | 3,1         | 0,1          |
| EE            | 6,2         | 0,1         | 6,2         | 0,39        | 25          | 3,1         | 0,1          |
| FF            | 6,2         | 0,1         | 6,2         | 0,39        | 25          | 1,56        | 0,1          |
| GG            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100         |
| HH            | 12,5        | 0,1         | 12,5        | 0,78        | 25          | 3,1         | 0,1          |
| II            | 1,56        | 0,05        | 0,78        | 0,1         | 3,1         | 0,2         | 0,05         |
| JJ            | 0,39        | 0,02        | 0,1         | 0,01        | 0,78        | 0,1         | $\leq 0,005$ |
| KK            | 0,39        | 0,05        | 0,2         | 0,05        | 1,56        | 0,1         | 0,01         |
| LL            | 0,39        | 0,02        | 0,1         | 0,01        | 1,56        | 0,1         | 0,01         |
| MM            | >100        | 25          | >100        | 100         | >100        | 25          | >100         |
| NN            | 0,78        | 0,2         | 0,78        | 0,39        | 3,1         | 1,56        | 0,2          |
| OO            | 1,56        | 0,02        | 0,78        | 0,02        | 6,2         | 0,39        | 0,01         |
| PP            | 3,1         | 0,1         | 1,56        | 0,39        | 25          | 0,78        | 0,1          |
| QQ            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | 100          |
| RR            | 6,2         | 0,2         | 1,56        | 0,39        | 25          | 25          | 0,39         |
| SS            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | 100          |
| TT            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100         |
| UU            | 12,5        | 0,2         | 12,5        | 0,39        | >100        | 6,2         | 3,1          |
| VV            | 3,1         | 0,1         | 0,39        | 0,2         | 1,56        | 3,1         | 0,1          |
| WW            | >128        | 4           | 64          | 8           | >128        | >128        | 8            |
| XX            | 0,5         | 0,03        | 1           | 0,125       | 2           | 1           | 0,03         |
| YY            | 0,5         | 0,03        | 1           | 0,25        | 2           | 0,5         | 0,03         |
| ZZ            | >128        | 128         | >128        | >128        | >128        | 32          | >128         |
| ZZA           | 0,5         | 0,25        | 2           | 2           | 2           | 2           | 0,5          |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 186  | Příklad 187  | Příklad 188  | Příklad 189  | Příklad 190  | Příklad 191 | Příklad 192 |
|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| AA            | 0,1          | 0,1          | 0,1          | 0,2          | 0,05         | 0,05        | 0,1         |
| BB            | 0,01         | 01           | 0,1          | 0,1          | 0,05         | 0,05        | 0,1         |
| CC            | >100         | >100         | >100         | >100         | >100         | >100        | >100        |
| DD            | 0,1          | 0,1          | 0,1          | 0,2          | 0,05         | 0,05        | 0,1         |
| EE            | 0,1          | 0,1          | 0,2          | 0,1          | 0,02         | 0,1         | 0,2         |
| FF            | 0,01         | 0,1          | 0,1          | 0,1          | 0,02         | 0,05        | 0,1         |
| GG            | >100         | >100         | >100         | >100         | >100         | >100        | >100        |
| HH            | 0,1          | 0,1          | 0,2          | 0,2          | 0,005        | 0,05        | 0,1         |
| II            | 0,05         | 0,02         | 0,05         | 0,05         | 0,02         | 0,05        | 0,02        |
| JJ            | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | -           | 0,01        |
| KK            | 0,01         | 0,02         | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | 0,05        | 0,01        |
| LL            | 0,01         | 0,01         | 0,01         | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | 0,02        | 0,01        |
| MM            | 3,1          | 25           | 25           | 50           | 12,5         | 3,1         | 50          |
| NN            | 0,1          | 0,1          | 01           | 0,2          | 0,1          | 0,1         | 0,1         |
| OO            | $\leq 0,005$ | 0,01         | 0,02         | 0,02         | 0,01         | 0,01        | 0,01        |
| PP            | 0,1          | 0,02         | 0,2          | 0,1          | 0,1          | 0,1         | 0,2         |
| QQ            | >100         | 100          | >100         | 100          | 300          | 50          | >100        |
| RR            | 0,39         | 0,39         | 0,78         | 0,39         | 0,3          | 0,2         | 0,2         |
| SS            | >100         | >100         | >100         | 50           | 100          | 100         | 100         |
| IT            | >100         | >100         | >100         | >100         | >100         | >100        | >100        |
| UU            | 0,2          | 0,78         | 0,78         | 0,78         | 0,78         | 0,39        | 3,1         |
| VV            | 0,1          | 0,1          | 0,39         | 0,05         | 0,1          | 0,02        | 0,1         |
| WW            | 16           | 2            | 8            | 8            | 4            | 2           | 4           |
| XX            | 0,03         | 0,03         | 0,03         | 0,125        | 0,06         | 0,03        | 0,03        |
| YY            | 0,015        | 0,03         | 0,03         | 0,06         | 0,03         | 0,03        | 0,03        |
| ZZ            | >128         | >16          | >64          | >32          | >128         | 2           | >128        |
| ZZA           | 1            | 0,25         | 1            | 0,5          | 0,5          | 0,25        | 0,25        |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 193  | Příklad 194  | Příklad 195 | Příklad 196  | Příklad 197  | Příklad 198  | Příklad 199 |
|---------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| AA            | 0,05         | 0,05         | 0,05        | 0,1          | 0,1          | 0,05         | 0,1         |
| BB            | 0,1          | 04,05        | -           | -            | 0,1          | 0,05         | 0,1         |
| CC            | >100         | >100         | >100        | >100         | >100         | >100         | >100        |
| DD            | 0,1          | 0,05         | 0,05        | 0,1          | 0,1          | 0,05         | 0,1         |
| EE            | 0,1          | 0,1          | 0,05        | 0,1          | 0,2          | 0,05         | 0,1         |
| FF            | 0,1          | 0,05         | 0,05        | 0,1          | 0,2          | 0,02         | 0,1         |
| GG            | >100         | >100         | >100        | >100         | >100         | >100         | >100        |
| HH            | 0,1          | 0,05         | 0,05        | 0,2          | 0,1          | 0,1          | 0,1         |
| II            | 0,02         | 0,02         | 0,05        | 0,05         | 0,05         | 0,02         | $\leq 0,05$ |
| JJ            | 0,01         | $\leq 0,005$ | 0,01        | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | $\leq 0,05$ |
| KK            | 0,01         | 0,01         | 0,05        | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | $\leq 0,05$ |
| LL            | $\leq 0,005$ | 0,01         | 0,02        | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | -           |
| MM            | 25           | 0,78         | 1,56        | >100         | 100          | 0,39         | 50          |
| NN            | 0,05         | 0,05         | 0,1         | 0,2          | 0,1          | 0,1          | 0,1         |
| OO            | 0,01         | 0,01         | 0,01        | 0,01         | 0,02         | $\leq 0,005$ | 0,05        |
| PP            | 0,1          | 0,1          | 0,1         | 0,1          | 0,2          | 0,1          | 0,1         |
| QQ            | 100          | 50           | 50          | >100         | 100          | 50           | 100         |
| RR            | 4,2          | 0,39         | 0,2         | 0,39         | 0,2          | 0,1          | 0,39        |
| SS            | >100         | 100          | 50          | >100         | 140          | 50           | >100        |
| TT            | >100         | >100         | >100        | >100         | >100         | >100         | >100        |
| UU            | 0,39         | 0,78         | 0,39        | 0,2          | 1,56         | 039          | 0,78        |
| VV            | 0,05         | $\leq 0,005$ | 0,05        | 0,1          | 0,1          | 0,02         | 0,1         |
| WW            | 4            |              | 1           | 8            | 2            | 1            | 4           |
| XX            | 0,03         | $\leq 0,004$ | 0,03        | 0,03         | 0,03         | $\leq 0,004$ | 0,008       |
| YY            | 0,015        | $\leq 0,004$ | 0,015       | 0,03         | 0,03         | $\leq 0,004$ | 0,008       |
| ZZ            | >128         | 64           | 4           | >128         | 64           | 4            | >128        |
| ZZA           | 0,25         | 0,25         | 0,25        | 0,35         | 0,5          | 0,125        | 0,25        |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 200 | Příklad 201 | Příklad 202 | Příklad 203 | Příklad 204 | Příklad 205 | Příklad 206 |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| AA            | 0,1         | 0,1         | -           | 0,2         | 0,1         | -           | 0,78        |
| BB            | 0,1         | 0,1         | -           | 0,39        | 0,1         | -           | 0,39        |
| CC            | >100        | >100        | -           | >100        | >100        | -           | >100        |
| DD            | 0,1         | 0,1         | -           | 0,2         | 0,1         | -           | 0,78        |
| EE            | 0,1         | 0,1         | -           | 0,2         | 0,1         | -           | 0,78        |
| FF            | 0,1         | 0,1         | -           | 0,39        | 0,1         | -           | 0,78        |
| GG            | >100        | >100        | -           | >100        | >100        | -           | >100        |
| HH            | 0,1         | 0,1         | -           | 0,2         | 0,1         | -           | 0,78        |
| II            | 0,02        | 0,05        | -           | 0,2         | 0,05        | -           | 0,39        |
| JJ            | 0,01        | 0,01        | -           | <0,005      | 0,01        | -           | 0,1         |
| KK            | 0,02        | 0,01        | -           | 0,01        | 0,01        | -           | 0,39        |
| LL            | -           | 0,01        | -           | 0,01        | 0,01        | -           | 0,39        |
| MM            | 50          | 1,56        | -           | 1,56        | 3,1         | -           | >100        |
| NN            | 0,2         | 0,2         | -           | 0,39        | 0,2         | -           | 1,56        |
| OO            | 0,01        | 0,05        | -           | 0,02        | 0,02        | -           | 0,2         |
| PP            | 0,2         | 0,1         | -           | 0,39        | 0,1         | -           | 1,56        |
| QQ            | 50          | 50          | -           | 400         | >100        | -           | >100        |
| RR            | 0,39        | 0,2         | -           | 0,39        | 0,78        | -           | 25          |
| SS            | 12,5        | 50          | -           | 100         | >100        | -           | >100        |
| TT            | >100        | >100        | -           | >100        | >100        | -           | >100        |
| UU            | 0,78        | 6,2         | -           | 6,2         | 0,78        | -           | 31          |
| VV            | 0,1         | 0,2         | -           | 0,39        | 0,1         | -           | 3,1         |
| WW            | 2           | 2           |             | 4           | 4           |             | >128        |
| XX            | ≤0,004      | 0,03        | 0,03        | 0,03        | 0,06        | 0,03        | 0,5         |
| YY            | ≤0,004      | 0,03        | 0,03        | 0,03        | 0,06        | 0,06        | 0,5         |
| ZZ            | >128        | 16          | 32          | 16          | 8           | >64         | >128        |
| ZZA           | 0,25        | 1           | 2           | 2           | 0,5         | 4           | 4           |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 207   | Příklad 208 | Příklad 209 | Příklad 210   | Příklad 211  | Příklad 212   | Příklad 213 |
|---------------|---------------|-------------|-------------|---------------|--------------|---------------|-------------|
| AA            | 0,1           | 0,1         | 0,05        | 0,1           | 0,05         | 0,39          | 0,2         |
| BB            | 0,1           | 0,39        | -           | -             | 0,05         | 0,39          | 0,2         |
| CC            | >100          | >100        | >100        | >100          | >100         | >100          | >100        |
| DD            | 0,1           | 0,2         | 0,1         | 0,1           | 0,1          | 0,39          | 0,2         |
| EE            | 0,1           | 0,2         | 0,1         | 0,1           | 0,1          | 0,39          | 0,2         |
| FF            | 0,1           | 0,2         | 0,1         | 0,1           | 0,1          | 0,39          | 0,2         |
| GG            | >100          | >100        | >100        | >100          | >100         | >100          | >100        |
| HH            | 0,1           | 0,2         | 0,1         | 0,1           | 0,05         | 0,39          | 0,2         |
| II            | 0,02          | 0,1         | 0,02        | 0,02          | 0,01         | 0,1           | 0,1         |
| JJ            | $\leq 0,0005$ | 0,01        | 0,05        | $\leq 0,0005$ | 0,01         | $\leq 0,0005$ | 0,05        |
| KK            | $\leq 0,0005$ | 0,01        | 0,01        | $\leq 0,0005$ | 0,01         | 0,1           | 0,05        |
| LL            | 0,01          | 0,01        | 0,01        | 0,01          | 0,01         | 0,05          | 0,02        |
| MM            | 1,56          | 0,78        | 3,1         | 0,78          | 3,1          | 25            | 100         |
| NN            | 0,2           | 0,39        | 0,1         | 0,2           | 0,1          | 0,39          | 0,39        |
| OO            | 0,01          | 0,01        | 0,01        | 0,03          | 0,01         | 0,05          | 0,05        |
| PP            | 0,1           | 0,1         | 0,2         | 0,2           | 0,1          | 0,39          | 0,2         |
| QQ            | 25            | 25          | 100         | 50            | 25           | >100          | 100         |
| RR            | 0,2           | 0,39        | 0,2         | 0,2           | 0,2          | 0,39          | 0,39        |
| SS            | 50            | 50          | >100        | >100          | 50           | >100          | >100        |
| TT            | >100          | >100        | >100        | >100          | >100         | >100          | >100        |
| UU            | 0,39          | 0,78        | 0,78        | 0,78          | 0,39         | 0,78          | 0,39        |
| VV            | 0,02          | 0,2         | 0,02        | 0,03          | 0,05         | 0,2           | 0,39        |
| WW            | 2             | 2           | 2           | 2             | 2            | 8             | 4           |
| XX            | 0,015         | 0,03        | 0,03        | 0,015         | $\leq 0,004$ | 0,125         | 0,03        |
| YY            | 0,015         | 0,03        | 0,03        | $\leq 0,004$  | $\leq 0,004$ | 0,25          | 0,03        |
| ZZ            | 64            | 4           | 4           | 4             | 16           | 128           | >128        |
| ZZA           | 0,5           | 1           | 0,5         | 0,25          | 0,25         | 1             | 1           |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 214 | Příklad 215  | Příklad 216 | Příklad 217 | Příklad 218 | Příklad 219  | Příklad 221  |
|---------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| AA            | 6,2         | 0,05         | 0,2         | 0,2         | 0,1         | 0,2          | 0,2          |
| BB            | 25          | 0,1          | 0,2         | 0,39        | 0,1         | 0,2          | 0,39         |
| CC            | >100        | >100         | >100        | >100        | >100        | 100          | >100         |
| DD            | 12,5        | 0,1          | 0,2         | 0,39        | 0,1         | 0,2          | 0,39         |
| EE            | 12,5        | 0,1          | 0,2         |             | 0,1         | 0,2          | 0,2          |
| FF            | 12,5        | 0,1          | 0,2         | 0,2         | 0,1         | 0,2          | 0,2          |
| G G           | >100        | >100         | >100        | >100        | >100        | 100          | >100         |
| HF            | 25          | 0,1          | 0,2         | 0,39        | 0,1         | 0,2          | 0,2          |
| II            | 25          | 0,05         | 0,05        | 0,2         | 0,05        | 0,05         | 0,05         |
| JJ            | 6,2         | 0,01         | 0,01        | 0,02        | 0,01        | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ |
| KK            | 3,1         | 0,01         | 0,03        | 0,02        | 0,01        | 0,02         | 0,02         |
| LL            | 1,56        | 0,01         | 0,02        | 0,02        | 0,01        | 0,02         | 0,01         |
| MM            | 12,5        | 0,78         | 0,78        | 0,78        | 6,2         | 3,1          | >100         |
| NN            | 25          | 0,1          | 0,2         | 0,78        | 0,2         | 0,2          | 0,39         |
| OO            | 12,5        | 0,01         | 0,05        | 0,1         | 0,05        | 0,05         | 0,02         |
| PP            | 12,5        | 0,2          | 0,1         | 0,39        | 0,05        | 0,2          | 0,2          |
| QQ            | >100        | 25           | 100         | 50          | 50          | 100          | 12,5         |
| RR            | 3,1         | 0,2          | 0,39        | 0,39        | 0,39        | 0,78         | 0,1          |
| SS            | >100        | >100         | >100        | >100        | >100        | >100         | 12,5         |
| TT            | >100        | >100         | >100        | >100        | >100        | >100         | >100         |
| UU            | 100         | 0,78         | 0,78        | 12,5        | 0,78        | 0,39         | 3,1          |
| VV            | 50          | 0,02         | 0,1         | 0,78        | 0,05        | 0,05         | 0,2          |
| WW            | 64          | 2            | 2           | 3           |             | 2            | 2            |
| XX            | 1           | 0,015        | 0,015       | 0,03        | 0,015       | 0,03         | 0,03         |
| YY            | 1           | $\leq 0,004$ | 0,015       | 0,03        | 0,015       | 0,03         | 0,06         |
| ZZ            | >128        | 16           | 0,5         | 2           | 4           | 2            | >128         |
| ZZA           | 32          | 0,25         | 0,25        | 2           | 0,25        | 0,25         | 2            |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 222 | Příklad 223 | Příklad 224 | Příklad 225 | Příklad 226 | Příklad 227 | Příklad 228 |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| AA            | 0,2         | 0,2         | 0,39        | 0,2         | 0,1         | 0,2         | 0,39        |
| BB            | 0,1         | 0,2         | 0,2         | 0,39        | 0,1         | 0,2         | 0,78        |
| CC            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        |
| DD            | 0,39        | 0,2         | 0,2         | 0,39        | 0,1         | 0,2         | 0,78        |
| EE            | 0,2         | 0,2         | 0,2         | 0,39        | 0,1         | 0,3         | 0,78        |
| FF            | 0,2         | 0,2         | 0,2         | 0,2         | 0,1         | 0,2         | 0,78        |
| GG            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        |
| HH            | 0,2         | 0,39        | 0,39        | 0,1         | 0,1         | 0,2         | 0,78        |
| IJ            | 0,02        | 0,05        | 0,01        | 0,05        | 0,05        | 0,05        | 0,1         |
| JJ            | ≤0,005      | ≤0,005      | 0,01        | 0,01        | 0,01        | ≤0,005      | 0,02        |
| KK            | 0,02        | ≤0,005      | ≤0,005      | 0,01        | 0,02        | 0,05        | ≤0,005      |
| LL            | ≤0,005      | ≤0,005      | 0,01        | 0,01        | 0,01        | 0,02        | 0,01        |
| MM            | >100        | >100        | >100        | >100        | 6 2         | 50          | 25          |
| NN            | 0,39        | 0,1         | 0,3         | 0,39        | 0,39        | 0,39        | 0,78        |
| OO            | 0,01        | 0,05        | 0,02        | 0,02        | 0,02        | 0,05        | 0,2         |
| PP            | 0,2         | 0,2         | 0,2         | 0,2         | 0,1         | 0,39        | 0,39        |
| QQ            | 25          | 50          | 25          | 12,5        | 6,2         | 6 2         | > 100       |
| RR            | 0,1         | 0,2         | 0,2         | 0,2         | 0,2         | 0,2         | 0,78        |
| SS            | 25          | 100         | 25          | 12,5        | 12,5        | 25          | >100        |
| TT            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        |
| UU            | 0,78        | 31          | 3,1         | 3,1         | 0,78        | 1,56        | 3,1         |
| VV            | 0,2         | 0,2         | 0,1         | 0,2         | 0,05        | 0,05        | 0,78        |
| WW            | 4           | 4           | 4           | 4           | 2           | 2           | 8           |
| XX            | 0,03        | 0,03        | 0,03        | 0,03        | 0,03        | 0,03        | 0,125       |
| YY            | 0,06        | 0,03        | 0,03        | 0,06        | 0,03        | 0,03        | 0,125       |
| ZZ            | >128        | >128        | >128        | >128        | >128        | >64         | >128        |
| ZZA           | 3           | 0,5         | 2           | 2           | 2           | 2           | 1           |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 229  | Příklad 230  | Příklad 231 | Příklad 232 | Příklad 233 | Příklad 234  | Příklad 235 |
|---------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| AA            | 0,2          | 0,1          | 0,1         | 0,1         | 0,1         | 0,1          | 0,2         |
| BB            | 0,2          | 0,1          | 0,1         | 0,1         | 0,1         | 0,1          | 0,2         |
| CC            | >100         | >100         | >100        | >100        | >100        | >100         | >100        |
| DD            | 0,2          | 0,1          | 0,1         | 0,2         | 0,2         | 0,2          | 0,2         |
| EE            | 0,2          | 0,1          | 0,1         | 0,2         | 0,2         | 0,2          | 0,2         |
| FF            | 0,2          | 0,2          | 0,05        | 0,1         | 0,1         | 0,1          | 0,2         |
| GG            | >100         | >100         | >100        | >100        | >100        | >100         | >100        |
| HH            | 0,2          | 0,1          | 0,2         | 0,2         | 0,2         | 0,1          | 0,2         |
| QQ            | 0,05         | 0,05         | 0,02        | 0,02        | 0,05        | 0,05         | 0,05        |
| JJ            | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | 0,02        | 0,02        | 0,02        | $\leq 0,005$ | 0,01        |
| KK            | 0,02         | $\leq 0,005$ | 0,02        | 0,02        | 0,02        | 0,05         | 0,01        |
| LL            | 0,01         | $\leq 0,005$ | 0,02        | 0,02        | 0,02        | 0,01         | 0,01        |
| MM            | 50           | >100         | 100         | >100        | 100         | 100          | 25          |
| NN            | 0,2          | 0,05         | 0,1         | 0,2         | 0,1         | 0,2          | 0,2         |
| OO            | 0,02         | 0,05         | 0,02        | 0,02        | 0,02        | 0,01         | 0,05        |
| PP            | 0,05         | 0,2          | 0,1         | 0,2         | 0,2         | 0,1          | 0,39        |
| QQ            | >100         | 100          | 100         | 25          | 50          | 50           | >100        |
| RR            | 0,39         | 0,39         | 0,39        | 0,39        | 0,39        | 0,39         | 0,78        |
| SS            | >100         | >100         | 100         | >100        | 50          | 50           | >100        |
| TT            | >100         | >100         | >100        | >100        | >100        | >100         | >100        |
| UU            | 1,56         | 0,78         | 0,78        | 0,39        | 0,78        | 0,78         | 0,78        |
| VV            | 0,2          | 0,05         | 0,05        | 0,05        | 0,05        | 0,1          | 3 1         |
| WW            | 2            | 2            | 2           | 2           | 2           | 2            | 4           |
| XX            | $\leq 0,004$ | 0,03         | 0,03        | 0,03        | 0,03        | 0,03         | 0,03        |
| YY            | $\leq 0,004$ | 0,015        | 0,03        | 0,03        | 0,03        | 0,03         | 0,03        |
| ZZ            | >128         | 128          | >128        | >128        | 64          | >128         | 32          |
| ZZA           | 0,125        | 0,25         | 0,5         | 0,5         | 0,25        | 0,25         | 0,5         |

Tabulka 1, pokračování

| Kód<br>organismu | Příklad<br>236 | Příklad<br>237 | Příklad<br>238 | Příklad<br>239 | Příklad<br>240 | Příklad<br>241 | Příklad<br>242 |
|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| AA               | 0,2            | 0,39           | 0,2            | 6,2            | 3,1            | 3 1            | 0,2            |
| BB               | 0,2            | 0,39           | 0,2            | 6,2            | 3,1            | -              | -              |
| CC               | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           |
| DD               | 0,2            | 0,39           | 0,39           | 6,2            | 6,2            | 6,2            | 0,3            |
| EE               | 0,2            | 0,39           | 0,39           | 6,2            | 3,1            | 6,2            | 0,2            |
| FF               | 0,2            | 0,39           | 0,39           | 6,2            | 3,1            | 6,2            | 0,2            |
| GG               | 100            | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           |
| HH               | 0,2            | 0,39           | 0,39           | 6,2            | 3,1            | 6,2            | 0,39           |
| II               | 0,05           | 0,1            | 0,05           | 1,56           | 0,78           | 1,56           | 0,1            |
| JJ               | 0,05           | 0,05           | 0,02           | 0,39           | 0,39           | 0,39           | 0,02           |
| KK               | 0,05           | 0,05           | 0,02           | 0,39           | 0,39           | 1,56           | 0,05           |
| LL               | 0,01           | 0,05           | 0,02           | 0,39           | 0,39           | 0,78           | 0,01           |
| MM               | 25             | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           |
| NN               | 0,2            | 0,2            | 0,2            | 1,56           | 0,78           | 0,2            | 0,2            |
| OO               | 0,05           | 0,05           | 0,05           | 0,39           | 0,39           | 0,78           | 0,05           |
| PP               | 0,2            | 0,39           | 0,2            | 1,56           | 1,56           | 3,1            | 0,39           |
| QQ               | 50             | >100           | 100            | >100           | >100           | >100           | >100           |
| RR               | 0,39           | 0,39           | 0,39           | 6,3            | 3,1            | 1,56           | 0,78           |
| SS               | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           |
| TT               | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           |
| UU               | 0,39           | 0,78           | 0,2            | 50             | 6,2            | 100            | 0,78           |
| VV               | 0,2            | 0,39           | 0,1            | 3,1            | 1,56           | 6,2            | 0,39           |
| WW               | 4              | 16             | 8              | 64             | 33             | 16             | 8              |
| XX               | 0,03           | 0,03           | 0,03           | 0,25           | 0,25           | 0,5            | 0,03           |
| YY               | 0,03           | 0,03           | 0,03           | 0,25           | 0,25           | 0,25           | 0,03           |
| ZZ               | 32             | >128           | >64            | >138           | >128           | >128           | >128           |
| ZZA              | 0              | 0,5            | 0,35           | 1              | 1              | 4              | 0,25           |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 243 | Příklad 244 | Příklad 245 | Příklad 246 | Příklad 247 | Příklad 248 | Příklad 249 |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| AA            | 0,05        | 0,1         | 0,1         | 0,78        | 0,05        | 0,05        | 0,1         |
| BB            | 0,05        | 0,3         | 0,2         | 0,78        | 0,05        | 0,05        | 0,1         |
| CC            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        |
| DD            | 0,05        | 0,2         | 0,2         | 0,78        | 0,05        | 0,05        | 0,2         |
| EE            | 0,1         | 0,2         | 0,2         | 0,78        | 0,05        | 0,05        | 0,2         |
| FF            | 0,05        | 0,1         | 0,2         | 0,78        | 0,05        | 0,02        | 0,1         |
| GG            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        |
| HH            | 0,1         | 0,2         | 0,1         | 0,78        | 0,05        | 0,05        | 0,1         |
| II            | 0,02        | 0,05        | 0,05        | 0,2         | 0,02        | 0,02        | 0,05        |
| JJ            | 0,02        | 0,01        | 0,05        | 0,1         | ≤0,005      | 0,02        | 0,01        |
| KK            | 0,02        | ≤0,005      | 0,02        | 0,2         | 0,01        | ≤0,005      | 0,02        |
| LL            | 0,02        | 0,02        | 0,02        | 0,2         | 0,01        | ≤0,005      | 0,02        |
| MM            | 6,2         | 1,56        | 0,78        | >100        | 0,39        | 0,39        | 100         |
| NN            | 0,1         | 0,2         | 0,1         | 0,39        | 0,1         | 0,1         | 0,1         |
| OO            | 0,02        | 0,02        | 0,05        | 0,2         | 0,01        | 0,02        | 0,01        |
| PP            | 0,02        | 0,2         | 0,2         | 0,78        | 0,02        | 0,1         | 0,1         |
| QQ            | 50          | 50          | 50          | > 100       | 25          | 50          | 100         |
| RR            | 0,2         | 0,1         | 0,05        | 0,78        | 0,2         | 0,39        | 0,39        |
| SS            | 50          | 25          | 25          | > 100       | 25          | 50          | > 100       |
| TT            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        |
| UU            | 0,39        | 0,78        | 0,78        | 50          | 0,39        | 0,39        | 0,39        |
| VV            | 0,05        | 0,02        | 0,05        | 0,78        | 0,01        | 0,02        | 0,1         |
| WW            | 4           | 2           | 2           | 16          | 1           | 1           | 4           |
| XX            | 0,03        | 0,03        | 0,03        | 0,25        | ≤0,004      | 0,03        | 0,03        |
| YY            | 0,03        | 0,03        | 0,03        | 0,125       | ≤0,004      | 0,03        | 0,03        |
| ZZ            | 128         | 64          | 64          | >128        | 4           | 4           | >128        |
| ZZA           | 0,25        | 0,5         | 0,5         | 0,5         | 0,25        | 0,25        | 0,25        |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 250 | Příklad 251 | Příklad 252 | Příklad 253 | Příklad 254 | Příklad 255 | Příklad 256 |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| AA            | 0,2         | 0,1         | 0,1         | 0,05        | 0,1         | 0,1         | 0,05        |
| BB            | 0,2         | 0,1         | 0,1         | 0,05        | 0,1         | 0,2         | 0,05        |
| CC            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        |
| DD            | 0,2         | 0,1         | 0,1         | 0,05        | 0,1         | 0,2         | 0,05        |
| EE            | 0,2         | 0,1         | 0,1         | 0,1         | 0,1         | 0,2         | 0,05        |
| FF            | 0,2         | 0,1         | 0,1         | 0,05        | 0,1         | 0,2         | 0,02        |
| GG            | 100         | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        |
| HH            | 0,2         | 0,1         | 0,1         | 0,05        | 0,1         | 0,1         | 0,1         |
| II            | 0,05        | 0,1         | 0,05        | 0,05        | 0,02        | 0,05        | 0,02        |
| JJ            | 0,01        | 0,02        | 0,02        | 0,02        | ≤0,005      | 0,02        | 0,01        |
| KK            | 0,01        | 0,05        | 0,02        | 0,02        | 0,01        | 0,02        | 0,02        |
| LL            | 0,01        | 0,05        | 0,05        | 0,01        | 0,01        | 0,02        | 0,01        |
| MM            | 6,2         | 6,2         | 3,1         | 0,78        | 0,78        | 50          | 25          |
| NN            | 0,2         | 0,3         | 0,1         | 0,05        | 0,1         | 0,2         | 0,2         |
| OO            | 0,1         | 0,02        | 0,02        | 0,01        | 0,02        | 0,05        | 0,01        |
| PP            | 0,2         | 0,2         | 0,2         | 0,1         | 0,1         | 0,2         | 0,1         |
| QQ            | 100         | >100        | >100        | 50          | 25          | 100         | 100         |
| RR            | 0,39        | 1,56        | 0,78        | 0,2         | 0,2         | 0,2         | 0,2         |
| SS            | >100        | >100        | >100        | 50          | 100         | >100        | >100        |
| TT            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        |
| UU            | 0,78        | 0,3         | 0,2         | 0,3         | 0,78        | 3,1         | 1,56        |
| VV            | 0,1         | 0,05        | 0,05        | 0,02        | 0,01        | 0,05        | 0,05        |
| WW            | 4           | 16          | 2           | 2           | 2           |             | 2           |
| XX            | 0,03        | 0,125       | 0,03        | 0,015       | ≤0,004      | 0,03        | 0,03        |
| YY            | 0,03        | 0,25        | 0,03        | 0,03        | ≤0,004      | 0,03        | 0,03        |
| ZZ            | 16          | >128        | 4           | 1           | 2           | 16          | 16          |
| ZZA           | 0,5         | 1           | 0,25        | 0,25        | 0,25        | 0,25        | 0,25        |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 257 | Příklad 258 | Příklad 259 | Příklad 260 | Příklad 261A | Příklad 261B | Příklad 262 |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| AA            | 0,2         | 0,78        | 6,2         | 25          | 6,2          | 3,1          | 0,78        |
| BB            | 0,2         | 0,39        | 6,2         | 25          | 6,2          | 3,1          | 0,78        |
| CC            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100         | >100         | >100        |
| DD            | 0,2         | 0,78        | 12,5        | 25          | 12,5         | 6,2          | 0,78        |
| EE            | 0,2         | 0,39        | 6,2         | 25          | 12,5         | 3,1          | 0,78        |
| FF            | 0,2         | 0,78        | 6,2         | 25          | 12,5         | 3,1          | 0,78        |
| GG            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100         | >100         | >100        |
| HH            | 0,2         | 0,78        | 6,2         | 25          | 6,2          | 6,2          | 0,78        |
| II            | 0,1         | 0,39        | 0,78        | 3,1         | 1,56         | 0,78         | 0,39        |
| JJ            | 0,01        | 0,05        | 0,39        | 0,78        | 0,39         | 0,39         | ≤0,005      |
| KK            | 0,05        | 0,1         | 0,78        | 0,78        | 0,39         | 0,39         | 0,05        |
| LL            | 0,01        | 0,05        | 0,39        | 0,78        | 0,39         | 0,39         | 0,1         |
| MM            | 100         | >100        | >100        | >100        | >100         | >100         | >100        |
| NN            | 0,2         | 0,2         | 1,56        | 12,5        | 1,56         | 0,78         | 0,78        |
| OO            | 0,05        | 0,1         | 0,78        | 1,56        | 0,78         | 0,39         | 0,1         |
| PP            | 0,2         | 0,39        | 1,56        | 3,1         | 3,1          | 1,56         | 0,39        |
| QQ            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100         | >100         | >100        |
| RR            | 0,78        | 0,78        | 1,56        | 6,2         | 6,2          | 6,2          | 1,56        |
| SS            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100         | >100         | >100        |
| TT            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100         | >100         | >100        |
| UU            | 0,39        | 12,5        | 12,5        | >100        | 25           | 25           | 6,2         |
| VV            | 0,2         | 0,39        | 3,1         | 50          | 6,2          | 6,2          | 0,39        |
| WW            | 8           | 32          | 128         | 64          | 64           | 32           | 16          |
| XX            | 0,125       | 0,03        | 1           | 2           | 1            | 0,5          | 0,03        |
| YY            | 0,125       | 0,03        | 1           | 1           | 1            | 0,5          | 0,03        |
| ZZ            | 128         | >128        | >128        | >64         | >128         | >128         | >128        |
| ZZA           | 0,5         | 0,125       | 4           | 16          | 2            | 1            | 0,5         |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 263 | Příklad 264  | Příklad 265  | Příklad 266 | Příklad 267  | Příklad 268 | Příklad 269 |
|---------------|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
| AA            | 0,1         | 0,01         | 0,1          | 0,2         | 0,05         | 0,39        | -           |
| BB            | 0,1         | 0,01         | 0,1          | 0,2         | 0,05         | 0,39        | -           |
| CC            | >100        | >100         | 50           | >100        | >100         | 25          | -           |
| DD            | 0,1         | 0,01         | 0,1          | 0,2         | 0,05         | 0,39        | -           |
| EE            | 0,1         | 0,01         | 0,1          | 0,2         | 0,05         | 0,39        | -           |
| FF            | 0,05        | 0,01         | 0,1          | 0,2         | 0,05         | 0,39        | -           |
| GG            | >100        | >100         | 25           | >100        | >100         | 25          | -           |
| HH            | 0,1         | 0,05         | 0,1          | 0,2         | 0,05         | 0,39        | -           |
| II            | 0,02        | 0,01         | 0,05         | 0,1         | 0,05         | 0,2         | -           |
| JJ            | 0,01        | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | 0,01        | $\leq 0,005$ | 0,1         | -           |
| KK            | 0,02        | 0,01         | $\leq 0,005$ | 0,01        | $\leq 0,005$ | 0,1         | -           |
| LL            | 0,02        | 0,01         | 0,01         | 0,01        | $\leq 0,005$ | 0,1         | -           |
| MM            | 50          | 3,1          | 6 2          | 6,2         | 1,56         | 25          | -           |
| NN            | 0,2         | 0,2          | 0,1          | 0,2         | 0,1          | 0,39        | -           |
| OO            | 0,02        | $\leq 0,005$ | 0,01         | 0,02        | $\leq 0,005$ | 0,1         | -           |
| PP            | 0,2         | 0,1          | 0,05         | 0,2         | 0,05         | 0,39        | -           |
| QQ            | >100        | 100          | >100         | >100        | 25           | >100        | -           |
| RR            | 0,78        | 0,1          | 0,78         | 0,78        | 0,2          | 3,1         | -           |
| SS            | >100        | 100          | >100         | >100        | 25           | >100        | -           |
| TT            | >100        | >100         | 50           | >100        | >700         | >100        | -           |
| UU            | 0,78        | 0,78         | 0,3          | 0,39        | 0,39         | 0,39        | -           |
| VV            | 0,2         | 0,01         | 0,2          | 0,1         | 0,02         | 0,39        | -           |
| WW            | 4           | 2            | 4            | 4           | 2            | 16          |             |
| XX            | 0,015       | 0,03         | 0,015        | 0,06        | 0,03         | 0,125       | 0,06        |
| YY            | 0,015       | 0,015        | 0,015        | 0,03        | 0,03         | 0,125       | 0,06        |
| ZZ            | >128        | >128         | 32           | 2           | 8            | 8           | 2           |
| ZZA           | 0,25        | 0,5          | 0,25         | 0,25        | 0,25         | 1           | 0,5         |

Tabulka 1, pokračování

| Kód<br>organismu | Příklad<br>270 | Příklad<br>271 | Příklad<br>272 | Příklad<br>273 | Příklad<br>274 | Příklad<br>275 | Příklad<br>276 |
|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| AA               | 0,1            | 0,39           | 0,2            | 0,2            | 0,1            | 0,2            | 0,39           |
| BB               | 0,1            | 0,78           | 0,1            | 0,2            | 0,1            | 0,2            | 0,78           |
| CC               | >100           | >100           | 100            | >100           | >100           | >100           | 50             |
| DD               | 0,1            | 0,39           | 0,2            | 0,2            | 0,1            | 0,2            | 0,39           |
| EE               | 0,2            | 0,78           | 0,2            | 0,2            | 0,1            | 0,2            | 0,78           |
| FF               | 0,1            | 0,39           | 0,1            | 0,2            | 0,05           | 0,2            | 0,78           |
| GG               | >100           | 100            | 50             | >100           | >100           | >100           | 25             |
| HH               | 0,1            | 0,39           | 0,2            | 0,2            | 0,1            | 0,2            | 0,78           |
| II               | 0,05           | 0,39           | 0,05           | 0,1            | 0,05           | 0,1            | 0,2            |
| JJ               | 0,05           | 0,1            | 0,02           | 0,02           | 0,01           | 0,01           | 0,02           |
| KK               | 0,05           | 0,2            | 0,02           | 0,02           | 0,01           | 0,05           | 0,1            |
| LL               | 0,05           | 0,1            | 0,05           | 0,05           | 0,01           | 0,02           | 0,02           |
| MM               | 3 1            | 6,2            | 3 1            | 12,5           | 6,2            | 12,5           | 25             |
| NN               | 0,2            | 0,39           | 0,2            | 0,39           | 0,1            | 0,2            | 0,39           |
| OO               | 0,02           | 0,2            | 0,05           | 0,05           | 0,01           | 0,02           | 0,1            |
| PP               | 0,2            | 0,78           | 0,2            | 0,39           | 0,1            | 0,2            | 0,39           |
| QQ               | 50             | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           |
| RR               | 0,39           | 3 1            | 0,78           | 0,78           | 0,2            | 0,78           | 6,2            |
| SS               | 50             | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           |
| TT               | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           | >100           | 100            |
| UU               | 0,39           | 1,56           | 0,2            | 0,78           | 0,78           | 0,39           | 0,78           |
| VV               | 0,1            | 0,78           | 0,2            | 0,39           | 0,05           | 0,2            | 1,56           |
| WW               | 16             | 64             | 32             | 8              | 4              | 8              | 8              |
| XX               | 0,03           | 0,35           | 0,03           | 0,03           | ≤0,004         | 0,03           | 0,125          |
| YY               | 0,03           | 0,25           | 0,03           | 0,03           | ≤0,004         | 0,03           | 0,125          |
| ZZ               | 2              | 8              | 16             | 16             | 8              | 4              | 16             |
| ZZA              | 0,25           | 1              | 0,25           | 0,5            | 0,25           | 0,5            | 0,5            |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 277 | Příklad 278  | Příklad 279 | Příklad 280 | Příklad 281 | Příklad 282  | Příklad 283  |
|---------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| AA            | 1,56        | 0,05         | 0,39        | 0,39        | 0,78        | 0,2          | 0,1          |
| BB            | 1,56        | 0,05         | 0,39        | 0,39        | 0,78        | 0,1          | 0,1          |
| CC            | >100        | >100         | 50          | 50          | >100        | 100          | 100          |
| DD            | 1,56        | 0,05         | 0,78        | 0,39        | 0,78        | 0,2          | 0,1          |
| EE            | 1,56        | 0,05         | 0,39        | 0,39        | 0,78        | 0,2          | 0,1          |
| FF            | 1,56        | 0,05         | 0,39        | 0,39        | 0,78        | 0,1          | 0,1          |
| GG            | >100        | >100         | 50          | 25          | >100        | 100          | 50           |
| HH            | 1,56        | 0,1          | 0,39        | 0,39        | 0,78        | 0,2          | 0,2          |
| II            | 0,78        | 0,05         | 0,2         | 0,2         | 0,39        | 0,05         | 0,05         |
| JJ            | 0,39        | 0,01         | 0,05        | 0,05        | 0,05        | 0,01         | 0,01         |
| KK            | 0,2         | 0,01         | 0,02        | 0,05        | 0,1         | $\leq 0,005$ | 0,02         |
| LL            | 0,2         | $\leq 0,005$ | -           | 0,1         | 0,1         | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ |
| MM            | 50          | 156          | 25          | 12,5        | 50          | 25           | 3,1          |
| NN            | 1,56        | 0,2          | 0,39        | 0,39        | 0,39        | 0,1          | 0,2          |
| OO            | 0,39        | 0,01         | 0,05        | 0,1         | 0,2         | 0,05         | 0,01         |
| PP            | 3,1         | 0,1          | 0,39        | 0,78        | 0,78        | 0,2          | 0,2          |
| QQ            | >100        | 25           | >100        | >100        | >100        | >100         | >100         |
| RR            | 6,2         | 0,39         | 1,56        | 1,56        | 3 1         | 0,78         | 0,78         |
| SS            | >100        | 12,5         | >100        | >100        | >100        | >100         | >100         |
| TT            | >100        | >100         | >100        | >100        | >100        | >100         | >100         |
| UU            | 3,1         | 0,78         | 0,78        | 3,1         | 3,1         | 1,56         | 0,39         |
| VV            | 3,1         | 0,02         | 0,78        | 6,2         | 3,1         | 0,2          | 0,2          |
| WW            | >128        | 4            | 8           | 8           | 32          | 8            | 2            |
| XX            | 0,5         | 0,03         | 0,03        | 0,06        | 0,25        | 0,03         | $\leq 0,004$ |
| YY            | 0,5         | 0,03         | 0,03        | 0,06        | 0,25        | 0,03         | $\leq 0,004$ |
| ZZ            | 32          | 128          | 32          | 16          | 64          | 16           | 4            |
| ZZA           | 4           | 0,5          | 0,5         | 1           | 1           | 0,25         | 0,125        |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 284 | Příklad 285 | Příklad 286 | Příklad 287 | Příklad 288 | Příklad 289 |
|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| AA            | 0,2         | 3,1         | 6,2         | 0,1         | 0,1         | 0,2         |
| BB            | 0,2         | 3,1         | 6,2         | 0,1         | 0,2         | 0,2         |
| CC            | 50          | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        |
| DD            | 0,2         | 3,1         | 6,2         | 0,1         | 0,39        | 0,2         |
| EE            | 0,2         | 3,1         | 6,2         | 0,1         | 0,39        | 0,2         |
| FF            | 0,2         | 3 1         | 6,2         | 0,02        | 0,39        | 0,2         |
| GG            | 50          | >100        | >100        | 100         | 100         | >100        |
| HH            | 0,2         | 3,1         | 6,2         | 0,1         | 0,39        | 0,2         |
| II            | 0,05        | 0,39        | 1,56        | 0,05        | 0,39        | 0,2         |
| JJ            | 0,02        | 0,2         | 0,39        | 0,02        | 0,01        | 0,02        |
| KK            | 0,02        | 0,2         | 0,2         | 0,02        | 0,02        | 0,1         |
| LL            | ≤0,005      | 0,05        | 0,78        | 0,02        | 0,1         | 0,1         |
| MM            | 25          | 100         | 100         | 3,1         | 12,5        | >100        |
| NN            | 0,2         | 0,78        | 1,56        | 0,1         | 0,39        | 0,39        |
| OO            | 0,05        | 0,39        | 1,56        | 0,02        | 0,02        | 0,05        |
| PP            | 0,2         | 0,39        | 3,1         | 0,2         | 0,39        | 0,39        |
| QQ            | >100        | >100        | >100        | 50          | >100        | >100        |
| RR            | 1,56        | 12,5        | 12,5        | 0,39        | 3,1         | 3,1         |
| SS            | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        |
| TT            | 50          | >100        | >100        | >100        | >100        | >100        |
| UU            | 0,2         | 6 2         | 25          | 0,39        | 0,39        | 1,56        |
| VV            | 0,78        | 1,56        | 12,5        | 0,05        | 0,39        | 0,39        |
| WW            | 4           | >128        | 128         | 2           | 8           | 64          |
| XX            | 0,03        | 0,25        | 1           | 0,03        | 0,125       | 0,25        |
| YY            | 0,03        | 0,25        | 0,5         | 0,03        | 0,125       | 0,25        |
| ZZ            | 32          | 64          | 64          | 4           | 16          | >128        |
| ZZA           | 0,25        | 1           | 2           | 0,5         | 1           | 1           |

Tabulka 1, pokračování

| Kód organismu | Příklad 290  | Příklad 291  | Příklad 292  | Příklad 293 |
|---------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| AA            | 0,1          | 0,05         | 0,1          | 0,39        |
| EE            | 0,1          | 0,05         | 0,1          | 0,39        |
| CC            | 50           | >100         | >100         | >100        |
| DD            | 0,1          | 0,05         | 0,1          | 0,39        |
| EE            | 0,1          | 0,05         | 0,1          | 0,39        |
| FF            | 0,1          | 0,05         | 0,1          | 0,39        |
| GG            | 25           | >100         | >100         | >100        |
| HH            | 0,1          | 0,05         | 0,05         | 0,39        |
| II            | 0,05         | 0,02         | 0,02         | 0,1         |
| JJ            | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | 0,02        |
| KK            | $\leq 0,005$ | $\leq 0,005$ | 0,02         | 0,05        |
| LL            | 0,01         | $\leq 0,005$ | 0,01         | 0,02        |
| MM            | 6,2          | 3,1          | 12,5         | >100        |
| NN            | 0,1          | 0,1          | 0,05         | 0,78        |
| OO            | 0,01         | $\leq 0,005$ | 0,02         | 0,05        |
| PP            | 0,05         | 0,05         | 0,1          | 0,2         |
| QQ            | > 100        | 25           | 50           | > 100       |
| RR            | 0,78         | 0,1          | 0,2          | 0,78        |
| SS            | >100         | 50           | 100          | >100        |
| TT            | 50           | >100         | >100         | >100        |
| UU            | 0,2          | 0,39         | 0,78         | 13,5        |
| VV            | 0,2          | 0,01         | 0,02         | 0,78        |
| WW            | 4            | 2            | 2            | 16          |
| XX            | 0,015        | $\leq 0,004$ | 0,03         | 0,03        |
| YY            | 0,015        | $\leq 0,004$ | 0,03         | 0,03        |
| ZZ            | 32           | 1            | 16           | >128        |
| ZZA           | 0,25         | 0,125        | 0,35         | 0,5         |

## Farmaceutické kompozice

[0070] Farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu zahrnují terapeuticky účinné množství sloučeniny podle předloženého vynálezu spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči. Termín „farmaceuticky přijatelný nosič“, jak je používán v předloženém vynálezu, se vztahuje na netoxický, inertní pevné, semipevné nebo kapalné plnivo, ředidlo nebo obalový materiál, nebo jakýkoliv typ pomocného materiálu pro výrobu kompozice. Některými příklady materiálů, které mohou sloužit jako farmaceuticky přijatelné nosiče, jsou cukry, např. laktóza, glukóza a sacharóza; škroby, např. kukuřičný škrob a bramborový škrob; celulóza a její deriváty, např. karboxymethylcelulóza sodná, ethylcelulóza a acetát celulózy; práškový traganť; slad; želatina; talek; excipienty, např. kakaové máslo a vosky; oleje, např. podzemnicový olej, olej z bavlníkových semen; saflorový olej; sezamový olej; olivový olej; kukuřičný olej a sojový olej; glykoly; např. propylenglykol; estery, např. ethyloléat a ethyllaurát; agar; pufrovací činidla, např. hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý; kyselina alginová; voda prostá pyrogenů; izotonický roztok; Ringerův roztok; ethylalkohol; a roztoky fosfátového pufru, stejně jako mohou být v přípravku obsažena jiné netoxické kompatibilní lubrikans, např. laurylsíran sodný a stearan hořečnatý, stejně barvicí, uvolňovací a potahovací prostředky, sladidla, ochucovadla, konzervační a antioxidační prostředky, podle rozhodnutí výrobce. Farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu mohou být podávány lidem nebo jiným zvířatům perorálně, rektálně, parenterálně, intracisterálně, intravaginálně, intraperitoneálně, lokálně (jako prášky, masti nebo kapky), bukalně nebo v orálním nebo nasálním sprayi.

[0071] Tekuté dávkovací formy pro perorální podání zahrnují farmaceuticky přijatelné emulze, mikroemulze, roztoky, suspenze, sirupy a léčebné nápoje. Kromě aktivních sloučenin mohou tekuté dávkovací formy obsahovat inertní ředidla běžně používaná v oboru, např. voda nebo jiná rozpouštědla, solubilizační činidla a emulgační činidla, např. ethylalkohol, isopropylalkohol, ethylkarbonát, ethylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (konkrétně bavlníkový, podzemnicový, kukuřičný, klíčkový olivový, ricinový a balzamový olej), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery mastných kyselin se sorbitanem a jejich směsi. Kromě inertních ředidel mohou také perorální kompozice obsahovat pomocná činidla, např. smáčecí, emulgační a suspendační prostředky, sladidla, ochucovadla a činidla upravující vůni.

[0072] Injikovatelné preparáty, např. sterilní injikovatelné vodné nebo olejovité suspenze, mohou být připraveny způsoby, které jsou známy v oboru, za použití vhodných dispergačních nebo smáčecích a suspendačních prostředků. Sterilní injikovatelné preparáty mohou být také sterilní injikovatelný roztok, suspenze nebo emulze v netoxickém, parenterálně přijatelném ředicím roztoku nebo rozpouštědlu, např., jako roztoky v 1,3-butandiolu. Mezi přijatelné nosiče a rozpouštědla, která mohou být použita, patří voda, Ringerův roztok, U.S.P. a izotonický roztok chloridu sodného. Navíc jsou jako rozpouštědlo nebo suspendační médium běžně používány sterilní, netuhnoucí oleje. Pro tento účel může být použit jakýkoliv nedráždivý netuhnoucí olej, včetně syntetických mono- nebo diglyceridů. Dále jsou při přípravě injikovatelných preparátů používány mastné kyseliny, např. kyselina olejová.

[0073] Injikovatelné formulace mohou být sterilizovány, např. filtrací přes bakteriální filtr, nebo inkorporací sterilizačního činidla ve formě sterilních pevných kompozic, které mohou být rozpuštěny nebo dispergovány ve sterilní vodě nebo jiném sterilním injikovatelném médiu před použitím.

[0074] Pro prodloužení účinku léku je často žádoucí zpomalit absorpci léku z místa podkožní nebo intramuskulární injekce. Tohoto cíle může být dosaženo použitím kapalné suspenze krystalického nebo amorfního materiálu se špatnou rozpustností ve vodě. Rychlost absorpce léku potom závisí na rychlosti jeho rozpouštění, která může zase záviset na velikosti krystalů a krystalické formě. Alternativně je zpomalené absorpce parenterálně podané lékové formy dosaženo

rozpuštěním nebo suspendováním léčiva v olejovitém nosiči. Injektivní depotní formy jsou připraveny vytvořením mikroenkapsulovaných matric léku v biodegradovatelných polymerech, např. polylaktid–polyglykolid. V závislosti na poměru léku vůči polymeru a na charakteru použitého polymeru může být kontrolována rychlost uvolňování léku. Příklady jiných biodegradovatelných polymerů zahrnují poly(ortoestery) a poly(anhydridy). Depotní injektivní formulace jsou také připraveny zachycením léku v liposomech nebo mikroemulzích, které jsou kompatibilní s tkáněmi.

[0075] Kompozice pro rektální nebo vaginální podání jsou výhodně čípky, které mohou být připraveny smícháním sloučenin podle předloženého vynálezu s vhodnou nedráždivou přísadou nebo nosičem, např. kakaové máslo, polyethylenglykol nebo vosk, které jsou při laboratorní teplotě v pevném stavu, ale při tělesné teplotě kapalné, a proto tají v konečníku nebo ve vagíně a uvolňují aktivní sloučeninu.

[0076] Pevné dávkovací formy pro orální podání zahrnují kapsle, tablety, pilulky, prášky a granule. V takových pevných dávkových formách je aktivní sloučenina smíchána s alespoň jedním inertním, farmaceuticky přijatelným excipientem nebo nosičem, např. citrát sodný nebo hydrogenfosforečnan vápenatý a/nebo a) plnidly nebo nastavovacími plnivy jako jsou škroby, laktóza, sacharóza, glukóza, mannitol a kyselina křemičitá, b) pojivy, např. karboxymethylcelulóza, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharóza a akácie, c) zvlhčovacími činidly, např. glycerol, d) dezintegračními prostředky, např. agar–agar, uhličitán vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, některé křemičitany a uhličitán sodný, e) prostředky zpomalujícími rozpouštění, např. parafin, f) prostředky urychlujícími absorpci, např. kvartérní amoniové sloučeniny, g) smáčecími prostředky, např. cetylalkohol a glycerolmonostearát, h) absorbenty, např. kaolín a bentonitová klovatina, a i) lubrikačními prostředky, např. talek, stearan vápenatý, stearan hořečnatý, pevné polyethylenglykoly, laurylsíran sodný a jejich směsi. V případě kapslí, tablet a pilulek může dávkovací forma také obsahovat pufrovací prostředky.

[0077] Pevné kompozice podobného typu mohou být také použity jako náplně do slabě nebo hustě plněných želatinových kapslí za použití přísad, např. laktózy nebo mléčného cukru, jakož i vysokomolekulárních polyethylenglykolů a podobně.

[0078] Pevné dávkovací formy tablet, dražé, kapslí, pilulek a granulí mohou být připraveny s potahy a obaly, jako jsou enterální povlaky a jiné povlaky dobře známé v oboru přípravy farmaceutických prostředků. Tyto mohou případně obsahovat činidla nepropustná pro světlo a mohou mít takové složení, že budou uvolňovat pouze aktivní složku(y), nebo preferenčně v určité části střevního traktu, případně zpomaleným způsobem. Příklady potahovacích kompozic, které mohou být použity, zahrnují polymerní látky a vosky.

[0079] Pevné kompozice podobného typu mohou být také použity jako náplně do slabě nebo hustě plněných želatinových kapslí za použití takových excipientů jako je např. laktóza nebo mléčný cukr, jakož i vysokomolekulárních polyethylenglykolů a podobně.

[0080] Aktivní sloučeniny mohou být také v mikroenkapsulované formě s jedním nebo více excipienty uvedenými výše. Pevné dávkové formy tablet, dražé, kapslí, pilulek a granulí mohou být připraveny s povlaky a obaly, např. enterální povlaky, povlaky řídící uvolňování a jiné potahy dobře známé v oboru přípravy farmaceutických prostředků. V takových pevných dávkových formách může být aktivní sloučenina smíchána s alespoň jedním inertním ředidlem, např. sacharózou, laktózou nebo škrobem. Takové dávkovací formy mohou také obsahovat, jak je v praxi běžné, další látky jiné než inertní ředidla, např. lubrikanty pro tabletování a další pomocná činidla pro tabletování, např. stearan hořečnatý a mikrokrytalická celulóza. V případě kapslí, tablet a pilulek může dávkovací forma také obsahovat pufrovací prostředky, které mohou případně obsahovat prostředky nepropouštějící světlo a mohou mít takové složení, že budou uvolňovat aktivní složku(y) pouze, nebo preferenčně v určité části střevního traktu, případně zpomaleným

způsobem. Příklady potahovacích kompozic, které mohou být použity, zahrnují polymerní látky a vosky.

5 [0081] Dávkovací formy pro místní nebo transdermální podání sloučeniny podle předloženého vynálezu zahrnují masti, pasty, krémy, pleťová mléka, gely, zásypy, roztoky, spreje, inhalační prostředky nebo náplasti. Aktivní složka je smíchána za sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem a jakýmkoliv potřebným konzervačním prostředkem nebo pufrem. Oční preparáty, ušní kapky, oční kapky také spadají rovněž do rozsahu předloženého vynálezu.

10 [0082] Masti, pasty, krémy a gely mohou obsahovat, kromě aktivní sloučeniny podle předloženého vynálezu, přísady jako jsou živočišné a rostlinné tuky, oleje, vosky, parafiny, škrob, tragant, deriváty celulosy, polyethylenglykoly, silikony, bentonity, kyselinu křemičitou, talek a oxid zinečnatý nebo jejich směsi.

15 [0083] Prášky a spreje mohou obsahovat, kromě sloučenin podle předloženého vynálezu, excipienty, např. laktózu, talek, kyselinu křemičitou, hydroxid hlinitý, křemičitany vápenatý a polyamidový prášek, nebo směsi těchto látek. Spreje mohou dále obsahovat běžné propelanty, např. chlorfluorhydrogenuhlikaté sloučeniny.

20 [0084] Transdermální náplasti mají tu výhodu, že umožňují kontrolované podání sloučeniny do těla. Takové dávkovací formy mohou být připraveny rozpouštěním nebo dispergováním sloučeniny ve správném médiu. Prostředky zvyšující absorpci mohou být také použity pro zvýšení toku sloučeniny přes kůži. Rychlost může být kontrolována buď membránou kontrolující míru prostupu, nebo dispergováním sloučeniny v polymerní matici nebo gelu.

25 [0085] Podle způsobů léčení podle předloženého vynálezu je prevence nebo léčba bakteriálních infekcí u pacientů, např. lidí nebo nižší savci, prováděna podáním terapeuticky účinného množství sloučeniny podle předloženého vynálezu pacientovi, v takovém množství a po takovou dobu, která je nutná pro dosažení požadovaného výsledku. „Terapeuticky účinné množství“ sloučeniny  
30 podle předloženého vynálezu znamená množství sloučeniny, které je dostatečné pro léčbu bakteriálních infekcí s přijatelným poměrem benefit/riziko použitelný pro kterékoliv ošetření. Mělo by být nicméně jasné, že celková denní dávka sloučenin a kompozice podle předloženého vynálezu bude určena ošetřujícím lékařem podle znalostí v oboru. Specifická, terapeuticky účinná dávka pro jakéhokoliv pacienta bude záviset na mnoha faktorech včetně typu a závažnosti léčeného  
35 onemocnění; na aktivitě konkrétní použité sloučeniny; na konkrétním použité kompozici; na věku, tělesné hmotnosti, celkovém zdravotním stavu, pohlaví a stravovacích zvyklostech pacienta; na době podání, způsobu podání a rychlosti vylučování konkrétní použité sloučeniny; na trvání terapie; na lécích použitých v kombinaci nebo současně s konkrétní použitou sloučeninou; a na podobných faktorech, které jsou v oboru dobře známé.

40 [0086] Celková denní dávka sloučenin podle předloženého vynálezu podaná lidem nebo jiným savcům v jedné dávce nebo v dělených dávkách může být např. od 0,01 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti a den nebo obvykleji pohybuje v rozmezí od 0,1 do 25 mg/kg tělesné hmotnosti. Jedna dávka kompozic může obsahovat taková množství nebo jejich podíly tak, aby mohla být vytvořena  
45 denní dávka. Obecně, léčebné režimy podle předloženého vynálezu zahrnují podání od 10 mg do 2000 mg sloučenin(y) podle předloženého vynálezu na den v jedné dávce nebo ve více dávkách pacientovi, který potřebuje takovou léčbu.

#### Zkratky

50 [0087] V následujícím popisu schémat a příkladů byly použity tyto zkratky: AIBN pro azobisisobutyronitril; Bu<sub>3</sub>SnH pro tributylcinhydrid; CDI pro karbonyldiimidazol; DBU pro 1,8-diaza-bicyclo[5.4.0]undek-7-en; DEAD pro diethylazodikarboxylát; DMF pro dimethylformamid; DMSO pro dimethylsulfoxid; DPPA pro difenylfosforylazid; Et<sub>3</sub>N pro triethylamin; EtOAc pro ethylacetát; Et<sub>2</sub>O pro diethylether; EtOH pro ethanol; HOAc pro kyselinu octovou; MeOH pro  
55

methanol;  $\text{NaN}(\text{TMS})_2$  pro bis(trimethylsilyl)amid sodný; NMMO pro *N*-oxid *N*-methyl-morfolinu; TEA pro triethylamin; THF pro tetrahydrofuran; a TPP pro trifenyfosfin.

#### Způsob syntézy

5

[0088] Sloučeniny a způsoby podle předloženého vynálezu budou lépe pochopitelné v souvislosti s následujícími schémata I–VI (která jsou uvedeny po textu popisujícím schémata), která ilustrují způsoby, kterými mohou být připraveny sloučeniny podle předloženého vynálezu jakož i sloučeniny strukturně blízké. Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou připraveny reprezentativními způsoby, jenž jsou uvedeny níže. Skupiny A, B, D, E, W, X, Y, Z,  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$ ,  $\text{R}^p$ , a  $\text{R}^d$  mají shora definovaný význam, není-li uvedeno jinak.

10

[0089] Příprava sloučenin vzorce VIII z erythromycinu A je uvedena ve schématech Ia a Ib. Příprava chráněného erythromycinu A je popsána v následujících US patentech: US 4 990 602; US 4 331 803; US 4 680 368 a US 4 670 549 a evropské přihlášce vynálezu EP 260 938. Obecně, C-9-karbonylová skupina sloučeniny 1 je chráněna jako oxim (V je  $=\text{N}-\text{O}-\text{R}^3$  nebo  $=\text{N}-\text{O}-\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{O}-\text{R}^3$ , kde  $\text{R}^3$  má shora definovaný význam a  $\text{R}^8$  a  $\text{R}^9$  jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující (a) vodík, (b) nesubstituovaný  $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ alkyl, (c)  $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ alkyl substituovaný arylem a (d)  $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ alkyl substituovaný substituovaným arylem, nebo  $\text{R}^9$  a  $\text{R}^{10}$  spolu dohromady s uhlíkem, na který jsou navázány, tvoří  $\text{C}_3-\text{C}_{12}$ cykloalkylový kruh). Zejména výhodnou chránicí skupinou V pro karbonylovou skupinu je *O*-(1-isopropoxycyklohexyl)oxim.

15

20

[0090] 2'- a 4''-hydroxy skupiny sloučeniny 2 jsou chráněny reakcí s vhodným činidlem pro chránění hydroxylových skupin, např. činidla popsaná v T. W. Greene a P. G. M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley and Sons, New York (1991).

25

[0091] Mezi chránicí skupiny pro hydroxy skupinu patří např. acetanhydrid, anhydrid kyseliny benzoové, benzylchlorformiát, hexamethyldisilazan nebo trialkylsilylchlorid v aprotickém rozpouštědle. Příklady aprotických rozpouštědel jsou dichlormethan, chloroform, DMF, tetrahydrofuran (THF), *N*-methylpyrrolidon, dimethylsulfoxid, diethylsulfoxid, *N,N*-dimethylformamid, *N,N*-dimethylacetamid, triamid kyseliny hexamethylfosforečné, jejich směsi nebo směsi jednoho z těchto rozpouštědel s etherem, tetrahydrofuranem, 1,2-dimethoxyethanem, acetonitrilem, ethylacetátem, acetonem a podobně. Aprotická rozpouštědla neovlivňují nežádoucím způsobem reakci a jsou to výhodně dichlormethan, chloroform, DMF, tetrahydrofuran (THF), *N*-methylpyrrolidon nebo jejich směsi. Chránění 2'- a 4''-hydroxy skupin sloučeniny 2 může být provedeno postupně nebo současně za vzniku sloučeniny 3, kde  $\text{R}^p$  je chránicí skupina pro hydroxyskupinu. Výhodnou chránicí skupinou  $\text{R}^p$  je trimethylsilyl.

30

35

[0092] 6-hydroxy skupina sloučeniny 3 je potom alkylována reakcí s alkylačním činidlem v přítomnosti báze za vzniku sloučeniny 4. Alkylační činidla zahrnují alkylchloridy, bromidy, jodidy nebo alkylsulfonáty. Specifické příklady alkylačních činidel zahrnují allylbromid, propargylbromid, benzylbromid, 2-fluorethylbromid, 4-nitrobenzylbromid, 4-chlorbenzylbromid, 4-methoxybenzylbromid,  $\alpha$ -brom-*p*-toluennitril, cinnamylbromid, methyl-4-bromkrotonát, krotylbromid, 1-brom-2-penten, 3-brom-1-propenylfenylsulfon, 3-brom-1-trimethylsilyl-1-propyn, 3-brom-2-oktyn, 1-brom-2-butyn, 2-pikolylchlorid, 3-pikolylchlorid, 4-pikolylchlorid, 4-brommethylchinolin, bromacetonitril, epichlorhydrin, bromfluormethan, bromnitromethan, methylbromacetát, methoxymethylchlorid, bromacetamid, 2-bromacetofenon, 1-brom-2-butanon, bromchlormethan, brommethylfenylsulfon, 1,3-dibrom-1-propen a podobně. Příklady allylsulfonátů jsou: allyl-*O*-tosylát, 3-fenylpropyl-*O*-trifluormethansulfonát, *n*-butyl-*O*-methansulfonát a podobně. Mezi příklady použitých rozpouštědel patří aprotická rozpouštědla, např. dimethylsulfoxid, diethylsulfoxid, *N,N*-dimethylformamid, *N,N*-dimethylacetamid, *N*-methyl-2-pyrrolidon, hexamethyltriamid kyseliny fosforečné, jejich směsi nebo směsi jednoho z těchto rozpouštědel s etherem, tetrahydrofuranem, 1,2-dimethoxyethanem, acetonitrilem, ethylacetátem, acetonem a podobně. Příkladyází, které mohou být použity, zahrnují hydroxid drasel-

40

45

50

ný, hydroxid cesný, tetraalkylammonium-hydroxid, hydrid sodný, hydrid draselný, isopropoxid draselný, *tert*-butoxid draselný, isobutoxid draselný a podobně.

[0093] Odstranění chránicích skupin z 2'- a 4''-hydroxylových skupin je potom provedeno způsobem popsaným v literatuře, např. v T. W. Greene a P. G. M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed., John Wiley and Sons, New York (1991). Podmínky použité pro odstranění chránicích skupin z 2'- a 4''-hydroxylových skupin mají obvykle za následek konverzi X na =N-OH. (např. použití kyseliny octové v acetonitrilu a vodě vede k odstranění chránicích skupin z 2'- a 4''-hydroxylových skupin a ke konverzi X z =N-O-R<sup>3</sup> nebo =N-O-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)-O-R<sup>3</sup>, kde R<sup>3</sup>, R<sup>8</sup> a R<sup>9</sup> mají shora definovaný význam, na =N-OH). Není-li tomu tak, pak je konverze provedena ve zvláštním kroku.

[0094] Deoximační reakce může být provedena způsoby popsanými v literatuře, např. v Greene (výše) a dalších. Příklady deoximačních činidel jsou anorganické sloučeniny oxidy síry, např. hydrogensířičitan sodný, pyrosíran sodný, thiosíran sodný, síran sodný, sířičitan sodný, hydro-sulfit sodný, metabisulfit sodný, dithionát sodný, thiosíran draselný, metabisulfit draselný a podobně. Příklady použitých rozpouštědel jsou protická rozpouštědla, např. voda, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, trimethylsilanol nebo směsi jednoho nebo více uvedených rozpouštědel a podobně. Deoximační reakce je lépe provedena v přítomnosti organických kyselin, např. kyseliny mravenčí, kyseliny octové a kyseliny trifluoroctové. Použité množství kyseliny je od asi 1 do asi 10 ekvivalentů použitého množství sloučeniny 5. Ve výhodném provedení je deoximace provedena použitím organické kyseliny, např. kyseliny mravenčí v ethanolu a vodě za vzniku požadovaného produktu 6.

[0095] Přeměna 6-substituovaného erythromycinového derivátu na 6-substituovaný ketolid je popsána ve schématu 1b. Kladinosová skupina makrolidu 6 je odstraněna buď kyselou hydrolyzou za mírných podmínek ve vodě, nebo enzymatickou hydrolyzou za vzniku sloučeniny 7. Mezi příklady kyselin patří zředěná kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina chloristá, kyselina chloroctová, kyselina dichloroctová nebo kyselina trifluoroctová. Vhodnými rozpouštědly pro reakci jsou methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol a podobně. Reakční doby se pohybují obvykle v rozmezí od 0,5 do 24 hodin. Reakční teplota se výhodně pohybuje v rozmezí od -10 do 35 °C. 2'-Hydroxyskupina sloučeniny 7 je chráněna vhodným chránicím činidlem pro hydroxyskupinu, např. anhydrid kyseliny octové, benzoyl anhydrid, benzylchlorformiát nebo trialkylsilylchlorid v aprotickém rozpouštědle, jak je definováno výše, výhodně v dichlormethanu, chloroformu, DMF, tetrahydrofuranu (THF), *N*-methylpyrrolidonu nebo jejich směsi. Zejména výhodnou chránicí skupinou R<sup>p</sup> je benzoát. Je možné obrátit pořadí kroky odstranění kladinosové skupiny a chránění hydroxylskupin, bez ovlivnění výtěžku postupu.

[0096] 3-Hydroxy skupina sloučeniny 8 je oxidována na keton 9 pomocí modifikovaného Swernova oxidačního postupu. Vhodná oxidační činidla jsou *N*-chlorsukcinimid-dimethylsulfoxid nebo karbodiimid-dimethylsulfoxid. V typickém příkladu je sloučenina 8 přidávána do předem vytvořeného komplexu *N*-chlorsukcinimidu a dimethylsulfoxidu v chlorovaném rozpouštědle, např. methylenchlorid při teplotě v rozmezí od -10 do 25 °C. Po 0,5 až 4 hodinovém míchání je přidáván terciální amin, např. triethylamin nebo Hunigova báze za vzniku odpovídajícího ketonu. Chránicí skupina pro 2'-hydroxy funkci sloučeniny 9 je potom odstraněna standardními technikami za vzniku požadovaného ketolidu VIII. Pokud je R<sup>p</sup> ester, např. benzoát nebo acetát, tak odstranění chránicích skupin může být provedeno methanolem nebo ethanollem. Pokud je R<sup>p</sup> trialkylsilylová skupina, tak odstranění chránicích skupin může být provedeno reakcí s fluoridem v THF nebo acetonitrilu.

[0097] Oximový derivát může být potom připraven reakcí sloučeniny VIII, kde X je O, s hydroxylamin-hydrochloridem v přítomnosti báze nebo s hydroxylaminem v přítomnosti kyseliny, jak je popsáno v patentu US 5 274 085, za vzniku sloučeniny, kde R<sup>1</sup> je H. Reakce se substituovaným hydroxylaminem R<sup>1</sup>ONH<sub>2</sub> vede ke vzniku sloučeniny, ve které R<sup>1</sup> je jiný než H. Alternativně mohou být sloučeniny, kde R<sup>1</sup> není H, připraveny nejprve tvorbou nesubstituované-

ho oximu, jak je popsána výše, a potom reakcí s  $R^1X'$ , kde  $X'$  je vhodná odstupující skupina, např. halogen.

[0098] Příprava sloučeniny vzorce IX podle předloženého vynálezu, kde L je CO a T je  $-NH-$  nebo  $-N(W-R^d)-$  je uvedena ve schématech 1c a 4. Podle schématu 1c je 6-O-substituovaná sloučenina vzorce 6 nejprve chráněna vhodnou chránicí skupinou pro hydroxy funkci za vzniku sloučeniny 6A, postupem uvedeným výše. Sloučenina 6A se potom nechá reagovat s hexamethyldisilazidem sodným a karbonyldiimidazolem za vzniku sloučeniny 6B. Konkrétně vede reakce sloučeniny 6B s vodným amoniakem ke vzniku cyklického karbamátu 6C, kde  $R^e$  je H. Podobně reakce sloučeniny 6B s amino sloučeninou vzorce  $H_2N-W-R^d$  vede ke tvorbě cyklického karbamátu, kde  $R^e$  je  $-W-R^d$ .

[0099] Pro přípravu sloučenin vzorce IX, kde L je CO a T je  $-N(W-R^d)-$  mohou být použity alternativní nebo další postupy. Například při reakci sloučeniny 6C, kde  $R^e$  je H, s alkylačním činidlem vzorce  $R^d$ -halogen, kde  $R^d$  má shora definovaný význam, vzniká sloučenina 6C, kde  $R^e$  je  $W-R^d$ , W chybí a  $R^d$  má shora definovaný význam.

[0100] Reakce sloučeniny 6B s hydrazinovou sloučeninou vzorce  $H_2N-NH-R^d$  vede ke vzniku cyklického karbamátu sloučeniny 6C, kde  $R^e$  je  $W-R^d$ , W je  $-NH-$  a  $R^d$  má shora definovaný význam. Pokud je činidlem nesubstituovaný hydrazin, pak je konečným výsledkem reakce sloučenina 6C, kde  $R^e$  je  $-N(W-R^d)-$ , kde  $(W-R^d)$  je  $(NH_2)$ .

[0101] Při reakci sloučeniny 6C, kde  $R^e$  je  $-N(W-R^d)-$ , kde  $(W-R^d)$  je  $(NH_2)$ , s alkylačním činidlem vzorce  $R^d$ -halogen, kde  $R^d$  má shora definovaný význam, vzniká sloučenina 6C, kde  $R^e$  je  $W-R^d$ , W je  $-NH-$  a  $R^d$  má shora definovaný význam.

[0102] Při reakci sloučeniny 6C s acylačním činidlem vybraným ze skupiny zahrnující  $R^d-C(CO)$ -halogen nebo  $(R^d-C(CO)-O)_2$  vzniká sloučenina 6C, kde  $R^e$  je W je  $-NH-CO-$  a  $R^d$  má shora definovaný význam.

[0103] Při reakci sloučeniny 6C, kde  $R^e$  je  $-N(W-R^d)-$ , kde  $(W-R^d)$  je  $(NH_2)$ , s aldehydem  $R^d-CHO$ , kde  $R^d$  má shora definovaný význam, vzniká sloučenina 6C, kde W je  $-N=CH-$  a  $R^d$  má shora definovaný význam.

[0104] Při reakci sloučeniny vzorce IX, kde L je CO a T je  $-N(W-R^d)-$ , kde  $(W-R^d)$  je  $(NH_2)$ , s alkylačním činidlem vzorce  $R^d$ -halogen, kde  $R^d$  má shora definovaný význam, vzniká sloučenina vzorce IX, kde L je CO, T je  $-N(W-R^d)-$ , W chybí a  $R^d$  má shora definovaný význam.

[0105] Reakce sloučeniny 6B s hydroxylaminovou sloučeninou vzorce  $H_2N-O-R^d$  vede ke vzniku cyklického karbamátu, kde  $R^e$  je  $O-R^d$ .

[0106] Při odstranění kladinosové části kyselou hydrolyzou podle shora uvedeného postupu vzniká sloučenina 6D, kde  $Z'$  je H. Sloučenina 6D je potom oxidována na sloučeninu 6E modifikovanou Swernovou oxidací popsanou ve schématu 1b výše za přeměny sloučeniny 8 na keton 9.

[0107] Odstraněním chránicí skupiny pro 2'-hydroxy skupinu, jak je popsáno výše, vzniká požadovaný ketolid IX.

[0108] Podle alternativního postupu uvedeného ve schématu 1d je sloučenina 2A, která je 9-oxim erythromycinu A, podrobena kyselé hydrolyze se zředěnou anorganickou nebo organickou kyselinou, jak je popsána výše, pro odstranění kladinosové skupiny za vzniku sloučeniny 7A. Oxim 7A je potom přeměněn na chráněný oxim 7B, kde V je  $=N-O-R^1$  (uvedeno) nebo  $=N-O-C(R^5)(R^6)-O-R^1$ , kde  $R^1$ ,  $R^5$  a  $R^6$  mají shora definovaný význam, reakcí s vhodným chránicím činidlem pro substituovaný oxim. 3 a 2'-hydroxy skupiny sloučeniny 7B jsou potom chráněny, jak je popsáno výše, výhodně s trimethylsilylovou chránicí skupinou, za vzniku sloučeniny 7C.

5 Sloučenina 7C je potom alkylována, jak je popsáno výše ve schématu 1a, za vzniku sloučeniny 7D a sloučenina 7D je nejprve deoximována, jak je popsáno výše ve schématu 1a, a potom byla deoximovaná sloučenina přeměněna na sloučeninu 7E postupem popsaným pro přípravu sloučeniny 6C ze sloučeniny 6A ve schématu 1c. Potom byly odstraněny chránicí skupiny ze sloučeniny 7E a ta byla oxidována na 3-ketolidový derivát sloučeniny vzorce IX, kde X je O, L je CO a T je -NH- nebo -N(W-R<sup>d</sup>)- postupem popsaným výše.

Schéma 1a

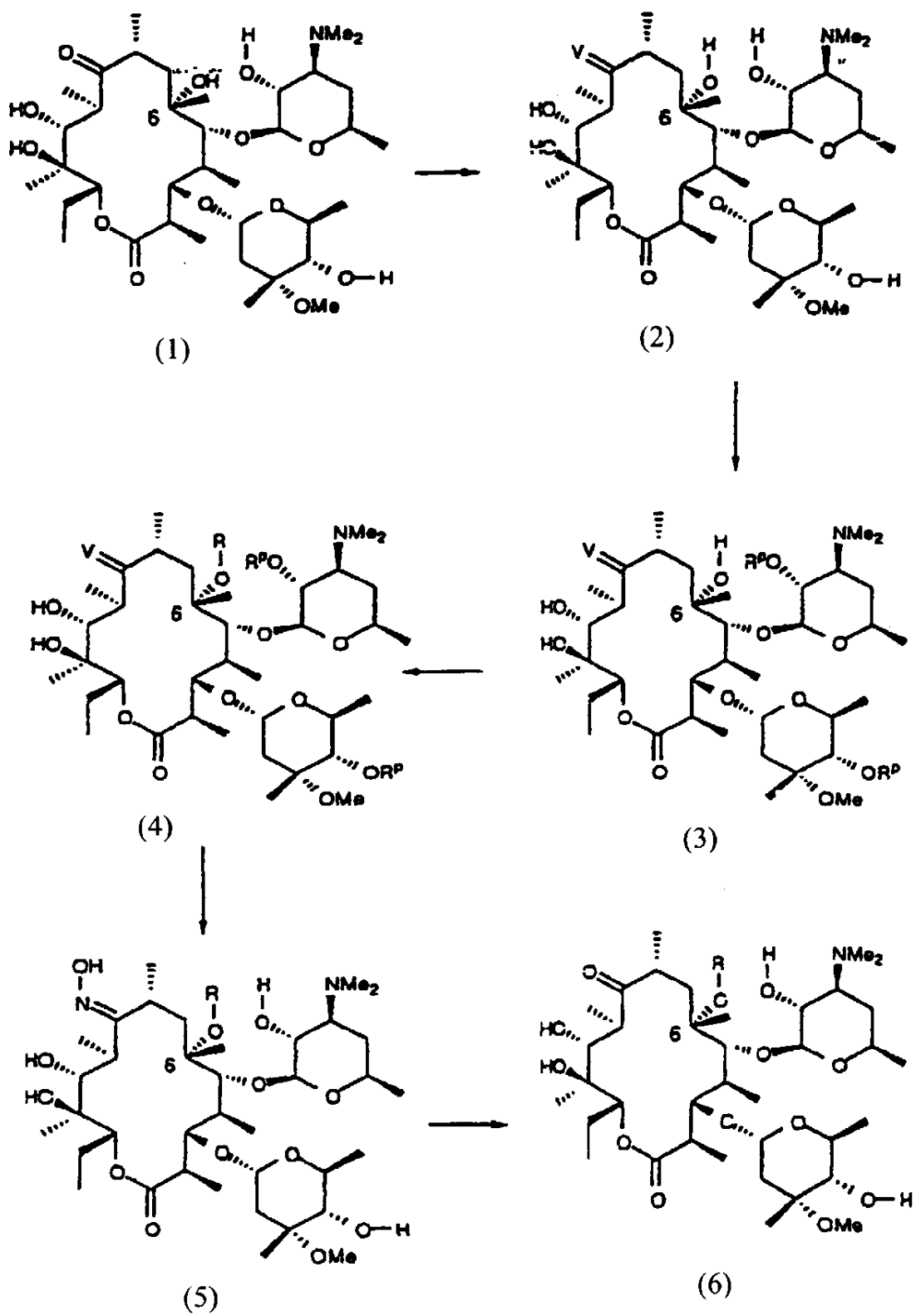


Schéma 1b

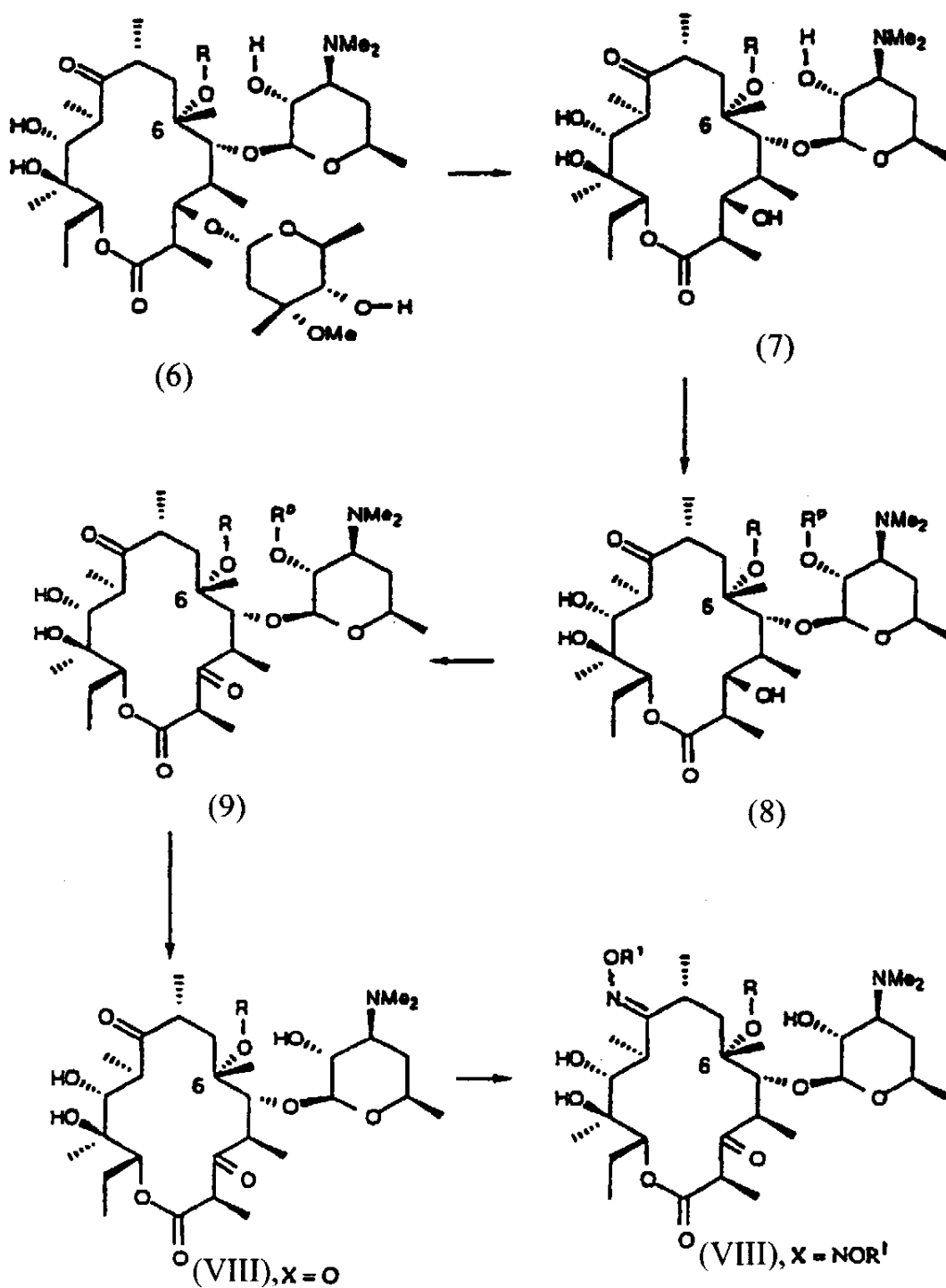


Schéma 1c

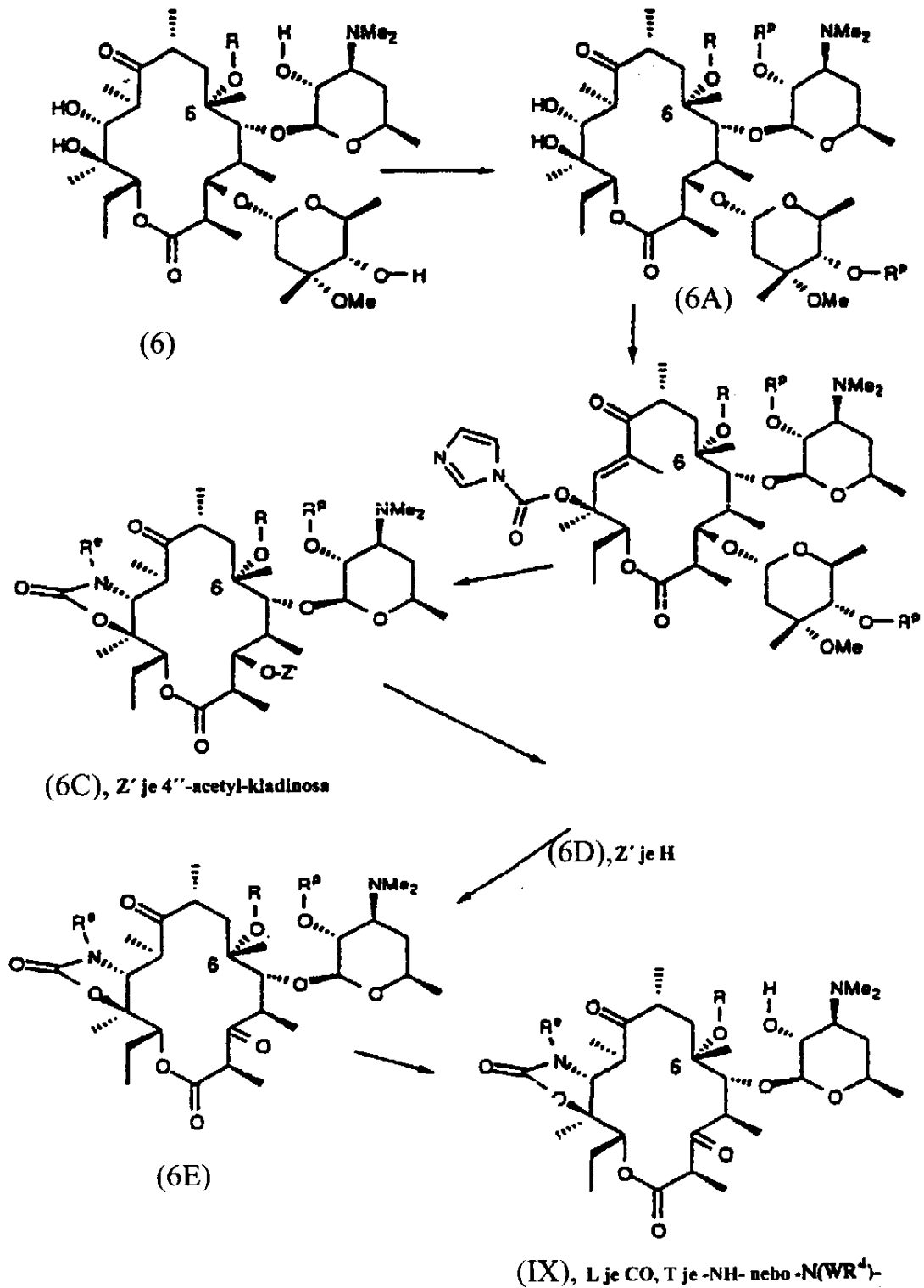
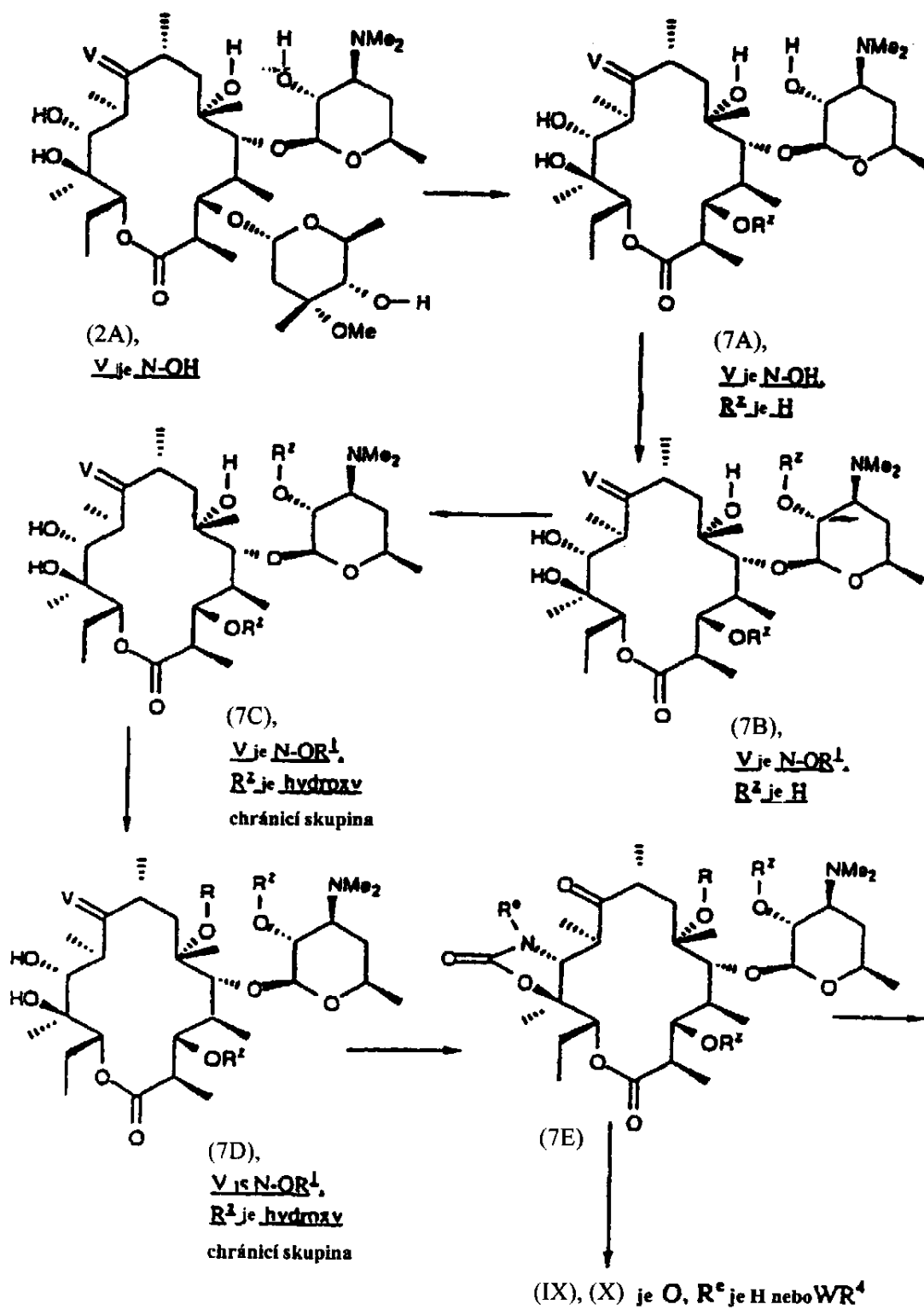


Schéma 1d



[0109] Příprava sloučenin vzorce IX, kde L je CO a T je O, a sloučenina vzorce VI je uvedena ve schématu 2. Ve schématu 2 je syntéza prováděna podle postupu popsaného v Baker *et al.*, *J. Org. Chem.* 1988, 53: 2340. Konkrétně 2'-chráněný ketolidový derivát 9, připravený způsobem popsaným ve schématu 1, výše, je přeměněn na cyklický karbonát 10 reakcí s karbonyldiimidazolem a sodnou solí hexamethyldisilazidu. Při odstranění chránicích skupin, jak je popsáno výše, vzniká sloučenina IX, kde L je CO a T je O.

[0110] Sloučeniny vzorce IV jsou připraveny ze sloučeniny 9 reakcí s hydridem sodným nebo hydridem lithným a fosgenem, difosgenem nebo trifosgenem za bezvodých podmínek, po kterém následuje zpracování s vodou (vodnou bází katalyzovaná dekarboxylace). Alternativně je sloučenina 9 přeměněna na odpovídající mesylát reakcí s anhydridem kyseliny methansulfonové v pyridinu. Mesylát je potom přeměněn na sloučeninu 11 reakcí s aminovou bází, např. DBU nebo dimethylaminopyridinem, v acetonu nebo acetonitrilu. 2'-Chránicí skupina je potom odstraněna způsobem popsaným výše za vzniku sloučeniny VI.

[0111] Sloučeniny vzorce VI jsou také připraveny ze sloučeniny 10 reakcí s aminovou bází, např. 1,8-diazabicyklo[5.5.0]undek-7-enem (DBU) nebo 4-dimethylaminopyridinem (DMAP), v rozpouštědle, např. benzenu nebo acetonitrilu, nebo reakcí s hydridem sodným nebo lithným v tetrahydrofuranu nebo *N,N*-dimethylformamidu (DMF) za vzniku sloučeniny 11, ze které jsou potom odstraněny chránicí skupiny, jak je popsáno výše, za vzniku požadované sloučeniny.

[0112] Sloučeniny vzorce VII jsou připraveny způsobem popsaným ve schématu 3a a 3b. Podle schématu 3a je ketolid 11, připravený ve schématu 2, přeměněn na sloučeninu 12 reakcí s karbonyldiimidazolem a hydridem alkalického kovu, např. hydrid sodný, hydrid lithný nebo hydrid draselný, ve vhodném aprotickém rozpouštědle při přibližně 0 °C až laboratorní teplotě. Sloučenina 12 může být také připravena reakcí diolu 9 nebo cyklického uhličitanu 10, který je připraven podle schématu 2, s karbonyldiimidazolem a hydridem sodným nebo lithným za podobných podmínek. Sloučenina 12 se potom nechá reagovat s diaminem 13 majícím substituenty A, B, D a E, jenž má shora definovaný význam, ve vhodném rozpouštědle, např. vodný acetonitril, DMF nebo vodný DMF, za vzniku bicyklické sloučeniny 14. Sloučenina 14 je potom cyklizována reakcí s ředěnou kyselinou, např. kyselina octová nebo HCl ve vhodném organickém rozpouštědle, např. ethanol nebo propanol, a chránicí skupiny byly odstraněny způsobem popsaným výše za vzniku tricyklického ketolidu VII. Alternativně může být 2'-chránicí skupina bicyklického ketolidu 14 odstraněna před cyklizací postupem popsaným ve schématu 1. Sloučeniny vzorce IV nebo VII mohou být redukovány na sloučeniny vzorce IV-A reakcí s redukčním činidlem vybraným z vodíku v přítomnosti palladiového katalyzátoru, alkylborohydridu a hydridu lithno-hlinitého ve vhodném organickém rozpouštědle.

[0113] Schéma 3b ilustruje alternativní přípravu sloučenin vzorce VII. Výchozí látka 12 se nechala reagovat s  $\beta$ -aminoalkoholem 15 ( $Z=OH$ ) ve vhodném systému rozpouštědel, např. vodný acetonitril, DMF nebo vodný DMF při teplotě 0 až 70 °C, za vzniku sloučeniny 16, která byla konvertována na azid Mitsunobuovou reakcí s trifenyfosfinem a difenyfosforylazidem a DEAD v tetrahydrofuranu. Alternativně, hydroxyskupina ve sloučenině 16 může být aktivována reakcí se sulfonylchloridem, alkylem nebo anhydridem kyseliny arylsulfonové nebo anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové v aprotickém rozpouštědle. Aktivovaná hydroxyskupina potom byla konvertována na odpovídající azid reakcí s azidem lithným nebo azidem sodným v aprotickém rozpouštědle. 2'-Chránicí skupina potom byla odstraněna způsobem popsaným výše a azid byl redukován na amin 17. Vhodnými redukčními činidly pro tyto reakce jsou trifenyfosfin-voda, vodík s katalyzátorem, borohydrid sodný nebo hydrid dialkylhlinitý v aprotickém rozpouštědle, které jsou v oboru známé. Sloučenina 17 potom byla cyklizována způsobem popsaným ve schématu 3a výše.

[0114] Sloučeniny vzorce IX, kde L je CO a T je NH nebo N-W-R<sup>d</sup>, jsou připraveny podle schématu 4. Příprava je provedena postupem popsaným v Baker *et al.*, *J. Org. Chem.* 1988, 53:

2340. Konkrétně reakcí sloučeniny 12, připravené způsobem popsáním ve schématu 3 výše, s vodným amoniakem dochází ke vzniku cyklického karbamátu 18, kde  $R^e$  je H. Podobně reakcí sloučeniny 12 s amino sloučeninou vzorce  $H^2H-W-R^d$  vzniká cyklický karbamát, kde  $R^e$  je  $-W-R^d$ .

5

Po odstranění chránicí skupiny z 2'-hydroxy funkce vzniká požadovaný ketolid IX. Konkrétně reakcí sloučeniny 6B s vodným amoniakem vzniká cyklický karbamát 6C, kde  $R^e$  je H. Podobně reakcí sloučeniny 6B s amino sloučeninou vzorce  $H^2N-W-R^d$  vzniká cyklický karbamát, kde  $R^e$  je  $-W-R^d$ .

Schéma 2

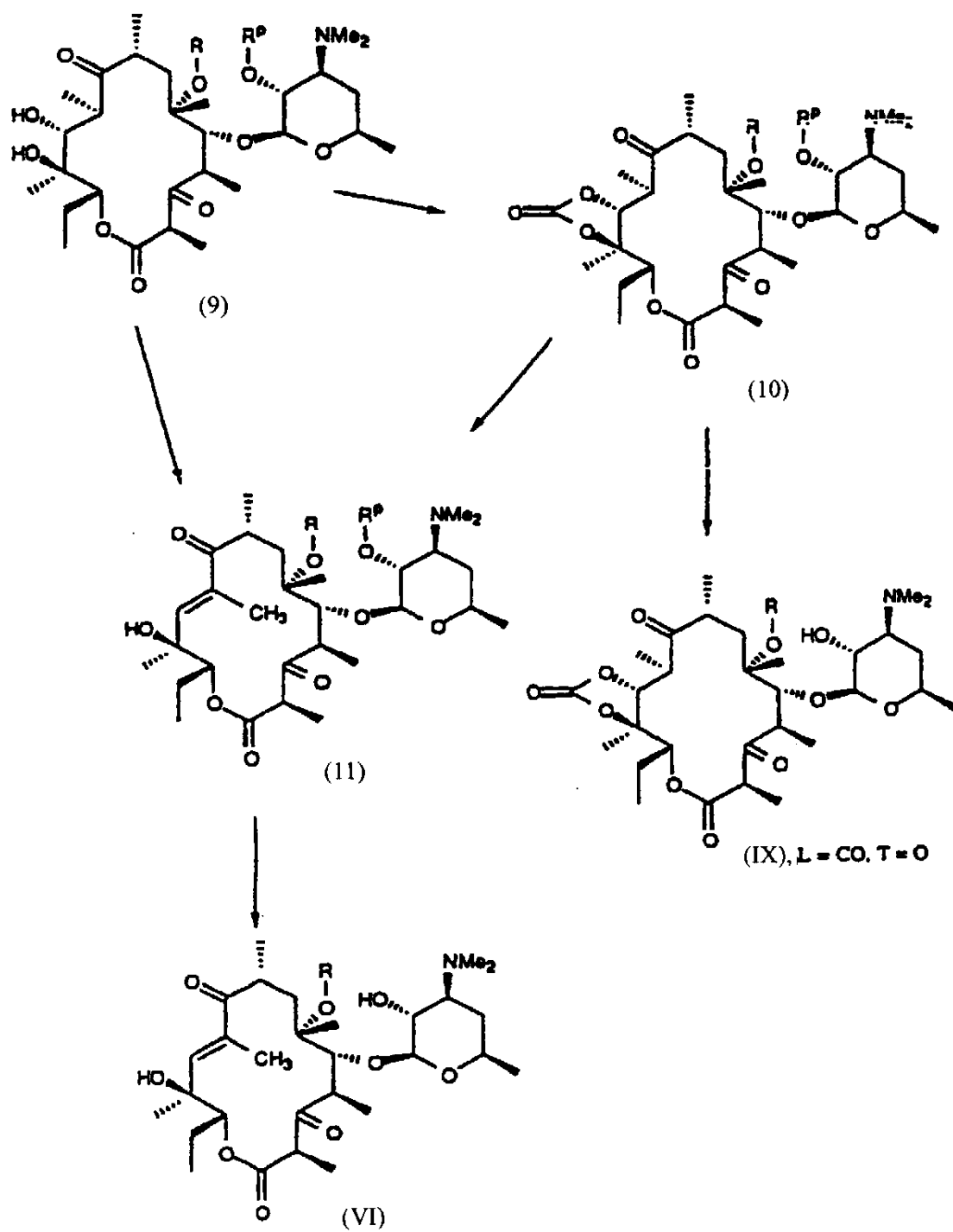


Schéma 3a

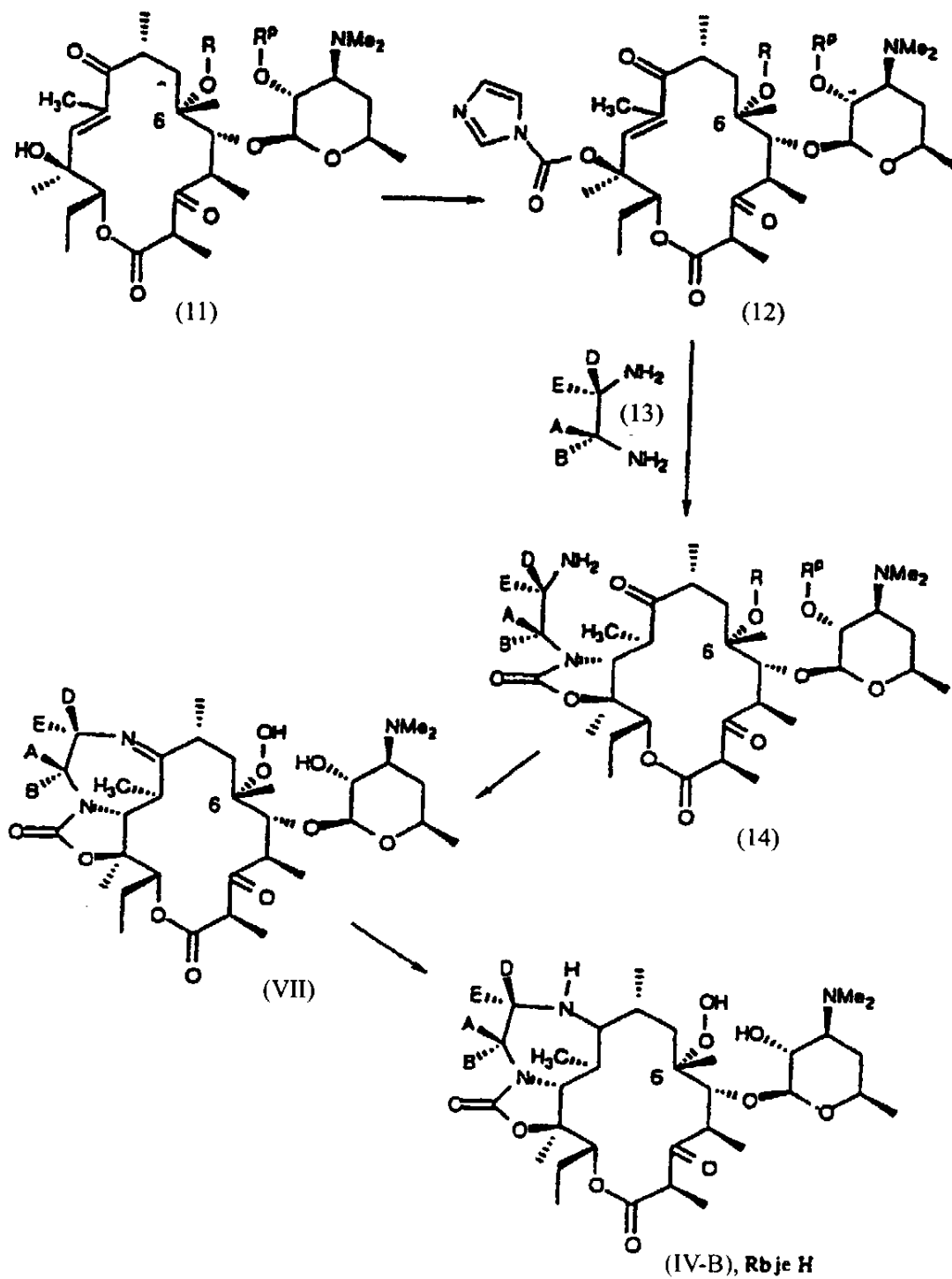


Schéma 3b

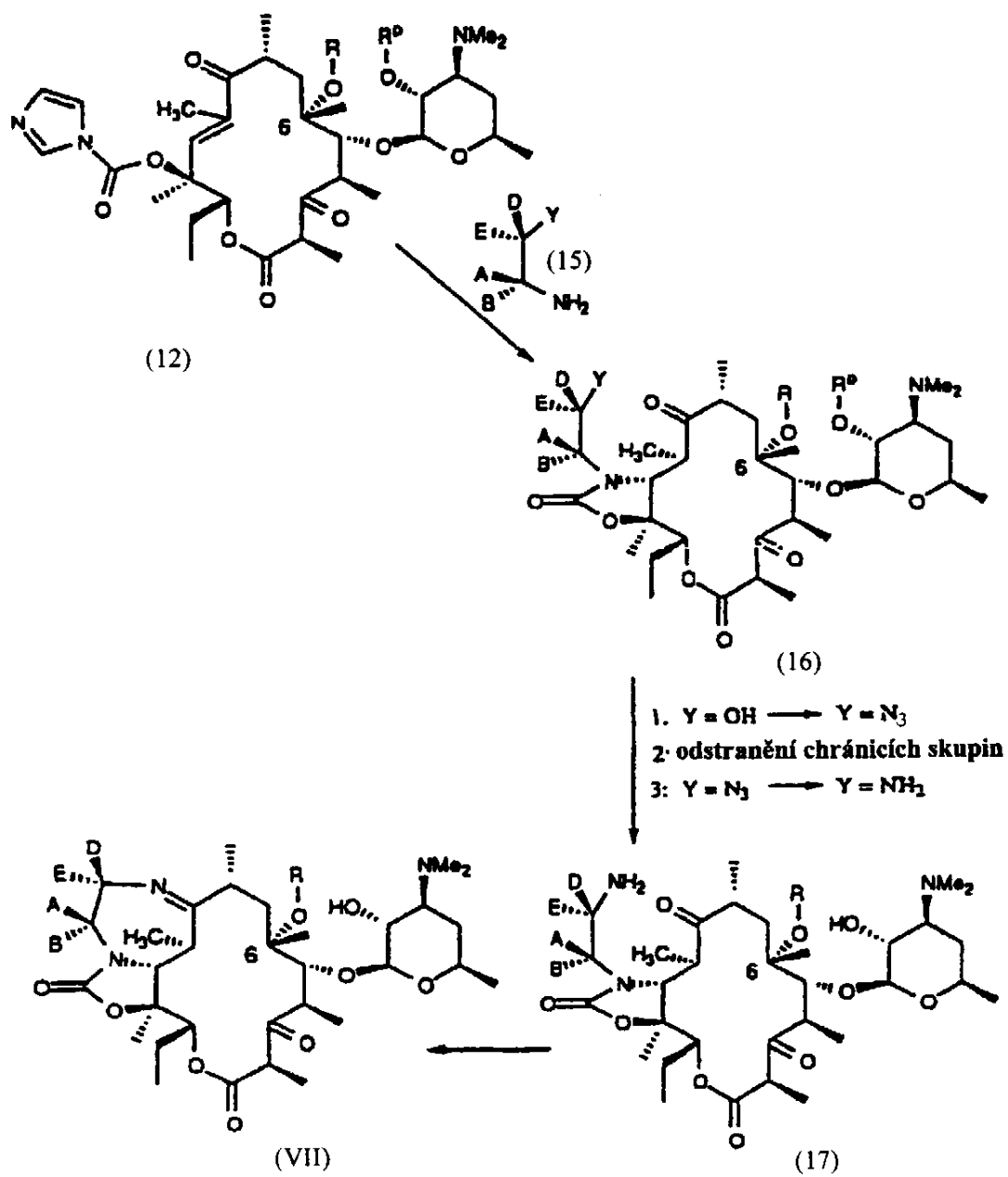
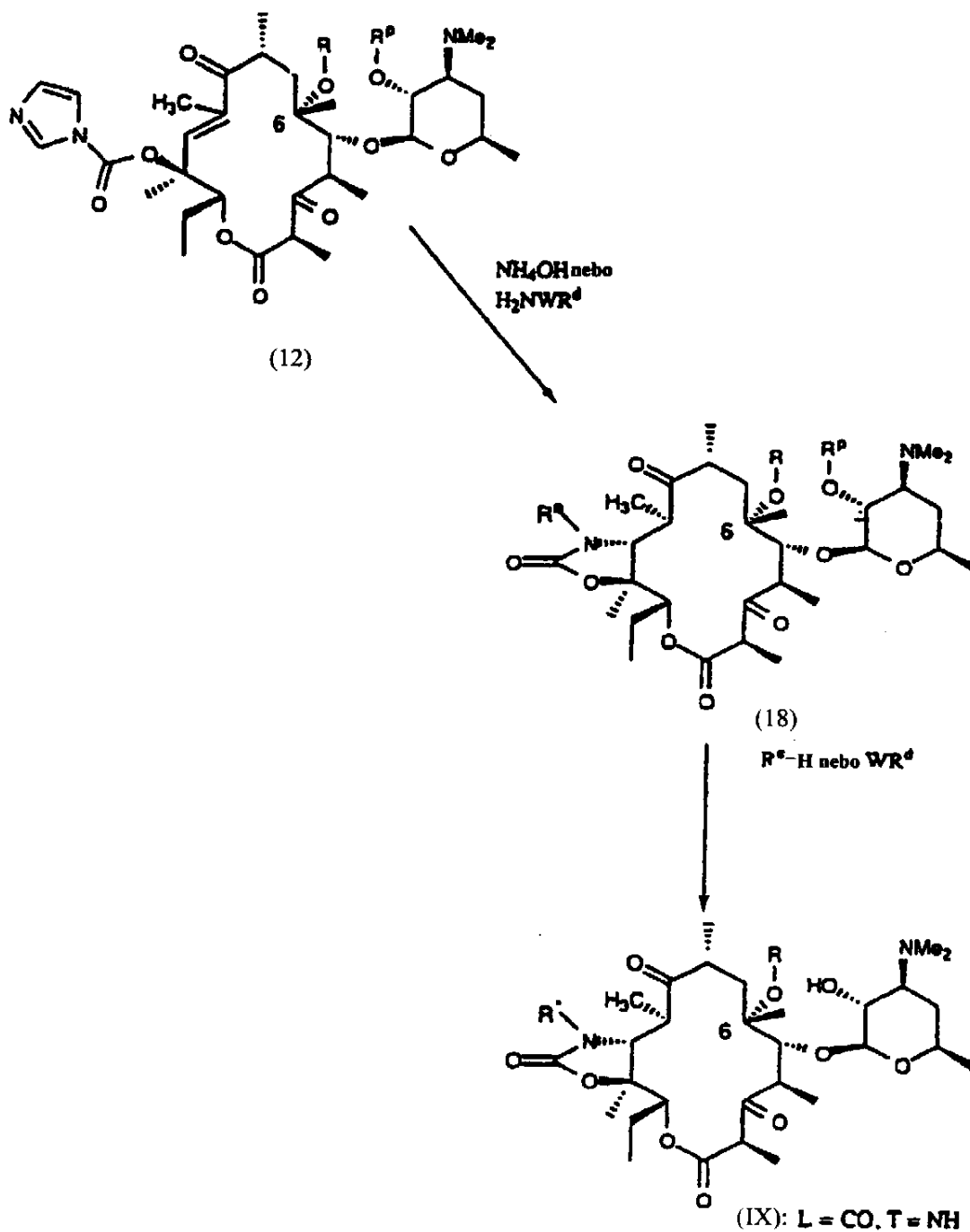


Schéma 4



- [0115] Požadovaná 6-*O*-substituovaná sloučenina může být připravena přímo způsobem popsaným výše nebo může být získána chemickou modifikací předem připravených 6-*O*-substituovaných sloučenin. Reprezentativní příklady další modifikace v poloze 6 jsou uvedeny ve schématu 5. Například může být dále derivatizována sloučenina 20, kde R je 6-*O*-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> a M' představuje makrolidový kruhový systém. Dvojná vazba allylové sloučeniny může být (a) katalyticky redukována za vzniku 6-*O*-propylové sloučeniny 27; (b) zpracována s oxidem osmičelým za vzniku 2,3-dihydroxypropylové sloučeniny 31, která může být potom dále funkcionalizována, např. esterifikací acylačním činidlem, např. acylhalogenid nebo acylanhydrid, na každém atomu kyslíku, za vzniku sloučeniny 32; (c) oxidována kyselinou *m*-chlorperoxybenzoovou v aprotickém roz-

- pouštědla za vzniku epoxymethylové sloučeniny 29, která může být otevřena pomocí nukleofilní sloučeniny, např. aminů nebo sloučenin obsahujících *N*-heteroarylové sloučeniny, za vzniku sloučenin 30 s postranními řetězci obsahujícími dusík; (d) oxidována za Wackerových podmínek, jak je popsáno v Henry, „Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons“, Reidel Publishing Co., Dordrecht, Holland (1980), za vzniku 6-*O*-CH<sub>2</sub>-C(O)-CH<sub>3</sub> sloučeniny 28; a (e) ozonizována za vzniku aldehydu 21, který může být potom (1) přeměněn na oximy 22 a 24 reakcí s H<sub>2</sub>NOR<sup>3</sup>, nebo respektive H<sub>2</sub>NOH, nebo (2) redukčně aminován, např. s vhodným aminem v přítomnosti borohydridového redukčního činidla nebo tvorbou iminu a následnou katalytickou redukcí, za vzniku aminu 23. Při reakci oximu 24 s diisopropylkarbodiimidem v aprotickém rozpouštědle v přítomnosti CuCl vzniká nitril 25. Při reakci sloučeniny 20 s arylhalogenidem za Heckových podmínek (Pd(II) nebo Pd(O), fosfin a amin nebo anorganická báze, viz Organic Reactions, 1982, 27: 345 až 390) vzniká sloučenina 26. Redukcí dvojné vazby sloučeniny 26, např. použitím H<sub>2</sub> a palladia na aktivním uhlí, vzniká sloučenina 33.
- [0116] Schéma 6 popisuje alternativní postupy přípravy sloučenin vzorce XI, kde L je CO, T je -NH- nebo -N(W-R<sup>d</sup>)- a R je substituovaný alkenyl. 6-*O*-allyl-erythromycin 33 byl konvertován na sloučeninu vzorce XI, kde L je CO, T je -NH- nebo -N(W-R<sup>d</sup>)- a R je allyl, odstraněním kladinosové skupiny a oxidací 3-hydroxyskupiny, jak je popsáno ve schématech výše. Při následující reakci sloučeniny vzorce XI, kde L je CO, T je -NH- nebo -N(W-R<sup>d</sup>)- a R je allyl, se sloučeninou vzorce R\*\*-halogen, kde R\*\* je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, za Heckových podmínek (Pd(II) nebo Pd(O), fosfin a amin nebo anorganická báze, viz Organic Reactions, 1982, 27: 345 až 390) vzniká požadovaná sloučenina vzorce XI, kde L je CO, T je N(R<sup>d</sup>) a R je substituovaný alkenyl.
- [0117] Alternativně sloučenina 33 je konvertována na 6-*O*-(substituovaný alkenyl) sloučeninu vzorce 34 reakcí s arylhalogenidem, heteroarylhalogenidem nebo substituovaným heteroarylhalogenidem za Heckových podmínek (Pd(II) nebo Pd(O), fosfin a amin nebo anorganická báze, jak bylo popsáno). Sloučenina 34 poté může být konvertována na požadovanou sloučeninu vzorce XI, kde L je CO, T je -NH- nebo -N(W-R<sup>d</sup>)- a R je substituovaný alkenyl odstraněním kladinosové skupiny a oxidací 3-hydroxyskupiny, jak bylo popsáno ve schématech uvedených výše.

Schéma 5

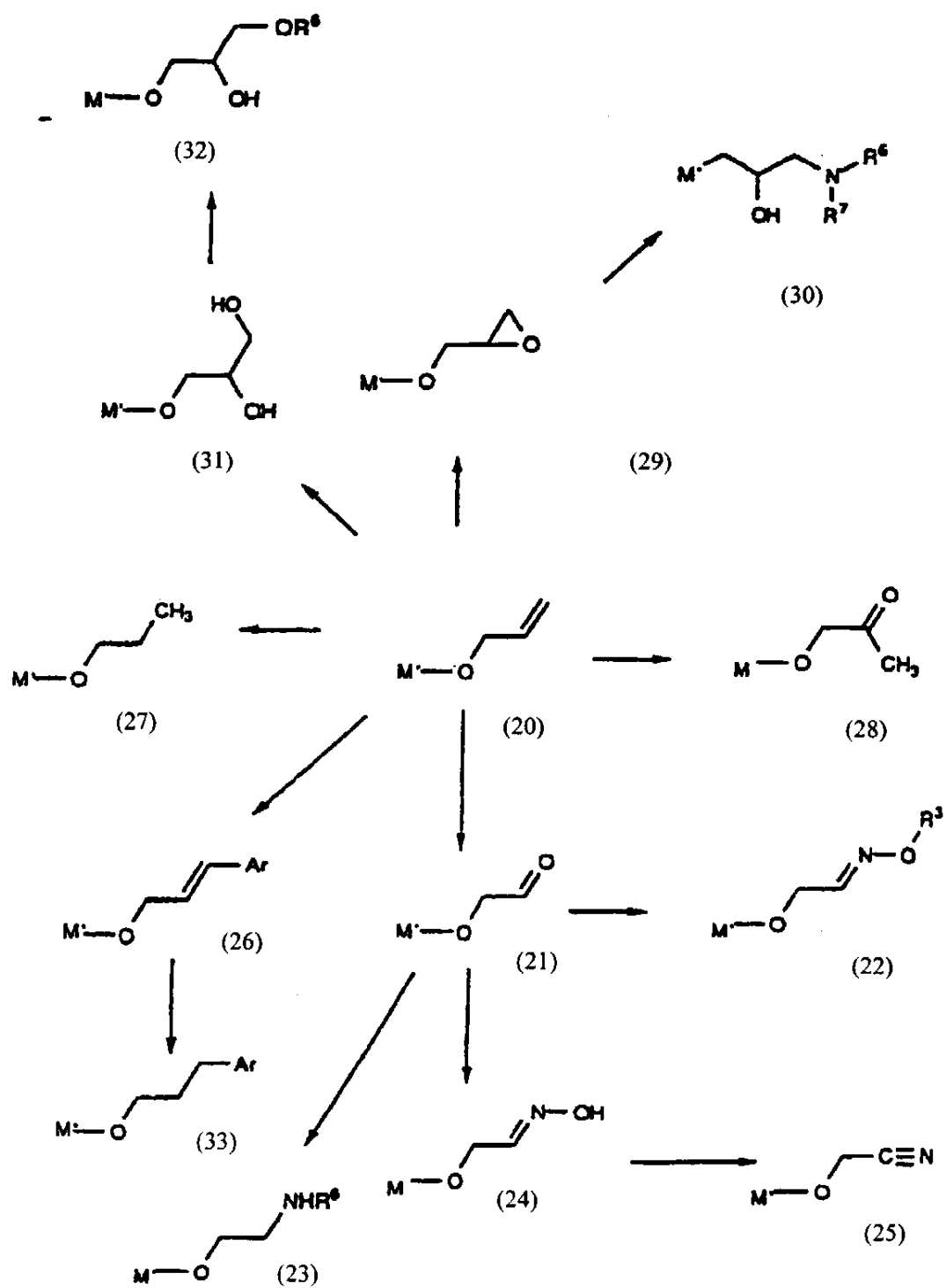
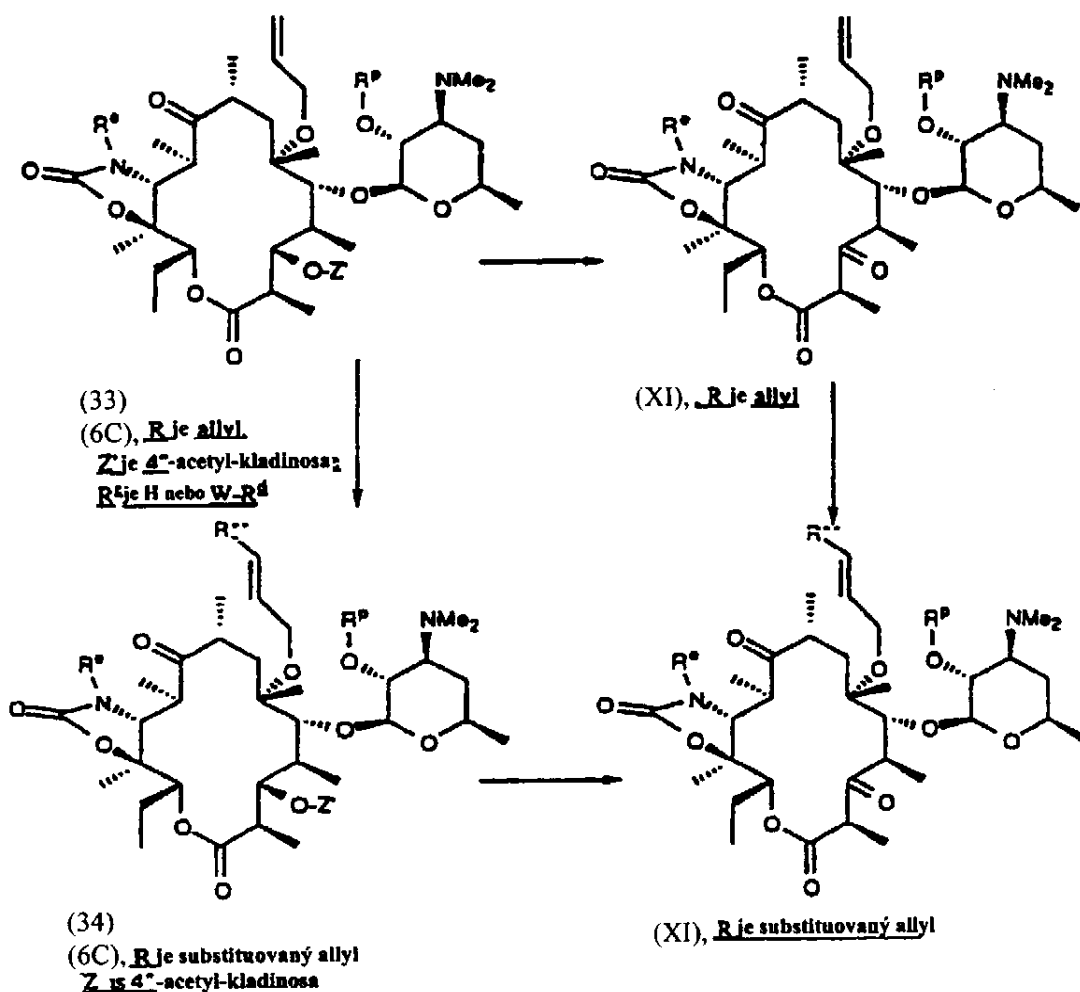


Schéma 6



5

[0118] Reprezentativní příklady ještě další modifikace v poloze 6 jsou uvedeny ve schématu 7. Požadované 6-O-substituované sloučeniny mohou být připraveny chemickou modifikací dříve připravené 6-O-propargylové sloučeniny. Například může být dále derivatizována sloučenina 35, kde R je 6-O-CH<sub>2</sub>C≡CH a M' představuje makrolidový kruhový systém. Trojná vazba alkynové sloučeniny 35 může reagovat s arylhalogenidem, substituovaným arylhalogenidem, heteroarylhalogenidem nebo substituovaným heteroarylhalogenidem v přítomnosti Pd(trifenylfosfin)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CuI v přítomnosti organického aminu, např. triethylaminu, za vzniku sloučeniny 36. Sloučenina 35 se může také nechat reagovat s derivátem kyseliny borité HB(OR<sup>zz</sup>), kde R<sup>zz</sup> je H nebo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>alkyl, v aprotickém rozpouštědle při teplotě v rozmezí od 0 °C do laboratorní teploty za vzniku sloučeniny 37, která potom reaguje s Pd(trifenylfosfinem)<sub>4</sub> a arylhalogenidem, substituovaným arylhalogenidem, heteroarylhalogenidem nebo substituovaným heteroarylhalogenidem za podmínek Suzukiho reakce za vzniku sloučeniny 38. Sloučenina 35 se může také nechat reagovat s N-halogensukcinimidem v kyselině octové za vzniku sloučeniny 39. Sloučenina 35 se také může nechat reagovat se substituovaným alkenylhalogenidem, např. Ar-CH=CH-halogen, kde Ar je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, v přítomnosti Pd(trifenylfosfin)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CuI v přítomnosti organického aminu, např. triethylaminu, za vzniku vhodné substituované sloučeniny 41. Dále může být sloučenina 36 selektivně redukována na odpovídající *cis*-olefin 40 katalytickou hydrogenací v ethanolu při atmosférickém tlaku v přítomnosti 5% Pd/BaSO<sub>4</sub> a chinolinu (Rao *et al.*, *J. Org. Chem.* (1986), 51: 4158 až 4159).

25

[0119] Schéma 8 popisuje alternativní postupy přípravy sloučenin vzorce XI, kde L je CO, T je -NH- nebo -N(W-R<sup>d</sup>)- a R je substituovaný alkynyl. 6-O-propargyl-erythromycin 42 byl konvertován na sloučeninu vzorce XI, kde L je CO, T je -N(R<sup>d</sup>)- a R je propargyl, odstraněním kladinosové skupiny a oxidací 3-hydroxylové skupiny, jak je popsáno ve schématech výše. Při následující reakci sloučeniny vzorce XI, kde L je CO, T je -N(R<sup>d</sup>)- a R je propargyl, se sloučeninou vzorce R<sup>\*\*</sup>-halogen, kde R<sup>\*\*</sup> je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, v přítomnosti Pd(trifenylfosfin)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CuI v přítomnosti organického aminu, např. triethylamin vzniká požadovaná sloučenina vzorce XI, kde L je CO, T je -NH- nebo -N(W-R<sup>d</sup>)- a R<sup>d</sup> je substituovaný alkynyl.

[0120] Sloučenina 42 byla konvertována na 6-O-(substituovaný alkynyl) vzorce 43 reakcí se sloučeninou vzorce R<sup>\*\*</sup>-halogen, kde R<sup>\*\*</sup> je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, v přítomnosti Pd(trifenylfosfin)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CuI v přítomnosti organického aminu, např. triethylamin, jak bylo právě popsáno. Sloučenina 43 potom byla konvertována na požadovanou sloučeninu vzorce XI, kde L je CO, T je -NH- nebo -N(W-R<sup>d</sup>)- a R je substituovaný alkynyl odstraněním kladinosové skupiny a oxidací 3-hydroxylové skupiny, jak je popsáno ve schématech výše.

Schéma 7

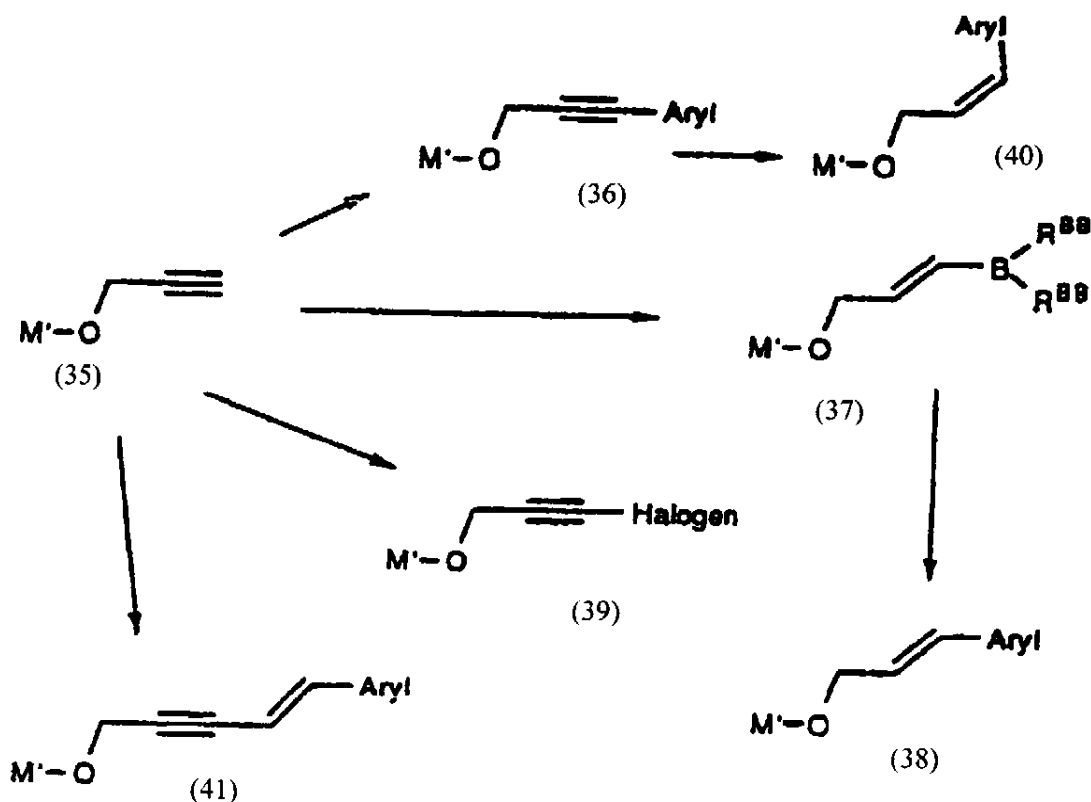
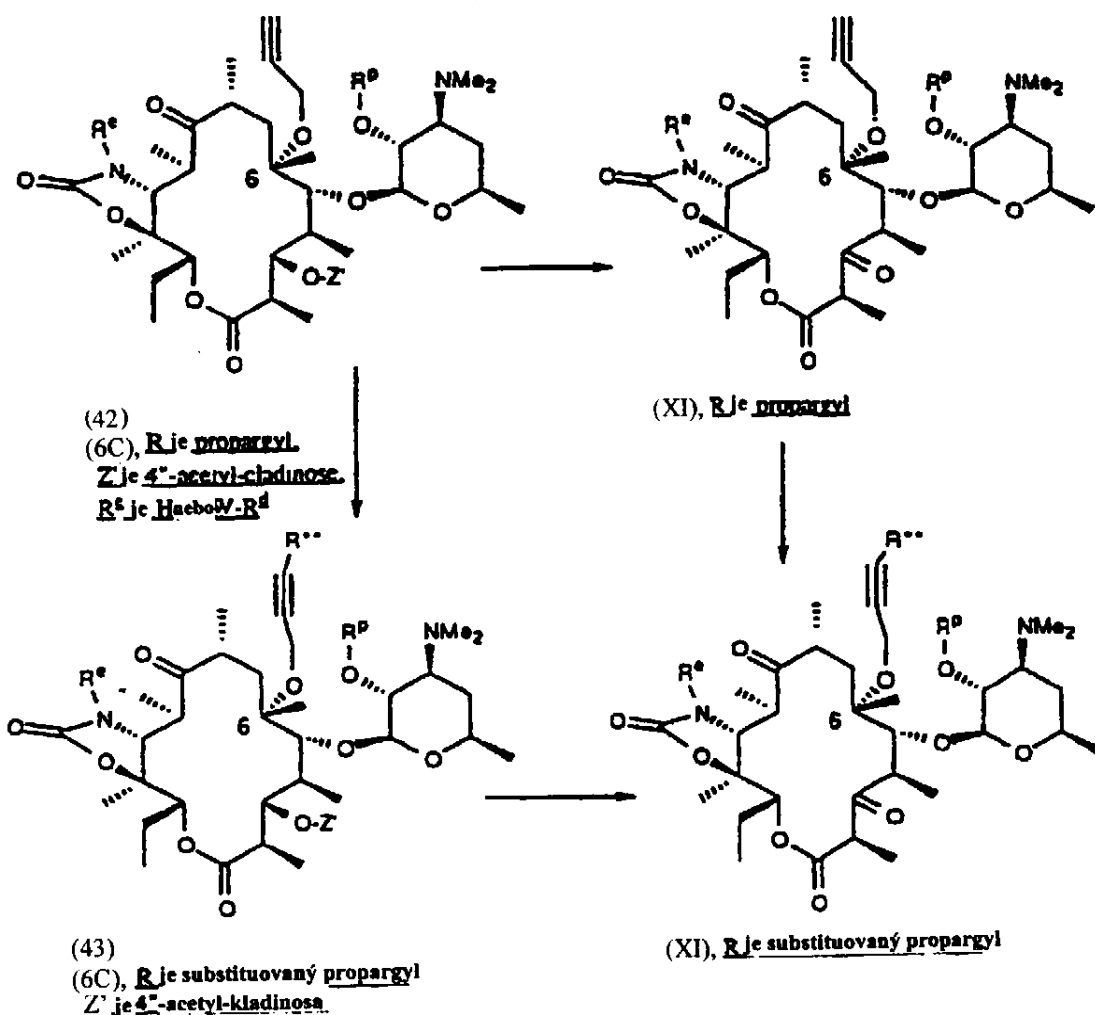


Schéma 8



- 5 Dosavadní popis vynálezu bude lépe pochopen v souvislosti s následujícími příklady, které jsou uvedeny pro ilustraci a nemají předložený vynález nikterak limitovat.

#### Příklady provedení vynálezu

10

#### Příklad 1

Sloučenina vzorce VIII: X je O, R je allyl

15

Krok 1a: Sloučenina 4 ze schématu 1a: V je *N*-O-(1-isopropoxycyklohexyl), R je allyl, R<sup>p</sup> je trimethylsilyl

20

[0121] Do roztoku 9-[*O*-(1-isopropoxycyklohexyl)oximu 2',4''-bis-*O*-trimethylsilylerythromycinu A (1,032 g, 1,00 mmol), připraveného způsobem podle patentu US 4 990 602, při teplotě 0 °C v 5 ml DMSO a 5 ml THF byl přidán čerstvě destilovaný allylbromid (0,73 ml, 2,00 mmol). Po přibližně 5 minutách byl po kapkách během 4 hodin přidáván roztok *tert*-butoxidu draselného (1M 2,0 ml, 2,0 ml) v 5 ml DMSO a 5 ml THF. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu

a promyta vodou a solankou. Organická fáze byla zahuštěna za vakua za vzniku požadované sloučeniny (1,062 g) jako bílé pěny.

Krok 1b: Sloučenina 5 ze schématu 1a: V je NOH, R je allyl

5

[0122] Do roztoku sloučeniny z kroku 1a (1,7 g) v 17 ml acetonitrilu a 8,5 ml vody bylo přidáno 9 ml kyseliny octové při laboratorní teplotě. Po několika hodinách při laboratorní teplotě byla reakční směs zředěna 200 ml toluenu a zhuštěna za vakua. Zbytek obsahoval nezreagovaný výchozí materiál, proto byl přidán další acetonitril (15 ml), voda (70 ml) a HOAc (2 ml). Po 2 hodinách byl přidán další 1 ml alikvótního podílu HOAc. Po přibližně dalších třech hodinách byla reakční směs umístěna do mrazničky. Reakční směs se nechala ohřát na laboratorní teplotu, byla zředěna 200 ml toluenu a zahuštěna za vakua. Zbytek byl dvakrát promyt toluenem a vysušen na konstantní hmotnost (1,524 g).

15 Krok 1c: Sloučenina 6 ze schématu 1a: R je allyl

[0123] Sloučenina z kroku 1b (1,225 g) v 16 ml směsi 1:1 ethanol:voda se nechala reagovat s NaHSO<sub>3</sub> (700 mg) a kyselinou mravenčí (141 µl) a byla zahřívána při teplotě 86 °C po dobu 2,5 hodiny. Reakční směs se nechala vychladnout na laboratorní teplotu, byla zředěna 5 až 6 ml vody, alkalizována 1N NaOH na pH 9 až 10 a extrahována ethylacetátem. Spojené organické extrakty byly promyty solankou (2x), sušeny nad MgSO<sub>4</sub>, filtrovány a zahuštěny za vakua. Surová látka byla přečištěna chromatograficky s mobilní fází o složení 1% MeOH v methylenchloridu obsahující 1% hydroxid amonný za vzniku 686 mg (57%) požadované sloučeniny. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 219,3 (C-9), 174,8 (C-1), 135,5 (C-17), 116,3 (C18), 101,9 (C1'), 95,9 (C-1''), 79,7 (C-5), 78,8 (C-6), 78,5 (C-3), 74,1 (C-12), 72,4 (C-3''), 70,6 (C-11), 68,1 (C-5'), 65,5 (C-16), 65,1 (C2'), 49,0 (C-3'' O-CH<sub>3</sub>), 45,0 (C-2), 44,1 (C-8), 39,7 (NMe<sub>2</sub>), 37,9 (C-4), 37,1 ((C-10), 34,6 (C-2''), 28,4 (C-4'), 21,0, 20,6 (C-3'' CH<sub>3</sub>, C-6', CH<sub>3</sub>), 20,8 (C-14), 18,3 (C-6''), 18,1 (C-8 CH<sub>3</sub>), 15,7, 15,6 (C-2 CH<sub>3</sub>, C-6 CH<sub>3</sub>), 11,9 (C-10 CH<sub>3</sub>), 10,1 (C-15), 8,9 (C-4 CH<sub>3</sub>). MS (FAB)+ *m/e* 774 (M+H)<sup>+</sup>, 812 (M+K)<sup>+</sup>.

30

Krok 1d: Sloučenina 7 ze schématu 1b; R je allyl

[0124] Do suspenze sloučeniny připravené v kroku 1c (7,73 g, 10,0 mmol) v ethanolu (25 ml) a vodě (75 ml) byl přidáván vodný roztok 1M HCl (18 ml) během 10 minut. Reakce byla míchána po dobu 9 hodin při laboratorní teplotě a potom se nechala přes noc stát v chladničce. Poté byl přidán vodný roztok 2M NaOH (9 ml, 18 mmol), čímž došlo ke vzniku bílého precipitátu. Směs byla zředěna vodou a filtrována. Pevná látka byla promyta vodou a sušena za vakua za vzniku deskladinosylové sloučeniny 7 (3,11 g).

40 Krok 1e: Sloučenina 8 ze schématu 1b; R je allyl, R<sup>p</sup> je benzoyl

[0125] Do roztoku sloučeniny získané v kroku 1d (2,49 g, 4,05 mmol) v dichlormethanu (20 ml) byl přidán anhydrid kyseliny benzoové (98%, 1,46 g, 6,48 mmol) a triethylamin (0,90 ml, 6,48 mmol) a bílá suspenze byla míchána po dobu 26 hodin při laboratorní teplotě. Poté byl přidán vodný roztok 5% uhličitanu sodného a směs byla míchána po dobu 20 minut. Směs byla extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton-hexan) byla získána požadovaná sloučenina (2,46 g) ve formě bílé pevné látky.

50

Krok 1f: Sloučenina 9 ze schématu 1b; R je allyl, R<sup>p</sup> je benzoyl; stejně jako sloučenina vzorce II, R<sup>a</sup> je OH, R<sup>c</sup> je benzoyl

[0126] Do roztoku *N*-chlorsukcinimidu (0,68 g, 5,07 mmol) v dichlormethanu (20 ml) při teplotě -10 °C a pod atmosférou dusíku byl přidáván dimethylsulfid (0,43 ml, 5,92 mmol) během

55

5 minut. Vzniklá bílá kašovitá směs byla míchána po dobu 20 minut při teplotě  $-10^{\circ}\text{C}$  a potom byl přidán roztok sloučeniny získané v kroku 1e (2,43 g, 3,38 mmol) v dichlormethanu (20 ml) a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě  $-10^{\circ}\text{C}$  až  $-5^{\circ}\text{C}$ . Během 5 minut byl po kapkách přidáván triethylamin (0,47 ml, 3,38 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě  $0^{\circ}\text{C}$ . Reakční směs byla extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla promyta dvakrát 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a jednou solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton–hexan) byla získána požadovaná sloučenina (2,27 g) jako bílá pěna.

10 Krok 1g: Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je allyl

[0127] Roztok sloučeniny z kroku 1f (719 mg, 1,0 mmol) v methanolu (20 ml) byl míchán při refluxu po dobu 6 hodin. Reakční směs byla zahuštěna za vakua a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu (95:5:0,5 dichlormethan–methanol–amoniak). Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (577 mg) jako bílá pěna.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  219,2 (C–9), 206,0 (C–3), 169,8 (C–1), 135,3, 117,5, 102,8, 78,4, 78,0, 75,9, 74,4, 70,3, 69,5, 69,0, 65,9, 64,6, 50,6, 45,4, 45,1, 40,2, 38,6, 37,8, 31,6, 28,4, 21,8, 21,3, 20,3, 18,1, 16,5, 14,7, 12,8, 12,3, 10,6. MS (FAB)+  $m/e$  614 (M+H) $^{+}$ .

20

#### Příklad 2

Sloučenina vzorce VIII; X je NOH, R je allyl

25 [0128] Do roztoku sloučeniny podle příkladu 1 (122 mg, 0,2 mmol) v ethanolu byl přidán hydroxylamin–hydrochlorid (76 mg, 1,1 mmol) a triethylamin (56  $\mu\text{l}$ , 0,4 mmol) a reakční směs byla míchána přes noc při teplotě  $80^{\circ}\text{C}$ . Reakční směs byla zahuštěna a zbytek byl vytřepán v ethylacetátu. Organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna ve vakuu. Chromatografií na sloupci silikagelu (95:5:0,5 dichlormethan–methanol–amoniak) byl získán E oxim (42 mg) a Z oxim (38 mg) jako bílá pěna.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206,3 (C–3), 170,1 (C–9), 169,8 (C–1), 136,1, 116,5, 102,7, 78,6, 78,2, 75,5, 74,1, 70,3, 70,2, 69,4, 65,9, 64,7, 50,6, 45,2, 40,2, 37,3, 33,1, 28,4, 25,4, 21,9, 21,3, 20,3, 18,6, 16,5, 14,9, 14,7, 12,8, 10,7. MS (FAB)+  $m/e$  629 (M+H) $^{+}$ .

35

#### Příklad 3

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je propyl

40 [0129] Roztok sloučeniny podle příkladu 1 (122 mg, 0,2 mmol) v ethanolu byl probubláván dusíkem a poté bylo přidáno 10% palladium na uhlíku (20 mg). Směs potom byla probublávána vodíkem a reakční směs byla míchána přes noc za pozitivního tlaku vodíku. Reakční směs byla filtrována a zahuštěna za vakua za vzniku průhledné látky. Chromatografií na sloupci silikagelu (95:5:0,5 dichlormethan–methanol–amoniak) byla získána požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  220,2 (C–9), 206,5 (C–3), 169,9 (C–1), 102,7, 78,1, 77,7, 75,7, 74,1, 70,3, 69,4, 65,9, 64,5, 50,6, 45,4, 44,7, 40,2, 38,8, 37,5, 28,4, 22,3, 21,9, 21,3, 20,3, 18,3, 16,5, 14,9, 14,7, 12,4, 10,6, 10,2. MS (FAB)+  $m/e$  616 (M+H) $^{+}$ .

45

## Příklad 4

Sloučenina vzorce VIII: X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CHO}$

Krok 4a: Sloučenina vzorce VIII: X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CHO}$  *N*-oxid

[0130] Ozon se nechal procházet roztokem sloučeniny podle příkladu 1 (2,45 g, 4,0 mmol) v dichlormethanu (100 ml) při teplotě  $-78^\circ\text{C}$  po dobu 45 minut. Reakční směs potom byla probublávána dusíkem po dobu 10 minut. Při  $-78^\circ\text{C}$  byl přidán dimethylsulfid (1,46 ml, 20 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě  $0^\circ\text{C}$ . Reakční směs byla zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny (2,78 g), která byla použita bez dalšího přečištění.

## Krok 4b

Sloučenina vzorce VIII: X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CHO}$

[0131] Požadovaná sloučenina byla připravena zahříváním roztoku sloučeniny z kroku 4a (2,78 g, 4,0 mmol) v THF (40 ml) a trifenylofosfinu (2,62 g, 10,0 mmol) při teplotě  $55^\circ\text{C}$  po dobu 2,5 hodin. Reakční směs byla zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (1:1 aceton:hexan a potom 75:25:0,5 aceton:hexan:triethylamin) byla získána požadovaná sloučenina (1,29 g) ve formě bílé pevné látky. MS (FAB)+  $m/e$  616 (M+H)<sup>+</sup>.

## Příklad 5

Sloučenina vzorce VIII: X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$

[0132] Do roztoku sloučeniny podle příkladu 4 (46 mg, 0,08 mmol) v methanolu (5 ml) byl přidán triethylamin (31  $\mu\text{l}$ , 0,225 mmol) a hydroxylamin-hydrochlorid (7,7 mg, 0,112 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 6 hodin při laboratorní teplotě. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku čiré průhledné látky. Chromatografií na sloupci silikagelu (95:5:0,5 dichlormethan-methanol-amoniak) byla získána požadovaná sloučenina (29 mg) ve formě bílé pevné látky. MS (FAB)+  $m/e$  631 (M+H)<sup>+</sup>.

## Příklad 6

Sloučenina vzorce VIII: X je NOH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$

[0133] Požadovaná sloučenina (7,0 mg) byla získána chromatografií popsanou v příkladu 5. MS (FAB)+  $m/e$  631 (M+H)<sup>+</sup>. MS (FAB)+  $m/e$  645 (M+H)<sup>+</sup>.

## Příklad 7

Sloučenina vzorce VIII: X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CN}$

[0134] Do roztoku sloučeniny podle příkladu 5 (168 mg, 0,267 mmol) v THF (5 ml) pod atmosférou dusíku byl přidán diisopropylkarbodiimid (83  $\mu\text{l}$ , 0,534 mmol) a CuCl (2,7 mg, 0,027 mmol) a reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku čiré průhledné látky. Chromatografií na sloupci silikagelu (95:5:0,5 dichlormethan-methanol-amoniak) byla získána požadovaná slou-

čenina (63 mg) ve formě bílé pevné látky.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  219,5 (C-9), 205,6 (C-3), 169,9 (C-1), 103,4, 81,3, 78,2, 77,4, 77,1, 74,0, 70,2, 69,7, 69,1, 65,9, 51,1, 48,6, 46,7, 44,3, 40,2, 38,0, 37,6, 28,2, 23,5, 21,2, 19,7, 17,8, 16,1, 14,4, 11,9, 10,5, 10,5. MS (FAB)+  $m/e$  613 (M+H) $^+$ .

5

## Příklad 8

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

10 [0135] Do roztoku sloučeniny podle příkladu 4 (170 mg, 0,276 mmol) v methanolu (10 ml) byl přidán octan amonný (212 mg, 2,76 mmol) a směs byla ochlazená na teplotu 0 °C. Poté byl přidán kyanoborohydrid sodný (34 mg, 0,553 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 30 hodin při teplotě 0 °C. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem uhlíčitanu sodného, 2% vodným roztokem tris(hydroxymethyl)aminomethanem a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna ve vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (95:5:0,5 dichlormethan-methanol-amoniak) byla získána požadovaná sloučenina (90 mg) ve formě bílé pevné látky.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  217,0 (C-9), 206,3 (C-3), 170,6 (C-1), 102,7, 78,9, 78,5, 75,1, 74,9, 70,3, 69,4, 67,8, 65,9, 63,1, 50,8, 45,8, 44,9, 41,7, 40,3, 38,8, 38,2, 28,4, 22,2, 21,3, 20,7, 19,2, 16,6, 14,9, 12,8, 12,4, 10,9. MS (FAB)+  $m/e$  617 (M+H) $^+$ .

20

## Příklad 9

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-fényl}$

25

[0136] Do roztoku sloučeniny podle příkladu 4 (121,3 mg, 0,200 mmol) v methanolu (10 ml) při teplotě 0 °C byla přidána kyselina octová (114  $\mu\text{l}$ , 2,00 mmol) a benzylamin (218  $\mu\text{l}$ , 2,00 mmol) a směs byla míchána po dobu 10 minut. Poté byl přidán kyanoborohydrid sodný (24,8 mg, 0,400 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin. Potom byl přidán další kyanoborohydrid sodný (24,8 mg, 0,400 mmol) a v míchání bylo pokračováno po dobu 5 hodin. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem uhlíčitanu sodného, 2% vodným roztokem bis(hydroxymethyl)aminomethanu a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (95:5:0,5 dichlormethan-methanol-amoniak), po které následovala druhá chromatografie (50:50:0,5 aceton:hexan:triethylamin) byla získána požadovaná sloučenina (82 mg) jako bílá pěna.  $^{13}\text{C}$  N M R ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,6 (C-9), 206,3 (C-3), 170,5 (C-1), 139,0, 128,6, 128,3, 126,9, 102,4, 78,9, 78,4, 75,1, 74,8, 70,2, 69,4, 67,8, 65,9, 61,7, 53,2, 50,7, 48,2, 45,6, 44,8, 40,2, 38,8, 38,0, 28,3, 21,9, 21,3, 20,6, 18,8, 16,6, 14,6, 12,6, 12,3, 10,7. MS (FAB)+  $m/e$  707 (M+H) $^+$ .

35

40

## Příklad 10

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-fényl}$

45 [0137] Do roztoku sloučeniny podle příkladu 4 (121,3 mg, 0,200 mmol) v methanolu (10 ml) při teplotě 0 °C byla přidána kyselina octová (114  $\mu\text{l}$ , 2,00 mmol) a fenylethylamin (218  $\mu\text{l}$ , 2,00 mmol) a směs byla míchána po dobu 10 minut. Poté byl přidán kyanoborohydrid sodný (24,8 mg, 0,400 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem uhlíčitanu sodného, 2% vodným roztokem tris(hydroxymethyl)aminomethanu a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (90:10:0,5 dichlormethan-methanol-amoniak) byla získána požadovaná sloučenina (60,1 mg) jako bílá pěna. MS (FAB)+  $m/e$  721 (M + H) $^+$ .

50

## Příklad 11

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-fenyl}$

- [0138] Do roztoku sloučeniny podle příkladu 4 (121,3 mg, 0,200 mmol) v methanolu (10 ml) při teplotě 0 °C byl přidán hydrochlorid methylesteru L-fenylalaninu (129 mg, 0,600 mmol) a směs byla míchána po dobu 10 minut. Poté byl přidán kyanoborohydrid sodný (24,8 mg, 0,400 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 22 hodin. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem uhličitanu sodného, 2% vodným roztokem tris(hydroxymethyl)-aminomethanu a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (90:10:0,5 dichlormethan:methanol:amoniak) byla získána požadovaná sloučenina (60,1 mg) jako bílá pěna.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  217,8 (C-9), 206,4 (C-3), 170,5 (C-1), 170,4, 137,5, 129,4, 128,2, 126,4, 102,4, 78,8, 78,4, 75,2, 74,9, 70,2, 69,4, 68,5, 65,9, 63,1, 61,6, 51,4, 50,7, 47,1, 45,5, 44,7, 40,2, 39,2, 38,4, 28,4, 21,8, 21,2, 20,6, 18,7, 16,6, 14,7, 12,6, 12,2, 10,7. MS (FAB)+  $m/e$  779  $\text{M}+\text{H}^+$ .

## Příklad 12

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-(4-pyridyl)}$

- [0139] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 10 s tou výjimkou, že byl použit 4-aminomethylpyridin místo fenylethylaminu.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  217,8 (C-9), 206,2 (C-3), 170,6 (C-1), 149,7, 148,2, 123,3, 102,5, 78,9, 78,4, 75,0, 74,9, 70,2, 69,5, 68,4, 65,9, 61,7, 52,4, 50,7, 48,7, 45,7, 44,8, 40,2, 39,2, 38,5, 38,2, 28,4, 21,8, 21,3, 20,6, 18,7, 16,6, 14,6, 12,6, 12,2, 10,7. MS (FAB)+  $m/e$  708  $\text{M}+\text{H}^+$ .

## Příklad 13

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-(4-chinoly)}$

- [0140] Do roztoku sloučeniny podle příkladu 8 (90 mg, 0,15 mmol) v methanolu (2 ml) byl přidán 4-chinolinkarboxaldehyd (23 mg, 0,15 mmol), kyselina octová (8,6  $\mu\text{l}$ , 0,15 mmol) a kyanoborohydrid sodný (9,4 mg, 0,15 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 15 hodin. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem uhličitanu sodného, 2% vodným roztokem tris(hydroxymethyl)aminomethanu a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (90:10:0,5 dichlormethan:methanol:amoniak) byla získána požadovaná sloučenina (32 mg) jako bělavá pevná látka. MS (FAB)+  $m/e$  758 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

## Příklad 14

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-fenyl}$

Krok 14a: Sloučenina 9 ze schématu 2; X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-fenyl}$ ,  $\text{R}^p$  je benzoyl

- [0141] Do roztoku sloučeniny podle příkladu 1, krok 6 (717 mg, 1,00 mmol) pod atmosférou dusíku, octanu palladnatého (22 mg, 0,100 mmol) a trifenyfosfinu (52 mg, 2,00 mmol) v acetonitrilu (5 ml) byl přidán jodbenzen (220  $\mu\text{l}$ , 2,00 mmol) a triethylamin (280  $\mu\text{l}$ , 2,00 mmol) a směs byla ochlazená na -78 °C, odplynována a baňka uzavřena. Reakční směs potom byla zahřívána při teplotě 60 °C po dobu 0,5 hodiny a míchána při 80 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného.

ho, jednou 2% vodným roztokem tris(hydroxymethyl)aminomethanu a jednou solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (95:5:0,5 dichlormethan–methanol–amoniak) byla získána požadovaná sloučenina (721 mg) jako bělavá pěna.

5

Krok 14b: Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{fenyl}$

[0142] Odstranění chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 14a bylo provedeno zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  219,4 (C-9), 206,0 (C-3), 169,8 (C-1), 137,0, 132,6, 128,3, 127,3, 126,7, 126,6, 102,7, 78,4, 78,2? 75,9, 74,3, 70,3, 69,5, 69,1, 65,9, 64,2, 50,6, 45,4, 45,3, 40,2, 38,7, 37,7, 28,3, 21,9, 21,2, 20,3, 18,1, 16,5, 14,6, 13,0, 12,3, 10,8. MS (FAB)+  $m/e$  690 (M+H) $^+$ .

10

15      Příklad 15

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{fenyl}$

[0143] Roztok sloučeniny podle příkladu 14 (170 mg, 0,247 mmol) v methanolu (10 ml) byl probubláván dusíkem. Poté bylo přidáno 10% palladium na uhlíku (50 mg) a směs byla probublávána vodíkem a míchána po dobu 18 hodin za pozitivního tlaku vodíku. Reakční směs byla filtrována přes celit a filtrační koláč byl propláchnut dichlormethanem. Filtrát byl zahuštěn za vakua za vzniku bezbarvé průhledné látky, která byla vytřepána v etheru, poté byl přidán hexan a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž byla získána požadovaná sloučenina (67 mg) ve formě bílé pevné látky.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  220,2 (C-9), 206,5 (C-3), 170,0 (C-1), 142,3, 128,4, 128,1, 125,4, 102,6, 78,2, 78,0, 75,6, 74,2, 70,3, 69,5; 69,4, 65,9, 62,1, 50,6, 45,4, 44,6, 40,2, 38,8, 37,5, 32,1, 30,3, 28,4 21,9, 21,3, 20,2, 18,4, 16,5, 14,9, 12,4, 10,6. MS (FAB)+  $m/e$  692 (M+H) $^+$ .

25

30

Příklad 16

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-methoxyfenyl})$

[0144] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 14, s tou výjimkou, že byl použit 4-jodanisol místo jodbenzenu. MS (FAB)+  $m/e$  720 (M+H) $^+$ .

35

Příklad 17

40

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chlorfenyl})$

[0145] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 14, s tou výjimkou, že byl použit 1-chlor-4-jodbenzen místo jodbenzenu.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  219,6 (C-9), 206,0 (C-3), 169,8 (C-1), 139,6, 135,5, 131,3, 128,5, 127,9, 127,3, 102,7, 78,4, 78,2, 75,9, 74,2, 70,3, 69,5, 69,2, 65,9, 64,1, 50,6, 45,4, 45,3, 40,2, 38,6, 37,6, 28,4, 21,8, 21,2, 20,3, 18,0, 16,5, 14,6, 13,0, 12,2, 10,8. MS (FAB)+  $m/e$  724 (M+H) $^+$ .

45

## Příklad 18

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

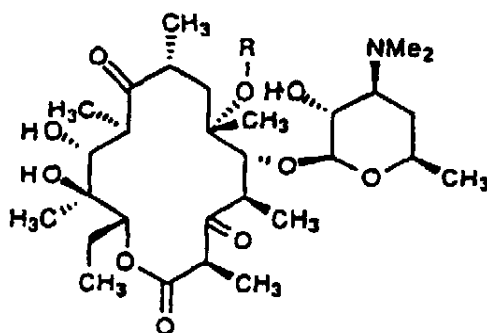
Krok 18a: Sloučenina 9 ze schématu 2; X je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$ , R<sup>p</sup> je benzoyl

[0146] Směs sloučeniny podle příkladu 1, krok f (1,80 g, 0,25 mmol), octanu palladnatého (11 mg, 0,05 mmol) a tri-*O*-tolylfosfinu (30 mg, 0,10 mmol) a 3-bromchinolinu (68  $\mu\text{l}$ , 0,5 mmol) v acetonitrilu (2 m l) byla ochlazena na  $-78^\circ\text{C}$ , odplynována a baňka uzavřena. Reakční směs potom byla zahřívána při teplotě  $50^\circ\text{C}$  po dobu 2 hodin a míchána při  $80^\circ\text{C}$  po dobu 16 hodin. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem uhličitanu sodného, 2% vodným roztokem tris(hydroxymethyl)aminomethanu a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (98:2 dichlormethan-methanol) byla získána požadovaná sloučenina (186 mg) jako bělavá pěna.

Krok 18b: Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

[0147] Odstranění chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 18a bylo provedeno zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  219,7 (C-9), 205,9 (C-3), 169,8 (C-1), 152,1, 150,0, 147,5, 147,5, 140,2, 132,6, 130,0, 129,2, 129,1, 128,8, 128,1, 127,9, 126,5, 102,8, 78,5, 78,2, 75,9, 74,2, 70,2, 69,4, 69,2, 65,9, 64,1, 50,6, 45,4, 45,3, 40,2, 38,7, 37,6, 28,4, 21,8, 21,2, 20,3, 18,0, 16,5, 14,6, 13,0, 12,2, 10,8. MS (FAB)+  $m/e$  741 (M+H)<sup>+</sup>.

[0148] Podle postupů, které jsou popsány v předešlých příkladech, schématech a metodách, které jsou známy v oboru organické syntézy, je možné připravit následující sloučeniny vzorce VIII, kde X je O. Tyto sloučeniny mající substituent R definovaný níže v tabulce mají vzorec



| Příklad č. | substituent                                           |
|------------|-------------------------------------------------------|
| 19         | R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$    |
| 20         | R je $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$        |
| 21         | R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$           |
| 22         | R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{OH}$  |
| 23         | R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ |
| 24         | R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2(1\text{-morfolinyl})$   |

|    |                                                                                                                          |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 25 | R je -CH <sub>2</sub> C(O)NH <sub>2</sub>                                                                                |
| 26 | R je -CH <sub>2</sub> NHC(O)NH <sub>2</sub>                                                                              |
| 27 | R je -CH <sub>2</sub> NHC(O)CH <sub>3</sub>                                                                              |
| 28 | R je -CH <sub>2</sub> F                                                                                                  |
| 29 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                                   |
| 30 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                    |
| 31 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                               |
| 32 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub>                                                |
| 33 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                  |
| 34 | R je -CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>                                                                                   |
| 35 | R je -cyklopropyl                                                                                                        |
| 36 | R je -CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                                                                   |
| 37 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                                                                                  |
| 38 | R je -CH <sub>2</sub> -cyklopropyl                                                                                       |
| 39 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHO                                                                                |
| 40 | R je -C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                                |
| 41 | R je -CH <sub>2</sub> -(4-nitrofenyl)                                                                                    |
| 42 | R je -CH <sub>2</sub> -(4-chlorfenyl)                                                                                    |
| 43 | R je -CH <sub>2</sub> -(4-methoxyfenyl)                                                                                  |
| 44 | R je -CH <sub>2</sub> -(4-kyanfenyl)                                                                                     |
| 45 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CHC(O)OCH <sub>3</sub>                                                                          |
| 46 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CHC(O)OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                          |
| 47 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>3</sub>                                                                               |
| 48 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                               |
| 49 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                               |
| 50 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CHSO <sub>2</sub> -fenyl                                                                        |
| 51 | R je -CH <sub>2</sub> C≡C-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                                              |
| 52 | R je -CH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 53 | R je -CH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>3</sub>                                                                                 |
| 54 | R je -CH <sub>2</sub> -(2-pyridyl)                                                                                       |

|    |                                                                     |
|----|---------------------------------------------------------------------|
| 55 | R je -CH <sub>2</sub> -(3-pyridyl)                                  |
| 56 | R je -CH <sub>2</sub> -(4-pyridyl)                                  |
| 57 | R je -CH <sub>2</sub> -(4-chinolyl)                                 |
| 58 | R je -CH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>                               |
| 59 | R je -CH <sub>2</sub> C(O)OCH <sub>3</sub>                          |
| 60 | R je -CH <sub>2</sub> C(O)-fenyl                                    |
| 61 | R je -CH <sub>2</sub> C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>           |
| 62 | R je -CH <sub>2</sub> Cl                                            |
| 63 | R je -CH <sub>2</sub> S(O) <sub>2</sub> -fenyl                      |
| 64 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CHBr                                       |
| 65 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-chinolyl)                            |
| 66 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-chinolyl) |
| 67 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-chinolyl)                            |
| 68 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(5-chinolyl) |
| 69 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzoxazolyl)                        |
| 70 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(7-benzimidazolyl)                      |

## Příklad 71

5

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je O, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

Krok 71a: Sloučenina 10 schématu 2; R je R je -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>p</sup> je benzoyl

- 10 [0149] Do roztoku sloučeniny podle příkladu 1, krok f (3,58 g, 5,00 mmol), pod atmosférou dusíku při teplotě -35 °C v THF (60 ml) byl přidán hexamethyldisilazid sodný (1,0 M v THF, 5,5 ml, 5,5 mmol) a vzniklá bílá suspenze byla míchána po dobu 30 minut. Po kapkách byl v průběhu 20 minut při -35 °C přidáván roztok karbonyldiimidazolu (4,05 g, 25 mmol) v THF (40 ml) a potom byla chladicí lázeň odstraněna a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut. Reakční směs  
15 byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton-hexan) byla získána požadovaná sloučenina (2,6 g) jako bílá pěna. MS (FAB)+ *m/e* 744 (M+H)<sup>+</sup>.

- 20 Krok 71b: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je O, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

- [0150] Odstranění chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 71a bylo provedeno zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 212,1 (C-9), 205,0 (C-3), 168,9 (C-1), 153,8, 134,4, 118,4, 103,1, 84,7, 80,5, 78,7, 77,1, 76,9, 70,3, 69,5, 65,9, 64,8, 50,8, 46,5, 44,1, 40,2, 38,8, 38,1, 28,4, 22,7, 21,2, 20,5, 18,3, 14,5, 13,6, 12,6, 10,6.  
25 MS (FAB)+ *m/e* 640 (M+H)<sup>+</sup>.

## Příklad 72

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{feryl}$

5

Krok 72a: Sloučenina 10 ze schématu 2; R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{feryl}$ , R<sup>p</sup> je benzoyl

[0151] Roztok sloučeniny podle příkladu 14, krok a (150 mg, 0,20 mmol) v THF (5 ml) byl ochlazen na teplotu  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  a probubláván dusíkem. Během 2 minut byl při teplotě  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  přidávan hexamethyldisilazid lithný (1,0 M v THF, 0,22 ml, 0,22 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 10 minut při  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  a potom byl po kapkách v průběhu 2 minut přidáván roztok karbo-  
nyldiimidazolu (162 mg, 1,00 mmol) v THF (3 ml). Chladicí lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut. Reakční směs byla ochlazená na  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a poté byl přidán 0,5M vodný roztok  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton-hexan) byla získána požadovaná sloučenina (87 mg) ve formě bílé pevné látky. MS (FAB)+  $m/e$  820 (M + H)<sup>+</sup>.

15

Krok 72b: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{feryl}$

20

[0152] Odstranění chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 72a bylo provedeno zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  212,4 (C-9), 205,2 (C-3), 168,3 (C-1), 153,3, 136,4, 134,9, 128,3, 127,6, 127, 0, 124,7, 103,2, 84,5, 80,8, 78,7, 78,0, 70,3, 69,6, 65,9, 64,5, 50,9, 46,9, 44,4, 40,2, 39,1, 37,8, 28,3, 23,0, 21,2, 20,4, 18,1, 14,8, 14,4, 13,7, 12,6, 10,8. MS (FAB)+  $m/e$  716(M+H)<sup>+</sup>.

25

## Příklad 73

30

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{feryl}$

Krok 73a: Sloučenina 8 ze schématu 1b; R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{feryl}$ , R<sup>p</sup> je benzoyl

35

[0153] Požadovaná sloučenina byla připravena reakcí sloučeniny podle příkladu 15 s anhydridem kyseliny benzoové postupem podle příkladu 1, krok e.

Krok 73b: Sloučenina 10 ze schématu 1b; R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{feryl}$ , R<sup>p</sup> je benzoyl

40

[0154] Roztok sloučeniny připravené v kroku 73a (104 mg, 0,13 mmol) v THF (5 ml) byl ochlazen na teplotu  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  a probubláván dusíkem. Během 1 minuty byl při teplotě  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  přidáván hexamethyldisilazid suchý (1,0 M v THF, 0,16 ml, 0,16 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 10 minut při  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  a potom byl po kapkách v průběhu 1 minuty přidáván roztok karbo-  
nyldiimidazolu (105 mg, 0,65 mmol) v THF (3 ml). Chladicí lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut. Směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku bezbarvé průhledné látky. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton-hexan) byla získána požadovaná sloučenina (63 mg) ve formě bílé pevné látky. MS (FAB)+  $m/e$  822 (M + H)<sup>+</sup>.

45

50

Krok 73c: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{feryl}$

[0155] Odstranění chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 73b bylo provedeno zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  211,8 (C-9), 205,1 (C-3), 169,6 (C-1), 153,6, 141,9, 128,5, 128,1, 125,5, 102,7, 84,6, 80,5, 78,3, 76,0,

70,2, 69,5, 65,9, 62,4, 50,7, 45,5, 44,5, 40,2, 38,6, 37,9, 31,9, 30,4, 28,4, 22,6, 21,2, 20,3, 18,5, 14,6, 13,4, 13,3, 12,6, 10,4. MS (FAB)+  $m/e$  718 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Příklad 74

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chlorfenyl})$

Krok 7 4a: Sloučenina 10 ze schématu 1b; R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chlorfenyl})$ , R<sup>p</sup> je benzoyl

10

[0156] Roztok sloučeniny vzorce 10 (R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chlorfenyl})$ , R<sub>p</sub> je benzoyl), připravené v příkladu 17 (165 mg, 0,20 mmol) v THF (5 ml) byl ochlazen na  $-35^\circ\text{C}$  a probubláván dusíkem. Během 2 minut byl při teplotě  $-35^\circ\text{C}$  přidáván hexamethyldisilazid lithný (1,0 M v THF, 0,22 ml, 0,22 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 10 minut při teplotě  $-35^\circ\text{C}$  a potom byl po kapkách v průběhu 2 minut přidáván roztok karbonyldiimidazolu (105 mg, 0,65 mmol) v THF (3 ml). Chladicí lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut. Směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku bezbarvé průhledné látky (219 mg), která byla použita bez dalšího přečištění.

20

MS (FAB)+  $m/e$  854 (M + H)<sup>+</sup>.

Krok 74b: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(4\text{-chlorfenyl})$

[0157] Odstranění chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 74a bylo provedeno zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 212,4 (C-9), 205,1 (C-3), 168,6 (C-1), 153,3, 135,0, 133,5, 133,2, 128,5, 128,3, 125,5, 103,2, 84,5, 80,7, 78,8, 78,0, 70,3, 69,6, 66,0, 64,3, 60,9, 46,9, 44,4, 40,2, 39,1, 37,8, 28,4, 23,0, 21,2, 20,4, 18,1, 14,8, 14,4, 13,6, 12,6, 10,6. MS (FAB)+  $m/e$  750 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Příklad 75

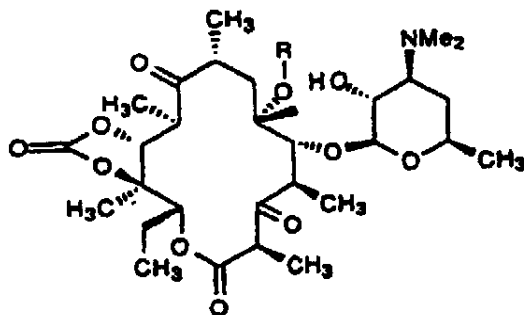
Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je O, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

[0158] Sloučenina vzorce 10 (R = je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$ , R<sup>p</sup> je benzoyl), připravená podle příkladu 18, byla konvertována na požadovanou sloučeninu postupem podle příkladu 71, kroky a a b. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 212,4 (C-9), 205,2 (C-3), 168,7 (C-1), 153,4, 150,3, 147,6, 132,7, 131,1, 129,6, 128,9, 128,4, 128,1, 127,7, 126,6, 103,2, 84,5, 80,6, 78,9, 77,5, 77,0, 70,3, 69,6, 65,9, 64,3, 50,9, 46,9, 44,5, 40,3, 39,0, 37,8, 28,4, 22,8, 21,2, 20,4, 18,1, 14,7, 14,4, 13,5, 12,6, 10,6. MS (FAB)+  $m/e$  767 (M+H)<sup>+</sup>.

40

[0159] Podle postupů, které jsou popsány v předešlých příkladech, schématech a metodách, které jsou známe v oboru organické syntézy, je možné připravit následující sloučeniny vzorce IX, kde L je CO a T je O. Tyto sloučeniny mající substituent R definovaný níže v tabulce mají vzorec

45



| Příklad č. | substituent                                                         |
|------------|---------------------------------------------------------------------|
| 76         | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>               |
| 77         | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>               |
| 78         | R je -CH <sub>2</sub> CH=NOH                                        |
| 79         | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH            |
| 80         | R je -CH <sub>2</sub> F                                             |
| 81         | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -fenyl                        |
| 82         | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-pyridyl)                  |
| 83         | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-chinolyl)                 |
| 84         | R je -CH <sub>2</sub> CH(OH)CN                                      |
| 85         | R je -CH(C(O)OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -fenyl               |
| 86         | R je -CH <sub>2</sub> CN                                            |
| 87         | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-methoxyfenyl)                        |
| 88         | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-fluorfenyl)                          |
| 89         | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(8-chinolyl)                            |
| 90         | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> -fenyl      |
| 91         | R je -CH <sub>2</sub> -fenyl                                        |
| 92         | R je -CH <sub>2</sub> -(pyridyl)                                    |
| 93         | R je -CH <sub>2</sub> -(4-chinolyl)                                 |
| 94         | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-pyridyl)                             |
| 95         | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-pyridyl)  |
| 96         | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-chinolyl)                            |
| 97         | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-chinolyl) |
| 98         | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-chinolyl)                            |
| 99         | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(5-chinolyl) |
| 100        | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzoxazolyl)                        |
| 101        | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzimidazolyl)                      |

## Příklad 102

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Krok 102a: Sloučenina 11 ze schématu 2; R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , R<sup>p</sup> je benzoyl

[0160] Do roztoku sloučeniny 10 (R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , R<sup>p</sup> je benzoyl), připravené podle příkladu 71, krok a (2,59 g, 3,48 mmol) v benzenu (100 ml) byl přidán 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en (DBU, 5,0 ml, 34 mmol). Reakční směs byla probublávána dusíkem, byla ohřátá na 80 °C a míchána po dobu 3,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazena na 0 °C a poté byl přidán vodný 0,5M  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (100 ml). Směs byla extrahována dvakrát ethylacetátem a spojené organické vrstvy byly promyty solankou, sušeny nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton-hexan) byla získána požadovaná sloučenina (1,74 g) ve formě bílé pevné látky. MS (FAB)+  $m/e$  700(M + H)<sup>+</sup>.

Krok 102b: Sloučenina 12 ze schématu 3a; R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , R<sup>p</sup> je benzoyl

[0161] Roztok sloučeniny připravené v kroku 102a (1,74 g, 2,49 mmol) v THF (30 ml) byl ochlazen na teplotu -10 °C a probubláván dusíkem. Poté byl přidán hydrid sodný (80% v minerálním oleji, 150 mg, 5,00 mmol) a reakční směs byla míchána při teplotě -10 °C po dobu 10 minut. Během 10 minut byl při teplotě -10 °C přidáván roztok karbonyldiimidazolu (1,22 g, 7,50 mmol) v THF (20 ml). Chladicí lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton-hexan) byla získána požadovaná sloučenina (1,58 g) ve formě bílé pevné látky. MS (FAB)+  $m/e$  794(M + H)<sup>+</sup>.

Krok 102c: Sloučenina 18 ze schématu 4; R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , R<sup>p</sup> je benzoyl

[162] Sloučenina připravená v kroku 102b (1,19 g, 1,5 mmol) byla rozpuštěna v THF (2 m l) a acetonitrilu (20 ml) a roztok byl probubláván dusíkem. Poté byl přidán vodný roztok hydroxidu amonného (28%, 21 m l) a reakční směs byla míchána pod atmosférou dusíku po dobu 24 hodin. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton-hexan) byla získána požadovaná sloučenina (0,56 g) ve formě bílé pevné látky. MS (FAB)+  $m/e$  743 (M + H)<sup>+</sup>.

Krok 102d: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

[0163] Požadovaná sloučenina byla připravena odstraněním chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 102c zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g. <sup>13</sup>C NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,9 (C-9), 205,3 (C-3), 169,5 (C-1), 158,0, 134,4, 118,2, 102,8, 83,7, 78,4, 77,1, 76,1, 70,2, 69,5, 65,9, 64,7, 57,8, 50,8, 45,9, 45,1, 40,2, 38,9, 37,3, 28,3, 22,6, 21,2, 20,2, 18,1, 14,5, 13,8, 13,7, 10,6. MS (FAB)+  $m/e$  639 (M+H)<sup>+</sup>.

## Příklad 103

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-\text{fényl}$

[0164] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 18 s tou výjimkou, že sloučenina připravená podle příkladu 102, krok c (což je sloučenina podle příkladu 18 ze schématu 4, kde R je allyl a R<sup>p</sup> je benzoyl) byla zaměněna za sloučeninu podle příkladu 1, krok f, a jodbenzen byl zaměněn za 3-bromchinolinu. <sup>13</sup>C NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  217,1 (C-9), 205,3 (C-3),

169,5 (C-1), 157,4, 136,5, 133,7, 128,6, 127,8, 126,5, 125,4, 102,9, 83,4, 78,4, 77,7, 76,4, 70,3, 69,5, 65,9, 64,3, 58,2, 50,9, 46,3, 45,1, 40,2, 39,1, 37,3, 31,5, 28,3, 22,8, 21,2, 20,3, 18,1, 14,4, 14,2, 13,7, 10,8. MS (FAB)+  $m/e$  715 (M+H)<sup>+</sup>.

5

## Příklad 104

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

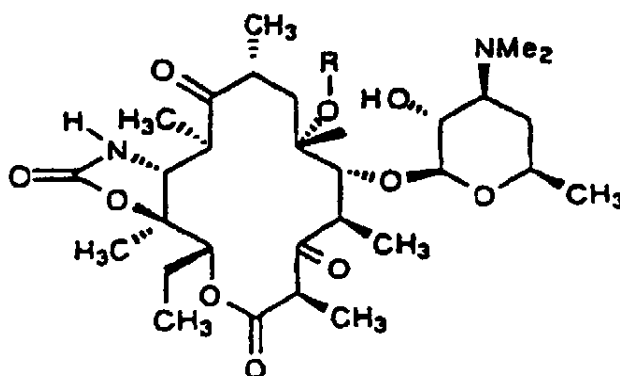
10

[0165] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 18 s tou výjimkou, že sloučenina připravená podle příkladu 102, krok c (což je sloučenina podle příkladu 18 ze schématu 4, kde R je allyl a R<sup>p</sup> je benzoyl) byla zaměněna za sloučeninu podle příkladu 1, krok f. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 217,4 (C-9), 205,3 (C-3), 169,6 (C-1), 157,7, 149,7, 147,6, 132,5, 129,6, 129,2, 129,1, 128,6, 128,1, 126,7, 102,9, 83,5, 78,8, 77,5, 76,5, 70,2, 69,5, 65,9, 64,3, 58,2, 50,9, 46,3, 45,1, 40,2, 39,1, 37,4, 28,2, 22,6, 21,2, 20,2, 18,1, 14,4, 14,2, 13,7, 10,7. MS (FAB)+  $m/e$  766 (M+H)<sup>+</sup>.

15

[0166] Podle postupů, které jsou popsány v předešlých příkladech, schématech a metodách, které jsou známé v oboru organické syntézy, je možné připravit následující sloučeniny vzorce IX, kde L je CO a T je NH. Tyto sloučeniny mající substituent R definovaný níže v tabulce mají vzorec

20



| Příklad č. | substituent                                                               |
|------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 105        | R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$                                 |
| 106        | R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$                                 |
| 107        | R je $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOH}$                                   |
| 108        | R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$                        |
| 109        | R je $-\text{CH}_2\text{F}$                                               |
| 110        | R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-fenyl}$                  |
| 111        | R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-(4-pyridyl)}$            |
| 112        | R je $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-(4-chinolyl)}$           |
| 113        | R je $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$                          |
| 114        | R je $-\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{-fenyl}$ |

|     |                                                                                         |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 115 | R je -CH <sub>2</sub> CN                                                                |
| 116 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-chlorfenyl)                                              |
| 117 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-fluorfenyl)                                              |
| 118 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-methoxyfenyl)                                            |
| 119 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-ethoxyfenyl)                  |
| 120 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-chinolyl)                                                |
| 121 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(2-chlorfenyl) |
| 122 | R je -CH <sub>2</sub> -fenyl                                                            |
| 123 | R je -CH <sub>2</sub> -(4-pyridyl)                                                      |
| 124 | R je -CH <sub>2</sub> -(4-chinolyl)                                                     |
| 125 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-pyridyl)                                                 |
| 126 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-pyridyl)                      |
| 127 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-chinolyl)                                                |
| 128 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-chinolyl)                     |
| 129 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-chinolyl)                                                |
| 130 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(5-chinolyl)                     |
| 131 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzoxazolyl)                                            |
| 132 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzimidazolyl)                                          |
| 133 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(8-chinolyl)                                                |

## Příklad 134

5

Sloučenina vzorce VII; A, B, C, D a E jsou H, R je allyl

Krok 134a: Sloučenina vzorce 14 (schéma 3a); A, B, D a E jsou H, R je allyl, R<sup>p</sup> je benzoyl

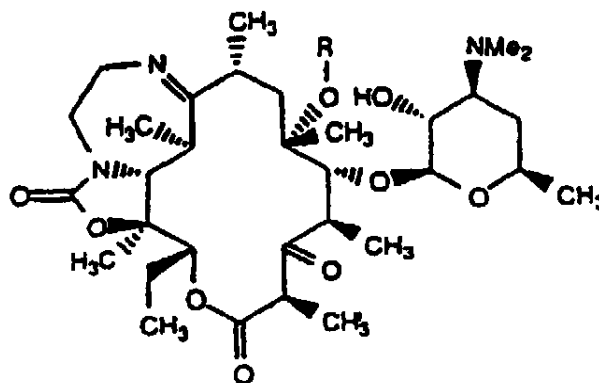
- 10 [0167] Do roztoku sloučeniny vzorce 12 (R je allyl, R<sup>p</sup> je benzoyl, 385 mg, 0,485 mmol), připravené v příkladu 102, krok b, v acetonitrilu byl pod atmosférou dusíku přidáván ethylendiamin (291 mg, 4,85 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 67 hodin. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku požadované
- 15 sloučeniny (401 mg) jako bezbarvého oleje, který byl použit bez dalšího přečištění.

Krok 134b: Sloučenina vzorce VII; A, B, D a E jsou H, R je allyl

- 20 [0168] Surový olej připravený v kroku 134a byl rozpuštěn v methanolu (5 ml), poté byla přidána kyselina octová (60 µl) a reakční směs byla míchána po dobu 15 hodin při laboratorní teplotě. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna za vakua za vzniku světle žluté průhledné látky. Chromatografií na sloupci silikagelu (95:5:0,5 dichlor-

methan:methanol:amoniak) byla získána požadovaná sloučenina (126 mg) jako bílá pěna. MS  $m/e$  664 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

- 5 [0169] Podle postupů, které jsou popsány v předešlých příkladech, schématech a metodách, které jsou známy v oboru organické syntézy, je možné připravit následující sloučeniny vzorce VII, kde A, B, D a E jsou H. Tyto sloučeniny mající substituent R definován níže v tabulce mají vzorec



| Příklad č. | substituent                                                        |
|------------|--------------------------------------------------------------------|
| 135        | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>              |
| 136        | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>              |
| 137        | R je -CH <sub>2</sub> CH=NOH                                       |
| 138        | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH           |
| 139        | R je -CH <sub>2</sub> F                                            |
| 140        | R je -CH <sub>2</sub> CN                                           |
| 141        | R je -CH <sub>2</sub> CH(OH)CN                                     |
| 142        | R je -CH <sub>2</sub> -fenyl                                       |
| 143        | R je -CH <sub>2</sub> -(4-pyridyl)                                 |
| 144        | R je -CH <sub>2</sub> -(4-chinolyl)                                |
| 145        | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-pyridyl)                            |
| 146        | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-chlorfenyl)                         |
| 147        | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-fluorfenyl)                         |
| 148        | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-methoxyfenyl)                       |
| 149        | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -fenyl       |
| 150        | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-pyridyl)                            |
| 151        | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-pyridyl) |
| 152        | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-chinolyl)                           |

|     |                                                                                         |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 153 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-chinolyl)                     |
| 154 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-chinolyl)                                                |
| 155 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(5-chinolyl)                     |
| 156 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzoxazolyl)                                            |
| 157 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-benzimidazolyl)                                          |
| 158 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(8-chinolyl)                                                |
| 159 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> -fenyl                          |
| 160 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> -(4-pyridyl)                    |
| 161 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> -(4-chinolyl)                   |
| 162 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>2</sub> -fenyl)C(O)CH <sub>3</sub>   |
| 163 | R je -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(2-chlorfenyl) |

## Příklad 164

5

Sloučenina vzorce VII: A, B a E jsou H, D je benzyl, R je allyl

Krok 164a: 2-(*R*)-(BOC-amino)-3-fenyl-1-propanol

10

[0170] Do 5,2 g (23,8 mmol) vzorku di-*t*-butyldikarbonátu ve 20 ml methylenchloridu při teplotě 0 °C byl přidán (*R*)-2-amino-3-fenyl-1-propanol (3,0 g, 19,8 mmol, Aldrich) a reakční směs byla míchána po dobu 1,5 hodiny při laboratorní teplotě. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl sušen za vysokého vakua a byl použit přímo v dalším kroku.

15

Krok 164b: 2-(*R*)-(BOC-amino)-1-*O*-methansulfonyloxy-3-fenylpropan

20

[0171] Látka z kroku 164a byla rozpuštěna ve 20 ml dichlormethanu a 5 ml THF a roztok byl ochlazen na 0 °C. Poté byl přidán triethylamin (4,1 ml, 29,4 mmol) a pomalu přidáván methansulfonylchlorid (1,9 ml, 24,5 mmol). Směs byla míchána po dobu 45 minut při laboratorní teplotě, potom bylo rozpouštědlo odstraněno za vakua. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu a roztok byl promyt vodou a solankou, sušen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a filtrován. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž bylo získáno 6,38 g požadované sloučeniny. MS *m/z* (*M* + *H*)<sup>+</sup>: 330. MS *m/z* (*M* + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>: 347.

25

Krok 164c: 1-azido-2-(*R*)-(BOC-amino)-3-fenylpropan

30

[0172] Sloučenina z kroku 164b, výše, (6,36 g, 193 mmol) byla rozpuštěna ve 25 ml DMF a poté bylo přidáno 2,5 g (38 mmol) NaN<sub>3</sub>. Reakční směs byla míchána po dobu 24 hodin při 62 °C. Roztok byl ochlazen na laboratorní teplotu, potom byl extrahován ethylacetátem. Roztok byl promyt vodou a solankou, sušena (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a filtrován. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž bylo získáno 4,34 g požadované sloučeniny. MS *m/z* (*M* + *H*)<sup>+</sup>: 277. MS *m/z* (*M* + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>: 294.

Krok 164d: 1-azido-2-(*R*)-amino-3-fenylpropan

5 [0173] Sloučenina z kroku 164c (4,3 g, 15,6 mmol) byla rozpuštěna ve 30 ml 4N HCl v ethanolu a reakční směs byla míchána po dobu 1,5 hodiny při laboratorní teplotě. Rozpouštědlo bylo odstraněno a nahrazeno etherem. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě, poté byl přidán NaCl a směs byla extrahována ethyletherem, který byl potom odstraněn. Hodnota pH vodné vrstvy byla upravena na pH 12 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, nasycena NaCl a potom byla extrahována CHCl<sub>3</sub>. Organický extrakt byl promyt solankou, sušen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a filtrován. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua, čímž bylo získáno 10 2,17 g požadované sloučeniny. MS m/z (M + H)<sup>+</sup>: 177. MS m/z (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>: 194.

Krok 164e: 1,2-(*R*)-diamino-3-fenylpropan

15 [0174] Vzorek sloučeniny z kroku 164d (1,2 g, 6,8 mmol) byl hydrogenován (0,4 MPa) v ethanolu v přítomnosti 1,2 g 10% Pd/C po dobu 21,5 hodin při laboratorní teplotě. Směs byla filtrována pro odstranění katalyzátoru a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakuu požadované sloučeniny (1,055 g). MS m/z (M + H)<sup>+</sup>: 151. MS m/z (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>: 168.

Krok 164f: Sloučenina 14 ze schématu 3a; A, B a E jsou H, D je benzyl, R je allyl, R<sup>p</sup> je benzoyl

20 [0175] Požadovaná sloučenina byla připravena mícháním roztoku sloučeniny podle příkladu 102, krok b (což je sloučenina 12 ze schématu 3a, kde R je allyl, R<sup>p</sup> je benzoyl) a 1,2-(*R*)-diamino-3-fenylpropanu, připraveném podle příkladu 164e, výše, ve vodném acetonitrilu po dobu, která byla dostatečná pro zreagování v podstatě veškerého výchozí látky.

25 Krok 164g: Sloučenina ze schématu 3a; A, B a E jsou H, D je benzyl, R je allyl, R<sup>p</sup> je H

[0176] Požadovaná sloučenina byla připravena odstraněním chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 164f zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g.

30 Krok 164h: Sloučenina vzorce VII; A, B a E jsou H, D je benzyl, R je allyl

[0177] Požadovaná sloučenina byla připravena zahříváním roztoku sloučeniny připravené v kroku 164g v ethanolu-kyselině octové.

#### Příklad 165

Sloučenina vzorce VII; A je benzyl, B, D a E jsou H, R je allyl

40 Krok 165a: Sloučenina 16 ze schématu 3b; A je benzyl, B, D a E jsou H, Y je OH, R je allyl, R<sup>p</sup> je benzoyl

45 [0178] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 164, krok f, s tou výjimkou, že byl použit (*S*)-2-amino-3-fenyl-1-propanol (Aldrich Chemical Co.) místo 1,2-(*R*)-diamino-3-fenylpropanu.

Krok 165b: Sloučenina 16 ze schématu 3b; A je benzyl, B, D a E jsou H, Y je N<sub>3</sub>, R je allyl, R<sup>p</sup> je benzoyl

50 [0179] Požadovaná sloučenina byla připravena reakcí roztoku sloučeniny z kroku 165a v THF s trifenylofosfinem, diethylazodikarboxylátem a difenylofosforylazidem.

Krok 165c: Sloučenina 16 ze schématu 3b; A je benzyl, B, D a E jsou H, Y je N<sub>3</sub>, R je allyl, R<sup>p</sup> je H

- 5 [0180] Požadovaná sloučenina byla připravena odstraněním chránicích skupin ze sloučeniny připravené v kroku 165b zahříváním v methanolu podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g.

Krok 165d: Sloučenina 17 ze schématu 3b; R je allyl

- 10 [0181] Požadovaná sloučenina byla připravena zahříváním roztoku sloučeniny z kroku 165d v THF a trifenyfosfinu při teplotě zpětného toku.

Krok 165e: Sloučenina vzorce VII; A je benzyl, B, D a E jsou H, R je allyl

- 15 [0182] Požadovaná sloučenina byla připravena zahříváním roztoku sloučeniny z kroku 165d v ethanolu–kyselině octové.

#### Příklad 166

20

Sloučenina vzorce VII; A a E jsou fenyl, B a D jsou H, R je allyl

- [0183] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 164, kroky f až h, s tou výjimkou, že byl použit 1, 2–difeny–1,2–ethylendiamin (Aldrich Chemical Co.) místo 1,2–(R)–diamino–3–fenylpropanu.
- 25

#### Příklad 167

30

Sloučenina vzorce VII; A je methyl, B, D a E jsou H, R je allyl

- [0184] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 165, s tou výjimkou, že byl použit (S)–2–amino–1–propanol (Aldrich Chemical Co.) místo (S)–2–amino–3–fenyl–1–propanolu.
- 35

#### Příklad 168

40

Sloučenina vzorce VII; A a D jsou methyl, B a E jsou H, R je allyl

Krok 168a: meso–2,3–bis(methansulfonyloxy)butan

- [0185] Meso–2,3–butandiol (10 g, 111 mmol, Aldrich) a triethylamin (92,8 ml, 666 mmol) byl rozpuštěn v methylenchloridu. Roztok byl ochlazen na teplotu –78 °C a po kapkách byl přidán methansulfonylchlorid (25,8 ml, 333 mmol), čímž vzniknul precipitát. Směs byla zředěna dalším dichlormethanem a míchána po dobu 20 minut při –78 °C a při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs se nechala ohřát na laboratorní teplotu, byla zředěna dalším rozpouštědlem a promyta H<sub>2</sub>O, vodným roztokem NaHCO<sub>3</sub> a vodným roztokem NaCl. Organický roztok byl sušen nad MgSO<sub>4</sub> a po odstranění rozpouštědla byla získána požadovaná sloučenina (25,01 g).
- 45

50

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,91 (q, 2H), 3,10 (s, 6H), 1,45 (d, 6H).

## Krok 168b: meso-2,3-diazidobutan

[0186] Vzorek sloučeniny z kroku 168a (25 g) byl rozpuštěn ve 250 ml DMF a poté byl přidán NaN<sub>3</sub> (40 g). Směs byla důkladně míchána při teplotě 85 °C po dobu 24 hodin a potom ochlazena na laboratorní teplotu. Směs byla zředěna 800 ml etheru, promyta H<sub>2</sub>O, vodným roztokem NaHCO<sub>3</sub> a vodným roztokem NaCl, a potom sušena nad MgSO<sub>4</sub>. Roztok byl filtrován a zahuštěn, čímž byla získána požadovaná sloučenina (13,00 g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,50 (m, 2H), 1,30 (d, 6H).

## Krok 168c: meso-2,3-butandiamin

[0187] Vzorek sloučeniny z kroku 168b (13,0 g, 125 mmol) byl rozpuštěn v ethanolu a hydrogenován při 0,4 MPa pomocí 10% Pd/C po dobu 20 hodin při laboratorní teplotě. Katalyzátor byl odstraněn filtrací a rozpouštědlo za vakua, čímž byla získána požadovaná sloučenina. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,70 (m, 2H), 1,45 (br, 4H), 1,05 (d, 6H).

MS (m/z): 89 (M + H)<sup>+</sup>

## Příklad 168d

Sloučenina vzorce VII; A a D jsou methyl, B a E jsou H, R je allyl

[0188] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 164, kroky c až h, s tou výjimkou, že byl použit meso-2,3-butandiamin připravený v kroku 168c místo 1,2-(R)-diamino-3-fenylpropanu.

## Příklad 169

Sloučenina vzorce VII; A a E spolu dohromady vytvářejí -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, B a D jsou H, R je allyl

[0189] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 168 s tou výjimkou, že byl použit 1,2-cyklopentandiol (Aldrich Chemical Co.) místo meso-2,3-butandiolu.

## Příklad 170

Sloučenina vzorce VII; A, B, D a E jsou H, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinoly)

[0190] Požadovaná sloučenina byla připravena spojením („couplingem“) 3-bromchinolinu se sloučeninou podle příkladu 134 postupem podle příkladu 18. MS (FAB)+ m/e 791 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 171

Sloučenina vzorce VII; A, B, D a E jsou H, R je -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(3-chinoly)

[0191] Do roztoku vzorku sloučeniny z příkladu 170 (110 mg) v methanolu (10 ml) probubláném dusíkem bylo přidáno 10% Pd/C (50 mg) a směs byla míchána při laboratorní teplotě při 0,1 MPa vodíku po dobu 16 hodin. Směs byla filtrována zahuštěna a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném směsí (95:5:0,5 až 90:10:0,5) dichlormethan:methanol:dimethylamin. Tímto způsobem byla izolována požadovaná sloučenina (106 mg). HR-MS m/e (M + H)<sup>+</sup> vypočteno pro C<sub>44</sub>H<sub>64</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>: 793,4752; Naměřeno 793,4766.

## Příklad 172

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $\text{CH}_2$ -(3-jodfenyl)

5

[0192] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 1 s tou výjimkou, že byl použit 3-jodbenzylbromid místo allylbromidu z kroku 1f. MS (FAB)+  $m/e$  949 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

## 10 Příklad 173

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $\text{CH}_2$ -(2-naftyl)

15

[0193] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 1 s tou výjimkou, že byl použit (2-naftyl)methylbromid místo allylbromidu z kroku 1a a anhydrid kyseliny octové místo anhydridu kyseliny benzoové v kroku 1e. MS (FAB)+  $m/e$  714 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. Anal. vypočteno pro  $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{NO}_{10}$ : C, 67,30; H, 8,33; N, 1,96; Naměřeno: C, 66,91; H, 8,29; N, 1,64.

## 20 Příklad 174

Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $\text{CH}_2$ -CH=CH-(4-fluorfenyl)

25

[0194] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 172 s tou výjimkou, že byl použit 4-fluor-1-jodbenzen místo jodbenzenu z kroku 14a.

## Příklad 175

30 Sloučenina vzorce VIII; X je O, R je  $\text{CH}_2$ -CH(OH)-CN

[0195] Požadovaná sloučenina byla získána chromatografií reakční směsi surového produktu příkladu 8. MS (FAB)+  $m/e$  643 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

35

## Příklad 176

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2$ -(2-naftyl)

40 Krok 176a: Sloučenina 6 ze schématu 1a; R je  $-\text{CH}_2$ -(2-naftyl)

[0196] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 1, kroky a až c, s tou výjimkou, že byl použit (2-naftyl)methylbromid místo allylbromidu z kroku 1a. MS (FAB)+  $m/e$  874 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

45

Krok 176b: Sloučenina 6A ze schématu 1c; R je  $-\text{CH}_2$ -(2-naftyl), R<sup>p</sup> je acetyl

[0197] Sloučenina z kroku 176a (2,0 g) byla zpracována postupem podle příkladu 1, krok e, s tou výjimkou, že byl použit anhydrid kyseliny octové místo anhydridu kyseliny benzoové. MS (FAB)+  $m/e$  958 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

50

Krok 176c: Sloučenina 6B ze schématu 1c; R je  $-\text{CH}_2-(2\text{-naftyl})$ ,  $\text{R}^p$  je acetyl

5 [0198] Sloučenina z kroku 176b (500 mg) se nechala reagovat s NaH a karbonyldiimidazolem podle postupu z příkladu 102, krok b, za zisku požadované sloučeniny (58 mg). MS (FAB)+  $m/e$  1034 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

Krok 176d: Sloučenina 6C ze schématu 1c; R je  $-\text{CH}_2-(2\text{-naftyl})$ ,  $\text{R}^p$  je acetyl,  $\text{R}^d$  je H

10 [0199] Sloučenina z kroku 176c (58 mg) se nechala reagovat s amoniakem v acetonitrilu podle postupu z příkladu 102, krok c, za zisku požadované sloučeniny. MS (FAB)+  $m/e$  983 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

Krok 176e: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-(2\text{-naftyl})$

15 [0200] Sloučenina z kroku 176d byla zpracována postupem podle příkladu 1, kroky 1d, 1f a 1g, za zisku požadované sloučeniny. MS (FAB)+  $m/e$  739 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Příklad 177

20

Sloučenina vzorce III;  $\text{R}^e$  je acetyl, L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Krok 177a: Sloučenina 6A ze schématu 1c; R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^p$  je acetyl

25 [0201] Do vzorku sloučeniny podle příkladu 1, krok c, (405,2 g, 528 mmol) v dichlormethanu (20 ml) byl přidán dimethylaminopyridin (0,488 g, 4 mmol) anhydrid kyseliny octové (3,39 ml, 36 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 3 hodin. Směs byla zředěna methylenchloridem, potom byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou a sušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Zbytek byl sušen a rekrystalizován z acetonitril za zisku požadované sloučeniny (491 mg). MS  $m/e$  857 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

30

Krok 177b: Sloučenina 6B ze schématu 1c; R  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^p$  je acetyl

35 [0202] Do vzorku sloučeniny z kroku 177a (85,8 g, 100 mmol) v suchém THF (500 ml) ochlazeném na  $-40^\circ\text{C}$  a probubláné dusíkem byl přidán bis(trimethylsilyl)amid (125 ml, 125 mmol) v průběhu 20 minut a směs byla míchána při teplotě  $-40^\circ\text{C}$  po dobu 40 minut. Do této směsi byl přidáván roztok karbonyldiimidazolu (3,65 g, 22,56 mmol) v 5:3 směsi THF/DMF (800 ml) pod atmosférou dusíku při teplotě  $-40^\circ\text{C}$  během 30 minut a směs byla míchána při teplotě  $-20^\circ\text{C}$  po dobu 30 minut. Směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 27 hodin a potom byla zředěna ethylacetátem. Směs byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a zahuštěna, čímž byla získána požadovaná sloučenina (124 g), která byla použita přímo v dalším kroku.

40

Krok 177c: Sloučenina 6C ze schématu 1c; R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^p$  je acetyl,  $\text{R}^d$  je H

45

[0203] Sloučenina z kroku 177b (124 g) byla rozpuštěna v 9:1 směsi acetonitril/THF (1100 ml), poté byl přidán hydroxid amonný (28%, 200 ml) a směs byla míchána při laboratorní teplotě pod atmosférou dusíku po dobu 8 dnů. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu. Roztok byl promyt 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušen nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a zahuštěn, čímž byl získán požadovaná sloučenina. MS (FAB+)  $m/e$  882 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

50

Krok 177d: Sloučenina 6D ze schématu 1c; R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^p$  je acetyl,  $\text{R}^d$  je H

55

[0204] Do vzorku sloučeniny z kroku 177c (69,0 g, 78,2 mmol) suspendované v ethanolu (200 ml) a zředěném vodou (400 ml) byla po kapkách během 20 minut přidávána HCl (0,972 N,

400 ml). Směs byla míchána po dobu 4 hodin a potom byl během 20 minut přidávána další HCl (4 N, 100 ml). Směs byla míchána po dobu 18 hodin, ochlazena na teplotu 0 °C a potom byl během 30 minut přidáván NaOH (4 N, 200 ml) v takovém množství, aby pH bylo upraveno přibližně 9. Požadovaná sloučenina byla izolována filtrací (35,56 g).

Krok 177e: Sloučenina 6E ze schématu 1c; R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , R<sup>p</sup> je acetyl, R<sup>d</sup> je H; (sloučenina vzorce III, R<sup>c</sup> je acetyl, L je CO, T je NH, R je  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ )

[0205] Do roztoku *N*-chlorsukcinimidu (2,37 g, 17,8 mmol) v dichlormethanu (80 ml) při teplotě -10 °C a pod atmosférou dusíku byl přidán dimethylsulfid (1,52 ml, 20,8 mmol) během 5 minut. Vzniklá bílá kašovitá směs byla míchána po dobu 10 minut při teplotě -10 °C a potom byl přidán roztok sloučeniny z kroku 177d (8,10 g, 11,9 mmol) v dichlormethanu (60 ml) a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut při teplotě -10 až -5 °C. Během 10 minut byl po kapkách přidáván triethylamin (1,99 ml, 14,3 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě 0 °C. Reakční směs byla extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným a zahuštěna a za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (eluovaném 50:50:0,5 aceton:hexan:hydroxid amonný) byla získána požadovaná sloučenina (8,27 g) jako bílá pěna. Anal. vypočteno pro  $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{11}$ : C, 61,75; H, 8,29; N, 4,11; Naměřeno: C, 62,25; H, 8,50; N, 4,28.

#### Příklad 178

Alternativní příprava sloučeniny vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

Krok 178a: Sloučenina vzorce III; R<sup>c</sup> je acetyl, L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

[0206] Směs sloučeniny podle příkladu 177 (46,36 g, 68,2 mmol), octanu palladnatého (3,055 g, 13,6 mmol) a tri-*O*-tolylfosfinu (8,268 g, 27,2 mmol) v acetonitrilu (400 ml) byla probublávána dusíkem. Do tohoto roztoku byl přidán stříkačkou 3-bromchinolin (18,45 ml, 136 mmol) a triethylamin (18,92 ml, 13,6 mmol). Reakční směs byla zahřáta na teplotu 50 °C po dobu 1 hodiny a míchána při 90 °C po dobu 4 dnů. Reakční směs byla vytřepána v ethylacetátu a promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušen a nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua. Chromatografií na sloupci silikagelu (eluovaném 50:50:0,5 aceton:hexan:hydroxid amonný) byla získána požadovaná sloučenina (46,56 g) jako bílá pěna. MS *m/e* 808 (M + H)<sup>+</sup>.

Krok 178b: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

[0207] Odstranění chránicích skupin ze sloučeniny připravené v kroku 178a bylo provedeno mícháním v methanolu přes noc podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (32,95 g). MS *m/e* 766 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 179

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je N(CH<sub>3</sub>), R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Krok 179a: Sloučenina 18 ze schématu 4; R\* je methyl, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , R<sup>p</sup> je benzoyl

[0208] Vzorek sloučeniny podle příkladu 102 (sloučenina 12 ze schématu 3a; R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , R<sup>p</sup> je benzoyl, 320 mg, 0,400 mmol) byl rozpuštěn v acetonitrilu (10 ml) a roztok byl probubláván dusíkem. Poté byl přidán vodný methylamin (40%, 0,344 mmol) a reakční směs

byla míchána pod atmosférou dusíku po dobu 4 dnů. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušena nad síranem sodným, filtrována a zahuštěna za vakua za vzniku bílé pěny. Chromatografií na sloupci silikagelu (30% aceton:hexan) byla získána požadovaná sloučenina (277 mg) ve formě bílé pevné látky. MS  $m/e$  757 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

Krok 179b: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je N(CH<sub>3</sub>), R je -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

[0209] Odstranění chránicích skupin sloučeniny připravené v kroku 179a (110 mg) bylo provedeno mícháním v methanolu přes noc podle postupu popsáního v příkladu 1, krok g. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (48 mg). Anal. vypočteno pro C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>: C, 62,56; H, 8,65; N, 4,29; Naměřeno: C, 62,23; H, 8, 72; N, 4,13.

#### 15 Příklad 180

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je N(CH<sub>3</sub>), R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinoly)

[0210] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178 s tou výjimkou, že místo výchozí látky použité v příkladu 178 (sloučenina podle příkladu 177) byla použita sloučenina podle příkladu 179, krok a.

#### 25 Příklad 181

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), R je -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

Krok 181a: Sloučenina 18 ze schématu 4; R\* je 2-(dimethylamino)ethyl, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>p</sup> je benzoyl

[0211] Požadovaná sloučenina (285 mg) byla připravena postupem podle příkladu 179 s tou výjimkou, že místo methylamin byl použit *N,N*-dimethylethylendiamin. MS  $m/e$  814 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

Krok 181a: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), R je -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

[0212] Odstranění chránicích skupin ze sloučeniny připravené v kroku 181a (110 mg) bylo provedeno mícháním v methanolu přes noc podle postupu popsáního v příkladu 1, krok g. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (28 mg).

#### 40 Příklad 182

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-chinoly)

[0213] Požadovaná sloučenina (33,4 mg) byla připravena postupem podle příkladu 178 s tou výjimkou, že místo výchozí látky použité v příkladu 178 (sloučenina podle příkladu 177) byla použita sloučenina podle příkladu 181, krok a (162 mg).

## Příklad 183

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je  $N(CH_2CH=CH_2)$ , R je  $-CH_2CH=CH_2$

Krok 183a: Sloučenina 18 ze schématu 4;  $R^*$  je  $CH_2CH=CH_2$ , R je  $-CH_2CH=CH_2$ ,  $R^p$  je benzoyl

[0214] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 179 s tou výjimkou, že místo methylaminu byla použita allylamin.

Krok 183b: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je  $N(CH_2CH=CH_2)$ , R je  $-CH_2CH=CH_2$

[0215] Odstranění chránicích skupin ze sloučeniny připravené v kroku 183a (78 mg) bylo provedeno mícháním v methanolu přes noc podle postupu popsaného v příkladu 1, krok g. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (33 mg).

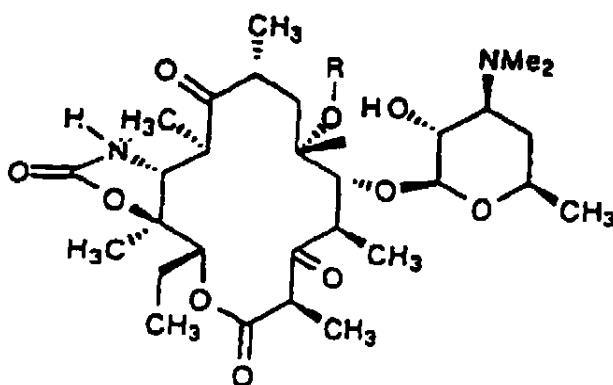
## Příklad 184

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je  $N(CH_2CH=CH-(3\text{-chinolyl}))$ , R je  $-CH_2CH=CH-(3\text{-chinolyl})$

[0216] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178 s tou výjimkou, že místo výchozí látky použité v příkladu 178 (sloučenina podle příkladu 177) byla použita sloučenina podle příkladu 183, krok a. HR M . S. vypočteno pro  $C_{54}H_{69}N_4O_{10}$ : 933, 5014; Naměřeno: 933,5052.

## Příklady 185 až 219

[0217] Podle postupů z příkladu 178 s výjimkou spočívající v tom, že 3-bromchinolin v příkladu 178 byl zaměněn za činidla uvedená níže, je možné připravit sloučeniny 185 až 219 uvedené v tabulce níže. Tyto sloučeniny vzorce IX, kde L je CO a T je O mají substituent R definovaný rovněž v tabulce níže.



## Příklad 185 až 219

[0218]

| Př. č. | čínidlo                         | substituent                                           | data                                                                                                        |
|--------|---------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 185    | 3-brompyridin                   | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-pyridyl)               | MS 716 (M+H) <sup>+</sup>                                                                                   |
| 186    | 2-bromnaftalen                  | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(2-naftyl)                | MS 765 (M+H) <sup>+</sup>                                                                                   |
| 187    | 4-bromisochinolin               | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-isochinolinylyl)       | HR MS vypoč. pro C <sub>42</sub> H <sub>60</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 766,4279; nam.: 776,4271. |
| 188    | 4-brom-1,2-methylenedioxybenzen | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3,4-methylenedioxyfenyl) | HR MS vypoč. pro C <sub>40</sub> H <sub>58</sub> N <sub>2</sub> O <sub>12</sub> : 759,4068; nam.: 759,4083. |
| 189    | 8-bromchinolin                  | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(8-chinolyl)              | MS 766 (M+H) <sup>+</sup>                                                                                   |
| 190    | 5-bromindol                     | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-indol)                 | HR MS vypoč. pro C <sub>41</sub> H <sub>59</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 754,4279; nam.: 754,4294. |
| 191    | 3-brom-6-chlorchinolin          | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-chlor-3-chinolyl)      | HR MS vypoč. pro C <sub>42</sub> H <sub>58</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 800,3889; nam.: 800,3880. |
| 192    | 3,4-ethylendioxybenzen          | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3,4-ethylendioxyfenyl)   | HR MS vypoč. pro C <sub>41</sub> H <sub>60</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> : 773,4225; nam.: 773,4204. |
| 193    | 1-jod-3-nitrobenzen             | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-nitrofenyl)            | HR MS vypoč. pro C <sub>39</sub> H <sub>58</sub> N <sub>3</sub> O <sub>12</sub> : 760,4020; nam.: 760,4004. |
| 194    | 6-bromchinolin                  | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-chinolyl)              | MS 766 (M+H) <sup>+</sup>                                                                                   |
| 195    | 3-brom-6-nitrochinolin          | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-nitrochinolyl)         | HR MS vypoč. pro C <sub>42</sub> H <sub>59</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> : 811,4129; nam.: 811,4122. |
| 196    | 5-bromchinolin                  | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-chinolyl)              | HR MS vypoč. pro C <sub>42</sub> H <sub>60</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 766,4279;                 |

|      |                                        |                                                                                                              |                                                                                                                                            |
|------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                                        |                                                                                                              | nam.: 766,4281.                                                                                                                            |
| 197  | 2-methyl-6-bromchinolin                | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(2-methyl-6-chinoly)                                                             | Anal. vypoč. pro C <sub>43</sub> H <sub>61</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : C, 66,22; H 7,88; N 5,39. Nam.: C 66,43; H 8,12; N 5,18. |
| 198* | 3-bromchinolin                         | Sloučenina vzorce (III): L je CO, T je NH, R <sup>c</sup> je acetyl, R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-chinoly) | HR MS vypoč. pro C <sub>44</sub> H <sub>61</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 808,4379; nam.: 808,4381.                                |
| 199  | 5-bromisochinolin                      | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-isochinoly)                                                                   | HR MS vypoč. pro C <sub>42</sub> H <sub>59</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 766,4279; nam.: 766,4301.                                |
| 200  | 6-brom-7-nitro-chinoxalin              | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(7-nitro-6-chinoxaliny)                                                          | HR MS vypoč. pro C <sub>44</sub> H <sub>57</sub> N <sub>5</sub> O <sub>12</sub> : 812,4082; nam.: 812,4064.                                |
| 201  | 6-amino-3-bromchinolin                 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-amino-3-chinoly)                                                              | HR MS vypoč. pro C <sub>42</sub> H <sub>60</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> : 781,4388; nam.: 781,4386.                                |
| 202  | 3-brom-1,8-naftyridin                  | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(1,8-naftyridin-3-yl)                                                            | HR MS vypoč. pro C <sub>41</sub> H <sub>58</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> : 781,4388; nam.: 781,4386.                                |
| 203  | 6-(acetylamino)-3-bromchinolin         | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-(acetylamino)-3-chinoly)                                                      | HR MS vypoč. pro C <sub>44</sub> H <sub>62</sub> N <sub>4</sub> O <sub>11</sub> : 823,4493; nam.: 823,4479.                                |
| 204  | 3-bromkarbazol                         | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-karbazoly)                                                                    | HR MS vypoč. pro C <sub>45</sub> H <sub>61</sub> N <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : 804,4435; nam.: 803,4437.                                |
| 205  | 5-brombenzimidazol                     | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-benzimidazolyl)                                                               | HR MS vypoč. pro C <sub>40</sub> H <sub>58</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub> : 755,4231; nam.: 755,4224.                                |
| 206  | 7-brom-3-hydroxy-N-(2-methoxyfenyl)-2- | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-hydroxy-2-N-(2-                                                               | HR MS vypoč. pro C <sub>51</sub> H <sub>67</sub> N <sub>3</sub> O <sub>13</sub> : 930,4752;                                                |

|     |                                                   |                                                              |                                                                                                                                            |
|-----|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <del>naftylamid</del>                             | <del>methoxyfenyl)-amido)-7-naftyl)</del>                    | nam.: 930,4754.                                                                                                                            |
| 207 | 6-bromchinoxalin                                  | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-chinoxilynyl)                 | HR MS vypoč. pro C <sub>41</sub> H <sub>59</sub> N <sub>4</sub> O <sub>13</sub> : 767,4231; nam.: 767,4236.                                |
| 208 | 3-brom-6-hydroxylchinolin                         | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-hydroxy-3-chinolylyl)         | HR MS vypoč. pro C <sub>42</sub> H <sub>60</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub> : 782,4228; nam.: 782,4207.                                |
| 209 | 3-brom-6-methoxychinolin                          | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-methoxy-3-chinolylyl)         | HR MS vypoč. pro C <sub>43</sub> H <sub>62</sub> N <sub>3</sub> O <sub>11</sub> : 796,4384; nam.: 796,4379.                                |
| 210 | 3-brom-5-nitrochinolin                            | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(5-nitro-3-chinolylyl)           | HR MS vypoč. pro C <sub>42</sub> H <sub>59</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> : 811,4129; nam.: 811,4146.                                |
| 211 | 3-brom-8-nitrochinolin                            | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(8-nitro-3-chinolylyl)           | Anal. vypoč. pro C <sub>42</sub> H <sub>58</sub> N <sub>4</sub> O <sub>12</sub> : C 62,21, H 7,21, N 6,91; nam.: C 62,56, H 7,48, N 6,61.  |
| 212 | 2-chlorchinolin                                   | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(2-chinolylyl)                   | MS (M+H) <sup>+</sup> 766.                                                                                                                 |
| 213 | 4-chlorchinolin                                   | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-chinolylyl)                   | MS 766 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                |
| 214 | 3-bromchinolin-6-karboxylová kyselina             | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(4-karboxyl-3-chinolylyl)        | MS (M+H) <sup>+</sup> 810.                                                                                                                 |
| 215 | 3-brom-6-fluorchinolin                            | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-fluor-3-chinolylyl)           | Anal. vypoč. pro C <sub>42</sub> H <sub>58</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>10</sub> : C 64,35, H 7,46, N 5,36; nam.: C 64,53, H 7,69, N 5,18. |
| 216 | methylester 3-bromchinolin-6-karboxylové kyseliny | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-methoxykarbonyl-3-chinolylyl) | MS (M+H) <sup>+</sup> 824.                                                                                                                 |
| 217 | 3-bromchinolin-6-                                 | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-                              | MS (M+H) <sup>+</sup> 809.                                                                                                                 |

|     | -karboxamid                | -aminokarbonyl-3-chinolylyl)                           |                            |
|-----|----------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|
| 218 | 3-brom-6-<br>-kyanchinolin | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(6-<br>-kyan-3-chinolylyl) | MS (M+H) <sup>+</sup> 791. |
| 219 | 3-brom-6-jodchinolin       | R je -CH <sub>2</sub> CH=CH-(3-brom-<br>-6-chinolylyl) | MS (M+H) <sup>+</sup> 844. |

\* bez kroku odstranění chránicích skupin

#### Příklad 220

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je -CH<sub>2</sub>C(O)H

[0219] Sloučenina podle příkladu 102 (14,0 g) byla rozpuštěna v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) a roztok byl ochlazen na teplotu -78 °C pod atmosférou dusíku. Potom byl roztok probubláván ozon do té doby, dokud se modré zbarvení neustálilo. Reakční směs potom byla probublávána N<sub>2</sub> do odbarvení a poté byl přidán dimethylsulfid (14 ml) a reakční směs byla zahřátá na 0 °C. Po 90 minutovém míchání byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku za vzniku světle žluté pěny. Tento materiál byl rozpuštěn v THF (300 ml) a nechal se reagovat s trifenyfosfinem (8 g) při refluxu po dobu 6 hodin. Potom byla reakční směs zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii (1:1 aceton:hexan až 3:1 aceton:hexan s 0,5% TEA) byl získán produkt (6,6 g) jako bělavá pěna. MS (CI) *m/e* 641 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 221

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-fenyl

[0220] Sloučenina podle příkladu 220 (120 mg, 0,187 mmol) a benzylamin (40 µl, 0,366 mmol, 2 ekv.) byly rozpuštěny ve 3 ml suchého dichlormethanu. Poté byla přidána molekulová síta (4.10<sup>-10</sup> m) a reakce byla míchána přes noc. Reakční směs potom byla filtrována a zahuštěna za sníženého tlaku. Vzniklý imin byl rozpuštěn v MeOH (5 ml), poté bylo přidáno katalytické množství 10% Pd na aktivním uhlí a reakce byla intenzivně míchána při tlaku 0,1 MPa H<sub>2</sub> po dobu 20 hodin. Poté byla směs filtrována přes celit a roztok byl zahuštěn za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH<sub>4</sub>OH) byla získána požadovaná látka (84 mg) ve formě bílé pevné látky. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 218,3, 205,6, 170,3, 157,9, 140,2, 128,2, 126,8, 102,4, 83,5, 78,2, 76,9, 70,1, 69,5, 65,9, 62,0, 58,4, 53,8, 50,6, 48,2, 45,3, 44,8, 40,1, 39,0, 37,4, 28,2, 22,4, 21,2, 20,6, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,7, 10,3. MS(CI) *m/e* 732 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 222

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>fenyl

[0221] Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (108 mg, 0,169 mmol) a fenethylaminu (42 µl, 0,334 mmol, 2 ekv.) postupem podle příkladu 221. Po chromatografii (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH<sub>4</sub>OH) byla získána požadovaná látka (82 mg) ve formě bílé pevné látky. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 218,1, 205,5, 170,3, 158,0, 140,2, 128,8, 128,2, 125,8, 102,4, 83,6, 78,3, 76,9, 75,1, 70,1, 69,5, 65,9, 61,9, 58,3, 51,5, 50,6, 48,8, 45,2, 44,9, 40,1, 38,9, 37,4, 36,5, 28,2, 22,4, 21,2, 20,6, 18,3, 14,6, 13,6, 13,4, 12,8, 10,3. MS(CI) *m/e* 746 (M + H)<sup>+</sup>. Anal. vypočteno pro C<sub>40</sub>H<sub>63</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>. Naměřeno C 64,26, H 8,47, N 5,43.

## Příklad 223

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{fenyl}$

5 [0222] Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (100 mg, 0,156 mmol) a 3-fenyl-1-propylaminu (40  $\mu\text{l}$ , 0,282 mmol, 1,8 ekv.) postupem podle příkladu 221. Po chromatografii ( $\text{SiO}_2$ , 5% MeOH/dichlormethan s 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) byla získána požadovaná látka (45 mg) ve formě bílé pevné látky.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  218,6, 205,7, 170,4, 158,1, 142,3, 128,4, 128,2, 125,6, 102,4, 83,7, 78,3, 77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 65,9, 62,0, 58,4, 50,6, 49,2, 39,0, 37,5, 33,7, 31,7, 28,2, 22,4, 21,2, 20,7, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,8, 10,3. MS(Cl)  $m/e$  760 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>. Anal. vypočteno pro  $\text{C}_{41}\text{H}_{65}\text{N}_3\text{O}_{10}$ .

## 15 Příklad 224

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{fenyl}$

20 [0223] Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (170 mg, 0,266 mmol) a 4-fenyl-1-butylaminu (68  $\mu\text{l}$ , 0,431 mmol, 1,6 ekv.) postupem podle příkladu 221. Po chromatografii ( $\text{SiO}_2$ , 5% MeOH/dichlormethan s 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) byla získána požadovaná látka (87 mg) ve formě bílé pevné látky.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  218,6, 205,6, 170,4, 158,1, 142,6, 128,4, 128,1, 125,5, 102,4, 83,7, 78,3, 77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 65,9, 61,9, 58,4, 50,6, 50,0, 49,0, 45,3, 44,9, 40,2, 39,0, 37,5, 35,8, 29,7, 29,1, 28,2, 22,4, 21,2, 20,7, 18,3, 14,6, 13,6, 13,5, 12,7, 10,3. MS(Cl)  $m/e$  774 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>. Anal. vypočteno pro  $\text{C}_{42}\text{H}_{67}\text{N}_3\text{O}_{10}$ . Naměřeno C 64,80, H 8,63, N 5,35.

## 30 Příklad 225

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-chinoly})$

35 [0224] Sloučenina podle příkladu 220 (135 mg, 0,211 mmol) a 3-(3-chinoly)-1-propylamin (70 mg, 0,376 mmol, 1,8 ekv.) byly rozpuštěny ve 4 ml suchého dichlormethanu. Poté byla přidána molekulová síta ( $4 \cdot 10^{-10}$  m) a reakce byla míchána přes noc. Reakční směs potom byla filtrována a zahuštěna za sníženého tlaku. Vzniklý amin byl rozpuštěn v MeOH (5 ml) a nechal se reagovat s  $\text{NaCNBH}_3$  (přibližně 100 mg) a dostatečným množstvím AcOH pro změnu indikátoru z bromkresolové zeleně z modré barvy na žlutou. Po 4 hodinovém míchání byla reakční směs nalita do nasyceného roztoku  $\text{NaHCO}_3$  a extrahována do dichlormethanu. Organická fáze byla 40 promyta nasyceným  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  a solankou, sušena ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii ( $\text{SiO}_2$ , 5% MeOH/dichlormethan s 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  až 10% MeOH/dichlormethan s 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) byla získána požadovaná látka (71 mg) ve formě bílé pevné látky.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  218,8, 205,7, 170,5, 158,2, 152,2, 146,8, 135,0, 134,2, 129,1, 128,4, 128,2, 127,4, 126,4, 102,5, 83,8, 78,4, 77,2, 75,2, 70,2, 69,6, 65,9, 62,0, 58,4, 50,7, 49,5, 49,1, 45,4, 44,9, 40,2, 39,1, 37,6, 31,4, 30,9, 28,3, 22,6, 21,3, 20,7, 18,3, 14,7, 13,6, 13,5, 12,8, 10,3. MS(Cl) 45  $m/e$  811 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>. Anal. vypočteno pro  $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{N}_4\text{O}_{10}$ . Naměřeno C 65,50, H 8,51, N 6,66.

## 50 Příklad 226

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2(3\text{-chinoly})$

55 [0225] Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (150 mg, 0,234 mmol) a 3-(aminomethyl)chinolinu (100 mg, 0,633 mmol, 2,7 ekv.) postupem podle příkladu 225. Po chromatografii ( $\text{SiO}_2$ , 5% MeOH/dichlormethan s 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) byla získána

požadovaná látka (82 mg) ve formě bílé pevné látky.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  218,8, 205,5, 170,4, 158,1, 151,6, 147,3, 134,5, 133,0, 129,0, 128,7, 128,0, 128,0, 127,6, 126,3, 102,4, 83,7, 78,3, 76,9, 75,1, 70,1, 69,4, 65,8, 61,8, 58,4, 51,3, 50,5, 48,5, 45,3, 44,8, 40,1, 39,0, 37,4, 28,2, 22,3, 21,2, 20,6, 18,2, 14,6, 13,6, 13,4, 12,7, 10,2. MS(CI)  $m/e$  783 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ . Anal. vypočteno pro  $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{10}$ . Naměřeno C 64,32, H 8,01, N 7,11.

[0226] 3-(aminomethyl)chinolinové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Krok 226a: 3-(hydroxymethyl)chinolin

[0227] Chinolin-3-karboxaldehyd (1,0 g, 6,37 mmol) byl rozpuštěn ve 20 ml EtOH a nechal se reagovat s  $\text{NaBH}_4$  (70 mg). Po míchání po dobu 1 hodiny byl roztok zpracován s 2 ml 1N HCl a po 10 minutovém míchání byl do reakční směsi přidáván dostatek 1 N NaOH pro alkalizaci roztoku. Reakční směs byla extrahována  $\text{Et}_2\text{O}$  a organická fáze byla promyta  $\text{H}_2\text{O}$  a solankou. Organická fáze byla sušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a zahuštěna za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny. MS(CI)  $m/e$  160 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

Krok 226b: 3-(azidomethyl)chinolin

[0228] 3-(Hydroxymethyl)chinolin (0,36 g, 2,26 mmol) a trifenyfosfin (621 mg, 2,37 mmol, 1,05 ekv.) byl rozpuštěn v 10 ml suchého THF a potom byl ochlazen na teplotu 0 °C. Reakční směs byla zpracována s difenyfosforylazidem (570  $\mu\text{l}$ , 2,63 mmol, 1,16 ekv.). Reakční směs se nechala ohřát na laboratorní teplotu přes noc, druhý den byla zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii ( $\text{SiO}_2$ , 2:1 hexan:EtOAc) byla získána požadovaná látka (350 mg) ve formě bezbarvého oleje. MS(CI)  $m/e$  185 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

Krok 226b: 3-(azidomethyl)chinolin

[0229] 3-(Azidomethyl)chinolin (250 mg, 1,36 mmol) a trifenyfosfin (880 mg, 3,36 mmol, 2,5 ekv.) byl rozpuštěn v 10 ml THF. Reakční směs byla zpracována s 0,5 ml  $\text{H}_2\text{O}$  a zahřívána k refluxu po dobu 6 hodin. Reakční směs byla ochlazená a vytřepána mezi  $\text{Et}_2\text{O}$  a 1N HCl. Vodná fáze se nechala reagovat s 1N NaOH, dokud není alkalická a extrahována do EtOAc. Organická fáze byla sušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a zahuštěna za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny (104 mg) ve formě hnědého oleje. MS (CI)  $m/e$  159 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

Příklad 227

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2(6\text{-chinolyl})$

[0230] Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (116 mg, 0,181 mmol) a 3-(aminomethyl)chinolinu (40 mg, 0,25 mmol, 1,4 ekv.) postupem podle příkladu 221. Po chromatografii ( $\text{SiO}_2$ , 5% MeOH/dichlormethan s 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) byla získána požadovaná látka (62 mg) ve formě bílé pevné látky.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  218,7, 205,6, 170,4, 158,1, 149,8, 147,8, 138,9, 136,0, 130,3, 129,4, 128,3, 126,2, 121,0, 102,5, 83,7, 78,4, 77,0, 75,2, 70,2, 69,5, 62,1, 58,5, 53,7, 50,6, 48,6, 45,4, 44,9, 40,2, 39,1, 37,5, 28,3, 22,4, 21,3, 20,7, 18,3, 14,7, 13,7, 13,5, 12,8, 10,3. MS(CI)  $m/e$  783 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ . Anal. vypočteno pro  $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_{10}$ .

[0231] 6-(aminomethyl)chinolinové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Krok 227a: 6-(hydroxymethyl)chinolin

[0232] Chinolin-6-karboxylová kyselina (1,73 g, 10,0 mmol) byla suspendována ve 40 ml THF pod atmosférou dusíku při teplotě 0 °C a nechala se reagovat s *N*-ethyl-morfolinem (1,3 ml, 10,2 mmol, 1,02 ekv.), poté byl po kapkách přidáván ethylchlorformiát (1,1 ml, 11,5 mmol,

1,15 ekv.). Po 15 minutovém míchání byl roztok filtrován a vzniklé soli byly vypláchnuty dalším THF. Filtrát byl poté přidáván do intenzivně míchaného roztoku  $\text{NaBH}_4$  (760 mg, 20 mmol) v  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml). Po 20 minutovém míchání byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a extrahována  $\text{EtOAc}$  (2 x 50 ml). Organická fáze byla promyta solankou, sušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii ( $\text{SiO}_2$ , 1:3 hexan: $\text{EtOAc}$ ) byla získána požadovaná látka (1,03 g) ve formě bezbarvého oleje. MS(Cl)  $m/e$  160 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Krok 227b: 6-(azidomethyl)chinolin

[0233] 6-(Hydroxymethyl)chinolin (0,51 g, 3,21 mmol) a trifenyfosfin (880 mg, 3,36 mmol, 1,05 ekv.) byl rozpuštěn v 15 ml suchého THF a ochlazen na teplotu 0 °C. Reakční směs se nechala reagovat s difenyfosforylazidem (0,81 ml, 3,74 mmol, 1,16 ekv.) a potom byl po kapkách přidáván diethylazodikarboxylát (0,57 ml, 3,62 mmol, 1,13 ekv.). Reakční směs se nechala ohřát na laboratorní teplotu přes noc a potom byla zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii ( $\text{SiO}_2$ , 30%  $\text{EtOAc}$ /hexan) byla získána požadovaná látka (320 mg) ve formě bezbarvého oleje. MS(Cl)  $m/e$  185 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Krok 227c: 6-(aminomethyl)chinolin

[0234] 6-(Azidomethyl)chinolin (320 mg) a trifenyfosfin (880 mg) byly rozpuštěny v 7 ml THF. Reakční směs byla zpracována s 0,5 ml  $\text{H}_2\text{O}$  a zahřívána k refluxu po dobu 7 hodin. Reakční směs byla ochlazená a vytřepána mezi  $\text{Et}_2\text{O}$  a 1N HCl. Vodná fáze se potom nechala reagovat s 1N NaOH, dokud nebyla alkalická a extrahována do  $\text{EtOAc}$ . Organická fáze byla sušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a zahuštěna za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny (70 mg) jako hnědého oleje. MS(Cl)  $m/e$  159 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Příklad 228

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NO}(\text{feny})$

[0235] Sloučenina podle příkladu 220 (200 mg, 0,313 mmol) a hydrochlorid *O*-fenyhydroxylaminu (138 mg, 0,948 mmol, 3,0 ekv.) byly rozpuštěny v 4 ml MeOH. Poté byl přidán triethylamin (118  $\mu\text{l}$ , 0,847 mmol, 2,7 ekv.) a reakce byla míchána při refluxu po dobu 3 hodin. Reakční směs byla ochlazená a reakce ukončena nasyceným roztokem  $\text{NaHCO}_3$ . Reakční směs byla extrahována dichlormethanem (2 x 25 ml) a spojené organické fáze byly promyty  $\text{H}_2\text{O}$  a solankou. Organická fáze byla sušena nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii ( $\text{SiO}_2$ , 5% MeOH/dichlormethan s 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) byla získána požadovaná látka (150 mg, směs 3:2 izomerů oximu) jako fialová pevná látka.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  218,1, 217,4, 205,0, 169,9, 169,8, 159,1, 159,1, 157,9, 157,6, 152,9, 150,8, 129,1, 129,0, 122,2, 122,1, 114,8, 114,6, 103,2, 103,1, 83,5, 83,4, 79,8, 79,6, 77,1, 77,0, 76,9, 70,2, 69,6, 6,8, 60,3, 58,1, 58,0, 58,0, 50,9, 50,9, 46,6, 46,6, 44,8, 44,7, 40,1, 38,7, 38,5, 37,4, 37,4, 28,2, 22,2, 22,1, 21,1, 21,1, 20,5, 20,1, 18,0, 17,9, 14,6, 14,5, 14,5, 14,4, 13,5, 13,5, 10,4, 10,2. MS (Cl)  $m/e$  732 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>. Anal. vypočteno pro  $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_{11}$ . Naměřeno: C 62,30; H 7,76, N 5,74.

#### Příklad 229

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NOCH}_2(\text{feny})$

[0236] Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (201 mg, 0,314 mmol) a hydrochloridu *O*-benzylhydroxylaminu (150 mg, 0,940 mmol, 3,0 ekv.) podle postupu popsaného pro příklad 228. Po chromatografii ( $\text{SiO}_2$ , 5% MeOH/dichlormethan s 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) byla získána požadovaná látka (170 mg, směs 2:1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  218,1, 217,2, 205,1, 170,0, 169,8, 158,0, 157,9, 150,5, 147,8, 138,1,

137,8, 128,4, 128,0, 127,8, 103,3, 103,3, 83,7, 83,7, 79,6, 79,5, 77,5, 77,3, 77,0, 76,9, 76,1, 76,0, 70,4, 69,7, 66,0, 60,5, 58,2, 58,1, 58,0, 51,0, 51,0, 46,8, 46,5, 45,0, 44,9, 40,3, 38,9, 38,7, 37,6, 28,4, 22,5, 22,4, 21,3, 20,6, 20,2, 18,2, 18,1, 14,8, 14,7, 14,6, 14,4, 13,7, 13,7, 10,6, 10,5. MS(Cl)  $m/e$  746 (M + H)<sup>+</sup>. Anal. vypočteno pro C<sub>39</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>. Naměřeno: C 62,89, H 8,04, N 5,42.

#### Příklad 230

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je -CH<sub>2</sub>CH=NOCH(4-NO<sub>2</sub>fenyl)

[0237] Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (200 mg, 0,313 mmol) a hydrochloridu *O*-(4-nitrobenzyl)hydroxylaminu (192 mg, 0,938 mmol, 3,0 ekv.) podle postupu popsaného pro příklad 228. Po chromatografii (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH<sub>4</sub>OH) byla získána požadovaná látka (184 mg, směs 2:1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 218,2, 217,3, 205,0, 169,9, 169,7, 157,8, 151,2, 148,7, 147,4, 145,7, 145,5, 128,4, 128,1, 123,6, 123,5, 103,2, 83,6, 83,5, 79,6, 79,4, 77,1, 76,9, 76,8, 74,5, 74,3, 70,2, 69,6, 65,8, 60,2, 58,0, 57,9, 57,8, 51,0, 51,9, 46,8, 46,6, 44,9, 44,7, 40,2, 38,7, 38,5, 37,5, 37,4, 28,2, 22,4, 22,2, 21,2, 21,2, 20,5, 20,1, 18,1, 17,9, 14,8, 14,5, 14,4, 13,5, 10,5, 10,4. MS(Cl)  $m/e$  791 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 231

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH<sub>2</sub>CH=NOCH<sub>2</sub>(4-chinolyl)

[0238] Sloučenina podle příkladu 220 (200 mg, 0,313 mmol) a *O*-(4-chinolyl)methylhydroxylamin (200 mg, 0,86 mmol, 2,7 ekv.) byly rozpuštěny v 4 ml MeOH. Poté byl přidán katalyzátor pTSA.H<sub>2</sub>O a reakční směs byla míchána při refluxu po dobu 2 hodin. Reakce byla ochlazená a reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku NaHCO<sub>3</sub>. Reakční směs byla extrahována dichlormethanem (2 x 25 ml) a spojené organické fáze byly promyty H<sub>2</sub>O a solankou. Organická fáze byla sušena nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH<sub>4</sub>OH) byla získána požadovaná látka (226 mg, směs 2:1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 218,1, 217,3, 205,0, 170,0, 169,8, 158,0, 157,9, 151,3, 150,3, 148,7, 148,0, 143,2, 143,2, 130,1, 130,0, 129,1, 129,1, 126,7, 126,2, 123,4, 123,3, 119,9, 119,6, 103,2, 83,7, 83,6, 79,7, 79,5, 77,4, 77,2, 77,1, 77,0, 76,9, 72,6, 72,3, 70,3, 69,6, 65,8, 60,3, 58,1, 58,0, 57,9, 51,0, 50,9, 46,8, 46,6, 44,9, 44,8, 40,2, 38,8, 38,5, 37,5, 37,5, 28,2, 22,4, 22,2, 21,2, 21,2, 20,5, 20,2, 18,1, 18,0, 14,9, 14,6, 14,5, 13,6, 13,6, 10,6, 10,3. MS(Cl)  $m/e$  797 (M + H)<sup>+</sup>. Anal. vypočteno pro C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>. Naměřeno: C 63,46, H 7,80, N 6,87.

[0239] *O*-(4-chinolyl)methylhydroxylaminové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Krok 231a: *N*-(4-chinolyl)methoxyftalimid

[0240] 6-(Hydroxymethyl)chinolin (1,20 g, 7,55 mmol), trifenyfosfin (2,27 g, 8,66 mmol, 1,15 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (1,42 g, 8,71 mmol, 1,15 ekv.) byly rozpuštěny ve 40 ml suchého THF. Po kapkách byl přidán diethylazodikarboxylát (1,44 ml, 9,15 mmol, 1,21 ekv.) a reakční směs byla míchána přes noc, potom zředěna 50 ml Et<sub>2</sub>O a filtrována. Vzniklá pevná látka byla rozpuštěna v dichlormethanu a promyta 1N NaOH, H<sub>2</sub>O a solankou. Organická fáze byla sušena nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a zahuštěna za sníženého tlaku, čímž byla získána požadovaná sloučenina (2,03 g) ve formě vločkovité bílé pevné látky. MS(Cl)  $m/e$  305 (M + H)<sup>+</sup>.

Krok 231b: *O*-(4-chinolyl)methylhydroxylamin

[0241] *N*-(4-chinolyl)methoxyftalimid (2,00 g) byl suspendován v 95% EtOH a poté byl přidán hydrazin (0,30 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin a potom filtrována. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku a vytřepán v malém množství dichlormethanu. Malé množství zbývajícího ftalhydrazidu potom bylo odstraněno filtrací. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny (1,44 g) ve formě žlutého oleje. MS (CI) *m/e* 175 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 232

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH<sub>2</sub>CH=NOCH<sub>2</sub>(2-chinolyl)

[0242] Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (206 mg, 0,322 mmol) a *O*-(2-chinolyl)methylhydroxylaminu (120 mg, 0,681 mmol, 2,1 ekv.) postupem popsaným podle příkladu 231. Po chromatografii (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH<sub>4</sub>OH) byla získána požadovaná látka (185 mg, směs 3:1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 217,9, 217,2, 204,9, 169,9, 169,8, 159,0, 158,9, 157,8, 151,0, 148,7, 147,6, 136,5, 129,3, 129,2, 129,0, 127,5, 126,1, 126,0, 119,8, 119,6, 103,1, 83,5, 79,6, 79,4, 77,3, 77,0, 76,9, 76,9, 76,8, 76,7, 70,2, 69,5, 65,8, 60,4, 58,0, 50,9, 46,5, 46,4, 44,8, 44,7, 40,1, 38,7, 38,6, 38,7, 38,5, 37,4, 37,4, 28,2, 22,3, 22,2, 21,2, 21,1, 20,5, 20,1, 18,1, 18,0, 14,5, 14,4, 14,3, 13,5, 10,4, 10,3. MS(CI) *m/e* 797 (M + H)<sup>+</sup>.

[0243] *O*-(2-chinolyl)methylhydroxylaminové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Krok 232a: *N*-(2-chinolyl)methoxyftalimid

[0244] 2-(Hydroxymethyl)chinolin (1,20 g, 7,55 mmol), trifenyfosfin (1,00 g, 6,29 mmol, 1,05 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 ekv.) byly rozpuštěny ve 25 ml suchého THF. Po kapkách byl přidán diethylazodikarboxylát (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,10 ekv.) a reakční směs byla míchána přes noc. Reakční směs byla filtrována za vzniku bílé pevné látky. Filtrát byl zahuštěn a druhá várka byla získána tritrací Et<sub>2</sub>O, která byla spojena s původní pevnou látkou a rekrystalizována z EtOH za zisku požadované sloučeniny (1,53 g) ve formě vločkovité bílé pevné látky. MS(CI) *m/e* 305 (M + H)<sup>+</sup>.

Krok 232b: *O*-(2-chinolyl)methylhydroxylamin

[0245] *N*-(2-chinolyl)methoxyftalimid (1,53 g) byl suspendován v 95% EtOH a poté byl přidán hydrazin (0,30 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 5 hodin a potom filtrována. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku a vytřepán v malém množství dichlormethanu. Malé množství zbývajícího ftalhydrazidu bylo posléze odstraněno filtrací. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny (0,91 g) ve formě žlutého oleje. MS (CI) *m/e* 175 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 233

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH<sub>2</sub>CH=NOCH<sub>2</sub>(3-chinolyl)

[0246] Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (250 mg, 0,391 mmol) a *O*-(3-chinolyl)methylhydroxylaminu (160 mg, 0,909 mmol, 2,3 ekv.) postupem popsaným podle příkladu 231. Po chromatografii (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH<sub>4</sub>OH) byla získána požadovaná látka (202 mg, směs 2:1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 217,9, 217,1, 205,0, 169,9, 169,7, 157,9, 157,8, 151,0, 150,8, 148,4, 147,8, 135,4, 135,2, 130,6, 130,5, 129,3, 129,2, 128,0, 127,9, 127,6, 126,5, 103,2, 83,6, 83,5, 79,5, 79,4,

77,2, 76,9, 73,7, 73,4, 70,3, 69,6, 65,9, 60,3, 58,1, 57,9, 51,0, 50,9, 46,7, 46,4, 44,9, 44,7, 40,2, 38,8, 38,6, 38,5, 28,2, 22,4, 22,2, 21,2, 20,4, 20,1, 18,1, 18,0, 14,7, 14,6, 14,3, 13,6, 13,5, 10,5, 10,3. MS(CI)  $m/e$  797 (M + H)<sup>+</sup>. Anal. vypočteno pro C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>. Naměřeno C 63,00, H 7,56, N 6,79.

5

[0247] *O*-(3-chinolyl)methylhydroxylaminové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Krok 233a: *N*-(3-chinolyl)methoxyftalimid

- 10 [0248] 3-(hydroxymethyl)chinolin (400 mg, 2,52 mmol), trifenylfosfin (692 mg, 2,64 mmol, 1,05 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (430 mg, 2,64 mmol, 1,05 ekv.) byl rozpuštěn v 10 ml suchého THF. Po kapkách byl přidán diethylazodikarboxylát (0,44 ml, 2,80 mmol, 1,10 ekv.) a reakční směs byla míchána přes noc, poté na dvě hodiny umístěna do chladničky a následně zfiltrována. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (0,69 g) ve formě vločkovité bílé pevné
- 15 látky. MS(CI)  $m/e$  305 (M + H)<sup>+</sup>.

Krok 233b: *O*-(3-chinolyl)methylhydroxylamin

- 20 [0249] *N*-(3-chinolyl)methoxyftalimid (0,69 g) byl suspendován v 95% EtOH a poté byl přidán hydrazin (0,10 ml). Reakční směs byla míchána přes noc a potom filtrována. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku a vytřepán v malém množství dichlormethanu. Malé množství zbývajících ftalhydridů potom bylo odstraněno filtrací. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny (0,42 g) ve formě žlutého oleje. MS (CI)  $m/e$  175 (M + H)<sup>+</sup>.

25

Příklad 234

Sloučenina vzorce IX ; L je CO, T je NH, R je -CH<sub>2</sub>CH=NOCH<sub>2</sub>(6-chinolyl)

- 30 [0250] Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (120 mg, 0,186 mmol) a *O*-(6-chinolyl)methylhydroxylaminu (92 mg, 0,529 mmol, 2,8 ekv.) postupem popsaným podle příkladu 231. Po chromatografii (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH<sub>4</sub>OH) byla získána požadovaná látka (89 mg, směs 3:1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 217,9, 217,1, 204,9, 169,8, 169,6, 157,8, 157,7, 150,6, 150,1, 148,0,
- 35 147,8, 136,1, 136,1, 129,6, 129,4, 129,3, 128,0, 126,6, 126,3, 121,0, 103,0, 83,5, 83,4, 79,4, 79,3, 77,4, 77,0, 76,8, 76,7, 76,6, 75,5, 75,3, 70,1, 69,5, 65,7, 60,2, 58,0, 57,8, 50,8, 46,6, 46,3, 44,8, 44,6, 40,1, 38,6, 38,4, 37,3, 28,1, 22,3, 22,1, 21,1, 20,4, 20,0, 18,0, 17,8, 14,7, 14,5, 14,3, 13,4, 10,4, 10,2. MS(CI)  $m/e$  797 (M + H)<sup>+</sup>. Anal. vypočteno pro C<sub>42</sub>H<sub>60</sub>N<sub>4</sub>O<sub>11</sub>. Naměřeno C 63,03, H 7,60, N 6,69.

40

[0251] *O*-(6-chinolyl)methylhydroxylaminové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Krok 234a: *N*-(6-chinolyl)methoxyftalimid

- 45 [0252] 6-(Hydroxymethyl)chinolin (520 mg, 3,27 mmol), trifenylfosfin (900 mg, 3,44 mmol, 1,05 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (560 mg, 3,43 mmol, 1,05 ekv.) byl rozpuštěn ve 25 ml suchého THF. Po kapkách byl přidán diethylazodikarboxylát (574 μl, 3,63 mmol, 1,11 ekv.) a reakční směs byla míchána přes noc. Reakční směs byla filtrována za vzniku bílé pevné látky. Filtrát byl zahuštěn a druhá várka byla získána tritrací Et<sub>2</sub>O. Tato látka byla spojena s původní a rekrystalizována z EtOH. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (782 mg) ve formě vločkovité bílé pevné látky. MS(CI)  $m/e$  305 (M + H)<sup>+</sup>.
- 50

Krok 234b: *O*-(2-chinolyl)methylhydroxylamin

5 [0253] *N*-(2-chinolyl)methoxyftalimid (782 mg) byl suspendován v 95% EtOH a poté byl přidán hydrazin (0,15 ml). Reakční směs byla míchána přes noc a potom zfiltrována. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku a vytřepán v malém množství dichlormethanu. Malé množství zbývajících ftalhydridů potom bylo odstraněno filtrací. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny (480 mg) ve formě žlutého oleje. MS(Cl) *m/e* 175 (M + H)<sup>+</sup>.

10

## Příklad 235

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH<sub>2</sub>CH=NOCH<sub>2</sub>(1-naftyl)

15 [0254] Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (117 mg, 0,183 mmol) a *O*-(1-naftyl)methylhydroxylaminu (80 mg, 0,462 mmol, 2,5 ekv.) postupem popsaným podle příkladu 231. Po chromatografii (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/dichlormethan s 0,1% NH<sub>4</sub>OH) byla získána požadovaná látka (112 mg, směs 2:1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 217,8, 217,0, 205,0, 169,9, 169,7, 157,9, 157,8, 150,3, 147,7, 133,7, 133,1, 131,8, 128,7, 128,6, 128,4, 127,1, 126,8, 126,2, 125,6, 125,3, 124,1, 103,1, 103,1, 83,6, 79,5, 79,3, 77,2, 77,0, 76,9, 74,7, 74,3, 70,3, 69,6, 65,9, 60,5, 58,1, 58,0, 51,0, 50,9, 46,6, 46,3, 44,9, 44,8, 40,2, 38,8, 38,6, 37,5, 28,3, 22,4, 22,3, 21,2, 20,5, 20,0, 14,6, 14,5, 14,1, 13,6, 10,5, 10,3. MS(Cl) *m/e* 796 (M + H)<sup>+</sup>. Anal. vypočteno pro C<sub>43</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>. Naměřeno C 64,91, H 7,80, N 5,06.

25

[0255] *O*-(1-naftyl)methylhydroxylaminové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Krok 235a: *N*-(1-naftyl)methoxyftalimid

30 [0256] 1-(Hydroxymethyl)naftalen (1,00 g, 6,33 mmol), trifenylfosfin (1,73 g, 6,60 mmol, 1,04 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 ekv.) byly rozpuštěny v 25 ml suchého THF. Po kapkách byl přidán diethylazodikarboxylát (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,09 ekv.) a reakční směs byla míchána přes noc. Reakční směs byla zředěna 25 ml Et<sub>2</sub>O a na dvě hodiny umístěna do chladničky. Potom byla reakční směs filtrována za vzniku bílé pevné látky. Při rekrystalizaci z EtOH byla získána požadovaná sloučenina (1,21 g) ve formě bílé pevné látky. MS(Cl) *m/e* 321 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

35

Krok 235b: *O*-(1-naftyl)methylhydroxylamin

40 [0257] *N*-(1-naftyl)methoxyftalimid (1,21 g) byl suspendován v 95% EtOH a poté byl přidán hydrazin (0,20 ml). Reakční směs byla míchána přes noc a potom filtrována. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku a vytřepán v malém množství dichlormethanu. Malé množství zbývajících ftalhydridů potom bylo odstraněno filtrací. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny (480 mg) ve formě bezbarvého oleje. MS (Cl) *m/e* 174 (M + H)<sup>+</sup>.

45

## Příklad 236

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je -CH<sub>2</sub>CH=NOCH<sub>2</sub>(2-naftyl)

50

[0258] Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 (122 mg, 0,191 mmol) a *O*-(2-naftyl)methylhydroxylaminu (62 mg, 0,358 mmol, 1,9 ekv.) postupem popsaným podle příkladu 231. Po chromatografii (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/dichlormethan s 0,1% NH<sub>4</sub>OH) byla získána požadovaná látka (100 mg, směs 3:1 izomerů oximu) ve formě bílé pevné látky. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 217,8, 217,0, 204,9, 169,8, 169,6, 157,8, 157,7, 150,3, 147,8, 135,4,

55

135,1, 133,2, 132,9, 128,0, 127,9, 127,9, 127,5, 127,0, 126,7, 126,1, 125,8, 125,7, 125,7, 125,6, 103,1, 83,5, 83,5, 79,4, 79,3, 77,1, 76,9, 76,8, 76,1, 75,9, 70,2, 69,5, 65,8, 60,3, 58,0, 57,9, 50,9, 46,6, 46,3, 44,8, 44,7, 40,1, 38,7, 38,5, 37,4, 28,1, 22,3, 22,1, 21,1, 20,4, 20,0, 18,0, 17,9, 14,6, 14,5, 14,4, 14,2, 13,5, 10,4, 10,2. MS(Cl)  $m/e$  796 (M + H)<sup>+</sup>. Anal. vypočteno pro C<sub>43</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>.  
 5 Naměřeno C 64,59, H 7,72, N 5,14.

[0259] *O*-(2-naftyl)methylhydroxylaminové činidlo bylo připraveno následujícím způsobem:

Krok 236a: *N*-(2-naftyl)methoxyftalimid

10 [0260] 2-(Hydroxymethyl)naftalen (1,00 g, 6,33 mmol), trifenyfosfin (1,73 g, 6,60 mmol, 1,04 ekv.) a *N*-hydroxyftalimid (1,08 g, 6,63 mmol, 1,05 ekv.) byly rozpuštěny v 25 ml suchého THF. Po kapkách byl přidán diethylazodikarboxylát (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,09 suchého THF. Po kapkách byl přidán diethylazodikarboxylát (1,09 ml, 6,93 mmol, 1,09 ekv.) a reakční směs  
 15 byla míchána přes noc. Reakční směs byla na dvě hodiny umístěna do chladničky a potom filtrována, propláchnuta Et<sub>2</sub>O. Tímto způsobem byl získán produkt (1,38 g) ve formě bílé pevné látky. MS(Cl)  $m/e$  321 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Krok 236b: *O*-(2-naftyl)methylhydroxylamin

20 [0261] *N*-(2-naftyl)methoxyftalimid (1,38 g) byl suspendován v 95% EtOH a poté byl přidán hydrazin (0,25 ml). Reakční směs byla míchána přes noc a potom filtrována. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku a vytřepán v malém množství dichlormethanu. Malé množství zbývajících  
 25 ftalhydridů bylo odstraněno filtrací. Filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku za zisku požadované sloučeniny (821 mg) jako bezbarvého oleje. MS (Cl)  $m/e$  174 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 237

30 Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHOCH<sub>2</sub>(fenyl)

[0262] Sloučenina podle příkladu 229 (120 mg, 0,161 mmol) byla rozpuštěna v MeOH (5 ml) a nechala se reagovat s NaCNBH<sub>3</sub> (přibližně 120 mg) a dostatkem AcOH až se změnil indikátor  
 35 bromkresolová zeleň z modré barvy na žlutou. Po 20 hodinovém míchání byla reakční směs nalita do nasyceného roztoku NaHCO<sub>3</sub> a extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla promyta nasyceným NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O a solankou, sušena (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH<sub>4</sub>OH) byla získána požadovaná  
 40 látka (51 mg) ve formě bílé pevné látky. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 219,0, 205,7, 170,5, 157,8, 138,3, 128,1, 127,5, 102,5, 78,6, 77,0, 75,6, 70,2, 69,5, 66,0, 58,8, 58,3, 51,4, 50,7, 45,3, 45,0, 40,2, 39,1, 37,7, 28,3, 22,4, 21,3, 20,7, 18,2, 14,7, 13,7, 13,5, 12,8, 10,3. MS(Cl)  $m/e$  748 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 238

45 Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHOCH<sub>2</sub>(4-NO<sub>2</sub>-fenyl)

[0263] Sloučenina podle příkladu 230 (64 mg) byla rozpuštěna v MeOH (3 ml) a nechala se  
 reagovat s NaCNBH<sub>3</sub> (přibližně 100 mg) a dostatkem HCl až se zbarvil helianthinový indikátor  
 50 do červena. Po 20 hodinovém míchání byla reakční směs nalita do nasyceného roztoku NaHCO<sub>3</sub> a extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla promyta H<sub>2</sub>O a solankou, sušena (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii (SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/dichlormethan s 0,2% NH<sub>4</sub>OH) byla získána požadovaná látka (35 mg) ve formě bílé pevné látky. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ  
 219,5, 205,5, 170,5, 157,8, 147,2, 146,8, 128,3, 123,4, 102,4, 83,6, 78,6, 76,8, 75,0, 74,3, 70,1, 69,5, 65,8, 58,4, 58,1, 51,3, 50,6, 45,3, 45,0, 40,1, 38,9, 37,7, 28,2, 22,2, 21,2, 20,7, 18,1, 14,6,  
 55 13,5, 13,3, 12,8, 10,2. MS(Cl)  $m/e$  793 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 239

Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -fenyl

Krok 239a: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -fenyl

[0264] Sloučenina podle příkladu 220 (550 mg, 0,87 mmol) byla rozpuštěna v 16 ml suchého THF a ochlazena pod atmosférou dusíku na teplotu 0 °C. Po kapkách byl stříkačkou přidáván fenylmagnesiumbromid (3,0 M roztok v  $\text{Et}_2\text{O}$ , 3,0 ml, 6,0 mmol, 6,9 ekv.). Reakční směs byla míchána po dobu 50 minut a potom byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Reakční směs byla extrahována  $\text{EtOAc}$  a organická fáze byla promyta  $\text{H}_2\text{O}$  a solankou, sušena ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii ( $\text{SiO}_2$ , 5%  $\text{MeOH}$ /dichlormethan s 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) byla získána požadovaná látka (295 mg) ve formě bílé pevné látky.  $\text{MS}(\text{CI})$   $m/e$  719 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

Krok 239b: Sloučenina vzorce 18 ze schématu 4;  $\text{R}^*$  je H,  $\text{R}^p$  je Ac, R je  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})$ -fenyl

[0265] Sloučenina z předchozího z kroku (180 mg, 0,250 mmol) byla rozpuštěna v 5 ml suchého dichlormethanu a nechala se reagovat s anhydridem kyseliny octové (25  $\mu\text{l}$ , 0,269 mmol, 1,08 ekv.) a míchána přes noc. Poté byla reakce ukončena přidáním nasyceného roztoku  $\text{NaHCO}_3$ . Reakční směs byla extrahována dichlormethanem a organická fáze byla promyta solankou, sušena ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a zahuštěna za sníženého tlaku. Tímto způsobem byla získána požadovaná látka (160 mg) ve formě bílé pevné látky.  $\text{MS}(\text{CI})$   $m/e$  761 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

Krok 239c: Sloučenina vzorce 18 ze schématu 4;  $\text{R}^*$  je H,  $\text{R}^p$  je Ac, R je  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})$ -fenyl

[0266]  $\text{DMSO}$  (145  $\mu\text{l}$ , 2,04 mmol, 14 ekv.) byl přidán do chlazeného (-78 °C) roztoku oxalylchloridu (145 ml, 1,32 mmol, 9 ekv.) ve 4 ml dichlormethanu pod atmosférou dusíku. Sloučenina z předchozího kroku (113 mg, 0,149 mmol) byla rozpuštěna ve 2 ml dichlormethanu a poté během 15 minut přidávána do reakce stříkačkou. Po 1 hodinovém míchání byl do reakční směsi přidáván  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,37 ml, 2,65 mmol, 18 ekv.) a teplota byla pomalu zvýšena na -20 °C. Reakce byla ukončena přidáním 5% roztoku  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  a extrahována dichlormethanem. Organická fáze byla promyta 5% roztokem  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  a solankou, sušena ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a zahuštěna za sníženého tlaku. Po chromatografii ( $\text{SiO}_2$ , 1:1 aceton:hexan) byla získána požadovaná látka (42 mg) ve formě bílého prášku.  $\text{MS}(\text{CI})$   $m/e$  759 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

Krok 239d: Sloučenina vzorce IX; L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})$ -fenyl

[0267] Sloučenina z předchozího kroku byla rozpuštěna v 5 ml  $\text{MeOH}$  a nechala se stát přes noc. Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (38 mg) ve formě bílé pevné látky.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  215,4, 206,1, 194,4, 169,6, 157,7, 135,5, 133,0, 128,5, 127,6, 103,0, 83,8, 79,6, 77,1, 77,1, 70,2, 69,5, 65,9, 65,4, 57,6, 50,9, 46,0, 44,6, 40,2, 38,9, 37,9, 28,4, 22,4, 21,3, 20,2, 18,9, 14,9, 13,9, 13,7, 13,6, 10,5.  $\text{MS}(\text{CI})$   $m/e$  717 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

## Příklad 240

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -(4-F-fenyl)

[0268] Požadovaná sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 220 a 4-fluorfenylmagnesiumbromidu postupem podle příkladu 239.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  215,3, 206,0, 192,8, 169,6, 165,7, 157,7, 131,5, 130,2, 115,6, 103,1, 83,8, 79,7, 77,3, 76,8, 70,3, 69,6, 65,8, 65,1,

57,6, 50,9, 46,0, 44,6, 40,2, 38,8, 37,8, 28,3, 22,4, 21,3, 20,2, 18,8, 14,8, 13,9, 13,7, 13,5, 10,4. MS(Cl)  $m/e$  735 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Příklad 241

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{NNHC(O)fenyl}$

10 [0269] Sloučenina podle příkladu 220 (100 mg, 0,156 mmol) a hydrazid kyseliny benzoové (50 mg, 0,370 mmol, 2,4 ekv.) byly rozpuštěny v 3 ml suchého dichlormethanu. Poté byla přidána molekulová síta ( $4 \cdot 10^{-10}\text{m}$ ) a reakce byla míchána přes noc. Směs byla filtrována a filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku. Po chromatografii ( $\text{SiO}_2$ , 5% MeOH/dichlormethan s 0,2%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) byla získána požadovaná látka (29 mg) ve formě bílé pevné látky.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,9, 204,2, 169,6, 164,3, 159,0, 148,8, 133,4, 131,2, 128,0, 127,7, 103,2, 83,9, 79,6, 77,6, 76,5, 70,1, 69,5, 65,7, 62,7, 57,8, 50,8, 46,9, 44,4, 40,0, 38,4, 37,3, 28,1, 21,9, 21,1, 20,7, 17,8, 15,0, 14,2, 13,3, 13,1, 10,0. MS(Cl)  $m/e$  759 (M + H)<sup>+</sup>.

20 Příklad 242

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(3\text{-chinolyl})$

25 [0270] Směs sloučeniny podle příkladu 104 (230 mg) a 10% Pd/C (50 mg) v 30 ml methanolu a 15 ml ethylacetátu byla probublávána dusíkem a míchána při 0,1 MPa vodíku při laboratorní teplotě po dobu 22 hodin. Směs byla filtrována a filtrát byl zahuštěn za sníženého tlaku. Po chromatografii ( $\text{SiO}_2$ , 5% MeOH/dichlormethan s 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) byla získána požadovaná látka (175 mg) ve formě bílé pevné látky. Anal. vypočteno pro  $\text{C}_{42}\text{H}_{65}\text{N}_3\text{O}_{10}$ : C 65,35, H 8,49, N 5,44. Naměřeno: C 65,73, H 8,77, N 5,17.

30

Příklad 243

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2(2-(3\text{-chinolyl})\text{cyklopropyl})$

35 [0271] Do roztoku diazomethanu (0,64 M, 3,12 ml, 2,00 mmol) v etheru byl přidán roztok sloučeniny podle příkladu 104 (153 mg, 0,200 mmol) v dichlormethanu (5,0 ml) při teplotě 0 °C pod atmosférou dusíku. Poté bylo přidáno malé množství (2 mg) octanu palladia a směs byla míchána po dobu 20 minut. Poté byl přidán další podíl diazomethanu (3 ml) a směs byla míchána další hodinu. Rozpouštědla byla odpařena a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu (5% MeOH/dichlormethan s 0,5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) za zisku požadované sloučeniny (100 mg) ve formě bílé pevné látky. Anal. vypočteno pro  $\text{C}_{43}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{10}$ : C 66,22, H 7,88, N 5,39. Naměřeno: C 66,05, H 8,08, N 5,02.

45

Příklad 244

Sloučenina vzorce III: R<sup>c</sup> je propanoyl, L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(3\text{-chinolyl})$

50 [0272] Do roztoku sloučeniny podle příkladu 104 (152 mg) v dichlormethanu byl přidán anhydrid kyseliny propionové (52  $\mu\text{l}$ ) a triethylamin (56  $\mu\text{l}$ ) a směs byla míchána po dobu 24 hodin při laboratorní teplotě. Směs byla zředěna ethylacetátem a promyta 5% roztokem  $\text{NaHCO}_3$  a solankou, sušena ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a zahuštěna za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu (1:1 aceton:hexan). Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (119 mg) ve formě bílé pěny. Anal. vypočteno pro  $\text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_{11}$ : C 65,75, H 7,72, N 5,11. Naměřeno: C 65,67, H 7,92, N 4,77.

55

## Příklad 245

Sloučenina vzorce III: R<sup>c</sup> je ethylsukcinoyl, L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(3\text{-chinolyl})$

- 5 [0273] Do roztoku sloučeniny podle příkladu 104 (153 mg, 0,200 mmol) v dichlormethanu (10 ml) při teplotě 0 °C byl přidán ethylsukcinylochlorid (29 µl) a triethylamin (56 µl) a směs byla míchána po dobu 24 hodin při laboratorní teplotě. Směs byla zředěna ethylacetátem a promyta 5% roztokem NaHCO<sub>3</sub> a solankou, sušena (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a zahuštěna byl za sníženého tlaku. Zbytek  
10 byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu (1:1 aceton:hexan) za zisku požadované sloučeniny (110 mg) ve formě bílé pěny. Anal. vypočteno pro C<sub>48</sub>H<sub>67</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub>.H<sub>2</sub>O: C 63,21, H 7,63, N 4,61. Naměřeno: C 63,08, H 7,50, N 4,20.

## 15 Příklad 246

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

- 20 Krok 246a: Sloučenina 4 ze schématu 1a: V je *N*-O-(1-isopropoxycyklohexyl), R je  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ , R<sup>p</sup> je trimethylsilyl

- 25 [0274] Do roztoku 9-[O-(1-isopropoxycyklohexyl)oximu 2',4''-bis-O-trimethylsilylerythromycinu A (100 g, 96,9 mmol, připraveného způsobem podle patentu US 4 990 602) pod atmosférou dusíku v THF (200 ml) byl přidán bezvodý DMSO (200 ml) a směs byla ochlazená na teplotu 0 °C. Do tohoto roztoku míchaného pod atmosférou dusíku byl přidán propargylbromid (27 ml, 240 mmol, 80 % hmotn. v toluenu) a během 25 minut potom roztok suchého KOH (13,6 g, 240 mmol) v bezvodém DMSO (300 ml). Směs byla důkladně míchána po dobu 1 hodiny při teplotě 0 °C. Poté byl přidán další KOH (10,9 g, 190 mmol) a propargylbromid (21 ml, 190 mmol) a směs byla míchána při teplotě 0 °C pod atmosférou dusíku po dobu 1,5 hodiny.  
30 Směs potom byla extrahována ethylacetátem a organické fáze byly promyty vodou a solankou a sušena (MgSO<sub>4</sub>). Po odstranění rozpouštědla za vakua byl získán surový produkt (108 g), který byl použit přímo v dalším kroku.

- 35 Krok 246b: Sloučenina 5 ze schématu 1a; R je  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

- [0275] Do roztoku sloučeniny z kroku 246a (108 g) v CH<sub>3</sub>CN (300 ml) byla přidána voda (150 ml) a kyselina octová (ledová, 200 ml) a směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu přibližně 20 hodin. Poté bylo rozpouštědlo odstraněno za vakua při teplotě 40 °C a zbytek byl extrahován EtOAc a postupně promýván 5% roztokem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a solankou. Organická fáze byla  
40 sušena nad MgSO<sub>4</sub>, filtrována a zahuštěna, čímž byla získána požadovaná sloučenina (74 g) ve formě hnědé pěny, která byla použita přímo v dalším kroku.

Krok 246c: Sloučenina 6 ze schématu 1a; R je  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

- 45 [0276] Sloučenina z kroku 246b (74 g) byla rozpuštěna v ethanolu (550 ml) a zředěna vodou (550 ml). Do tohoto roztoku byl přidán dusitan sodný (33 g, 0,48 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 15 minut. Potom byla při laboratorní teplotě během 15 minut přidána 4M HCl (125 ml, 0,48 mol), směs se zahřívala po dobu 2 hodin při teplotě 70 °C a potom byla ochlazená na laboratorní teplotu. Směs byla extrahována ethylacetátem a organická  
50 fáze byla promyta 5% roztokem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a solankou, sušena nad MgSO<sub>4</sub>, filtrována a koncentrována. Surový produkt byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu s mobilní fází o složení 1% methanol/dichlormethan obsahující 0,5% hydroxidu amonného. Sloučenina byla krystalizována z acetonitrilu za zisku požadované sloučeniny (27 g).

Krok 246d: Sloučenina 6A ze schématu 1a; R je  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

[0277] Do roztoku 19 g (246 mmol) sloučeniny z kroku 246c v bezvodém dichlormethanu (100 ml) byl přidán 4-dimethylaminopyridin (105 g) a triethylamin (7,16 ml, 52 mmol). Směs byla ochlazena na přibližně na teplotu  $15^\circ\text{C}$  v chladné vodné lázni a během 5 minut byl přidán anhydrid kyseliny octové (5,5 ml, 59 mmol). Po 5 minutovém míchání při teplotě  $15^\circ\text{C}$  byla vodná lázeň se studenou vodou odstraněna a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 4 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem a promyta postupně 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (dvakrát), vodou (dvakrát) a solankou. Organické extrakty byly sušeny nad síranem hořečnatým, filtrovány a zahuštěny za vakua. Po sušení na konstantní hmotnost za vysokého vakua byla získána požadovaná sloučenina (21 g).

Krok 246e: Sloučenina 6B ze schématu 1c;  $\text{R}^p$  je acetyl, R je  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

[0278] Do roztoku z kroku 246d (21 g, 24,5 mmol) v THF (128 ml) a dimethylsulfoxidu (48 ml) o teplotě  $0^\circ\text{C}$  byl přidán 1,1'-karbonyldiimidazol (14,3 g, 88,3 mmol). Po 5 minutovém míchání byl pod atmosférou dusíku po částech během 1 hodiny přidáván hydrid sodný (60% disperze v minerálním oleji, 1,3 g, 32,5 mmol). Po přidání byla chladicí lázeň odstraněna a směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 3,5 hodin. Reakční směs byla znovu ochlazena na teplotu  $0^\circ\text{C}$ , zředěna ethylacetátem (asi 400 ml) a reakce ukončena přidáním 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Organické vrstvy byly postupně promývány vodou a solankou, potom sušeny nad síranem hořečnatým. Roztok byl filtrován a zahuštěn za vakua a sušen na konstantní hmotnost za zisku požadované sloučeniny (23 g), která byla použita přímo v dalším kroku.

Krok 246f: Sloučenina 6C ze schématu 1c;  $\text{R}^p$  je acetyl, R je  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

[0279] Tlaková nádoba obsahující sloučenina z kroku 246e (23 g, 24 mmol) v acetonitrilu (250 ml) byla ochlazena na teplotu  $-78^\circ\text{C}$ . Stejný objem kapalného amoniaku (250 ml) byl nakondenzován do reakční baňky, která byla posléze uzavřena a nechala se za míchání ohřát na laboratorní teplotu. Po 20 hodinách byla reakční směs znovu ochlazena na teplotu  $-78^\circ\text{C}$ , tlaková baňka byla otevřena a reakční směs se nechala ohřát na laboratorní teplotu. Po odpaření veškerého kapalného amoniaku byl za vakua odstraněn acetonitril a zbytek byl sušen na konstantní hmotnost. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (21 g).

Krok 246g: Sloučenina 6D ze schématu 1c;  $\text{R}^p$  je acetyl, R je  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

[0280] Do suspenze sloučeniny z kroku 246f (21 g) ve směsi 1:1 ethanol/voda (200 ml) o teplotě  $0^\circ\text{C}$  byla v průběhu 10 minut přidávána 4M kyselina chlorovodíková (12 ml). Po odstranění chladicí lázně byla reakční směs míchána při laboratorní teplotě po dobu 26 hodin. Směs byla zředěna vodou, ochlazena na teplotu  $0^\circ\text{C}$  a zalkalizována na pH 10 2N hydroxidem sodným. Směs byla potom extrahována ethylacetátem (400 ml) a organické vrstvy byly promyty vodou a solankou. Organické extrakty byly sušeny nad síranem hořečnatým, filtrovány a zahuštěny za vakua. Po sušení na konstantní hmotnost byla získána požadovaná sloučenina (18 g), která byla rekrystalizována ze směsi ethylacetát/hexan za vzniku přečištěné požadované sloučeniny (8,5 g).

Krok 246h: Sloučenina 6E ze schématu 1c;  $\text{R}^p$  je acetyl, R je  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

[0281] Do roztoku N-chlorsukcinimidu (2,3 g, 0,017 mol) v dichlormethanu (100 ml) při teplotě  $-10^\circ\text{C}$  byl přidán methylsírán (1,47 ml, 0,021 mol) během 5 minut. Reakční směs byla míchána po dobu 10 minut při teplotě  $-10^\circ\text{C}$ . Potom byl v průběhu 30 minut přidáván roztok sloučeniny získané v kroku 246g (8,3 g, 0,012 mol) v dichlormethanu (100 ml) a reakční směs byla míchána po dobu 25 minut při teplotě  $-10^\circ\text{C}$ . Během 5 minut byl přidán triethylamin (1,6 ml, 0,021 mol) a reakční směs byla míchána po dobu 50 minut při teplotě  $-10^\circ\text{C}$ . Reakce potom byla ukončena

přidáním 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a extrahována dichlor-methanem (300 ml). Organické vrstvy byly promyty 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom solankou, sušeny nad síranem hořečnatým, filtrovány a zahuštěny za vakua. Surový produkt byl přečištěn chromatografií na koloně silikagelu eluované postupně mobilní fází o složení 30% aceton–hexan a potom 50% aceton–hexan. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (7,35 g).

Krok 246i: Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$

[0282] Vzorek (72 mg) sloučeniny z kroku 246h byl rozpuštěn v methanolu (8 ml) a míchán při laboratorní teplotě po dobu 18 hodin. Po zahuštění za vakua a sušení na konstantní hmotnost za vysokého vakua bylo získáno 65 mg čištěné požadované sloučeniny. HR–MS (FAB): vypočteno  $m/e$  pro  $(\text{M} + \text{H})^+$ :  $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_{10} = 637,3700$ ; naměřeno  $m/e = 637,3718$ .

#### Příklad 247

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-chinolyl})$

Krok 247a: Sloučenina 6E ze schématu 1c; R je  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-chinolyl})$

[0283] Do tlakové baňky vybavené míchadlem byl vložen dichlorbis(trifenylfosfin)paladnatý komplex (6,2 mg), odplyněný triethylamin (2,5 ml), odplyněný *N,N*-dimethylformamid (0,5 ml), potom 3–bromchinolin (93  $\mu\text{l}$ ) a vzorek sloučeniny z kroku 246h (300 mg) a nakonec jodid měďnatý (0,84 mg). Reakční směs byla uzavřena pod atmosférou dusíku a zahřívána při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla reakční směs zředěna směsí 1:1 ether/ethylacetát a pomyta třikrát vodou a solankou. Organické extrakty byly sušeny nad síranem hořečnatým, filtrovány a zahuštěny za vakua. Po sušení za vysokého vakua bylo získáno 374 mg surové sloučeniny. Surový produkt byl přečištěn chromatografií na koloně silikagelu eluované mobilní fází o složení 30% aceton–hexan za zisku požadované sloučeniny (280 mg, 78%). MS (APCI)<sup>+</sup>  $m/e$  806 ( $\text{M} + \text{H})^+$ .

Krok 247b: Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-(3\text{-chinolyl})$

[0284] Sloučenina podle kroku 247a (270 mg) byla rozpuštěna v methanolu a míchána při laboratorní teplotě po dobu 18 hodin. Po zahuštění za vakua a sušení na konstantní hmotnost za vysokého vakua bylo získáno 260 mg surového produktu, který byl přečištěn chromatografií na koloně silikagelu eluované mobilní fází o složení 98:1:1 dichlormethan:methanol:hydroxid amonný za vzniku 221 mg požadované sloučeniny. HR–MS (FAB): vypočteno  $m/e$  pro  $(\text{M} + \text{H})^+$ :  $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_{10} = 764,4122$ ; naměřeno  $m/e = 764,4121$ .

#### Příklad 248

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6\text{-nitro-3-chinolyl})$

[0285] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3–bromchinolinu byl použit 6–nitro–3–bromchinolin. HR–MS (FAB): vypočteno  $m/e$  pro  $(\text{M} + \text{H})^+$ :  $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_{12} = 809,3973$ ; naměřeno  $m/e = 809,3966$ .

## Příklad 249

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{fenyl}$

[0286] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit jodbenzen. HR-MS (FAB): vypočteno  $m/e$  pro  $(\text{M} + \text{H})^+$ :  $\text{C}_{39}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_{10} = 713,4013$ ; naměřeno  $m/e = 713,3998$ .

## Příklad 250

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{naftyl}$

[0287] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit 1-jodnaftalen. HR-MS (FAB): vypočteno  $m/e$  pro  $(\text{M} + \text{H})^+$ :  $\text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_{10} = 763,4170$ ; naměřeno  $m/e = 763,4161$ .

## Příklad 251

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2-\text{naftyl})$

[0288] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit 2-bromnaftalen. HR-MS (FAB): vypočteno  $m/e$  pro  $(\text{M} + \text{H})^+$ :  $\text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_{10} = 763,4170$ ; naměřeno  $m/e = 763,4150$ .

## Příklad 252

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6-\text{methoxy}-2-\text{naftyl})$

[0289] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit 6-methoxy-2-bromnaftalen. HR-MS (FAB): vypočteno  $m/e$  pro  $(\text{M} + \text{H})^+$ :  $\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{N}_2\text{O}_{11} = 793,4275$ ; naměřeno  $m/e = 793,4256$ .

## Příklad 253

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6-\text{chlor}-2-\text{naftyl})$

[0290] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit 6-chlor-2-bromchinolin. HR-MS (FAB): vypočteno  $m/e$  pro  $(\text{M} + \text{H})^+$ :  $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Cl} = 798,3732$ ; naměřeno  $m/e = 798,3743$ .

## Příklad 254

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(6-\text{chinolyl})$

[0291] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit 6-bromchinolin. HR-MS (FAB): vypočteno  $m/e$  pro  $(\text{M} + \text{H})^+$ :  $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_{10} = 764,4122$ ; naměřeno  $m/e = 764,4116$ .

## Příklad 255

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(2\text{-methyl-6-chinoly})$

- 5 [0292] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit 6-brom-2-methylchinolin. HR-MS (FAB): vypočteno  $m/e$  pro  $(\text{M} + \text{H})^+$ :  $\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{N}_3\text{O}_{10} = 778,4279$ ; naměřeno  $m/e = 778,4282$ .

10

## Příklad 256

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(5-(N-(2\text{-pyridyl})\text{amino})\text{karbonyl-furanyl})$

- 15 [0293] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit pyrid-2-yl-amid 5-brom-furan-2-karboxylové kyseliny. MS (FAB+):  $(\text{M} + \text{H})^+$   $m/e$  823.

20

## Příklad 257

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-(1\text{-fenylethenyl})$

- 25 [0294] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit  $\alpha$ -bromstyren. MS (ESI)  $m/e$  739  $(\text{M} + \text{H})^+$ .

## Příklad 258

30

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$

Krok 258a: Sloučenina 6E ze schématu 1c; R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$

- 35 [0295] Do roztoku sloučeniny podle příkladu 246, krok h (100 mg) v acetonu (1 ml) pod atmosférou dusíku byla přidána kyselina octová (8,4  $\mu\text{l}$ ) při laboratorní teplotě. Poté byl připraven druhý roztok obsahující *N*-bromsukcinimid (39 mg) a dusičnan stříbrný (2,5 mg) v 1 ml acetonu a míchán při laboratorní teplotě pod atmosférou dusíku po dobu 10 minut a ochlazen na teplotu 0 °C. Potom byl do druhého roztoku najednou přidán první roztok, chladicí lázeň byla odstraněna
- 40 a vzniklá reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě pod atmosférou dusíku po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem, poté byl přidán nasycený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného a směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Organická fáze byla oddělena, promyta solankou a sušena ( $\text{MgSO}_4$ ). Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 40% aceton/he-
- 45 xan za zisku požadované sloučeniny (50 mg, 46%).

Krok 258b: Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Br}$

- 50 [0296] Vzorek (35 mg) sloučeniny z kroku 258a byl rozpuštěn v methanolu (2 ml) a míchán při laboratorní teplotě po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 5:94:1 methanol:dichlor-methan:1%  $\text{NH}_4\text{OH}$  za zisku požadované sloučeniny (32 mg, 26%). MS (ESI)  $m/e$  715  $(\text{M} + \text{H})^+$ .

## Příklad 259

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-(2,2\text{-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl})$

Krok 259a: Sloučenina 6D ze schématu 1c: R je  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ , R<sup>p</sup> je acetyl

[0297] Do vzorku sloučeniny z příkladu 176, krok d (5,0 g, 7,32 mmol, sloučenina 6D ze schématu 1c, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , R<sup>p</sup> je acetyl) a *N*-oxidu *N*-methylmorfolinu (1,7 g, 14,5 mmol) v THF (25 ml) při laboratorní teplotě byl přidán OsO<sub>4</sub> (4% v H<sub>2</sub>O, 0,090 ml, 0,0147 mmol) a směs byla míchána po dobu 24 hodin. Reakce byla ukončena přidáním bisulfitu sodného (1,5 g) a vody (10 ml) a rozpouštědla byla odstraněna za vakua. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu a promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a solankou a sušen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Rozpouštědlo bylo odstraněno za zisku požadované sloučeniny (3,17 g).

Krok 259b: Sloučenina 6D ze schématu 1c: R je  $-\text{CH}_2-(2,2\text{-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl})$ , R<sup>p</sup> je acetyl, R<sup>d</sup> je H

[0298] Do vzorku sloučeniny z kroku 259a (500 mg, 0,70 mmol) a 2,2-dimethoxypropanu (0,26 ml, 2,1 mmol) v toluenu (7 ml) byla přidána kyselina *p*-toluensulfonová (160 mg, 0,84 mmol) a směs byla míchána při teplotě 55 °C po dobu 3 dnů. Směs byla zředěna ethylacetátem a tento roztok byl promyt 10% uhličitánem sodným, vodou a solankou. Organická fáze byla sušena (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku surové sloučeniny, která byla přečištěna chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 2:97:1 methanol:chloroform:hydroxid amonný. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (363 mg).

Krok 259c: Sloučenina 6E ze schématu 1c: R je  $-\text{CH}_2-(2,2\text{-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl})$ , R<sup>p</sup> je acetyl, R<sup>d</sup> je H

[0299] Vzorek sloučeniny z kroku 259b (356 mg, 0,47 mmol) byl oxidován *N*-chlorsukcinimidem a dimethylsulfidem podle postupu z příkladu 1, krok f, za zisku požadované sloučeniny (371 mg).

Krok 259d: Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-(2,2\text{-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl})$

[0300] Vzorek sloučeniny z kroku 259c (100 mg, 0,13 mmol) byl míchán v methanolu (4 ml) přes noc při laboratorní teplotě. Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 0,9:98:1 methanol:chloroform:hydroxid amonný. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (87 mg). MS *m/e* 713 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 260

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$

[0301] Vzorek sloučeniny z příkladu 259 (100 mg, 0,13 mmol) byl míchán při refluxu s kyselinou *p*-toluensulfonovou (35 mg, 0,18 mmol) v 4:1 THF/voda (2,5 ml) po dobu 3 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem a tento roztok byl promyt 10% uhličitánem sodným, vodou a solankou. Organická fáze byla sušena (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku surové sloučeniny, která byla přečištěna chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 2:97:1 methanol:chloroform:hydroxid amonný. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (61 mg). MS *m/e* 689 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 261

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ -fenyl

- 5 [0302] Do vzorku sloučeniny z příkladu 220 (550 mg, 0,87 mmol) v suchém THF (16 ml) při teplotě 0 °C pod atmosférou dusíku byl po kapkách přidáván roztok fenylmagnesiumbromid (3,0 M, 2,0 ml, 6,0 mmol) v etheru. Směs byla míchána po dobu přibližně 1 hodiny a reakce byla  
10 ukončena přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného. Směs byla extrahována ethylacetátem a tento roztok byl promyt 10% uhličitánem sodným, vodou a solankou a sušen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 10:90:0,5 methanol:chloroform:hydroxid amonný. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (235 mg) ve formě dvou izomerů. Izomer A: MS  $m/e$  719 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>. Izomer B: MS  $m/e$  719 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

15

## Příklad 262

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je  $\text{N}(\text{NH}_2)$ , R je  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

20

- [0303] Do vzorku sloučeniny z příkladu 102, krok b (793 mg, 1,00 mmol) ve směsi 9:1 acetonitril:voda (10 ml) byl přidán hydrazin (85% vodný roztok, 0,50 ml, 10,0 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě pod atmosférou dusíku po dobu 4 dnů. Směs byla zředěna ethylacetátem a organická fáze byla promyta vodou a solankou a sušena ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Rozpouštědlo bylo  
25 odstraněno a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 5:95:0,5 methanol:dichlormethan:hydroxid amonný. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (91 mg). MS  $m/e$  654 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

30

## Příklad 263

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je  $\text{N}(\text{NH}_2)$ , R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(3\text{-chinolyl})$

- [0304] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že  
35 místo sloučeniny podle příkladu 177 byla použita sloučenina podle příkladu 262. MS  $m/e$  781 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>. HR-MS (FAB): vypočteno  $m/e$  pro ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>:  $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{10} = 781,4176$ ; naměřeno  $m/e = 781,4188$ .

40

## Příklad 264

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je  $\text{N}(\text{NH}_2)$ , R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(3\text{-chinolyl})$

- [0305] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 3, s tou výjimkou, že  
45 místo sloučeniny podle příkladu 3 byla použita sloučenina podle příkladu 262. MS  $m/e$  768 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>. HR-MS (FAB): vypočteno  $m/e$  pro ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>:  $\text{C}_{42}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{10} = 768,4435$ ; naměřeno  $m/e = 768,4437$ .

50

## Příklad 265

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je  $\text{NH}_2$ , R je  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$ -naftyl

- [0306] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že  
55 místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 1-bromnaftalen. MS  $m/e$  764 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>.

## Příklad 266

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-(2-furanyl)-6-chinolyl)

- 5 [0307] Směs vzorku 2'-acetylovaného derivátu sloučeniny podle příkladu 219 (acetylovaného postupem podle příkladu 177, krok a) (177 mg, 0,200 mmol), 2-(tributylstannyl)furanu (78 µl, 0,200 mmol) a Pd(trifenylfosfin)<sub>4</sub> (23 mg, 0,020 mmol) v suchém toluenu byl zahříván v uzavřené zkumavce při teplotě v rozmezí 60 až 90 °C po dobu 20 hodin. Směs byla potom naředěna ethylacetátem a tento roztok byl promyt 5% hydrogenuhlíčitánem sodným a solankou a sušena
- 10 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci na silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 1:1 aceton:hexan za zisku požadované sloučeniny, která byla posléze míchána po dobu 48 hodin s methanolem a rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 95:5:0,5
- 15 dichlormethan:methanol:dimethylamin. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (102 mg). MS *m/e* 832 (M + H)<sup>+</sup>. HR-MS (FAB): vypočteno *m/e* pro (M + H)<sup>+</sup>: C<sub>46</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub> = 832,4384; naměřeno *m/e* = 832,4384.

## 20 Příklad 267

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(8-chlor-3-chinolyl)

- 25 [0308] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 8-chlor-3-bromchinolin. MS *m/e* 800 (M + H)<sup>+</sup>. HR-MS (FAB): vypočteno *m/e* pro (M + H)<sup>+</sup>: C<sub>42</sub>H<sub>58</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> = 800,3889; naměřeno *m/e* = 800,3890.

## 30 Příklad 268

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-chlor-2-trifluormethyl-6-chinolyl)

- 35 [0309] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 6-brom-4-chlor-2-trifluormethylchinolin. MS *m/e* 868 (M + H)<sup>+</sup>.

## 40 Příklad 269

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(2-fluorfenyl)

- 45 [0310] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 2-bromfluoren. MS *m/e* 803 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 270

50 Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(9-fluorenon-2-yl)

- [0311] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 2-jod-9-fluorenon. MS *m/e* 8173 (M + H)<sup>+</sup>. C<sub>46</sub>H<sub>60</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>: C 67,63, H 7,40, N 3,43. Naměřeno: C 68,11, H 8,08, N 3,21.

55

## Příklad 271

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-benzoyl-2-naftyl)

[0312] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 6-benzoyl-2-(trifluormethylsulfonyloxy)-naftalen (připravený z 6-benzoyl-2-naftolu reakcí s anhydridem kyseliny trifluormethylsulfonové). MS *m/e* 869 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 272

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(7-methoxy-2-naftyl)

[0313] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 7-methoxy-2-(trifluormethylsulfonyloxy)-naftalen (připravený z 7-methoxy-2-naftolu reakcí s anhydridem kyseliny trifluormethylsulfonové). MS *m/e* 795 (M + H)<sup>+</sup>. C<sub>44</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>·0,5 H<sub>2</sub>O: C 65,73, H 7,90, N 3,48. Naměřeno: C 65,62, H 8,06, N 3,49.

## Příklad 273

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-fenyl-6-chinolyl)

[0314] Směs vzorku 2'-acetylovaného derivátu sloučeniny podle příkladu 219 (acetylovaného postupem podle příkladu 177, krok a) (177 mg, 0,200 mmol), Pd(trifenyfosfin)<sub>4</sub> (11,5 mg, 0,010 mmol), CuBr (1,43 mg) a (tributylstannyl)benzenu (78,3 μl) v dioxanu (2 ml) byl zahříván v uzavřené zkumavce při 100 °C po dobu 15 hodin. Směs potom byla naředěna ethylacetátem a tento roztok byl promyt 5% roztokem uhličitanu sodného a solankou a sušen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Rozpouštědlo bylo odstraněno a zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu za vzniku acetylované požadované sloučeniny, která byla následně míchána po dobu 48 hodin s methanolem a rozpouštědlo bylo odstraněno. Zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu. Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (54,2 mg). MS *m/e* 842 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 274

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-(2-pyridyl)-6-chinolyl)

[0315] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 273, s tou výjimkou, že místo 2-(tributylstannyl)furanu z příkladu 273 byl použit 2-(tributylstannyl)pyridin. MS *m/e* 841 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 275

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-(2-thiofenyl)-6-chinolyl)

[0316] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 273, s tou výjimkou, že místo 2-(tributylstannyl)furanu z příkladu 273 byl použit 2-(tributylstannyl)thiofen. MS *m/e* 848 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 276

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-methylnaftyl)

- 5 [0317] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 1-brom-4-methylnaftalen. MS *m/e* 779 (M + H)<sup>+</sup>. HR-MS (FAB): vypočteno *m/e* pro (M + H)<sup>+</sup>: C<sub>44</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> = 779,4483; naměřeno *m/e* = 779,4495.

10

## Příklad 277

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-β-D-galaktopyranosyl-2-naftyl)

15

- [0318] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 6-brom-2-naftyl-β-D-galaktopyranosid (získaný od Sigma Aldrich). MS *m/e* 943 (M + H)<sup>+</sup>.

20

## Příklad 278

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(7-chinoly)

25

- [0319] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 7-(trifluormethylsulfonyl)chinolin. MS *m/e* 766 (M + H)<sup>+</sup>.

30

## Příklad 279

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-fluornaftyl)

35

- [0320] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 1-brom-4-fluornaftalen. MS *m/e* 783 (M + H)<sup>+</sup>. HR-MS (FAB): vypočteno *m/e* pro (M + H)<sup>+</sup>: C<sub>43</sub>H<sub>59</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> = 783,4223.

40

## Příklad 280

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3-bifeny)

45

- [0321] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 3-brombifeny. MS *m/e* 791 (M + H)<sup>+</sup>. HR-MS (FAB): vypočteno *m/e* pro (M + H)<sup>+</sup>: C<sub>45</sub>H<sub>63</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> = 791,4483; naměřeno *m/e* = 791,4492.

50

## Příklad 281

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(5-nitronaftyl)

- 5 [0322] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 1-brom-5-nitronaftalen.

10

## Příklad 282

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(4-pyrrolylfenyl)

- 15 [0323] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 1-(4-jodfenyl)-pyrrol. MS *m/e* 780 (M + H)<sup>+</sup>. HR-MS (FAB): vypočteno *m/e* pro (M + H)<sup>+</sup>: C<sub>43</sub>H<sub>61</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub> = 780,4430; naměřeno *m/e* = 780,4424.

20

## Příklad 283

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-methoxy-2-naftyl)

25

- [0324] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 2-brom-6-methoxynaftalen. MS *m/e* 795 (M + H)<sup>+</sup>. HR-MS (FAB): vypočteno *m/e* pro (M + H)<sup>+</sup>: C<sub>44</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub> = 795,4426; naměřeno *m/e* = 795,4426.

30

## Příklad 284

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(3,5-dichlorfenyl)

35

- [0325] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylovaná sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 1,3-dichlor-5-jodbenzen. MS *m/e* 783 (M + H)<sup>+</sup>. HR-MS (FAB): vypočteno *m/e* pro (M + H)<sup>+</sup>: C<sub>39</sub>H<sub>57</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> = 783,3390; naměřeno *m/e* = 783,3392.

40

## Příklad 285

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>-(3-jodfenyl)

45

- [0326] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 1, kroky a-f, s tou výjimkou, že pro přípravu sloučeniny 9 ze schématu 1b, kde R je 3-jodfenylmethyl a R<sup>p</sup> je benzoyl, byl místo allylbromidu z příkladu 1, krok a, použit 3-jodbenzylbromid. Poté byla provedeno zpracování této sloučeniny podle postupu z příkladu 102. MS *m/e* 815 (M + H)<sup>+</sup>.

50

## Příklad 286

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>-(3-(2-furanyl)fenyl)

[0327] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 266, s tou výjimkou, že místo sloučeniny podle příkladu 265 byla použita sloučenina podle příkladu 285. MS *m/e* 689 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 287

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-hydroxy-2-naftyl)

[0328] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 2'-acetylované sloučeniny podle příkladu 177 byla použita 2'-benzoylová sloučenina podle příkladu 102, krok c, a místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 6-brom-2-naftol. MS *m/e* 781 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 288

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-(2-bromethoxy)-2-naftyl)

[0329] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 6-brom-2-(bromethoxy)naftalen. MS *m/e* 887 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 289

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-(6-(2-tetrazolyl)ethoxy)-2-naftyl)

[0330] Do vzorku sloučeniny z příkladu 288 (371 mg, 0,4 mmol) v acetonitrilu (4 ml) byl přidán tetrazol (138 mg, 2 mmol) a triethylamin (0,556 ml, 4 mmol) a směs byla zahřívána při teplotě 60 °C pod atmosférou dusíku přes noc. Těkavé složky byly odstraněny za vakua a zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu. Tento roztok byl promyt 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, sušen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a zahuštěn. Zbytek byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 97:3:0,5 dichlormethan:methanol:hydroxid amonný. Tento produkt byl poté míchán po dobu 2 dnů v methanolu při laboratorní teplotě a přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném 99:1:0,5 dichlormethan:methanol:hydroxid amonný. MS *m/e* 887 (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 290

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH<sub>2</sub>, R je -CH<sub>2</sub>CH=CH-naftyl

[0331] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 178, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu z příkladu 178 byl použit 1-bromnaftalen. MS *m/e* xxx (M + H)<sup>+</sup>.

## Příklad 291

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}-(2\text{-fenylethenyl})$

5

[0332] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 247, s tou výjimkou, že místo 3-bromchinolinu byl použit beta-bromstyren. MS  $m/e$  793 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

10

## Příklad 289

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5-(3\text{-isoxazolyl})-2\text{-thiofenyl})$

Krok 292a: Sloučenina 37 ze schématu 7, kde RBB je OH

15

[0333] Do 11,8 ml (11,8 mmol) boran-THF komplexu (1 molární roztok v tetrahydrofuranu) při teplotě  $-10^\circ\text{C}$  byl přidán 2-methyl-2-buten (2,7 ml, 24 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě  $0^\circ\text{C}$  po dobu 2 hodin a najednou byl přidán odděleně připravený roztok obsahující sloučeninu z příkladu 246, krok h (sloučenina 6E ze schématu 1c; R<sup>p</sup> je acetyl, R je  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ , 2 g, 2,95 mmol) v 10 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs byla míchána při teplotě  $0^\circ\text{C}$  po dobu 1 hodiny, poté se nechala ohřát na laboratorní teplotu. Po 3 hodinách byla reakční směs ochlazená na teplotu  $0^\circ\text{C}$  a poté byl přidán 5% vodný roztok uhličitanu sodného. Směs byla extrahována ethylacetátem a organické vrstvy byly promyty solankou a sušeny nad síran hořečnatý. Zahuštěním a sušením za vakua bylo získáno 3,6 g surové sloučeniny, která byla přečištěna chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází aceton/hexan (1:1). Tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (0,85 g, 40%).

20

25

Krok 292b: Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R<sup>c</sup> je acetyl, R je  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(5-(3\text{-isoxazolyl})-2\text{-thiofenyl})$

30

[0334] Tlaková nádoba vybavená míchadlem byla naplněna 100 mg (0,138 mmol) sloučeniny z kroku 292a, uhličitane draselným (42 mg, 0,3 mmol), 2-brom-5-(isoxazolyl-3-yl)thiofenem (48 mg, 0,21 mmol), octanem palladnatým (0,15 mg, 0,7 mmol), 0,75 ml acetonu a 0,75 ml vody. K odplynění reakční směsi byly provedeny dva cykly zmrazení a roztavení. Potom byla reakční nádoba uzavřena pod atmosféru dusíku a zahřívána při teplotě  $65^\circ\text{C}$  po dobu 2 hodin. Směs byla naředěna ethylacetátem a promyta postupně vodou a solankou. Organické extrakty byly sušeny nad síranem hořečnatým, zahuštěny za vakua a sušeny na konstantní hmotnost za vysokého vakua za vzniku 140 mg surové sloučeniny.

35

Krok 292c: Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(5-(3\text{-isoxazolyl})-2\text{-thiofenyl})$

40

[0335] Sloučenina z kroku 292b (140 mg) byla rozpuštěna v 5 ml methanolu a roztok byl míchán při laboratorní teplotě po dobu 20 hodin, poté byl zahuštěn za vakua a sušen na konstantní hmotnost. Surový produkt byl přečištěn chromatografií na sloupci silikagelu eluovaném mobilní fází o složení 98:1:1 dichlormethan:methanol:hydroxid amonný za vzniku 34 mg požadované sloučeniny. HR-MSS (FAB): vypočteno  $m/e$  pro ( $M + H$ )<sup>+</sup>:  $\text{C}_{40}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_{11}\text{S} = 788,3792$ ; naměřeno  $m/e = 788,3809$ .

45

## Příklad 293

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(1,3\text{-dimethyl-2,4-dioxo-5-pyrimidinyl})$

[0336] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 292, s tou výjimkou, že místo 2-brom-5-(isoxazol-3-yl)thiofenu byl použit 5-brom-1,3-dimethyluracil. HR-MS (FAB): vypočteno  $m/e$  pro  $(M + H)^+$ :  $\text{C}_{39}\text{H}_{61}\text{N}_4\text{O}_{12} = 777,4286$ ; naměřeno  $m/e = 777,4291$ .

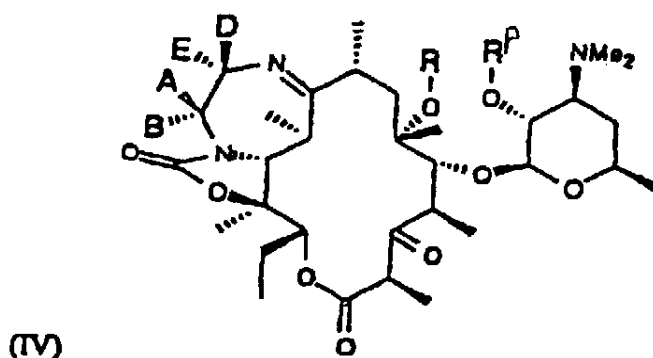
## Příklad 294

Sloučenina vzorce IX: L je CO, T je NH, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(5-(2\text{-pyridyl})\text{aminokarbonyl-2-furanyl})$

[0337] Požadovaná sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 292, s tou výjimkou, že místo 2-brom-5-(isoxazol-3-yl)thiofenu byl použit pyridin-2-yl-amid-5-brom-furan-2-karboxylové kyseliny. MS (ESI) $^+$ :  $(M + H)^+$ : @  $m/e$  825.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. 6-O-substituovaný ketolidový derivát erythromycinu mající vzorec IV



nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl, ve které

$R^P$  je vodík nebo benzoyl skupina;

R je vybráno ze skupiny sestávající z

(1) methylu substituovaného částí vybranou ze skupiny sestávající z

- (a) CN,
- (b) F,
- (c) arylu,
- (d) substituovaného arylu,
- (e) heteroarylu, a
- (f) substituovaného heteroarylu,

(2)  $C_2-C_{10}$ alkylu substituovaného jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z

- 5 (a) hydroxy skupiny,  
 (b)  $-NR^{13}R^{14}$ , kde  $R^{13}$  a  $R^{14}$  jsou vybrány ze skupiny sestávající z
- (i) vodíku,  
 (ii)  $C_1-C_{12}$ alkylu,  
 10 (iii)  $C_1-C_{12}$ alkylu substituovaného arylem,  
 (iv)  $C_1-C_{12}$ alkylu substituovaného substituovaným arylem,  
 (v)  $C_1-C_{12}$ alkylu substituovaného heteroarylem, a  
 (vi)  $C_1-C_{12}$ alkylu substituovaného substituovaným heteroarylem,
- 15 (c)  $=N-O-R^{10}$ , kde  $R^{10}$  je vodík,  $C_1-C_3$ -alkyl, arylem substituovaný  $C_1-C_3$ -alkyl nebo heteroarylem substituovaný  $C_1-C_3$ -alkyl,  
 (d)  $-C\equiv N$ ,  
 (e) arylu,  
 20 (f) substituovaného arylu,  
 (g) heteroarylu, a  
 (h) substituovaného heteroarylu,

(3)  $C_3$ -alkenylu nesubstituovaného nebo substituovaného částí vybranou ze skupiny sestávající z

- 25 (a) arylu,  
 (b) substituovaného arylu,  
 (c) heteroarylu, a  
 30 (d) substituovaného heteroarylu;

a

A, B, D a E, s podmínkou, že alespoň dvě z A, B, D a E jsou vodík, jsou nezávisle vybrány ze skupiny sestávající z:

- 35 (a) vodíku;  
 (b)  $C_1-C_6$ alkylu, případně substituovaného jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny sestávající z:
- 40 (i) arylu; a  
 (ii) substituovaného arylu;
- (c) arylu; a  
 (d) substituovaného arylu;
- 45 nebo

může jakýkoliv pár substituentů sestávající z AB, AD, AE, BD, BE nebo DE spolu s atomem nebo atomy, na které jsou navázány, tvořit 3 až 7 členný kruh;

kde aryl je fenylová, naftylová, tetrahydronaftylová, indanylová nebo indenylová skupina;

kde heteroaryl je cyklický aromatický radikál mající 5 až 10 atomů v kruhu, z kterých alespoň jeden atom kruhu je vybrán z S, O a N;

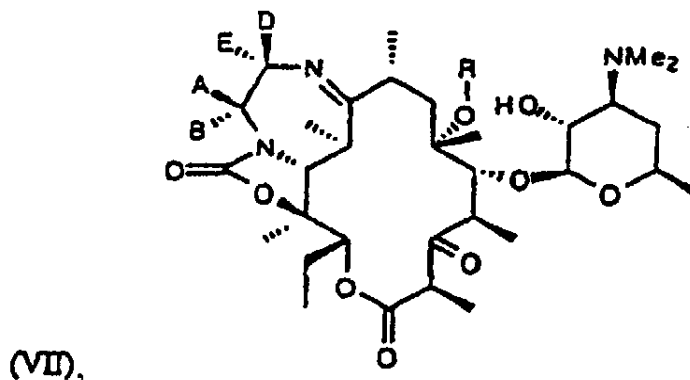
kde substituovaný aryl je arylóvá skupina substituovaná nezávislou náhradou jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku Cl, Br, F, I, OH, CN, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>alkyl skupinou, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>alkoxy skupinou, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>alkoxy skupinou substituovanou arylem, halogenalkyl skupinou, thioalkoxy skupinou, amino skupinou, alkylamino skupinou, dialkylamino skupinou, merkpto skupinou, nitro skupinou, karboxaldehydem, karboxy skupinou, alkoxykarbonylem, karboxamidem, arylem, heteroarylem, nebo heterocykloalkylem, a kde substituované arylóvé skupiny zahrnují tetrafluorfenyl a pentafluorfenyl; a

kde substituovaný heteroaryl je heteroarylóvá skupina substituovaná nezávislou náhradou jednoho, dvou nebo tří atomů vodíku Cl, Br, F, I, OH, CN, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>alkyl skupinou, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>alkoxy skupinou, C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>alkoxy skupinou substituovanou arylem, halogenalkyl skupinou, thioalkoxy skupinou, amino skupinou, alkylamino skupinou, dialkylamino skupinou, merkpto skupinou, nitro skupinou, karboxaldehydem, karboxy skupinou, alkoxykarbonylem, karboxamidem, arylem, heteroarylem, nebo heterocykloalkylem.

2. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.

3. Použití sloučeniny podle nároku 1 pro přípravu léčivého přípravku pro kontrolu bakteriální infekce u savců.

4. Sloučenina podle nároku 1 mající vzorec VII



ve kterém A, B, D, E a R mají význam definovaný v nároku 1.

5. Sloučenina podle nároku 4, která je vybrána ze skupiny sestávající z

Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je allyl;

Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

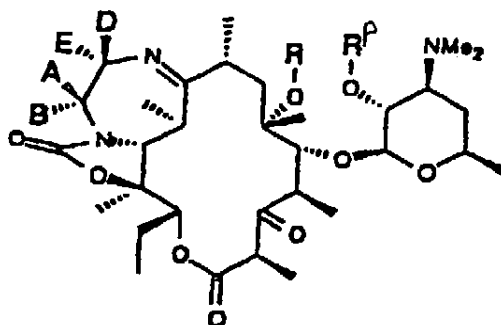
Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je –CH<sub>2</sub>CH=NOH;

Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;

Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je –CH<sub>2</sub>F;

- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CN}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CN}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{-(4-pyridyl)}$ ;
- 5 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{-(4-chinolyl)}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(4-pyridyl)}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(4-chlorfenyl)}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(4-fluorfenyl)}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(4-methoxyfenyl)}$ ;
- 10 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-fenyl}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(4-pyridyl)}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-pyridyl)}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(4-chinolyl)}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(4-chinolyl)}$ ;
- 15 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(5-chinolyl)}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-(5-chinolyl)}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(4-benzoxazolyl)}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(4-benzimidazolyl)}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(8-chinolyl)}$ ;
- 20 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-fenyl}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-(4-pyridyl)}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-(4-chinolyl)}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{-(2-chlorfenyl)}$ ;
- Sloučeninu vzorce VII: A, B a E jsou H, D je benzyl, R je allyl;
- 25 Sloučeninu vzorce VII: A je benzyl, B, D a E jsou H, R je allyl;
- Sloučeninu vzorce VII: A a E jsou fenyl, B a D jsou H, R je allyl;
- Sloučeninu vzorce VII: A je methyl, B, D a E jsou H, R je allyl;
- Sloučeninu vzorce VII: A a D jsou methyl, B a E jsou H, R je allyl;
- Sloučeninu vzorce VII: A a E dohromady jsou  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , B a D jsou H, R je allyl;
- 30 Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je  $-\text{CH}_2\text{CH=CH-(3-chinolyl)}$ ; a
- Sloučeninu vzorce VII: A, B, D a E jsou H, R je 3-(3-chinolyl)propyl.

## 6. Způsob přípravy sloučeniny mající vzorec IV



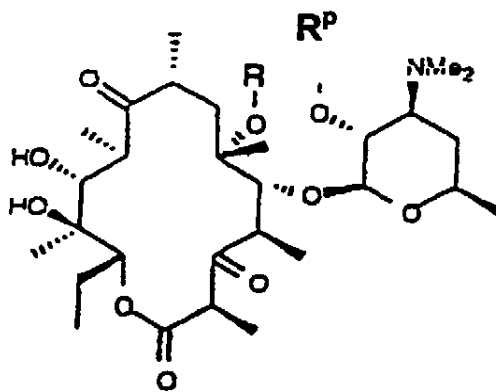
(IV),

5

ve kterém R<sup>P</sup>, R, A, B, D a E mají význam definovaný v nároku 1, vyznačující se tím, že zahrnuje

(a) reakci sloučeniny vzorce II

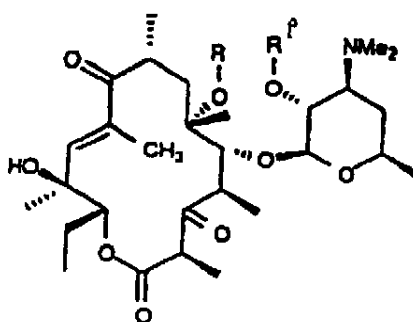
10



(II),

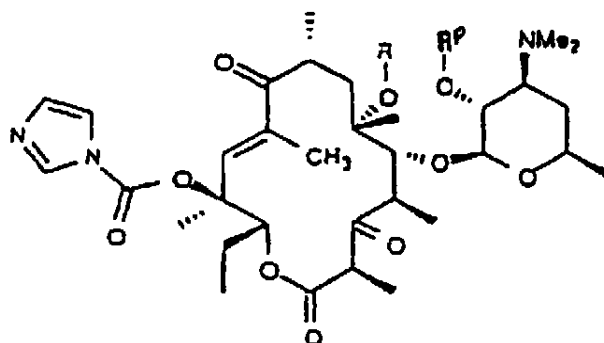
15

ve kterém R má shora definovaný význam a R<sup>P</sup> je skupina chránící hydroxy funkci, s anhydridem methansulfonové kyseliny v pyridinu, poté reakci methansulfonylderivátu s aminem za vzniku sloučeniny mající vzorec

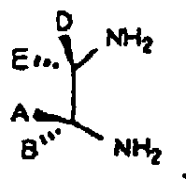


20

(b) reakci sloučeniny z kroku (a) s hydridem alkalického kovu a karbonyldiimidazolem za vzniku sloučeniny mající vzorec

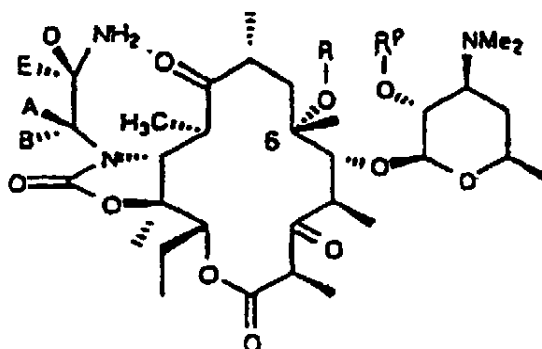


(c) reakci sloučeniny z kroku (b) s diaminem majícím vzorec



5

ve kterém A, B, D a E mají shora definovaný význam, za vzniku sloučeniny mající vzorec



10

a

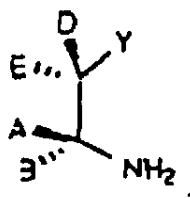
(d) cyklizaci sloučeniny z kroku (c) se zředěnou anorganickou nebo organickou kyselinou, případně odstranění chránicích skupin a izolaci požadované sloučeniny.

15

7. Způsob podle nároku 6, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že kroky (c) a (d) jsou nahrazeny kroky (c) až (f) sestávající z

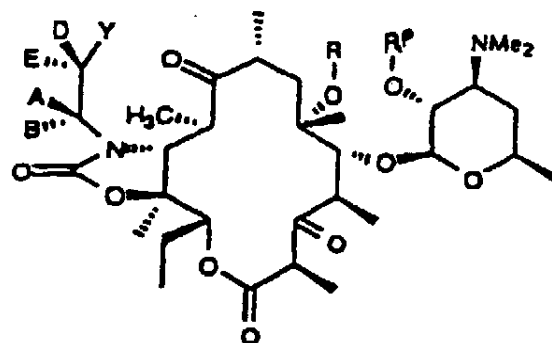
(c) reakce sloučeniny z kroku (b) s aminem majícím vzorec

20



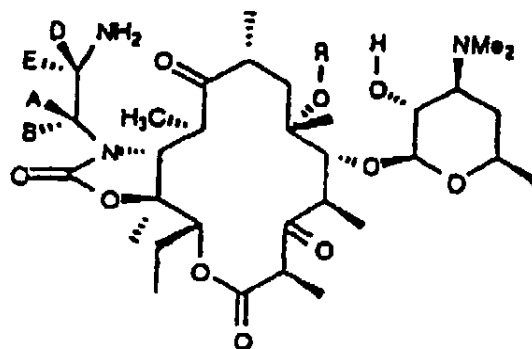
ve kterém A, B, D a E mají význam definovaný v nároku 1 a Y je hydroxy skupina, za vzniku sloučeniny mající vzorec

25



- (d) reakci sloučeniny z kroku (c) s trifenylfosfinem a difenylfosforylazidem a diethylazodi-  
 5 karboxylátem v tetrahydrofuranu za vzniku sloučeniny, ve které Y je  $N_3$ , a odstranění chránicích skupin za vzniku sloučeniny, ve které Y je  $N_3$  a  $R^P$  je H;

- (e) reakci sloučeniny z kroku (d) s redukčním činidlem a hydridem dialkylhlinitým za vzniku  
 sloučeniny mající vzorec



10

a

- (f) cyklizaci sloučeniny z kroku (e) s anorganickou nebo organickou kyselinou a izolaci požá-  
 15 dované sloučeniny.

20

---

 Konec dokumentu
 

---